

**Advies nr. 47 van 9 maart 2009  
betreffende de ethische implicaties van  
de wetgeving over programma's voor  
gebruik van geneesmiddelen in  
schrijnende gevallen (compassionate  
use) en over medische  
noodprogramma's (medical need)**

**Vraag om advies van 27 juni 2007,  
van de heer Marc Bogaert, Voorzitter van de commissie voor medische  
ethiek van het AZ Sint-Lucas Gent**



# INHOUD VAN HET ADVIES

## Vraagstelling

### 1. Wettelijke en reglementaire bepalingen

*1.1. Gebruik in schrijnende gevallen (compassionate use, CU)*

*1.2. Medische noodprogramma's (medical need programs, MNP)*

### 2. Off-label gebruik d.w.z. gebruik buiten de geregistreerde indicaties

### 3. Ethische discussie

*3.1. Inleiding*

*3.2. De patiënt*

*3.3. De arts*

*3.4. De farmaceutische industrie*

*3.5. De commissie voor medische ethiek*

### 4. De beperkingen van de recente wettelijke bepalingen en de aanbevelingen van het Comité

## Vraagstelling

In een brief van 27 juni 2007 stelt de Voorzitter van een commissie voor medische ethiek, zich vragen bij de omzetting in de praktijk van de recente wettelijke bepalingen met betrekking tot de terbeschikkingstelling van geneesmiddelen die geen vergunning voor in de handel brengen hebben verkregen.

*“Het gaat daarbij om*

- compassionate use: toelating tot gebruik bij een patiënt van een geneesmiddel dat in België niet geregistreerd is;*
- medical need: gebruik bij een patiënt van een geneesmiddel dat wel geregistreerd is in België, maar niet voor de desbetreffende indicatie.*

*Voor beide situaties wordt door het bedrijf verantwoordelijk voor het geneesmiddel, een programma ingediend bij de overheid. Dergelijke programma's kunnen alleen worden toegelaten indien er plannen zijn van het bedrijf om de registratie van het middel (compassionate use), of de registratie van de relevante indicatie (medical need) met de tijd te vragen.*

*Als voorzitter van een lokale commissie voor ethiek word ik geconfronteerd met het feit dat nogal frequent (vooral in een domein zoals de oncologie) artsen, bv. voor een uitbehandelde patiënt, een middel wensen te gebruiken waarvoor in de literatuur enige evidentie bestaat, maar dat niet is geregistreerd of niet geregistreerd is voor de precieze indicatie. Indien het bedrijf in kwestie niet van plan is de registratie te vragen, stelt dit het probleem dat de wettelijke beschikkingen niet toelaten dit geneesmiddel via een compassionate use of een medical need programma ter beschikking te stellen. Bedrijven zijn zich daarvan bewust en staan voor een dilemma: ofwel de wettelijke bepalingen overtreden, ofwel een patiënt een mogelijke hulp ontzeggen.*

*Ik had u willen vragen of het mogelijk zou zijn dat het Raadgevend Comité dit probleem dat belangrijke ethische implicaties heeft, zou kunnen bestuderen.”.*

## 1. Wettelijke en reglementaire bepalingen

De geïndustrialiseerde landen hebben procedures ingevoerd om de doeltreffendheid en de veiligheid van geneesmiddelen te beoordelen vooraleer ze in de handel worden gebracht. Het betreft, bijvoorbeeld, de procedures van de FDA (Food and Drug Administration) in de VS en van het EMEA (European Medicines Agency) in de Europese Unie.

Zonder in te gaan op de details, herinneren we eraan dat de vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen, pas wordt verleend na een grondig onderzoek van alle klinische, toxicologische en farmacologische proeven. Die aanpak wordt geconcretiseerd in de Europese richtlijnen 2001/82/EG en 2001/83/EG.

Laatstgenoemde richtlijn stelt in artikel 6, 1<sup>e</sup> alinea:

*« Een geneesmiddel mag in een lidstaat slechts in de handel worden gebracht wanneer [...] een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven [...]. ».*

Een identieke verplichting staat vermeld in de Belgische wetgeving, in artikel 6, §1 van de wet op de geneesmiddelen van 25 maart 1964.

In 2004 werd een Europese verordening nr. 726/2004 ingevoerd die in bepaalde omstandigheden uitzonderingen toelaat op die algemene regel. Artikel 83, 2<sup>e</sup> alinea van deze verordening bepaalt onder welke voorwaarden toegang kan verleend worden tot geneesmiddelen waarvoor geen vergunning<sup>1</sup> om in de handel te brengen werd afgeleverd:

*« Voor de toepassing van dit artikel wordt onder « gebruik in schrijnende gevallen » verstaan het beschikbaar stellen, om redenen van medeleven, van een geneesmiddel dat een tot in artikel 3, leden 1 en 2 genoemde categorie behoort en aan een groep patiënten die lijden aan een chronische ziekte, een ziekte die de gezondheid sterk ondermijnt of levensbedreigend wordt geacht en die niet op bevredigende wijze met een goedgekeurd geneesmiddel kan worden behandeld. Voor het betrokken geneesmiddel moet overeenkomstig artikel 6 van deze verordening een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend of moeten de klinische proeven nog gaande zijn. ».*

Bij de omzetting van de Europese Verordening heeft de Belgische wetgever naast deze programma's voor gebruik in schrijnende gevallen, ook medische noodprogramma's voorzien waarbij geneesmiddelen kunnen toegediend worden voor een andere indicatie dan diegene waarvoor een vergunning om in de handel te brengen werd afgeleverd. Hierbij dient opgemerkt dat deze bepalingen die een vervroegde toegang verlenen tot geneesmiddelen waarvoor nog geen vergunning om in de handel te brengen werd verleend, verschillen van de regels voor geneesmiddelen die het voorwerp uitmaken van proeven zoals gedefinieerd in de wet van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon.

De onderstaande wettelijke bepalingen hebben geen betrekking op magistrale bereidingen.

### **1.1. Gebruik in schrijnende gevallen (compassionate use, CU)**

---

<sup>1</sup> Hierbij dient opgemerkt dat geneesmiddelen die enkel beschikken over een vergunning (of gecommercialiseerd zijn) buiten de Europese Unie, gelijkgesteld worden met geneesmiddelen zonder vergunning en dus onder de bepalingen van compassionate use vallen.

Hoewel een Europese Verordening, in tegenstelling tot een Richtlijn, in al zijn onderdelen bindend is en in alle Lidstaten van toepassing is zodra zij gepubliceerd is in het Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen, heeft de Belgische overheid deze verordening toch omgezet in de Belgische wetgeving door artikel 6 quater van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, zoals gewijzigd door de wet van 1 mei 2006<sup>2</sup>, die in zijn §1, tweede punt, stelt:

*«2°) De Koning kan tevens regels vastleggen inzake het beschikbaar stellen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik voor gebruik in schrijnende gevallen zoals bedoeld in artikel 83 van bovenvermelde Verordening (EG) Nr. 726/2004. ».*

De uitvoeringsbepalingen worden gedetailleerd in artikel 106 van het KB van 14 december 2006<sup>3</sup>:

*« §1. Een aanvraag tot uitvoering van een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen [...] dient gericht te worden aan de Minister of zijn afgevaardigde (in de praktijk, het FAGG, zijnde het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), vergezeld van het advies van een ethisch comité [...] waaruit blijkt dat het geneesmiddel voldoet aan de criteria om in aanmerking te komen voor gebruik in schrijnende gevallen. [...]*

*[...]*

*De aanvraag tot uitvoering van het programma beschrijft onder andere de criteria volgens dewelke de patiënt(en) kan/kunnen worden opgenomen in het programma, de indicatie voor dewelke het geneesmiddel ter beschikking zal worden gesteld, de periode gedurende dewelke het programma zal lopen, de verdeling van de kosten voor transport en toediening alsook de modaliteiten volgens dewelke de niet-gebruikte geneesmiddelen zullen worden behandeld. De aanvrager stelt eveneens een standaarddocument van geïnformeerde toestemming op dat door de behandelende arts aan de patiënten die worden opgenomen in het programma zal worden voorgelegd.[...]*

*[...]*

*§3. [...]*

*Het geneesmiddel dat het voorwerp is van zo'n programma mag niet worden verkocht aan de patiënten opgenomen in dit programma [...]. ».*

---

<sup>2</sup> Wet van 1 mei 2006 houdende herziening van de farmaceutische wetgeving, gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad van 16 mei 2006 met in art. 11 een wijziging van art. 6 quater, §1, 2° en 3° van de Geneesmiddelenwet van 25 maart 1964.

<sup>3</sup> KB van 14 december 2006 betreffende de geneesmiddelen voor humaan en dierlijk gebruik, gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad van 22 december 2006.

Artikel 107 van hetzelfde KB van 14 december 2006 definieert de procedure die moet worden gevolgd om een patiënt op te nemen in zo'n programma voor gebruik in schrijnende gevallen (CU):

*« §2. De behandelende arts richt per patiënt een schriftelijke aanvraag aan de uitvoerder van het programma (in praktijk, het farmaceutisch bedrijf).*

*Bij deze aanvraag verklaart hij:*

- zich ervan bewust te zijn persoonlijk de verantwoordelijkheid op zich te nemen van het gebruik van een (nog) niet vergund geneesmiddel;*
- dat de ziekte waarvoor het geneesmiddel zal worden toegediend hetzij een chronische ziekte is, hetzij een ziekte is die de gezondheid ondermijnt, hetzij een levensbedreigende ziekte is, en dat de ziekte niet op een bevredigende wijze kan behandeld worden met een geneesmiddel dat in België in de handel is en dat vergund is voor die aandoening; de behandelende arts geeft een beschrijving van de ziekte;*
- dat hij de betrokken patiënt of zijn vertegenwoordiger op duidelijke en volledige wijze zal informeren overeenkomstig de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënten inzake alle modaliteiten van het programma;*
- dat hij zo spoedig mogelijk en ten laatste voor het begin van de behandeling met het betrokken geneesmiddel [...], de schriftelijke toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger [...] zal verzoeken inzake de deelname aan het programma.*

*§3. De uitvoerder van het programma verifieert voor iedere individuele aanvraag [...], de conformiteit met het programma [...]. Hij deelt de behandelende arts zo spoedig mogelijk zijn beslissing mee [...]. In geval van weigering worden de redenen hiertoe opgegeven. ».*

*Hij bewaart [...] een kopie van de documenten [...] gedurende tien jaar [...]. ».*

Daar waar de wetgever het advies van een commissie voor medische ethiek met “volledige erkenning”<sup>4</sup> vereist voorafgaand aan de indiening van een aanvraag voor uitvoering van een

---

<sup>4</sup> De omschrijving “commissie voor medische ethiek” valt samen met de definitie van “ethisch comité” in art. 2,4° van de wet van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon. Enkel de commissies voor medische ethiek met een “volledige erkenning” zijn bevoegd om het enkel advies over een protocol van een experiment uit te brengen (voor de periode van 1 april 2009 tot 31 maart 2012 betreft het 38 commissies voor medische ethiek). Wanneer in artikel 106 van het KB van 14 december 2006 gesteld wordt dat een aanvraag tot uitvoering van een programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijnende gevallen, vergezeld moet zijn van het advies van een ethisch comité, dan dient daaronder een commissie voor medische ethiek met volledige erkenning begrepen te worden. Terzijde, compassionate use en medical need programma's vallen niet onder de wet betreffende experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004.

programma, heeft deze geen tussenkomst voorzien van een commissie voor medische ethiek voor de opname van een individuele patiënt in een dergelijk goedgekeurd programma.

### **1.2. Medische noodprogramma's (medical need programs, MNP)**

Naast de regels die zijn vastgelegd om geneesmiddelen voor menselijk gebruik beschikbaar te stellen met het oog op "gebruik in schrijnende gevallen", zoals voorzien op Europees vlak, voorziet de wet van 1 mei 2006 tevens in « Medische noodprogramma's » die het gebruik van een geneesmiddel toelaten dat reeds geregistreerd is, maar aangewend wordt voor een andere indicatie dan deze waarvoor een vergunning om in de handel te brengen werd afgeleverd: deze voorziening die niet is opgenomen in de Europese Verordening, vergroot de mogelijkheden van ter beschikkingstelling.

*Artikel 6 quater, §1, 3°, tweede alinea:*

*« Onder « medische noodprogramma's » wordt verstaan het ter beschikking stellen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik teneinde tegemoet te komen aan medische noden ten behoeve van patiënten die lijden aan een chronische ziekte, een ziekte die de gezondheid ernstig ondermijnt of een levensbedreigende ziekte en die niet op bevredigende wijze behandeld kan worden met een geneesmiddel vergund voor de behandeling van die aandoening en dat in de handel is. Het betrokken geneesmiddel voor menselijk gebruik moet het voorwerp zijn van een vergunning voor het in de handel brengen maar de indicatie voor de behandeling van die aandoening is evenwel niet vergund of het geneesmiddel voor menselijk gebruik is nog niet in de handel met die vergunde indicatie. ».*

In het wetsvoorstel van 23 december 2005 dat werd voorgelegd voor advies aan de Raad van State<sup>5</sup>, werden vier situaties voorzien waarin het mogelijk was om een medisch noodprogramma toe te passen, namelijk "*indien voor het geneesmiddel voor menselijk gebruik met betrekking tot de behandeling van de betrokken aandoening:*

- *een aanvraag tot vergunning voor het in handel brengen voor die indicatie in behandeling is, of*
- *de vergunning voor het in de handel brengen voor die indicatie is verleend, maar het geneesmiddel voor menselijk gebruik nog niet in de handel is gebracht met die indicatie, of*
- *de klinische proeven daaromtrent nog gaande zijn, of*
- *er fysiopathologische of relevante literatuurgegevens voorhanden zijn met betrekking tot het gebruik van het geneesmiddel voor menselijk gebruik voor de behandeling van de betrokken aandoening.*"

---

<sup>5</sup> Parl. werkz., Kamer, 2005-2006, 51-2189/001, p. 74.



De laatste mogelijkheid die verwijst naar literatuurgegevens werd geschrapt in de definitieve versie van de wet ingevolge het advies van de Raad van State. Deze mogelijkheid werd te ruim bevonden en te moeilijk om te definiëren.<sup>6</sup>

Het Comité wijst op de analogie van medische noodprogramma's met de nogal frequente praktijk van "off-label gebruik" van geneesmiddelen, i.e. het gebruik van geneesmiddelen in andere indicaties of bij andere patiëntenpopulaties dan deze vermeld in de vergunning om in de handel te brengen. Ook "off licence" gebruik van geneesmiddelen komt voor, i.e. het gebruik van niet geregistreerde medicamenteuze substanties of galenische vorm.

## **2. Off-label gebruik d.w.z. gebruik buiten de geregistreerde indicaties**

Het voorschrijven van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor in de handel brengen werd afgeleverd en dat beschikbaar is in het commercieel circuit, voor andere indicaties of andere patiëntenpopulaties dan deze vermeld in de vergunning, is inderdaad een wijdverbreide praktijk. Het medische noodprogramma richt zich wel in het bijzonder tot ernstige aandoeningen, terwijl "off-label" gebruik voornamelijk, maar niet uitsluitend courante aandoeningen betreft. In de Verenigde Staten, betreft 21% van de voorschriften medicatie voor gebruik buiten de voorwaarden erkend door de FDA en voor 73% daarvan is de wetenschappelijke basis zeer miniem of nihil. Dat aandeel is bijzonder hoog voor sommige farmacologische klassen: 74% van de anti-epileptica, 60% van de antipsychotica en 41% van de antibiotica (Stafford 2008<sup>7</sup>).

Het gebruik van een geneesmiddel dat een vergunning heeft om in de handel te worden gebracht, in een indicatie die niet erkend is, stoelt meestal op een verhoopt farmacologisch effect. Soms is zij gerechtvaardigd door een analyse van fysiopathologische mechanismen, bijvoorbeeld de uitbreiding van de behandelingen waarvan de werkzaamheid werd aangetoond bij astmapatiënten tot patiënten met chronische obstructieve bronchopneumopathie.

Deze praktijk heeft zeker ook voordelen. Ze laat de arts toe om gebruik te maken van zijn therapeutische vrijheid. Ze maakt innovatie in de klinische praktijk mogelijk, in het bijzonder wanneer de erkende behandelingen gefaald hebben. Ze maakt het soms ook mogelijk om de kostprijs van de behandeling te verlagen. Een voorbeeld daarvan is het gebruik van de antistoffen tegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), bij de behandeling van proliferatieve moleculaire degeneratie in de VS. De behandeling met Ranibizumab, een erkend product voor deze indicatie, kost 1.435 € per intraoculaire toediening. Bevacizumab, een andere antistof tegen VEGF die enkel geregistreerd is voor intraveneuze behandeling van

---

<sup>6</sup> Idem, p. 107, 23.3. Zie ook Gobert M., « Usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence : le cadre légal créé par la nouvelle loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 portant révision de la législation pharmaceutique et par son arrêté royal d'exécution du 14 décembre 2006 », *Tijdschrift voor gezondheidsrecht*, 2007-2008, p. 7.

<sup>7</sup> Stafford R.S., « Regulating Off Label Drug use: Rethinking the Role of the FDA », *N. Engl. J. Med.*, 2008(358), pp. 1427-1429.

bepaalde kankers (bijvoorbeeld uitgezaaide colorectale<sup>8</sup> kanker), wordt soms gebruikt in de behandeling van retina-aantasting in intra-oculaire injectie omdat het tot 50 keer goedkoper is. Geen enkele gerandomiseerde studie heeft echter de doeltreffendheid ervan in deze indicatie aangetoond<sup>9</sup>.

Dit gebruik buiten de erkende indicaties heeft niet enkel betrekking op het gebruik bij andere pathologieën, maar ook op de toediening van andere doseringen, langs verschillende toedieningswegen (zoals in het bovenvermelde voorbeeld van Bevacizumab), bij andere steekproeven van de populatie en in niet-geëvalueerde combinaties.

“Off-label” gebruik komt bij bepaalde populaties vaak voor, in het bijzonder bij het kind, de zwangere vrouw en de hoogbejaarde. Slechts weinig geneesmiddelen werden in detail bestudeerd bij baby’s en zeer dikwijls zijn deze ook niet in de aangepaste dosering beschikbaar. Een recente studie in een kinderafdeling van een Belgisch universitair ziekenhuis toont aan dat 50% van de voorschriften medicatie betreft voor gebruik buiten de voorwaarden vermeld in de vergunning om in de handel te brengen en dat 17% medicatie betreft die niet geregistreerd is in België of toch niet voor de gebruikte galenische vorm. Van de onderzochte patiënten, kreeg 74% minstens één geneesmiddel buiten de voorwaarden van de vergunning gedurende hun opname in het ziekenhuis. Dergelijk gebruik is het hoogst op neonatologie en pediatrie intensieve zorgen.<sup>10</sup> Gelet op het gering aantal patiënten dat verdeeld is over verscheidene leeftijdsgroepen (vroeggeborenen, pasgeborenen, kinderen, adolescenten), lijkt de farmaceutische industrie weinig belang te besteden aan het specifiek evalueren van geneesmiddelen voor pediatrie populaties en het commercialiseren van aangepaste productvormen, en beducht te zijn voor de hoge kosten die daarmee gepaard gaan. Dit des te meer omdat tot op heden het ontbreken van erkende pediatrie indicaties, het gebruik bij deze populatie van geneesmiddelen die enkel voor volwassen patiënten werden beoordeeld, niet lijkt te beperken. Deze situatie heeft de Europese Unie ertoe gebracht maatregelen te nemen om de farmaceutische industrie ertoe aan te zetten onder bepaalde voorwaarden geneesmiddelenonderzoek bij kinderen te verrichten.

Indien het medische corps zou moeten wachten op de officiële erkenning van de indicaties in die verschillende situaties, zouden heel wat onderzoeken nodig zijn en dan zouden de nieuwe behandelingen, die soms van levensbelang zijn, pas na lange tijd toegankelijk worden voor specifieke populaties. Ook vandaag nog hebben tal van kinderen geen toegang tot essentiële behandelingen bij gebrek aan geneesmiddelen of dosering voor pediatrie gebruik.

De nadelen van de praktijk van het gebruik buiten indicatie van geneesmiddelen die een vergunning hebben om in de handel te worden gebracht, bestaan hoofdzakelijk in het feit dat het bewijs van hun doeltreffendheid niet is vastgesteld voor dat gebruik, en anderzijds dat de bijwerkingen voor bepaalde populaties in grote mate onbekend zijn. Dat geldt meer in het bijzonder bij kleine kinderen en hoogbejaarden bij wie de metabole mechanismen

---

<sup>8</sup> [www.independ.nl/gezondheidszorg/MIMedischwoordenboekC.aspx](http://www.independ.nl/gezondheidszorg/MIMedischwoordenboekC.aspx): colorectaal = met betrekking tot de karteldarm en endeldarm.

<sup>9</sup> *Folia Pharmotherapeutica*, 2007, 34(12), pp. 106-107.

<sup>10</sup> Annicq A., Robeyst A., Segers N. *et al.*, « Unlicensed en off-label gebruik van medicatie bij kinderen », *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2008, 64, pp. 677-682.

specifiek zijn, of ook bij zwangere vrouwen wanneer de bijzondere risico's voor het ongeboren kind in acht worden genomen.

Bij deze praktijk stuit men eveneens op financieringsproblemen: bepaalde geneesmiddelen zijn zeer duur en hun terugbetaling wordt slechts verleend in bepaalde omstandigheden en hangt af van de voorafgaande toestemming van de geneesheer-adviseur van de verzekeringsinstelling van de patiënt of van het Bijzonder Solidariteitsfonds.

Een ander nadeel schuilt in het feit dat de gangbare toepassing van dit « off-label »-gebruik de farmaceutische industrie kan ontmoedigen om onderzoeken te starten om het gebruik van die geneesmiddelen, in nieuwe indicaties, van andere doseringen, of ook bij specifieke populaties te valideren. De huidige belangstelling voor onderzoeken uitgevoerd in de pediatrie vormt een vooruitgang in dat verband.

### **3. Ethische discussie**

#### ***3.1. Inleiding***

De procedures voor de beoordeling van de doeltreffendheid en van de bijwerkingen van de geneesmiddelen alvorens deze in de handel te brengen, hebben ontegensprekelijk voordelen. Ze bieden garanties met betrekking tot het therapeutisch voordeel en de veiligheid van de bestudeerde moleculen. Absolute zekerheid bestaat er echter nooit aangezien klinische studies over het algemeen uitgevoerd worden op een beperkt aantal patiënten die beantwoorden aan precieze criteria inzake leeftijd en afwezigheid van geassocieerde pathologieën. Bepaalde uitzonderlijke bijwerkingen (die echter het leven van de patiënten kunnen bedreigen), worden slechts gevonden door spontane meldingen door artsen of apothekers of nog door studies die uitgevoerd worden op grote aantallen van niet geselecteerde patiënten, die representatief zijn voor de populatie patiënten voor wie de molecule bestemd is. Die onderzoeken worden echter meestal uitgevoerd nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht.

De beoordelingsprocedures hebben ook nadelen. Ze zijn duur en tijdrovend : verschillende jaren verstrijken tussen de start van de procedure en het verkrijgen van de vergunning voor het in de handel brengen. De vertraging die wordt opgelopen voor de terbeschikkingstelling van innovatieve moleculen voor de behandeling van aandoeningen waarvoor de beschikbare therapeutische middelen ontoereikend zijn, stemt tot nadenken. Organisaties van kankerpatiënten of patiënten die besmet zijn met het hiv-virus (Human Immunodeficiency Virus), hebben herhaaldelijk gewezen op het belang van dit probleem, waarbij ze benadrukten dat patiënten die baat kunnen vinden bij het geëvalueerde geneesmiddel, dreigen te overlijden nog voor ze het kunnen gebruiken.

De beschreven procedures voor compassionate use (CU) en medical need (MNP) proberen een antwoord te bieden op deze situatie en het gebruik toe te staan van geneesmiddelen die nog geen vergunning voor in de handel brengen hebben verkregen (CU) of nog geen vergunning hebben of nog niet op de markt zijn voor de betreffende indicatie (MNP). De toepassing ervan doet echter een aantal ethische vragen rijzen die zowel de patiënten, de

voorschrijvende arts, de farmaceutische industrie aangaan, maar ook de commissies voor ethiek. Deze vragen stellen zich op analoge wijze voor zowel compassionate use programma's als medical need programma's. In het vervolg van de tekst worden beide types programma's slechts indien noodzakelijk afzonderlijk besproken.

### **3.2. De patiënt**

De leden van het Comité hebben begrip voor het ongeduld van de patiënt die getroffen is door een ernstige aandoening, die nadat alle beschikbare middelen zijn uitgeput, wanhopig hoopt toegang te krijgen tot om het even wat dat de evolutie van de aandoening kan vertragen, of hem zelfs gewoon maar een vleugje hoop kan geven: « Men heeft niet alles geprobeerd ».

Het is aan de arts om erop te wijzen dat er een onvermijdelijke spanning bestaat tussen snelheid en kennis van veiligheid/doeltreffendheid. Het kost tijd om de veiligheid en doeltreffendheid van een geneesmiddel te bevestigen. Maar dat is precies wat de patiënt met een levensbedreigende aandoening niet meer heeft.<sup>11</sup>

De omschrijving van de aandoeningen die een beroep op compassionate use en medical need programma's rechtvaardigen, is weinig expliciet in de koninklijke besluiten. Deze aandoeningen moeten levensbedreigend zijn, de gezondheid ernstig ondermijnen en niet op een bevredigende wijze behandeld kunnen worden met een geneesmiddel dat in de handel is. Vallen dus binnen dat kader, de geneesmiddelen die, in vergelijking met de bestaande behandelingen, mogelijk significante voordelen bieden ofwel op het vlak van doeltreffendheid ofwel op het vlak van tolerantie. Het begrip 'innovatief geneesmiddel' kan moeilijk te bepalen zijn, aangezien het programma voor gebruik in schrijnende gevallen zich richt op geneesmiddelen in ontwikkeling waarvoor de opgedane ervaring beperkt is.

In dat stadium van ontwikkeling van een geneesmiddel is de beoordeling van de risico-batenverhouding moeilijk. De patiënt moet duidelijk worden ingelicht over deze situatie. Hij moet de elementen kennen die het gebruik rechtvaardigen hetzij van een molecule die nog niet in de handel is (CU), hetzij van een geneesmiddel dat een vergunning voor in de handel brengen heeft verkregen, maar niet voor de betreffende indicatie (MNP). Nogmaals moet eraan worden herinnerd dat tal van moleculen in ontwikkeling nooit in de klinische praktijk zullen worden geïntroduceerd, hetzij wegens gebrek aan doeltreffendheid, hetzij wegens belangrijke bijwerkingen ontdekt tijdens de ontwikkeling. Het KB van 14 december 2006 voorziet in een lange terbeschikkingstelling. Indien wordt beslist om het product niet in de handel te brengen, zal het programma wellicht worden onderbroken. Wat gebeurt er dan met de patiënten die nog met die molecule worden behandeld, misschien wel met succes? We kunnen betreuren dat de weerklank die de media geven aan de resultaten van preliminaire studies dikwijls niet de nodige nuances omvat en bij patiënten ongerechtvaardigde hoop doet ontstaan. De onderzoekers dragen een deel van de verantwoordelijkheid in deze

---

<sup>11</sup> Mayer M., « Listen to *all* the voices: an advocate's perspective on early access to investigational therapies », *Clinical Trials*, 2006, 3, pp. 149-153.

situatie. Hun mededelingen in de media doen soms therapeutische oplossingen vermoeden die echter nog tot het domein van de hypothese behoren.

De eerste fases van de beoordeling van een molecule gebeuren bij gezonde vrijwilligers (fase I), of bij patiënten die werden geselecteerd op basis van criteria van leeftijd en gezondheidstoestand (fase II en III). Het is bijvoorbeeld bijna een algemene regel om uit deze protocollen de patiënten uit te sluiten met een gestoorde lever- of nierfunctie. In studies met betrekking tot kankerpatiënten is het gebruikelijk om alleen proefpersonen die nog beschikken over een zekere autonomie en met een levensverwachting van ten minste zes maanden te rekruteren. Op basis van deze studies kan de respons inzake doeltreffendheid of bijwerkingen niet worden voorspeld bij een patiënt met geëvolueerde kanker, die alle behandelingsmogelijkheden heeft benut en van wie de levensverwachting beperkt is zonder een nieuwe behandeling. Wat geldt voor een molecule in ontwikkeling geldt ook, zij het in mindere mate, voor een geneesmiddel dat de vergunning voor in de handel brengen heeft verkregen maar niet in de betreffende indicatie of voor de betreffende populatie. Een voorbeeld hiervan zijn de lage doeltreffendheid en het risico van zelfmoord bij depressieve adolescenten die behandeld worden met de recentste antidepressiva.

De artsen die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten getroffen door kanker, door het hiv-virus of door degeneratieve neurologische aandoeningen, zeggen dat het niet uitzonderlijk is dat ze druk ervaren, soms volledig onterecht, van individuele patiënten of van patiëntenorganisaties die geïnformeerd zijn door de media of via internet over de mogelijkheden van een laboratoriumobservatie of van de eerste resultaten op een kleine groep proefpersonen. Deze pressie heeft de overheid er soms toe gebracht om de procedures van vergunning voor het in de handel brengen te versnellen.

De programma's voor gebruik van geneesmiddelen die zich in een ontwikkelingsfase bevinden of die nog geen vergunning voor in de handel te brengen hebben, richten zich in de eerste plaats tot patiëntengroepen die worden gekenmerkt door een welbepaalde aandoening. Ze bieden veel minder vaak een oplossing voor de situatie van een individuele patiënt die wordt geconfronteerd met een kritieke toestand in een vaak complexe context en die een oplossing hoopt te vinden in de toevlucht tot een nieuw geneesmiddel dat nog niet in de handel is. Vóór de Europese en Belgische wettelijke bepalingen betreffende die terbeschikkingstellingsprogramma's werden uitgevaardigd, aanvaardde de betrokken farmaceutische firma gewoonlijk om het geneesmiddel voor een schrijnend geval te verstrekken voor een welbepaalde patiënt die niet steeds meer zou beantwoorden aan de criteria van de programma's die een vroegtijdige toegang verlenen. De verplichting om die wettelijke bepalingen te respecteren en de goedkeuring van een programma te vragen, maakt bepaalde gerichte tussenkomsten moeilijker of zelfs onmogelijk. Een positief antwoord op individuele aanvragen is nochtans bijzonder nuttig om onder goede veiligheidsvoorwaarden een vroegtijdige toegang tot soms zeer dure geneesmiddelen te verkrijgen.

Als de patiënt is geïnformeerd, moet hij of zijn vertegenwoordiger een toestemmingsformulier ondertekenen. Het lijkt nuttig om eveneens de toestemming te vragen om de verzamelde geanonimiseerde gegevens over de tolerantie van de in het kader van een dergelijk programma gebruikte molecule door te geven: zo kan de kennis over het betreffende geneesmiddel verrijkt worden, zoals het geval is voor de verzamelde gegevens van klinische studies.

### **3.3. De arts**

De verantwoordelijkheid voor het voorschrijven van een geneesmiddel berust steeds bij de arts, en des te meer wanneer het voorgeschreven product geen vergunning om in de handel te brengen heeft verkregen of wanneer het toegediend wordt voor een indicatie die niet officieel erkend is. Wanneer er zich in die situaties een ongewenst effect voordoet, kunnen er problemen rijzen op medico-legaal vlak.<sup>12</sup>

Hoewel de arts de deontologische verplichting heeft om op de hoogte te blijven van de vooruitgang van de kennis om zijn patiënt de beste zorgen te verlenen, moet hij ook blijk geven van een kritische geest en moet hij tussen de ontdekkingen die als innovatief en beloftevol worden voorgesteld, deze selecteren die nuttig zijn voor zijn patiënt. Een nutteloze behandeling is niet aanvaardbaar op ethisch vlak en getuigt van therapeutische hardnekkigheid. De verplichting om de patiënt zo goed mogelijk te helpen rechtvaardigt niet dat om het even wat wordt gedaan en zeker niet het geven van valse hoop aan de patiënt en zijn omgeving. De arts die ongegronde vragen krijgt, moet de patiënt nauwkeurig informeren over de redenen die zijn houding rechtvaardigen.

De beoordeling van het nut van de molecule en de nevenwerkingen is soms moeilijk in dit stadium. De beschikbare gegevens zijn over het algemeen beperkt. Gezien de ernst van de betrokken aandoeningen, zijn deze patiënten doorgaans in behandeling bij hooggekwalificeerde artsen die op de hoogte zijn van de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen op hun domein.

Het is bij de behandelende arts dat de verantwoordelijkheid ligt om aan het betrokken bedrijf te vragen zijn patiënt te includeren in een programma. Hij formuleert de vraag, detailleert de kenmerken van de patiënt, verkrijgt zijn toestemming en schrijft tot slot het geneesmiddel voor en bewaakt de toediening ervan.

In deze context, hoort de arts na te gaan of zijn verzekering voor burgerlijke aansprakelijkheid of de verzekering van het ziekenhuis het risico dekt verbonden aan het gebruik van een geneesmiddel dat nog geen vergunning heeft gekregen om in de handel te worden gebracht.

---

<sup>12</sup> Zie hiervoor Delforge C., « La responsabilité civile du médecin au regard de la prescription de médicaments », *R.G.D.C.*, 2003, pp. 369-383, *adde* Gobert, M., « Publicité et information relatives aux médicaments : les limites de ces deux notions au travers de la pratique dans tous ses aspects », *Tijdschrift voor gezondheidsrecht*, 2008-2009, pp. 187-203.

### **3.4. De farmaceutische industrie**

Het is de firma die het geneesmiddel heeft ontwikkeld die bij de bevoegde autoriteiten het verzoek indient om het programma op te zetten. De firma dient wel voorrang te geven aan deelname aan gecontroleerde studies en de toegang tot de programma's dus te beperken tot patiënten die niet voldoen aan de criteria voor opname in deze studies.

De wet verplicht de firma niet om in te gaan op een aanvraag om een programma op te starten, noch op de vraag om in een bestaand programma een patiënt op te nemen. De weigering van de firma kan door verschillende redenen worden gemotiveerd. Ofwel zijn de argumenten die aan de grondslag liggen van de aanvraag onvoldoende om het opzetten van het programma te rechtvaardigen, ofwel blijft de commerciële toekomst van de molecule onzeker en wenst de firma de uitgaven die verbonden zijn aan het programma, namelijk de gratis distributie van de betreffende geneesmiddelen, niet te doen. De wet bepaalt immers dat deze geneesmiddelen gratis moeten worden verstrekt.

De toevlucht tot een vernieuwende therapie enkel op literatuurgegevens baseren kan grote ethische problemen doen rijzen, indien, en dat zal vaak het geval zijn, het product nooit een vergunning zou krijgen voor de beoogde therapeutische indicatie. Nochtans verwijst de vraag die aan de basis ligt van dit advies, precies naar dat aspect. Men kan de ontredde begrip van een patiënt die zich geconfronteerd ziet met een onomkeerbare situatie en alle mogelijke therapeutische middelen heeft uitgeput, en de wens van de arts om die patiënt alle therapeutische mogelijkheden te bieden, zelfs de kleinste. Wellicht verklaart deze zoektocht van de laatste hoop waarom sommige patiënten hun toevlucht zoeken tot alternatieven zonder enige wetenschappelijke fundering, zoals magnetische armbanden die worden voorgesteld als behandeling tegen leukemie bij kinderen.

Om een compassionate use of medical need programma te starten, moet de firma, eventueel in samenwerking met de medische expert die aan de basis ligt van het verzoek, de informatie verzamelen die nodig is om een Belgische commissie voor medische ethiek met een "volledige erkenning" zoals gedefinieerd in de wet van 7 mei 2004, in staat te stellen een advies te geven over het belang en de rechtvaardiging van de aanvraag.

Bij de opname van patiënten in een bestaand programma kan de firma ook de toegang tot de geneesmiddelen weigeren aan patiënten of sommigen onder hen, wanneer ze niet voldoen aan de welomschreven criteria, maar ook om andere redenen, bijvoorbeeld wanneer de beschikbare hoeveelheden geneesmiddelen niet voldoende zijn. In de beginfasen van klinische studies is slechts een beperkte hoeveelheid van het product ter beschikking. Voor sommige producten, bijvoorbeeld deze die met recombinante technieken worden bereid, is het mogelijk dat de productie in dat stadium nog geen industrieel niveau heeft bereikt wegens de omvang van de noodzakelijke investeringen, en dat de firma aarzelt die investeringen te doen alvorens de toekomst van de molecule te kennen. In de literatuur wordt het recente voorbeeld van Cetuximab aangehaald, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de receptor van de menselijke epidermische groeifactor (EGFR). Zodra de

eerste resultaten die de doeltreffendheid ervan bij bepaalde patiënten met kanker van de dikke darm met uitzaaiingen of met epidermische kanker van het hoofd en de hals, waren gepubliceerd, heeft de firma ImClone, de onderneming die het geneesmiddel produceert, ongeveer 8500 aanvragen voor 'compassionate use' ontvangen om toegang te krijgen tot het geneesmiddel. In eerste instantie heeft ze getracht om het hoofd te bieden aan de situatie door de regel "eerst komt, eerst maalt" toe te passen. Ze zag zich snel verplicht het compassionate use programma te onderbreken omdat het de commerciële ontwikkeling van het product in het gedrang dreigde te brengen. De onderneming heeft dan druk uitgeoefend op de FDA om de procedure van in de handel brengen te versnellen en heeft tegelijkertijd haar productiecapaciteit opgevoerd om zo op de vraag te kunnen ingaan, met inbegrip van andere compassionate use programma's voor het gebruik van Cetuximab in andere indicaties.

De weigering om een programma op te starten of er bepaalde patiënten in op te nemen, kan ook zijn ingegeven door de vrees dat het gebruik van een nieuwe molecule bij patiënten met geëvolueerde aandoeningen leidt tot veel bijwerkingen of therapeutische mislukkingen die het geneesmiddel en het bedrijf een negatief imago kunnen geven. Deze eerste indruk kan moeilijk te corrigeren zijn en kan belangrijke gevolgen hebben bij het in de handel brengen van het product.

Artsen die geconfronteerd worden met dergelijke situaties waarin de toevlucht tot de medische urgentieprogramma's CU en MNP onmogelijk is, komen voor een ethisch conflict te staan. Hoe kunnen ze enerzijds deze geneesmiddelen verkrijgen voor patiënten met ernstige aandoeningen die alle beschikbare therapeutische mogelijkheden hebben uitgeput of niet in staat zijn de kost ervan te dragen, en anderzijds de wettelijke bepalingen niet overtreden? Het geneesmiddel via indirecte weg verwerven, bijvoorbeeld via het internet, houdt het risico in dat producten worden verkregen waarvan de kwaliteit niet kan worden gewaarborgd. Bij de producerende firma om stalen gaan bedelen, die noodzakelijkerwijze beperkt zijn, houdt het risico in dat men zelf alsook de firma illegaal te werk moet gaan, maar ook dat de voortzetting van de behandeling niet kan worden gewaarborgd bij patiënten die baat zouden hebben gehad bij het gebruik ervan.

Om deze programma's een maximale doeltreffendheid te garanderen, in het belang van de patiënten die er baat bij kunnen hebben, zou het nuttig zijn dat de programma's die worden goedgekeurd door het FAGG (het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten) in een gegevensbank worden opgenomen die toegankelijk is voor het medische corps. Het is evenwel niet wenselijk dat de aanwezigheid van een programma op deze referentielijst reclame vormt voor onrechtmatige aanwending van een niet-erkend gebruik of voor een nieuwe indicatie.

Het zou te betreuren zijn dat de ervaring die wordt opgedaan bij het gebruik van geneesmiddelen in het kader van deze programma's, niet wordt gebruikt. De wettelijke bepalingen zouden moeten worden aangepast en een geanonimiseerd verslag verplicht maken, bijvoorbeeld om de drie maanden, van de reactie van de patiënt op de behandeling



die wordt toegediend in de programma's buiten de erkende indicaties. Dit impliceert een procedure waarmee aan het FAGG zou kunnen worden gemeld voor welk type problemen het geneesmiddel werd toegediend, met respect voor de vertrouwelijkheid van de persoonsgegevens, en waarmee gegevens over hun reactie op en tolerantie van de behandeling kunnen worden ingezameld. Dat zou tevens toelaten om het nut en de risico's van het geïnitieerde programma te evalueren.

### **3.5. De commissie voor medische ethiek**

In deze compassionate use en medical need programma's die een vroegtijdige toegang tot innovatieve geneesmiddelen mogelijk maken, voorzag de wetgever in een belangrijke missie voor de commissie voor medische ethiek. De taak om zich uit te spreken blijkt wel degelijk voorbehouden te zijn aan deze commissies voor medische ethiek erkend volgens de wet van 7 mei 2004 om het enkel advies inzake klinische proeven te geven. De beperking tot deze commissies voor medische ethiek met "volledige erkenning" lijkt gerechtvaardigd, aangezien de opdrachten die hen worden toevertrouwd in het kader van deze programma's, een expertise en een vlotte toegang tot de medische competenties vereisen.

De commissie voor ethiek moet immers in eerste instantie controleren dat het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor gebruik hetzij in schrijnende gevallen, hetzij met het oog op een medisch noodprogramma.

De commissie moet eveneens kennis nemen van de documenten die bestemd zijn voor het informeren van de patiënt of zijn gemachtigde en voor het verkrijgen van zijn toestemming. Haar rol op dit vlak is bijzonder belangrijk wanneer het om een minderjarige of onbekwame patiënt gaat.

Volgens het Raadgevend Comité moet de commissie voor ethiek zich eveneens uitspreken over de wetenschappelijke argumenten om het opzetten van een programma te vragen. Bepaalde leden van het Raadgevend Comité vragen zich af of een commissie voor ethiek over voldoende veelzijdige expertise kan beschikken om de gegrondheid te beoordelen van de verschillende programma's met betrekking tot nieuwe en vaak zeer innovatieve moleculen. Andere leden benadrukken dat in het kader van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, de beoordeling van de gegrondheid en het ontwerp van het protocol deel uitmaakt van de opdrachten van de commissie voor medische ethiek dat gemachtigd is om het enkel advies uit te brengen. De beoordeling van het nut en van de risico-baten verhouding van de nieuwe moleculen waarvoor de klinische ervaring beperkt is, vereist evenwel specifieke competenties om een kritische analyse te kunnen maken van de studies in vitro en bij het dier. De commissie voor ethiek moet vermijden om ideeën die te origineel zouden kunnen lijken a priori te verwerpen. Er moet aan worden herinnerd dat talrijke therapeutische innovaties steunen op eerste ervaringen die werden behaald in omstandigheden die vandaag betwistbaar zouden lijken - de eerste transplantaties - of op geen enkele fysiopathologische basis steunen - het gebruik van bètablokkers in hypertensie.

In de wetteksten is er geen tussenkomst van de commissies voor medische ethiek (al dan niet met "volledige erkenning") voorzien bij de opname van een individuele patiënt in een

bestaand programma. Het is de firma die het programma heeft opgezet, die op basis van het door de aanvragende arts opgestelde rapport moet nagaan of de patiënt voldoet aan de criteria die werden bepaald bij het opzetten van het programma. Hoewel in deze procedure niet expliciet wordt voorzien door het KB, beveelt het Raadgevend Comité aan dat dit verzoek tot opnemen van een patiënt in een bestaand programma daarenboven zou worden onderworpen aan het voorafgaand advies van de commissie voor ethiek van de ziekenhuisinstelling waar de zieke wordt gevolgd. Deze heeft immers meer dan het farmaceutisch bedrijf de vereiste competenties om de gegrondheid van dat verzoek te beoordelen en desgevallend de mogelijkheid om de arts te horen en noodzakelijke aanvullende gegevens te verzamelen. Het behoort haar eveneens toe om er zich van te vergewissen dat de gegevens die overgemaakt worden, de persoonlijke levenssfeer van de patiënt respecteren. Haar advies kan ook belangrijk zijn met betrekking tot de dekking van de arts in het kader van zijn aansprakelijkheidsverzekering.

Het Raadgevend Comité is zich bewust van de moeilijkheid van deze beoordeling en meer bepaald van het uitbrengen van een negatief advies, met de gevolgen die men zich kan voorstellen voor een patiënt die reeds werd ingelicht over de therapeutische mogelijkheid. Er kan een conflict optreden, bijvoorbeeld wanneer een commissie voor medische ethiek gunstig adviseert voor de opname van een patiënt in een programma, maar de farmaceutische firma beslist om de patiënt niet op te nemen, bijvoorbeeld omdat het programma wordt stopgezet omwille van commerciële motieven.

Tot slot beklemtoont het Raadgevend Comité dat het aan de firma gerichte verslag, uiteraard de vertrouwelijkheid van de patiënt en de door het medisch geheim gedekte gegevens op de meest strikte wijze moet in acht nemen.

#### **4. De beperkingen van de recente wettelijke bepalingen en de aanbevelingen van het Comité**

In de loop van de tweede helft van de XX<sup>e</sup> eeuw is in de westerse wereld het therapeutische arsenaal aanzienlijk uitgebreid. Deze evolutie gebeurde zowel op kwantitatief vlak, als op het vlak van doeltreffendheid en kwaliteit. Derhalve is het noodzakelijk gebleken om regels vast te stellen met betrekking tot de evaluatie van het geneesmiddel vooraleer het in de handel wordt gebracht.

Onderzoeken kosten tijd, en die termijnen worden ervaren als onaanvaardbaar bijvoorbeeld door de artsen die ernstige aandoeningen behandelen zoals kanker, en door de patiënten die getroffen zijn door het hiv-virus of door degeneratieve neurologische aandoeningen. Van de patiënten die alle mogelijke therapeutische middelen hebben uitgeput, zullen sommigen overlijden nog voor de nieuwe behandelingen, wanneer die bestaan, voor hen toegankelijk zijn.

De programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (CU) en de medische noodprogramma's (MNP) maken het vroegtijdig ter beschikking stellen van een

geneesmiddel mogelijk dat bestemd is voor de behandeling van ernstige aandoeningen (vermeld in artikel 3, al. 1 en 2 van de Europese Verordening nr. 726/2004), voor patiënten met een invaliderende, chronische of ernstige aandoening of een levensbedreigende ziekte, wanneer die patiënten niet afdoend meer behandeld kunnen worden met een vergund geneesmiddel. Deze programma's zijn evenwel beperkt tot geneesmiddelen die het voorwerp uitmaken van een lopende aanvraag voor vergunning om in de handel te worden gebracht of van klinische proeven die aan de gang zijn, of tot geneesmiddelen die beschikken over een vergunning om in de handel te brengen voor een andere indicatie of die niet beschikbaar zijn via het Belgische circuit.

De voorwaarden die werden vastgelegd om deze programma's op te starten, lijken echter te beperkend. De toevlucht tot moleculen waarvoor er in de literatuur fysiopathologische of andere relevante gegevens gepubliceerd zijn, zoals voorzien was in het vierde criterium opgenomen in de oorspronkelijke versie van het wetsvoorstel<sup>13</sup>, wordt vaak ingeroepen door artsen ten bate van patiënten die alle therapeutische mogelijkheden hebben uitgeput. Dat lijkt in het bijzonder belangrijk voor patiënten die aan zeldzame aandoeningen lijden. In dat geval zijn de klinische studies immers bijzonder lang en aarzelt de industrie om een geneesmiddel in de handel te brengen waarvoor de markt beperkt lijkt. De gegevens die worden verkregen bij studies op dieren of op weefsels in vitro en, nog veel meer, de gegevens die bij eerste proefnemingen bij mensen worden bekomen, kunnen een ruime weerklank vinden in de media en bij patiënten en artsen een vraag en verwachtingen doen ontstaan waaraan vandaag moeilijk kan worden voldaan. De wetgever achtte het niet verstandig om het vierde criterium te behouden<sup>14</sup>. Zoals eerder vermeld, werd dit criterium te ruim bevonden door de Raad van State en zou het tot ethische problemen kunnen leiden, zoals de voortijdige onderbreking van de terbeschikkingstelling wanneer de firma beslist om het geneesmiddel niet in de handel te brengen of wanneer de overheid de aanvraag voor een vergunning om in de handel te brengen afkeurt. Dat criterium zou echter mogelijkheden openlaten voor de behandeling van zeldzame aandoeningen of uitzonderlijke situaties waarvoor moeilijk studies kunnen uitgevoerd worden. **Het Raadgevend Comité is van mening** dat een reflectie zou moeten gebeuren om de initiatiefmogelijkheden van de voorschrijver te vergroten zonder dat daarbij in willekeur wordt vervallen. Wettelijke regelingen dienen echter de nodige bakens te voorzien om zowel op wettelijk als op ethisch vlak de veiligheid van de patiënt te verzekeren, en erover te waken dat een aanzienlijk gebruik van deze faciliteiten niet de uitvoering van gecontroleerde studies dwarsboomt en procedures voor in de handel te brengen vertraagt. **Het Raadgevend Comité dringt erop aan** dat de voornaamste zorg in deze materie het belang van de patiënt moet blijven. De toevlucht tot een behandeling waarvan het nut niet is bewezen of op zijn minst als waarschijnlijk wordt aangenomen, kan voor de patiënt meer hinder dan voordeel meebrengen en kan leiden tot een situatie van therapeutische

---

<sup>13</sup> indien "er fysiopathologische of relevante literatuurgegevens voorhanden zijn met betrekking tot het gebruik van het geneesmiddel voor menselijk gebruik voor de behandeling van de betrokken aandoening", criterium voorzien in het wetsontwerp van 23 december 2005 vermeld in voetnoot nr 5.

<sup>14</sup> Idem.

hardnekkigheid. De commissies voor medische ethiek van de ziekenhuizen waar de patiënten behandeld worden, hebben op dat vlak een toezichthoudende rol.

**Het Raadgevend Comité merkt op** dat er buiten het wettelijk kader voor programma's voor gebruik van geneesmiddelen in schrijnende gevallen en voor medische noodprogramma's, zeer dikwijls geneesmiddelen worden aangewend buiten de criteria gedefinieerd in de vergunning om in de handel te brengen. Dit gebruik kan niet erkende indicaties omvatten, verschillende posologieën of, wat nog meer voorkomt, patiëntenpopulaties waarvoor de indicatie niet werd onderzocht. Dit off-label of unlicensed gebruik komt in het bijzonder vaak voor in pediatrie en nog meer in neonatologie. Het spreekt natuurlijk voor zich dat het off-label gebruik in deze patiëntengroep meestal geregistreerde medicatie betreft voor dezelfde indicaties als voor volwassenen, maar waarvoor echter voor deze specifieke groep nog geen gecontroleerde studies verricht werden. Soms gaat het om indicaties of posologieën die specifiek zijn voor deze patiëntengroep. Er kunnen wel fysiologische argumenten zijn voor gebruik in deze leeftijdsgroep. Ook voor deze populatie moeten gecontroleerde studies vanzelfsprekend zoveel mogelijk aangemoedigd worden. Gezien de uitgebreidheid echter van het arsenaal aan reeds lang gebruikte off-labelmedicatie in deze leeftijdsgroep alsook de medische urgentie waarbij deze dienen toegediend te worden, is het niet realistisch dat dit snel zal gebeuren. Een tijdelijk alternatief, in afwachting van gecontroleerde studies, kan bestaan in het formaliseren van het voorschrijfgedrag door het opstellen van compendia door experts in het veld, die (inter)nationaal zouden kunnen toegepast worden.

**Het Comité nodigt de autoriteiten uit** om het farmacologisch onderzoek in deze domeinen aan te moedigen om dit gebruik zonder vergunning te beperken dat een hoog risico op bijwerkingen en ondoeltreffendheid kan inhouden. Bijgevolg moet de patiënt objectieve informatie ontvangen niet alleen over de redenen die de arts ertoe aanzetten om hem het gebruik van dit nieuwe geneesmiddel voor te stellen, maar ook over de bijzonderheden en de beperkingen van de medische urgentieprogramma's (CU, MNP). Naar behoren geïnformeerd moet de patiënt of zijn vertegenwoordiger zijn schriftelijke toestemming geven. Een Belgische commissie voor medische ethiek met "volledige erkenning" moet een advies geven over de aan de patiënt voorgelegde documenten. Het komt ook aan de commissie toe om na te gaan of het geneesmiddel voldoet aan de criteria die worden opgelegd door de Europese verordening en de Belgische wetgeving betreffende het gebruik ervan in compassionate use en medical need programma's voor de betreffende aandoening. **Naar de mening van het Raadgevend Comité**, moet de commissie voor ethiek beoordelen of het geneesmiddel, binnen de beperkingen van de beschikbare gegevens, voldoende belang biedt, alsook een risico-batenverhouding die het initiëren van een programma rechtvaardigt. Bij de uitoefening van deze verantwoordelijkheid moet de commissie over de nodige competenties beschikken, en dikwijls beroep doen op experts op het betreffende gebied. Zij moet ook misbruik van deze procedures vermijden, wat een hindernis zou kunnen vormen voor het realiseren van gecontroleerde studies en op die manier het in de handel brengen zou vertragen.

Bovenop wat voorzien is in de wetteksten, **beveelt het Raadgevend Comité aan** dat de commissie voor ethiek (met of zonder “volledige erkenning”) van het ziekenhuis waar de patiënt verzorgd wordt, ook een advies uitbrengt over de opname van een individuele patiënt in een programma. Deze commissie moet nagaan of de patiënt voldoet aan de kenmerken die bij het opstarten van het programma werden omschreven. Vanuit dit oogpunt, beschikt zij over een grotere competentie dan de firma waaraan het KB deze opdracht toevertrouwt. Bovendien staat de commissie dicht bij de plaats waar de patiënt wordt behandeld en heeft zij daardoor de mogelijkheid om aanvullende informatie te vragen zonder de termijnen te verlengen.

**Het Raadgevend Comité verwacht** van de commissies voor ethiek dat zij zorgvuldig beoordelen of het gebruik van dit soort nieuwe geneesmiddelen in het belang is van de patiënt. Het verwachte voordeel van geneesmiddelen die als innovatief worden voorgesteld, wordt niet altijd bewaarheid. Voor de commissie voor ethiek is dus een rol weggelegd om te vermijden dat deze behandeling ‘van de laatste hoop’ verwordt tot therapeutische hardnekkigheid.

-----

Het advies werd voorbereid in beperkte commissie 2005-3, samengesteld uit:

Covoorzitters	Coverslaggevers	Leden	Lid van het Bureau
G. Rorive	G. Rorive	A. Bogaert	P. Schotsmans
		P. Cosyns	
		M.-L. Delfosse	
		F. De Smet	
		Y. Englert	
		L. Leunens	
		G. Rorive	
		R. Rubens	
		S. Sterckx	
		J.-A. Stiennon	
		G. Verdonk	

#### Lid van het secretariaat

Veerle Weltens

**De werkdocumenten van de beperkte commissie 2005-3** – vragen om advies, persoonlijke bijdragen van de deskundigen en de experts, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – zijn bewaard als bijlagen 97/8 – ter – 2004 op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.

-----