

OVERHEID KOCHT 5 MILJOEN GRIEPKUREN WAARVAN DE WERKZAAMHEID NIET VASTSTOND

# Inkoop griepremmers was onbezonnen

Vanwege de pandemische dreiging kocht Nederland van 2005 tot 2009 op grote schaal antivirale middelen in. Er werd onderhandeld over prijs en levering. Maar de werkzaamheid kwam niet ter sprake, zo blijkt uit stukken die zijn verkregen via de Wet openbaarheid van bestuur.

schappelijke gegevens waren over deze griepremmers en adviseerde dan ook 'haar aanbevelingen aan te passen aan voortschrijdend inzicht en bij het nemen van beslissingen over maatregelen de mening te betrekken van deskundigen, bijvoorbeeld van het Centrum Infectieziektebestrijding'.

Wat heeft de Nederlandse overheid gedaan met het gebrek aan *evidence* voor oseltamivir en zanamivir? En is nieuwe kennis over deze middelen inderdaad

gebruikt bij de inkoop van vaccins? Om deze vragen te beantwoorden deed Medisch Contact een beroep op de Wet openbaarheid van bestuur. Het duurde vijf jaar voor de overheid inzage in de stukken over de inkoop van antivirale geneesmiddelen gaf, maar dit voorjaar was het zo ver. Het ministerie van Volksgezondheid stuurde 176 documenten naar de redactie; de stapel bevatte rapporten, contracten, mails en nota's. Veel documenten waren afkomstig van het

**B**egin 2005 was Nederland in de ban van een dreigende pandemie. De vogelgriep zou vanuit Zuidoost-Azië ons land bereiken en misschien wel net zoveel slachtoffers maken als de Spaanse griep uit 1918-'19 (zie *kader* 'Dreiging van de pandemie'). De Gezondheidsraad adviseerde de overheid daarom 5 miljoen kuren in te slaan van de antivirale neuraminidaseremmers oseltamivir (Tamiflu) en zanamivir (Relenza). Deze kuren waren bedoeld voor 5 miljoen Nederlanders die in theorie ziek zouden kunnen worden, voordat het vaccin gereed zou zijn. Profylaxe was bij een grote uitbraak alleen voor beperkte groepen aangewezen, zoals patiënten na een beenmergtransplantatie, op advies van de behandelend arts. De Gezondheidsraad tekende daarbij aan dat er weinig weten-

## DREIGING VAN DE PANDEMIE

'Door het massale optreden van vogelgriep in Zuidoost-Azië lijkt de kans toegenomen dat er een virusstam ontstaat die voor een griep pandemie kan zorgen', zo schrijft de Gezondheidsraad in 2005. Tijdens de laatste drie pandemieën (in 1918-'19, 1957-'58 en 1968-'69), is telkens ongeveer 25 tot 30 procent van de bevolking van de getroffen landen ziek geworden. De Spaanse griep in 1918-'19 kostte naar schatting 20 tot 50 miljoen mensen het leven. Op basis van deze cijfers adviseerde de Gezondheidsraad om voor 30 procent van de Nederlanders antivirale middelen in te slaan, vooral om degenen te behandelen die ziek zijn. Nederland was niet het enige land; naar schatting hebben de nationale overheden in 2005 samen voor circa 6,2 miljard euro aan neuraminidaseremmers ingeslagen in verband de dreigende pandemie.

Een paar jaar later kwam de varkensgriep, alias de Mexicaanse griep, alias de nieuwe influenza A (H1N1). In juni 2009 riep de Wereldgezondheidsorganisatie WHO de pandemie stadium 6 uit, nadat in april dat jaar de criteria daarvoor waren versoepeld. 'Een aanzienlijk aantal sterfgevallen' was niet langer vereist om van een pandemie te spreken.

Deze griep verliep echter veel milder dan verwacht, dus de voorraad antivirale middelen is nauwelijks ingezet in afwachting van het vaccin, dat later dat jaar door de overheden is aangeschaft.

ministerie van Volksgezondheid en het RIVM. In de meeste stukken zijn delen weggelakt, bijvoorbeeld over de inkoop-prijs; sommige documenten zijn helemaal onleesbaar gemaakt. Uit het geopenbaarde deel blijkt desondanks dat de overheid de wetenschappelijke stand van zaken omtrent antivirale geneesmiddelen niet bij de inkoop heeft betrokken.

### Spood

Voorafgaand aan de inkoop van bijna 5 miljoen kuren neuraminidaseremmers voert de overheid oriënterende gesprekken met de leveranciers van oseltamivir (Roche) en zanamivir (GSK), zo blijkt uit e-mails. De directeur Publieke Gezondheid (PG) van VWS schrijft op 28 juli 2005 naar aanleiding van deze gesprekken een 'Nota ter beslissing' aan de minister: 'Bei-

## Geen woord over extra onderzoek naar de middelen

de bedrijven gaven aan problemen te hebben met productie en levering vanwege het grote aantal bestellingen. En beide bedrijven spoorden Nederland aan tot spoed bij het bestellen van antivirale middelen omdat zij anders een tijdige levering niet kunnen garanderen (*'first come first served'*).'

Vanwege de omvang van de order is een officiële Europese aanbesteding verplicht, en het lukt de ambtenaren om deze proce-

dure te versnellen, zodat ze niet achter het net vissen. De overheid stuurt een reeks inkoopvoorwaarden naar de bedrijven in de vorm van een offerteaanvraag en een proefovereenkomst. De voorwaarden gaan over opslag, houdbaarheid, verwerking en prijs, maar geen woord over extra onderzoek naar de antivirale middelen of inzage in niet-gepubliceerd onderzoek. Wel is geëist dat 'de antivirale middelen zijn geregistreerd voor zowel preventief gebruik als voor behandeling en voor zoveel mogelijk leeftijd- en patiëntgroepen'. De overheid leunt dus op de registratie van de antivirale middelen, ook al spreekt de Gezondheidsraad van een tekort aan kennis ondanks deze registratie. Wel staat er in de voorwaarden dat het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) het recht heeft om 'de geleverde antivirale



BEAT ERNST

middelen te onderzoeken op goede productie en verpakking en monsters te nemen voor onafhankelijk onderzoek'. Dit onafhankelijk onderzoek gaat over de kwaliteit van de geleverde partijen, niet over de klinische waarde van de antivirale middelen.

## **Gespreide levering en betaling**

Bij de gunning van het contract wordt gelet op de prijs (telt voor 30% bij de gunning) en in hoeverre aan de gestelde voorwaarden wordt voldaan (telt voor 70%). Na de aanbesteding krijgt Roche een contract voor de levering van 4,3 miljoen

kuren oseltamivir. Van oseltamivir zijn 3 miljoen kuren in de voordeligere grondstofvorm ingekocht. GSK mag 0,5 miljoen kuren zanamivir (Relenza) in inhalers leveren. Levering en betaling gebeuren van 2005 tot 2007. Dit had ruimte kunnen bieden om tussentijds de inkoop bij te stellen, bijvoorbeeld vanwege nieuwe wetenschappelijke inzichten. Maar in de contracten zijn geen mitsen of maren opgenomen in verband met nieuwe onderzoeksresultaten en de invloed daarop van de inkoop. Verkocht is verkocht. Twee jaar nadat de laatste dozen en vaten zijn afgeleverd bij het Nederlands Vaccin

Instituut valt het besluit om opnieuw antivirale geneesmiddelen in te kopen, zo blijkt uit mails uit 2009. Op aanraden van de EMA besluit het ministerie 780.000 kinderdoseringen oseltamivir in te slaan. Deze zijn bedoeld voor 30 procent van alle Nederlandse kinderen tussen de 1 en 10 jaar oud. Ook bij deze grote inkoop wordt niet gerept over onderzoek of de transparantie van bestaand onderzoek bij kinderen. Dat is opmerkelijk, omdat de Gezondheidsraad in 2005 al schreef dat met name over de werkzaamheid bij risicogroepen, zoals kinderen, weinig kennis beschikbaar is.

## **Voor ouderen wel onderzoek**

Was er in deze concurrerende markt met griepdreiging wel ruimte voor eisen over klinisch onderzoek? Een paar jaar eerder was die ruimte er nog wel, zo laten de Wob-stukken zien. De allereerste inkoop van oseltamivir door de overheid vond plaats in 2003. Het Nederlands Vaccin Instituut, net in dat jaar opgericht maar inmiddels alweer ter ziele, kocht 28.000 kuren oseltamivir (Tamiflu) als profylaxe voor verpleeghuisbewoners. Het landelijk overleg infectieziekten had gezien dat de toen rondwarende griep van de Fujianstam niet gevoelig was voor het jaarlijkse griepvaccin, en wilde kwetsbare ouderen bij voorbaat beschermen met het antivirale middel. Omdat oseltamivir niet werd vergoed door zorgverzekeraars was inkoop door de overheid de enige oplossing. Het zat de specialisten ouderengeneeskunde niet lekker dat zij oseltamivir zouden voorschrijven, terwijl het College voor Zorgverzekeringen de vergoeding niet toekende vanwege gebrek aan bewijs voor een toegevoegde waarde. De plaatsvervangend directeur-generaal volksgezondheid stelt in een nota van 7 november 2003 aan de minister dat op aandringen van de specialisten ouderengeneeskunde is besloten tot een literatuuronderzoek, en mogelijk tot een klinisch onderzoek als de middelen ook echt worden gegeven. Achteraf gezien was de twijfel van de specialisten ouderengeneeskunde terecht, want twee jaar later – in 2005 – raadt de Gezondheids-

## **LESSEN VOOR NEDERLAND**

Met de kennis van nu is het makkelijk oordelen over de inkoop van deze grote hoeveelheden antivirale middelen. Ruud Coolen van Brakel van het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik denkt desondanks dat Nederland te voortvarend heeft ingekocht: 'Rationeel handelen door de overheid wordt geleid door de vraag of de overheid het zich kan veroorloven om antigriepmiddelen – hoe slecht de werkzaamheid daarvan ook is aangetoond – niet aan te kopen. Je weet tenslotte niet van te voren of die middelen toevallig wel zouden werken. Ze hebben immers enig effect. En als ze dan toevallig wel werken, en je heb de middelen niet ingekocht, dan maak je een heel slechte beurt. Ook in andere landen legden overheden voorraden aan. Maar Nederland wil altijd het beste jongetje van de klas zijn. Vrij vertaald: Nederland legt zo snel mogelijk een enorme voorraad aan en geld speelt geen rol. Dit bleek nog eens bij de veel te uitbundige aankoop van vaccins bij de Mexicaanse griep.'

Het Geneesmiddelenbulletin stelt de werkzaamheid van neuraminidaseremmers al jaren ter discussie. Hoofdredacteur Dick Bijl: 'De Gezondheidsraad leunde voor een groot deel op een meta-analyse van Kaiser e.a. uit 2003'. Het was deze bewuste meta-analyse die een beschermend effect van oseltamivir aantoonde op het optreden van pneumonie bij influenza, naast een vermindering van het antibioticagebruik en het aantal ziekenhuisopnamen. De meta-analyse omvatte tien onderzoeken, waarvan er acht ongepubliceerd waren. Ook de eerste Cochrane analyse uit 2006 leunde op dit onderzoek. Tijdens een heranalyse in 2009 wilde Cochrane de acht ongepubliceerde onderzoeken ook inzien, maar Roche gaf geen toestemming, volgens The BMJ. Cochrane, gesteund door The BMJ, voerde een jarenlange campagne om alle data over oseltamivir in handen te krijgen. Roche gaf uiteindelijk wel openheid en de nieuwste Cochrane-meta-analyse heeft de genoemde voordelen uit de meta-analyse uit 2003 onderuitgehaald. 'Het standpunt dat geheimhouding over geneesmiddelen ten behoeve van de volksgezondheid terecht is omdat er commercieel gevoelige informatie in het spel is, dient te worden verlaten', stelt het Geneesmiddelenbulletin.

# PRAKTIJKPERIKEL

## MEEDENKENDE VERZEKERAAR ...

raad profylaxe af: 'De commissie is niet voor profylaxe van alle bewoners van verpleeg- en verzorgingstehuizen, maar adviseert om in principe ook daar patiënten zo snel mogelijk na het ontstaan van de eerste ziekteverschijnselen te behandelen.'

### Data boven water

De overheid heeft bij er de inkoop op vertrouwd dat oseltamivir en zanamivir zijn geregistreerd, maar dat is niet voldoende, blijkt uit een recente publicatie in The British Medical Journal. The BMJ heeft samen met het Cochrane-instituut vier jaar campagne gevoerd om alle ruwe data uit onderzoeksrapporten naar oseltamivir (Tamiflu) – waar de Europese registratieautoriteit EMA en met name fabrikant Roche over beschikten – boven water te krijgen. Volgens The BMJ had EMA bij de registratie in 2002 niet het complete dossier in handen, en miste EMA veel onderdelen van de rapportages over de klinische onderzoeken. Ook de Wereldgezondheidsorganisatie WHO had veel data niet toen ze in 2005 besloot om oseltamivir te adviseren. En de infectieziektebureaus Centers for Disease Control (CDC) en European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) beschikten ook niet over alle data, toen zij overheden adviseerden om oseltamivir in te slaan.

Het Cochrane-instituut publiceerde in april in The BMJ een meta-analyse naar oseltamivir op basis van 150.000 pagina's aan klinische onderzoeksrapporten en relevante opmerkingen over de registratie. Het was de eerste keer dat Cochrane op deze manier een zoektocht deed naar de werking van een geneesmiddel. Uit deze nieuwe analyse van dit instituut voor evidencebased medicine blijkt dat voordelen van oseltamivir waren overdreven en bijwerkingen verdoezeld tegenover de registratieautoriteiten. Cochrane vond geen overtuigend bewijs voor de claim dat oseltamivir het risico van complicaties van influenza vermindert, zoals longontsteking en ziekenhuisopname, terwijl deze claim wel de reden was om het middel op te slaan. Gebruik bij

Voor een patiënt heb ik enkele maanden geleden bij diens verzekeraar een aanvraag gedaan om febuxostat vergoed te krijgen. Hij heeft ernstige actieve chronische topheuze jicht, die eerder niet ingesteld kon worden op allopurinol en benzbromaron, omdat deze middelen bijwerkingen gaven. Ondanks de in principe juiste indicatie werd deze aanvraag afgewezen. Met als reden (ik citeer): '... omdat de fabrikant ervoor gekozen heeft dit middel niet via CVZ te laten beoordelen. Er worden geen uitzonderingen verleend vanwege precedentwerking'.

De gevolgen van dit besluit: patiënt heeft inmiddels een indicatie om de groeiende tophi operatief (in drie sessies) te laten verwijderen, terwijl ze ook door febuxostat kunnen slinken.

Overigens is men op het ministerie van VWS er wel van overtuigd dat er iets gebeuren moet om dit middel voor deze patiënten toch vergoed te gaan krijgen. Ik hoopte de medisch adviseur er nog van te overtuigen om vooruitlopend op die besluitvorming deze patiënt op een betere manier te helpen dan hem te laten opereren en het onderliggend lijden onbehandeld te laten. Reactie van de verzekeraar: dan moet de patiënt het zelf betalen.

Toch fijn dat de verzekeraar meedenkt; maar helaas lukt dat niet van zijn bijstandsuitkering waarvan al een flink deel per maand naar diezelfde verzekeraar gaat.

Heeft u ook een perikel?  
Stuur uw verhaal naar [redactie@medischcontact.nl](mailto:redactie@medischcontact.nl)

## Voordelen waren overdreven en bijwerkingen verdoezeld

behandeling zorgt er wel voor dat symptomen gemiddeld 16,7 uur later optreden. Profylactisch gebruik van oseltamivir vermindert het aandeel mensen met symptomatische griep met 55 procent. Er was geen bewijs dat deze mensen ook minder besmettelijk werden door oseltamivir. Oseltamivir veroorzaakt daarentegen wel misselijkheid, braken en het verhoogt het risico van hoofdpijn, en renale en psychiatrische syndromen. Een tweede analyse laat zien dat zanamivir niet veel beter scoort. Dit middel heeft ook geen effect op het verminderen van griepcomplicaties zoals longontsteking, ziekenhuisopname of overlijden. Bij vol-

wassenen verkort zanamivir de tijd dat iemand symptomatische griep heeft een halve dag, bij kinderen niet. De bijwerkingen vielen mee, op bronchospasmen na.

De Cochrane-onderzoekers spreken hun zorgen uit in de meta-analyse. Ze vinden het kwalijk dat overheden oseltamivir hebben ingeslagen voor preventie bij miljoenen gezonde mensen op basis van het beperkte en vertekende onderzoek dat openbaar was. Nederland heeft dit overigens niet gedaan, maar koos vooral voor opslag om zieke mensen te behandelen. Ook zetten de onderzoekers vraagtekens bij het opnemen van oseltamivir op de lijst van essentiële medicijnen van de WHO, bij het gebruik van oseltamivir bij griep in het algemeen en bij de opslag van oseltamivir door de overheden. ■

### web

Gezondheidsraad-adviezen en artikelen uit BMJ en het Geneesmiddelenbulletin vindt u onder dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).