

Notitie ter advisering: aanleggen Nederlandse voorraden van experimentele Covid-19 geneesmiddelen

Inhoud

1.	Doel notitie.....	1
2.	Inleiding.....	1
3.	Aanleiding voor dit advies.....	2
4.	Scope van het advies.....	2
5.	Productcategorisatie.....	2
6.	Algemene overwegingen t.a.v. nationale voorraadvorming.....	4
	6.1 Overwegingen vóór het aanleggen van voorraden of die de noodzaak hiertoe niet uitsluiten.....	4
	6.2 Overwegingen tegen het aanleggen van (brede) voorraden.....	6
	6.3 Kosten-baten afweging voor het besluit tot voorraadvorming.....	7
7.	Inkadering van het besluit voor voorraadvorming.....	7
	7.1 Voorwaarden voor voorraadvorming.....	7
	7.2 Beperkingen van de voorgestelde inkadering.....	9
8.	Conclusie / advies.....	10
9.	Vervolgstappen.....	10

1. Doel notitie

Deze notitie betreft een generiek advies aan het Actieteam Beschikbaarheid Geneesmiddelen (AtBG) ten aanzien van het aanleggen van voorraden in Nederland van experimentele Covid-19 geneesmiddelen.

Op basis van deze notitie neemt het AtBG een besluit over voorraadvorming van dergelijke producten.

2. Inleiding

Er zijn momenteel geen geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van (de gevolgen van) besmetting met het SARS-CoV-2 virus. Wel zijn de ontwikkelingen met betrekking tot mogelijke medicamenteuze behandelingen van Covid-19 erg in beweging. Robuust klinisch bewijs voor één of meerdere experimentele middelen ontbreekt op dit moment echter nog.

Leidend voor het Nederlandse klinische beleid rond Covid-19 is het nationale advies zoals opgesteld door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB).¹ Het SWAB-advies beschrijft off-label behandelopties, inclusief doseringsaanbevelingen, waar de beschikbare klinische data dit voldoende onderbouwen. Dit advies geeft daarnaast informatie over geneesmiddelen of actieve stoffen die relevant lijken voor de off-label behandeling van Covid-19 maar, op dit moment, niet

¹ De redactie van het SWAB-advies bestaat uit experts op het gebied van infectieziekten uit de kliniek en het RIVM. Zij stellen het behandeladvies op en reviseren deze in samenspraak met CIB, NVZA, NVMM, NVII, NVIC, NVK en NVAL. Het advies is gepubliceerd op: <https://swab.nl/nl/covid-19>

voor dit gebruik worden aanbevolen. Het SWAB-advies wordt continu geüpdatet op basis van nieuwe klinische data.

3. Aanleiding voor dit advies

Zowel VWS/GMT als het RIVM hebben de vraag gekregen van farmaceutische industrie of de overheid geïnteresseerd is in het aanleggen van een voorraad van een medisch product dat momenteel klinisch getest wordt als behandeloptie tegen Covid-19. Meer specifiek betreft het hier remdesivir van Gilead en tocilizumab (RoActemra) van Roche. Indien uit klinische studie(s) blijkt dat de betreffende experimentele middelen effectiviteit en veiligheid vertonen bij Covid-19 patiënten, wordt verwacht dat er wereldwijd een run ontstaat op deze producten. Zelfs matig effectieve medicamenteuze therapieën zouden mondiaal tot een immense vraag kunnen leiden, omdat ook deze het risico van SARS-CoV-2 voor de volksgezondheid verminderen en daarmee de druk op de gezondheidszorg in zijn geheel mitigeren. Het mogelijke gevolg van zo'n mondiale run is dat Nederland als kleine natie achter het net vist.

Om te voorkomen dat afwegingen op een case-by-case basis gemaakt moeten worden, wordt hieronder een afwegingskader voorgesteld waarlangs besluitvorming rond nationale voorraden kan plaatsvinden.

4. Scope van het advies

Dit betreft een advies aan het AtBG over het aanleggen van voorraden in Nederland van experimentele Covid-19 geneesmiddelen om te anticiperen op een mogelijke wereldwijde run. Dit advies beperkt zich niet tot de eerder genoemde middelen remdesivir en tocilizumab. Het betreft een generiek advies dat van toepassing is op alle huidige en toekomstige experimentele Covid-19 geneesmiddelen. Met 'experimentele geneesmiddelen' worden medicamenteuze producten bedoeld die klinisch getest worden voor de behandeling van (de gevolgen van) besmetting met het SARS-CoV-2 virus, maar die (nog) niet goedgekeurd zijn voor deze toepassing.

Dit advies omvat niet andere, reeds geregistreerde geneesmiddelen die gebruikt worden in de behandeling van Covid-19 patiënten, zoals sedativa, spierrelaxantia en pijnmedicatie. Niet-Covid-gerelateerde middelen die qua beschikbaarheid kwetsbaar zijn door de voortdurende Coronacrisis vallen ook buiten de reikwijdte van deze notitie.

5. Productcategorisatie

Wereldwijd lopen momenteel rond de 350 klinische studies voor meer dan 50 mogelijke medicamenteuze behandelingen van Covid-19 (zie ook sectie 6.2). Om ondanks zo'n groot aantal middelen tot een ingekaderd generiek advies te komen, bleek productcategorisatie zinvol. Omdat het SWAB-advies als leidend wordt gezien voor het klinische beleid voor Covid-19, lijkt het billijk langs die lijn experimentele geneesmiddelen in te delen. Daarnaast is een positief of negatief advies vanuit de CHMP (EMA) bepalend voor goedkeuring en gebruik in de EU en derhalve ook relevant voor onderverdeling. Dit leidt tot de volgende categorieën:

1. Experimentele producten die niet opgenomen zijn in het SWAB-advies en niet geregistreerd zijn voor toepassing binnen een andere indicatie.
2. Experimentele producten die niet opgenomen zijn in het SWAB-advies en wel geregistreerd zijn voor toepassing binnen een andere indicatie.
3. Experimentele producten die wel opgenomen zijn in het SWAB-advies en niet geregistreerd zijn voor toepassing binnen een andere indicatie.
4. Experimentele producten die wel opgenomen zijn in het SWAB-advies en wel geregistreerd zijn voor toepassing binnen een andere indicatie.
5. Experimentele producten waarvoor de EMA een positief advies heeft afgegeven.
6. Experimentele producten waarvoor de EMA een negatief advies heeft afgegeven.

Hierbij wordt opgemerkt dat het SWAB-advies geen statisch document is. Het SWAB-advies van vandaag kan verschillen van dat van morgen, indien nieuwe klinische data beschikbaar komen die een wijziging rechtvaardigen. Daarmee kunnen ook één of meerdere producten van categorie wisselen. Verder kunnen de producten uit categorie 1 t/m 4 ook vallen onder categorie 5 of 6, waarbij het overigens onwaarschijnlijk lijkt dat een positief SWAB-advies (categorie 3 en 4) samengaat met een negatieve EMA aanbeveling (categorie 6).

In principe is voor de behandeling van Covid-19 patiënten voorraadvorming van producten uit categorie 1 t/m 5 potentieel van waarde. Echter, per productgroep kunnen de overwegingen onderliggend aan het advies (in zwaarte) verschillen, waarmee een gediversifieerd advies op zijn plaats kan zijn.

In dit kader is het relevant op te merken dat voor een belangstellingsregistratie voor een gezamenlijke EU aanbestedingsprocedure voor een vijftal experimentele Covid-geneesmiddelen VWS/GMT als één van de beslissende factoren heeft gebruikt of het product is opgenomen in het SWAB-advies (zie ook sectie 6.1).

Ter informatie:

- Op dit moment (6 mei 2020) vermeldt het SWAB-advies voor patiënten met een mild verloop van Covid-19 geen specifieke medicamenteuze behandelingen. Voor matig ernstig en zeer ernstig zieke patiënten is het huidige advies 'geen specifieke behandeling buiten studieverband'. Tot eind april stonden voor deze laatste patiëntengroepen (hydroxy)chloroquine en remdesivir opgenomen in het SWAB-advies, tezamen met doseringsaanbevelingen. (Hydroxy)chloroquine is uit het behandeladvies gehaald, omdat uit klinische data zoverre geen effectiviteit is gebleken, terwijl het product wel ernstige bijwerkingen kan veroorzaken. Remdesivir staat op dit moment niet in het SWAB-advies, omdat er nog geen robuuste klinische data over effectiviteit en veiligheid bekend zijn. Derhalve werd besloten dat eerdere opname buiten de inkadering van toepassing in een klinische setting voorbarig was. Wel meldt het National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) uit de VS voor remdesivir een significant verschil in opnamenduur t.o.v. placebo in een door hen opgezette klinische studie in gehospitaliseerde Covid-19 patiënten van 18-99 jaar.² Echter, het is op dit moment onbekend voor welke patiëntengroep dit precies geldt (leeftijd, ernst van de ziekte, beademde of niet-beademde patiënten). Daarom kan op dit moment geen advies worden geformuleerd t.a.v. het gebruik van remdesivir in Covid-19. Indien (in de nabije toekomst) data beschikbaar komen die (een zekere mate van) effectiviteit in specifieke patiëntengroepen aantonen, zal remdesivir waarschijnlijk weer worden opgenomen in het SWAB-advies. Het verwijderen van remdesivir uit het SWAB-advies was derhalve vooral een formalistisch besluit.
- Op dit moment (6 mei 2020) heeft de EMA (CHMP) voor nog geen enkel experimenteel Covid-19 geneesmiddel een **benefit-risk aanbeveling** uitgebracht, positief noch negatief. Wel heeft de EMA op hun website benadrukt dat (hydroxyl)chloroquine enkel voor de goedgekeurde indicatie of als onderdeel van een klinische studie of nationaal goedgekeurde protocollen moet worden gebruikt, dat patiënten goed gemonitord moeten worden en dat bestaande hartproblemen in overweging genomen moeten worden bij het inzetten van de behandeling. Dit gezien de ernstige bijwerkingen die (hydroxy)chloroquine kan hebben, vooral bij hoge doseringen of wanneer gecombineerd met andere medicatie.³ Daarnaast is de EMA een 'rolling review' gestart voor remdesivir⁴, waarbij de CHMP lopende de ontwikkeling van een product al een beoordeling uitvoert op vrijkomende onderzoeksresultaten.⁵ Een 'rolling review' is een regulatoire tool die de EMA kan inzetten bij een 'public health emergency' zoals een pandemie om de beoordeling van een experimenteel middel te versnellen. De eerste CHMP beoordeling als onderdeel van deze rolling review wordt volgende week verwacht. Het is nog niet bekend wanneer de rolling review leidt tot een positief of negatief CHMP advies t.a.v. het afgeven van een handelsvergunning.

² <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

³ EMA nieuwsberichten van 1 en 23 april: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes> en <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-remdesivir-covid-19>

⁵ Onder normale omstandigheden vindt beoordeling plaats aan de hand van een volledig registratiedossier ingediend bij de EMA. Een rolling review daarentegen volgt meerdere cycli van beoordeling op geleide van het vrijkomen van nieuwe data. Elke cyclus duurt rond de twee weken. Zodra het datapakket volledig is, dient de sponsor een formele aanvraag in voor een handelsvergunning, welke de EMA vervolgens versneld verwerkt. Dit leidt tot een aanzienlijk snellere CHMP aanbeveling t.a.v. de benefit-risk van een medicijn.

6. Algemene overwegingen t.a.v. nationale voorraadvorming

Hieronder worden de algemene overwegingen uiteengezet die pleiten vóór of juist tegen het aanleggen van nationale voorraden. Deze worden vervolgens gewogen om in het daarop volgende hoofdstuk tot een ingekaderd generiek advies te komen.

6.1 Overwegingen vóór het aanleggen van voorraden of die de noodzaak hiertoe niet uitsluiten

Garanderen van beschikbaarheid voor de Nederlandse patiënt

Zoals aangegeven zal Nederland als kleine natie bij een internationale run op een experimenteel medisch product zeer waarschijnlijk door grote(re) landen onder de voet worden gelopen. Het is immers niet aannemelijk dat de beschikbaarheid hiervan (direct) toereikend is voor mondiale voorziening. Daarnaast zullen grote kapitaalkrachtige landen mogelijk niet enkel het eindproduct opkopen, maar ook de grondstoffen. Eventuele magistrale bereiding zal daardoor niet mogelijk zijn. Het proactief aanleggen van voorraden kan in een dergelijke situatie voorkomen dat een bewezen (matig) effectief geneesmiddel niet of pas na langere tijd beschikbaar komt voor de Nederlandse Covid-19 patiënt.

Daarnaast zijn sommige experimentele Covid-19 producten reeds geregistreerd voor toepassing in andere indicaties, zoals bepaalde bloeddrukverlagers (angiotensine-II-receptorantagonisten als valsartan) en bepaalde reumamedicatie (bijv. tocilizumab). Een wereldwijde behoefte aan en toepassing van dergelijke producten bij Covid-19 kan leiden tot problemen in de beschikbaarheid van (essentiële) medicamenteuze therapieën voor andere patiëntgroepen. Dit zal nog meer gelden voor producten die momenteel slechts beperkt worden voorgeschreven (beperkte productiecapaciteit) en/of waarvoor geen of slechts zeer beperkt alternatieven beschikbaar zijn in de reeds geregistreerde indicatie(s) (zgn. essentiële middelen). Dat een dergelijke verdringing voor kortere of langere tijd op zal treden, is zeer aannemelijk. VWS/GMT heeft hier reeds vanuit het veld signalen over ontvangen.⁶ Het aanleggen van een nationale voorraad kan derhalve ook worden overwogen uit het oogpunt van continuering van bestaande behandelingen in andere indicaties dan Covid-19.

In dit kader wordt opgemerkt dat bij het RIVM reeds een voorraad van 10.000 verpakkingen chloroquine is aangelegd. Dit middel wordt momenteel wereldwijd toegepast als experimentele Covid-19 therapie, ook al ontbreken robuuste klinische data nog altijd. Daarnaast is het in Nederland geregistreerd ter voorkoming en behandeling van malaria en voor de behandeling van lupus erythematodes, leveramoebiasis en bepaalde vormen van gewrichtsreuma.

Belangstellingsregistratie gezamenlijke EU aanbesteding

De Europese Commissie (CIE) heeft de lidstaten eind maart gevraagd hun belangstelling kenbaar te maken voor een gezamenlijke EU aanbestedingsprocedure voor een vijftal experimentele Covid-19 geneesmiddelen, te weten: remdesivir, (hydroxy)chloroquine, lopinavir/ritonavir (Kaletra), interferon beta en tocilizumab (RoActemra). Op remdesivir na, zijn alle producten reeds geregistreerd voor gebruik in andere indicaties dan Covid-19.⁷ In overleg met het RIVM en de IJG

⁶ De Patiëntenfederatie Nederland heeft tijdens het Coronaberaad meerdere malen hun zorgen geuit voor beschikbaarheid van geneesmiddelen voor reumapatiënten. Verder, voor tocilizumab (RoActemra) lopen momenteel meerdere klinische studies binnen en buiten Nederland voor de behandeling van Covid-19-gerelateerde longontsteking. De vergunninghouder Roche heeft aangegeven momenteel voldoende voorraad van dit product te hebben met betrekking tot toepassing in de gebruikelijke klinische praktijk (o.a. reumatoïde artritis). Roche zegt dat het echter onzeker is of zij snel kunnen reageren op een sterke toename van de vraag (ref. Brief van Roche aan hoofd ziekenhuisapotheken van 20 maart 2020: 'Betreft: informatie over (beschikbaarheid) van tocilizumab (Roactemra)'). In de huidige setting kent dit product een klein aantal gebruikers.

⁷ Lopinavir/ritonavir is goedgekeurd als anti-HIV-middel. Interferon beta wordt gebruikt voor de behandeling van multiple sclerose. Tocilizumab is geïndiceerd voor de behandeling van reumatoïde (poly)artritis, juveniele idiopathische artritis en ernstig of levensbedreigend cytokine-release syndroom veroorzaakt door CAR-T. Hydroxychloroquine wordt gebruikt voor de behandeling van systemische en discoïde lupus erythematodes, reumatoïde artritis, jeugdreuma en fotodermatosen (het is nog wel goedgekeurd voor maar heeft geen plaats meer in de behandeling van malaria). Chloroquine is geregistreerd ter voorkoming en behandeling van malaria en voor de behandeling van lupus erythematodes, leveramoebiasis en bepaalde vormen van gewrichtsreuma.

is besloten alleen belangstelling te tonen voor inschrijving op remdesivir. Ten grondslag aan dit besluit lag (1) of het product op dat moment was opgenomen in het SWAB-advies én (2) of de huidige voorraden in Nederland voldoende zouden zijn om patiënten de komende maanden te kunnen (blijven) behandelen. Zoals eerder aangegeven stonden tot eind april (hydroxy)chloroquine en remdesivir opgenomen in het SWAB-advies. Voor (hydroxy)chloroquine werden de huidige voorraden toereikend geacht, maar niet voor remdesivir. Een derde factor die meewoog in de besluitvorming was het ingeschatte politieke risico van het niet meedoen aan deze aanbesteding. Hierover meer onder 'politieke overwegingen' in deze zelfde sectie.

Een naar CiE gecommuniceerde belangstelling voor het meedoen aan een gezamenlijke EU aanbesteding is echter onvoldoende om voorraadvorming niet te overwegen. Het is namelijk onduidelijk wanneer CiE de aanbestedingsprocedure zal (kunnen) starten en hoe lang het vervolgens duurt voordat betreffende producten beschikbaar komen voor de lidstaten. Lopende CiE aanbestedingen voor persoonlijke beschermingsmiddelen en beademingsapparatuur hebben zoverre niet tot resultaten geleid (nog geen bestellingen van en levering aan lidstaten⁸), en de periode waarna dergelijke producten beschikbaar zouden komen is aanzienlijk (levertijd beademingsapparatuur: 10 tot 52 weken⁹). Verder leren ervaringen bij het RIVM uit het verleden dat sneller zelf kan worden ingekocht.

Daarnaast heeft voorraadvorming hetzelfde doel als het meedoen aan een Europese aanbesteding, te weten beschikbaarheid te garanderen van experimentele Covid-19 geneesmiddelen voor de Nederlandse patiënt.

Compassionate use

Op basis van Europese wetgeving kan het CBG een fabrikant toestemming verlenen voor het beschikbaar stellen van een (nog) niet geregistreerd geneesmiddel in schrijnende gevallen via het compassionate use programma.¹⁰ Het gaat dan om een specifieke situatie, waarin de beschikbaarheid van dat middel voor meerdere patiënten (cohort) door het CBG noodzakelijk wordt gevonden nog voordat een handelsvergunning wordt toegekend, omdat er geen bevredigende alternatieve behandeling beschikbaar is. In april van dit jaar heeft het CBG compassionate use goedgekeurd voor remdesivir voor gebruik in Covid-19 patiënten vanaf 12 jaar die meer dan 40 kg wegen en beademend moeten worden.¹¹

Echter, noch de wettelijke mogelijkheid om een compassionate use programma in te zetten, noch het reeds actief zijn van een dergelijk programma, sluit het belang van voorraadvorming uit. Voorraadvorming kan zelfs in dienst staan van bestaande of toekomstige compassionate use programma's. Zo'n programma heeft immers enkel zin, indien het betreffende product ook daadwerkelijk (direct) beschikbaar is voor de Nederlandse patiënt. Zo heeft Gilead in maart van dit jaar hun compassionate use programma voor remdesivir tijdelijk stopgezet, vanwege het niet kunnen voldoen aan de exponentieel gestegen vraag uit Europa en de VS in relatie tot Covid-19.

Politieke overwegingen

Aan het besluit om positief te reageren op de gezamenlijke EU aankoop lag ook een politieke risicoafweging ten grondslag. Indien klinische studies een zekere mate van effectiviteit laten zien voor één of meerdere producten opgenomen in de aanbestedingsprocedure, zal de mondiale vraag hiernaar explosief toenemen. Lidstaten die zich niet op de EU aanbesteding hebben ingeschreven, missen dan hoogstwaarschijnlijk de boot. Het is vervolgens wachten op politieke verwijten van het laten lopen van deze kans.

Deze 'better-safe-than-sorry' benadering kan ook rechtstreeks worden toegepast op het huidige vraagstuk rondom voorraadvorming. In tijden van een volksgezondheids crisis van deze omvang wordt het politieke risico van de mogelijkheid om uiteindelijk met nutteloze voorraden te zitten significant kleiner ingeschat dan dat van de mogelijkheid uiteindelijk met lege handen te zitten.

⁸ Informatie van de PV Brussel via email van 27 april 2020.

⁹ Informatie CiE van 3 april 2020 t.a.v. lopende aanbestedingen (email 'INFO - Update on Joint Procurements').

¹⁰ Artikel 83 van Verordening (EG) Nr. 726/2004

¹¹ <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-compassionate-use-programma/overzicht-goedgekeurde-cup>

6.2 Overwegingen tegen het aanleggen van (brede) voorraden

Volatiele wereld zonder zekerheden

De ontwikkelingen met betrekking tot mogelijke medicamenteuze behandelingen van Covid-19 zijn erg in beweging. Wereldwijd lopen momenteel rond de 350 klinische studies voor meer dan 50 verschillende medicamenteuze producten.¹² Op dit moment zijn voor geen enkel experimenteel geneesmiddel robuuste data beschikbaar. Dergelijke data laten naar verwachting ook nog enige tijd op zich wachten, daar vrijwel alle studies recent zijn gestart en aanbevelingen normaal gesproken gebaseerd zijn op de uitkomsten van meer dan één klinische studie. Inzetten op een specifiek middel waarvoor nog geen robuuste klinische data bekend zijn, is derhalve een wilde gok.

Op basis van de beschikbare klinische data en het huidige SWAB-advies, en gezien de EMA voor nog geen enkele potentiële therapie een benefit-risk advies heeft afgegeven, lijkt vooralsnog over de volledige breedte van experimentele Covid-19 producten de ratio voor het aanleggen van nationale voorraden te ontbreken.

Timing

De timing voor het besluiten tot het aanleggen van een nationale voorraad is problematisch. Een vroeg besluit betekent dat deze vooruitloopt op een wereldwijde run en, dientengevolge, dat voorraadvorming wellicht (nog) mogelijk is. Echter, op zo'n moment zullen onvoldoende robuuste klinische data beschikbaar zijn, waardoor de wetenschappelijke basis voor voorraadvorming ontbreekt. Het nauwkeurig volgen van resultaten van lopende klinische studies moet geleidelijk meer inzicht geven in het bestaan van de naald in de hooiberg. Tijdig reageren op robuuste, openbare informatie geeft echter nauwelijks voorsprong ter voorkoming van een tekort aan HET middel tegen Covid-19.

Onbekende kosten-baten balans

Het is onduidelijk hoe de kosten-batenbalans zal uitvallen van experimentele middelen in relatie tot Covid-19, ook gezien de nog onbekende effectiviteit en veiligheid. Sommige experimentele producten, zoals tocilizumab, zijn duur, wat zeer hoge kosten met zich mee kan brengen bij een breed gebruik. De kosten-baten balans van voorraadvorming is met name problematisch als robuuste klinische data beschikbaar komen die een ongunstig resultaat laten zien of indien de houdbaarheid van het opgeslagen product, - in relatie tot beperkt gebruik in een reeds goedgekeurde indicatie of in afwachting van robuuste klinische data voor brede toepassing bij Covid-19 -, leidt tot het moeten weggooien van (een deel van) de voorraad.

Marktverstoring

Nationale voorraadvorming in anticipatie op mogelijke tekorten werkt marktverstoring en kan bijdragen aan het optreden van tekorten in de EU en wereldwijd. Voorraadvorming kan derhalve ook leiden tot onvrede vanuit het veld en de samenwerking met veldpartijen bemoeilijken. Een goede samenwerking is essentieel om geneesmiddelentekorten in den brede tijd te signaleren, te voorkomen en te mitigeren.

In dit kader is het relevant te melden dat de CiE in een recente communicatie de lidstaten heeft opgeroepen geen onnodige voorraden aan te leggen.¹³ Gelokaliseerde voorraadvorming, bij groothandelaren en (ziekenhuis)apotheken, wordt hierin genoemd als een nog groter risico voor het ontstaan van tekorten dan nationale voorraden. De CiE verwijst hiermee naar het solidariteitsbeginsel van de EU en de collectieve verantwoordelijkheid van lidstaten in het waarborgen van de beschikbaarheid van geneesmiddelen daar waar deze het hardst nodig zijn, ongeacht de locatie. De CiE ziet het aanleggen van voorraden op EU niveau (bijv. via RescEU) als de optimale oplossing voor alle lidstaten. Eventuele voorraadvorming door lidstaten zou op nationaal in plaats van gelokaliseerd niveau moeten gebeuren en voor beperkte hoeveelheden

¹² De meeste klinische trials betreffen studies naar (hydroxyl)chloroquine (135), lopinavir/ritonavir (53), interferon (31), azithromycine (29), tocilizumab (26), favipiravir (18), corticosteroïden (14) en remdesivir (11). Daarnaast worden nog meer dan 50 andere experimentele producten onderzocht. In Nederland wordt onderzoek gedaan naar (hydroxy)chloroquine, remdesivir, tocilizumab, azithromycine, imatinib, valsartan en IFX-1.

¹³ Communication from the Commission: Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak (C(2020)2272 final)

gebaseerd op epidemiologische indicaties. Deze communicatie betrof essentiële producten in de behandeling van Covid-19 patiënten, maar kan doorgetrokken worden naar experimentele behandelopties, zeker indien deze reeds geregistreerd zijn in andere indicaties.

Belangen farmaceutische industrie

Het aanleggen van voorraden voor experimentele Covid-19 geneesmiddelen kan vooral de commerciële belangen van de farmaceutische industrie dienen in plaats van de Nederlandse patiënt, met name wanneer robuuste klinische data (nog) ontbreken.

Daarnaast kan het als perverse prikkel werken voor de farmaceutische industrie. Bij voorraadvorming kunnen zij overwegen om een experimenteel product zo min mogelijk via reguliere kanalen beschikbaar te stellen, te weten via klinische studies, compassionate use programma's of een artsenverklaring ('named-patient basis'). Immers, indien patiënten hoofdzakelijk worden bediend vanuit een door de overheid aangekochte (nood)voorraad, ligt het financiële risico voornamelijk bij de overheid. Wanneer een voorraad gratis beschikbaar is gesteld door de fabrikant, blijft het financiële risico uiteraard voor de fabrikant. Producten die niet geregistreerd zijn voor Covid-19 of een andere indicatie, zullen onder de laatste categorie vallen. Voor reeds geregistreerde producten is het mogelijk dat de overheid deze tegen de geldende prijs moet inkopen.

6.3 Kosten-baten afweging voor het besluit tot voorraadvorming

Een volksgezondheids crisis van deze omvang vraagt om exceptionele maatregelen om de Nederlandse patiënt van geneesmiddelen te (blijven) voorzien. Dit in het bijzonder, omdat bij een mondiale run op een medicamenteuze therapie Nederland als kleine natie hoogstwaarschijnlijk aan het kortste eind zal trekken. EU-breed gedragen acties en nationale maatregelen binnen de gebruikelijk wettelijke handelingskaders betreffen de aanpak van voorkeur, ook omdat hierbij de nadelen die spelen bij nationale voorraadvorming niet of in mindere mate aanwezig zijn. Echter, deelname aan een gezamenlijke EU aanbesteding is naar verwachting, en gebaseerd op de ervaring zoverre, ontoereikend om de Nederlandse patiënt (tijdig) van een eventueel effectief Covid-19 geneesmiddel te voorzien. Ook het goedkeuren van een compassionate use programma door het CBG zet geen zoden aan de dijk, omdat patiënten via deze route enkel bediend kunnen worden als de fabrikant voldoende product beschikbaar heeft/stelt. Verder zal magistrale bereiding hoogstwaarschijnlijk niet mogelijk zijn, omdat de kans reëel is dat grote kapitaalkrachtige landen ook de grondstoffen zullen inkopen.

Het overwegen van voorraadvorming als maatregel om een effectieve experimentele Covid-19 behandeling beschikbaar te houden of krijgen voor de Nederlandse patiënt lijkt daardoor gerechtvaardigd. Het gezondheids- en politieke risico van de mogelijkheid om uiteindelijk met nutteloze voorraden te zitten en het risico op (enige mate van) marktverstoring worden lager ingeschat dan dat van de mogelijkheid uiteindelijk met lege handen te zitten. Een 'better-safe-than-sorry' benadering lijkt daardoor gepast. Dit ligt tevens in lijn met de gemaakte afweging voor de gezamenlijke EU aanbesteding voor experimentele Covid-19 geneesmiddelen (zie onder sectie 6.1).

7. Inkadering van het besluit voor voorraadvorming

7.1 Voorwaarden voor voorraadvorming

Om te voorkomen dat afwegingen op een case-by-case basis gemaakt moeten worden én gezien eerdergenoemde versturende en limiterende aspecten van voorraadvorming, wordt hieronder een afwegingskader voorgesteld waarlangs besluitvorming rond nationale voorraden kan plaatsvinden.

Deze inkadering dient ten eerste wetenschappelijk van aard te zijn om uit te sluiten dat besluiten zijn gebaseerd op de waan van de dag of op commerciële belangen van bedrijven. De volgende wetenschappelijke inkadering wordt voorgesteld:

1) Het middel moet opgenomen zijn in het SWAB-advies en/of een positieve benefit-risk aanbeveling van de EMA hebben ontvangen:

Gezien het grote aantal experimentele middelen dat momenteel wordt getest als medicamenteuze Covid-19 therapie, is het niet realistisch voor producten die enkel in categorie 1 of 2 vallen voorraadvorming te overwegen. De differentiatie tussen het wel of niet aanleggen van een voorraad voor dergelijke producten kan dan namelijk voornamelijk plaatsvinden op basis van voorlopige, niet-robuste klinische gegevens, indien deze überhaupt al beschikbaar zijn. Dit leidt tot een case-by-case beoordeling, terwijl deze inkadering de noodzaak hiertoe juist tracht in te perken. Derhalve dient het aanleggen van voorraden enkel in overweging te worden genomen voor producten uit categorie 3, 4 en 5. Categorie 6 producten worden onder geen enkele voorwaarde overwogen voor voorraadvorming, ongeacht het op dat moment geldende SWAB-advies.

2) Het middel is niet opgenomen in het SWAB-advies en/of heeft geen positieve benefit-risk beoordeling van de EMA, maar het past wel binnen het standaard klinische beleid voor infectieziekten én het is onderdeel van een regulatoire 'public health emergency' procedure van de EMA (zoals een rolling review):

Het vraagstuk rond voorraadvorming van remdesivir laat zien dat eerstgenoemde voorwaarde een te eng kader kan vormen voor besluitvorming. Dit experimentele middel staat momenteel niet in het SWAB-behandeladvies en heeft (nog) geen positieve benefit-risk beoordeling van de EMA. Toch is op 6 mei besloten om te onderzoeken of het aanleggen van een voorraad mogelijk is. Het betreft een antiviraal product, waarvoor de FDA 'emergency use' heeft goedgekeurd op basis van preliminaire klinische data en waarvoor de EMA een rolling review heeft gestart. Dit geeft aanleiding tot de volgende aanvullende voorwaarden die tegelijkertijd moeten gelden om voor een product voorraadvorming te overwegen:

Passend in het bestaande klinische beleid

De huidige behandeling van infectieziekten is in eerste instantie gericht op het bestrijden van de ziekteverwekker (bacterie, virus, parasiet, gist of schimmel). Dit betekent dat voor virale infecties als hoofdbehandeling antivirale middelen ingezet worden, zoals lopinavir/ritonavir bij HIV, acyclovir bij herpesmeningitis en sofosbuvir bij hepatitis C. Indien nodig, kunnen symptoom-bestrijdende middelen worden ingezet (bijv. ontstekingsremmers) als ondersteunende therapie.

Voorraadvorming lijkt het meest van waarde voor producten die volgens de geldende behandelrichtlijnen voor infectieziekten als hoofdbehandeling aangeduid kunnen worden, dus experimentele middelen met antivirale werking. Voorraadvorming van een nieuwe ondersteunende therapie kan eventueel overwogen worden, indien deze een significante verbetering veroorzaakt in het ziekteverloop en/of de duur ervan, en zolang nog geen effectieve antivirale therapie is gevonden dan wel beschikbaar is voor de Nederlandse patiënt. Voorraadvorming voor experimentele therapieën die niet passen in de gestandaardiseerde behandelwijze van virale infecties, zoals immuunmodulerende producten, lijkt niet logisch, te meer ook omdat robuuste klinische resultaten van lopende studies nog geruime tijd op zich laten wachten.

Onderdeel van regulatoire 'public health emergency' procedure van de EMA

Het feit dat de EMA een regulatoire 'public health emergency' procedure heeft gestart voor een product betekent niet dat al vaststaat dat de benefit-risk positief is. Het betekent wel dat het middel onder verhoogde aandacht van de EMA staat op basis van preliminaire signalen uit lopende klinische studies.

Zoals reeds aangegeven werkt het aanleggen van voorraden in anticipatie op mogelijke tekorten marktverstoring. Dit maakt de volgende additionele inkadering ter behoud van een evenwichtige markt noodzakelijk:

2) De beschikbaarheid is beperkt ten opzichte van de bestaande of de te verwachten behoefte:

Een nationale voorraad dient enkel te worden overwogen, als de beschikbaarheid ontoereikend wordt geacht voor voorziening voor de komende maanden van Covid-19 patiënten of andere patiëntgroepen, indien het product reeds is geregistreerd voor andere

toepassingen.

3) De aan te leggen voorraad betreft een noodvoorraad:

Indien een voorraad wordt aangelegd, dient deze enkel ingezet te worden als noodvoorraad en derhalve pas aangesproken te worden als de beschikbaarheid via reguliere kanalen onvoldoende is om alle Nederlandse patiënten te kunnen voorzien.

4) De grootte van de voorraad is deugdelijk onderbouwd:

De grootte van de noodvoorraad moet onderbouwd kunnen worden in het licht van epidemiologische modellering en het verwachte verbruik versus het beschikbare aanbod.

Bovengenoemde inkadering beoogt een template te vormen waarlangs (besluitvorming tot) voorraadvorming dient plaats te vinden. Uiteraard kunnen aanvullende overwegingen aangevoerd worden om de besluitvorming verder te onderbouwen, maar deze dienen niet als criterium voor het aanleggen van een voorraad.

Verder verdient het de aanbeveling iedere overweging tot het aanleggen van voorraden te bespreken met de strategische ketenpartners (CBG, IGJ, RIVM). Zij kunnen noodzakelijke informatie verschaffen omtrent beschikbare klinische data, het productaanbod, de (ingeschatte) behoefte over de komende maanden en de gewenste grootte van een eventuele voorraad.

7.2 Beperkingen van de voorgestelde inkadering

De voorgestelde inkadering waarlangs tot voorraadvorming besloten kan worden kent een aantal beperkingen, te weten:

Het SWAB-advies is geen statisch document

Met actueel inzicht in het huidige gebruik kan (slechts) worden bepaald welke voorraden nodig zijn bij de verwachtingen ten aanzien van de aantallen patiënten die voldoen aan het huidige behandeladvies. Bij wijziging van het SWAB-advies zijn deze bepalingen echter niet langer van waarde. Overleg met de strategische ketenpartners, waarin ook de SWAB-redactie is vertegenwoordigd, kan nader inzicht geven in de onderbouwing en zekerheid van de geldende adviezen.

Timing blijft een issue

Het nauwkeurig volgen van resultaten van lopende klinische studies moet geleidelijk meer inzicht geven in het bestaan van de naald in de hooiberg, en inkadering op basis van het SWAB-advies of EMA aanbevelingen voorziet hierin. Tijdig reageren op robuuste, openbare informatie geeft echter nauwelijks voorsprong ter voorkoming van een tekort aan HET middel tegen Covid-19, omdat daarmee hoogstwaarschijnlijk een mondiale run getriggerd zal worden. Geen enkele inkadering lijkt het issue omtrent timing echter op te kunnen lossen.

Kosten-baten balans wordt niet meegewogen

Zoals aangegeven is het onduidelijk hoe de kosten-batenbalans zal uitvallen van experimentele middelen in relatie tot Covid-19. Hoge kosten zijn extra problematisch indien delen van de aangelegde voorraad weggegooid moeten worden. In een gezondheids crisis van deze omvang is het verdedigen van een besluit op basis van kosten echter moeilijk, zeker indien de SWAB en/of EMA aanbevelingen voor gebruik hebben afgegeven. Het politieke risico van afgerekend worden op hoge kosten lijkt niet op te wegen tegen het politieke risico én gezondheidsrisico van het niet of niet tijdig beschikbaar hebben van een (matig) effectief geneesmiddel voor de Nederlandse Covid-19 patiënt.

Geen anticipatie op toegenomen markt vraag door besluiten/acties andere naties

Emergency use acties of andere maatregelen en besluiten van naties buiten de EU worden volgens de ingestelde inkadering niet als trigger of voorwaarde gezien om voorraadvorming te overwegen. Deze kunnen echter wel leiden tot een toegenomen markt vraag vanuit die natie of zelfs mondiaal. Desondanks wordt voorgesteld besluitvorming rond voorraadvorming plaats te laten vinden op basis van de in de EU en/of in Nederland geldende aanbevelingen ten aanzien van toepassing. Ten

eerste is voor de EU de EMA de leidende autoriteit voor het beoordelen en monitoren van geneesmiddelen, en wordt daarnaast het SWAB-advies als leidend gezien voor het Nederlandse medicamenteuze Covid-19 beleid. Het is moeilijk te verantwoorden waarom acties uit een ander land als trigger voor voorraadvorming wordt geaccepteerd, terwijl de leidende EU autoriteit en de SWAB (nog) geen aanbeveling hebben afgegeven omtrent het gebruik in Covid-19.

Ten tweede kan niet of onvoldoende achterhaald worden op welke basis een niet-EU land tot een dergelijk besluit is gekomen. Het valt niet volledig uit te sluiten dat een economische beweegreden heeft meegespeeld (stimulering van nationale bedrijven). Deze inkadering is juist gestoeld op een wetenschappelijke benadering, om uit te sluiten dat de waan van de dag of commerciële belangen van bedrijven een rol spelen in de besluitvorming.

8. Conclusie / advies

Het AtBG wordt geadviseerd het aanleggen van nationale voorraden te overwegen voor experimentele Covid-19 geneesmiddelen:

1. die in het SWAB-advies staan, of;
2. die een positieve benefit-risk beoordeling van de EMA hebben ontvangen. Deze overweging kan al plaatsvinden voordat de CIE een besluit heeft genomen ten aanzien van het afgeven van een handelsvergunning¹⁴, of;
3. die (nog) niet opgenomen zijn in het SWAB-advies en waarvoor (nog) geen positieve benefit-risk beoordeling van de CHMP is afgegeven, maar die wel passen binnen het standaard klinische beleid voor infectieziekten én die onderdeel zijn van een regulatoire 'public health emergency' procedure van de EMA (zoals een rolling review).

Daarnaast wordt het AtBG geadviseerd:

4. het aanleggen van een voorraad enkel te overwegen als ingeschat wordt dat de beschikbaarheid onvoldoende is om Covid-19 patiënten en, indien relevant, andere patiëntengroepen voor meerdere maanden te voorzien, en;
5. een aangelegde voorraad enkel als noodvoorraad te gebruiken, en;
6. iedere overweging tot het aanleggen van voorraden te bespreken met de strategische ketenpartners eer over te gaan tot een besluit.

De beslissing om voor een product actie te ondernemen is hiermee gebaseerd op expertise die als leidend wordt gezien voor het bepalen van klinisch beleid op Covid-19 (de EMA voor de hele EU en de SWAB voor aanvullend nationaal advies). Daarmee wordt ook concreet uitgesloten dat de waan van de dag of commerciële belangen van bedrijven een rol spelen bij het aanleggen van voorraden, en eventuele perceptievorming hieromtrent bij publiek of politiek wordt daarmee niet gevoed. Als laatste wordt marktverstoring zoveel mogelijk beperkt.

9. Vervolgstappen

Indien het AtBG bovenstaand advies overneemt, wordt het AtBG aanbevolen de volgende stappen te ondernemen:

- Implicatie van bovenstaand advies voor dit moment is dat (enkel) voor remdesivir overwogen kan worden een voorraad aan te leggen bij het RIVM. Hierop is reeds op 6 mei een besluit genomen.
- Indien voor een experimenteel product besloten wordt tot voorraadvorming, moeten praktische vraagstukken beantwoord worden, met name omtrent bevoorrading vanuit het

¹⁴ Bij een normale registratieprocedure volgt het CIE besluit in maximaal 67 dagen na de CHMP aanbeveling. Het is nog niet bekend of de CIE een kortere tijdslijn zal hanteren voor een experimenteel Covid-19 product dat onderdeel was van een rolling review of accelerated assessment.

RIVM naar ziekenhuizen en goedkeuring op afgifte. Hiertoe is overleg met de strategische ketenpartners noodzakelijk. Voor remdesivir dient hierop dus op zeer korte termijn actie te worden ondernomen, als Gilead bevestigt een voorraad beschikbaar te kunnen stellen voor Nederland.

- Bediscussieerd moet worden op basis van welke signalen voorraadvorming wordt overwogen. Voorbeelden van handelingsopties zijn (meerdere opties tegelijk mogelijk):
 - Indien een nieuw experimenteel product wordt opgenomen in het SWAB-advies en/of een positieve benefit-risk aanbeveling heeft ontvangen van de EMA, gaat de overheid proactief de vergunninghouder/fabrikant benaderen voor het aanleggen van voorraden.
 - Overwegen van voorraden langs de kaders van dit generieke advies gebeurt reactief naar aanleiding van een signaal van de strategische ketenpartners (IGJ, CBG, RIVM), waar de SWAB-redactie ook in is vertegenwoordigd.
 - Overwegen van voorraden langs de kaders van dit generieke advies gebeurt reactief op basis van aanbiedingen vanuit de farmaceutische industrie.
 - Overwegingen van voorraden langs de kaders van dit generieke advies gebeurt reactief op basis van vragen van de pers of Tweede Kamer of persberichten hieromtrent voor een specifiek middel.
 - Anders, te weten...[...]
- Een gestandaardiseerd communicatieplan is noodzakelijk richting minister, Tweede Kamer en veldpartijen (met namen het Coronaberaad Leveranciers) voor wanneer besloten wordt tot het aanleggen van een voorraad voor een specifiek middel.
- Voor ieder besluit tot het aanleggen van een nationale voorraad wordt kort gedocumenteerd wat de achterliggende beweegredenen zijn, gebaseerd op het in deze notitie voorgestelde kader. Hiermee is de besluitvorming transparant, verdedigbaar en vindbaar. In deze korte documentatie is het ook relevant te vermelden of het middel reeds is goedgekeurd in de EU voor een andere toepassing. Zoals eerder aangegeven kan voor dit type producten verdringing optreden. Het aanleggen van een nationale voorraad kan derhalve ook worden overwogen uit het oogpunt van continuering van bestaande behandelingen in andere indicaties dan Covid-19.
- Dit advies wordt omgezet in een kort handelskader voor toekomstige besluitvorming omtrent het aanleggen van voorraden voor experimentele Covid-19 geneesmiddelen. Hierin wordt ook het volgende opgenomen: op basis van welk signaal of welke signalen actie wordt ondernomen, hoe de praktische inregeling van voorraadvorming eruit ziet, de outline van een communicatieplan en de noodzaak tot documentatie.
- Overige...[...]