

Thema: Ethische aspecten van vaccinatie

Vervroegde toelating van griepvaccins – tussen vaart en veiligheid

Wouter Boon

Bij een pandemisch griepvirus moeten vaccins snel beschikbaar zijn. Daartoe heeft de Europese Unie een regeling voor de vervroegde markttoelating van medicijnen opgesteld voor deze vaccins. Snelheid van handelen kan echter wel gepaard gaan met vragen over veiligheid, effectiviteit en zorgvuldigheid. Dit artikel beschrijft een vijftal kwesties die spelen in dit spanningsveld tussen het strikt beheersen van risico's enerzijds, en de vraag naar snelle toegang tot veelbelovende behandelingen, anderzijds.

In maart 2009 manifesteerden zich de eerste gevallen van besmetting met het virus Nieuwe Influenza A subtype H₁N₁, in volksmond de "Mexicaanse griep". Het griepvirus verspreidde zich snel en in juni van dat jaar verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) deze uitbraak tot pandemie. Virologen hadden het uitbreken van een pandemie al voorspeld. Griepvirussen muteren continu en het was een statistische zekerheid dat een virusvariant zou ontstaan die wat betreft verspreiding en mortaliteit de Spaanse griep van 1918 zou evenaren.

Uiteindelijk bleek de Mexicaanse griep minder dodelijk dan de Spaanse griep uit 1918. Toch openbaart de manier waarop overheden, bedrijven, artsen en burgers reageerden op de uitbraak enkele spanningen en (ethische) kwesties. Niet in de laatste plaats rond het onderwerp in hoeverre het aanvaardbaar is om procedures voor de toelating en toediening van een nieuw vaccin te versoepelen. Dit essay bespreekt vijf kwesties die spelen rond de vervroegde toelating van vaccins.

Geschiedenis van procedures voor vervroegde toelating

Na het uitbreken van de hiv-epidemie in de jaren '80 werd door onderzoekers in publieke en private instellingen naarstig gezocht naar therapieën. Patiënten hadden geen behandelingsopties, dus toen de eerste veelbelovende resultaten van klinische testen werden gepubliceerd, ontstond de vraag om snelle markttoegang. Vooral onder druk van patiëntenorganisaties introduceerde de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) in 1992 een procedure voor versnelde toelating van 'serious or life-threatening illnesses' (Epstein, 1997).

De Europese Unie volgde in 1993 met een 'market authorisation under exceptional circumstances' voor medicijnen waarbij het genereren van een omvangrijke dataset op middellange termijn ofwel praktisch onmogelijk is (bij ziekten met weinig patiënten) ofwel ethisch onacceptabel (bij noodsituaties). In 2006 is deze route aangevuld met een 'conditional approval'-procedure voor medicijnen die bedoeld zijn voor ernstige ziekten waar nog geen alternatieve behandelingen voor zijn, en die een positieve balans hebben van effectiviteit en veiligheidsrisico's. Een belangrijk criterium is verder dat de baten voor de publieke gezondheidszorg van onmiddellijke beschikbaarheid opwegen tegen de mogelijke risico's van de afwezigheid van aanvullende (veiligheids)data. Deze procedure staat dus ook expliciet open voor vaccins tegen pandemische griep.

Vervroegde toelating en pandemische griep

Een decennium voor de uitbraak van de Mexicaanse griep was de wereld al opgeschrikt door een serie vogelpestepidemieën die ook onder mensen slachtoffers eiste. Onder andere de WHO en de Europese Unie begonnen serieus na te denken over maatregelen om de mogelijke gevolgen van een menselijke griep-epidemie te verkleinen.

De *European Medicines Agency* (EMA) stelde richtlijnen op die de goedkeuring van griepvaccins moest versnellen. De belangrijkste route is de 'mock-up'-procedure. Een farmaceut ontwikkelt dan een vaccin zonder precies te hoeven weten welke variant de griep zal aannemen. De vaccinontwikkelaar neemt een virusstam die mogelijk de nieuwe pandemie ver-

oorzaakt en doorloopt in alle rust de stadia van het goedkeuringstraject. Pas als een pandemie zich aandient, wordt het virusdeeltje vervangen door de werkelijke virusstam. Dit nieuwe vaccin verkrijgt dan vrijwel onmiddellijk een handelsvergunning, mits de fabrikant in een kleinschalig onderzoek laat zien dat bij tenminste 70% van de deelnemers antilichamen geproduceerd worden. Daarnaast moeten het productieproces en de toedieningsmethode ongewijzigd zijn gebleven en de producenten gedurende het gebruik aanvullende *trials* uitvoeren.

Enkele kwesties rond vervroegde toelating

De vervroegde toelating van vaccins tegen pandemische griep raakt aan een aantal kwesties die een duidelijk ethisch karakter hebben, of een ethisch karakter zouden kunnen krijgen.

1. *Post-marketing studies: placebo geven kan onethisch zijn*
Vervroegde toelating gaat gepaard met een verschuiving van klinisch onderzoek – van de fase voor vergunningverlening naar de fase waarin het medicijn al op de markt is. Voor deze zogenaamde post-marketingstudies is het moeilijk een controlegroep van voldoende omvang te organiseren omdat patiënten in deze groep recht hebben op en legaal toegang hebben tot het daadwerkelijke medicijn. Het is onethisch om te experimenteren met patiënten met als enige doel de markttoelating te valideren.
2. *Snelheid versus zorgvuldigheid: regulatorisch leren*
Een analyse van doorlooptijden van goedkeuringstrajecten laat zien dat de partijen die betrokken zijn bij vervroegde toelating een leerproces hebben moeten doorlopen (Boon et al., 2010). De EMA en de betrokken bedrijven moesten zich bekwamen in de precieze eisen en uitgebreid overleg was nodig om op één lijn te komen. Dergelijke voorzichtigheid heeft voordelen voor de rechtspositie van personen die nauwelijks aan het woord komen, maar brengt de daadkracht in gevaar.
3. *Medicijnen terugtrekken?*
De procedure voor vervroegde toelating van medicijnen schrijft voor dat producenten uitgebreidere post-marketingstudies uitvoeren. Als zij niet aan deze eis voldoen dan kan de vergunning van het geneesmiddel weer worden ingetrokken. Een onderzoek in de VS laat echter zien dat de FDA nog nooit een vervroegd

toegelaten medicijn heeft teruggetrokken ondanks eventuele gebreken in het medicijn, dan wel in de post marketing studies (GAO, 2009). Regulatorische instanties worden vaak 'gegijzeld' door bedrijven en patiënten om de vergunning van een geneesmiddel in stand te houden (Carpenter, 2004).

Patiënten zijn echter niet altijd ondubbelzinnige voorstanders van het in stand houden van vergunningen. Zelfs in het stadium waarin er nog geen geneesmiddelen waren tegen hiv/aids, hamerden sommige patiëntenorganisaties er op de veiligheid van experimentele middelen niet uit het oog te verliezen (Goozner, 2004).

4. *Snelheid in organisatie van vaccinatie*

Bij versnelde toelating worden onzekerheden rond vaccins voor een deel meegenomen in de fase van besluitvorming, organisatie van en communicatie rond vaccinatie. In Nederland steunde het besluit van de minister van VWS om het Mexicaanse griepvaccin aan te schaffen op advies van de Gezondheidsraad. Het advies benadrukte de onzekerheden over onder andere het beloop en de ernst van de pandemie en de definitie van de risicogroepen. De minister moest dit advies vertalen in een duidelijk besluit aan wie de vaccinatie aangeboden moest worden. De organisatie en communicatie rond de vaccinatie tegen de pandemische griep liet vervolgens nauwelijks tot geen ruimte meer voor onzekerheden en nuances.

Het aanmerken van de pandemie als noodsituatie versterkt de legitimatie voor een top-down organisatie van de vaccinatie. Het RIVM en GGD Nederland rolden met militaire precisie, op basis van uitgebreide draaiboeken, een organisatie uit voor de inenting. Deze top-downbenadering komt de snelheid ten goede en in nood leidt dit tot een efficiëntere bescherming van de publieke gezondheid. Ze bood echter nauwelijks ruimte voor vrije keuze, autonomie en een degelijke 'informed consent'. Bij de snelle en directe manier van benaderen van de te vaccineren groepen was er bijvoorbeeld weinig tijd voor overleg met de huisarts.

De onzekerheden konden ook niet worden meegenomen in de *communicatie* over het griepvaccin. De top-downcommunicatie had iets weg van verordineren of op zijn minst een 'offer you cannot refuse', wat zich slecht verhiel tot bijvoorbeeld communi-

catie via sociale media, via welke meer en minder onderbouwde informatie eenvoudig breed onder burgers kon worden verspreid. De verplichte aanvullende trials na marktintroductie produceerden een continue stroom aan tussenresultaten over de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin. Deze tentatieve resultaten waren soms tegenstrijdig, voorzichtig geformuleerd of uitvergrotend, wat bijdroeg aan het onduidelijke beeld van de vaccins.

5. Rol en representativiteit van kritische groeperingen

De vaccinatiecampagne tegen de Mexicaanse griep heeft forse tegenwind vanuit verschillende hoeken te verduren gehad. Naast de traditionele antiprikkers, zoals religieuze groepen, dienden zich twee nieuwe kritische groepen aan. De eerste groep stoorde zich vooral aan wat zij zagen als gebrek aan vrije keuze bij de vaccinatie, terwijl de tweede groep meer geloofde in een natuurlijke, holistische aanpak van het griepvirus.

Deze kritische groepen waren een jaar eerder al betrokken geweest bij de ophef over de vaccinatie tegen het humane papillomavirus (HPV). Hoewel deze groepen ook bij de discussie rond de Mexicaanse griep nog relatief ongeorganiseerd waren, konden zij profiteren van de ervaringen die zij hadden opgedaan in de discussies rond het HPV-vaccin. Dat gold ook voor de manier van communiceren; ze oogstten met de inzet van sociale media en weblogs relatief veel media-aandacht.

Het 'succes' van deze kritische groepen heeft wel twee kanten. Aan de ene kant hebben critici recht op participatie in besluitvorming en risico-regulering betreffende vaccinatie. Op grond van het autonomie-beginsel hebben zij een moreel recht op participatie omdat vaccinatie potentieel een grote impact heeft op hun leven. Aan de andere kant is er tegenwoordig geen relatie meer tussen de macht die een organisatie kan verkrijgen en de hoeveelheid mensen die de organisatie steunen (Rose, 2008). Er kunnen dus vraagtekens worden gezet bij de mate van representativiteit van deze kritische groepen. Bovendien ontbrak het in het maatschappelijke veld aan duidelijke 'champions' of voorstanders van vaccinatie. In veel andere discussies waarin geneesmiddelen worden afgezet tegen gedragstherapie of natuurgeneeswijzen, zoals bij de discussie over ADHD, komen organisaties van beide

kampen aan bod. Het vaccinatiedebat was in dat opzicht onevenwichtig.

Conclusie: Balanceren tussen snelheid van innoveren en veiligheid

In alle vijf besproken kwesties staat het spanningsveld centraal tussen het strikt beheersen van risico's enerzijds en de vraag naar snelle toegang tot veelbelovende behandelingen anderzijds. De overheid voorziet in versnelde toelatingsprocedures voor medicijnen bij ziekten met een 'grote onbeantwoorde medische behoefte' of in een noodsituatie, zoals bij de pandemische griep.

In dit spanningsveld lijkt vooral de dialoog van belang. Verschillende partijen kunnen een instrumentele of morele bijdrage leveren aan het debat over nut en noodzaak van vervroegde toelating van vaccins, en hoe vervolgens omgegaan moet worden met onzekerheden rond deze middelen bij de vaccinatie zelf. Op die manier zou een balans gevonden moeten worden tussen snelheid van innoveren en veiligheid. In hoeverre deze dialoog centraal of juist gedistribueerd plaats moet vinden, en wie er bij betrokken moeten zijn, is onderwerp van zorgvuldig ontwerp waarbij flexibiliteit, transparantie en openheid voor verschillende (minderheids)perspectieven belangrijk zijn.

In een noodsituatie kan deze zorgvuldigheid onder druk komen te staan. Daarom valt misschien wel wat te leren van de 'mock-up'-procedure: voer in alle rust het debat over vaccinatie en kom precies overeen waarover bij een uitbraak van de pandemische griep nog moet worden gediscussieerd.

Dr. Wouter Boon is universitair docent aan de afdeling Innovatiewetenschappen van de Universiteit Utrecht. Dit essay is geschreven op basis van het onderzoek 'New modes of governing pharmacovigilance', gefinancierd door het NWO-programma Maatschappelijk Verantwoord Innoveren.

Literatuur

Boon, W.P.C., E.H.M. Moors, A. Meijer, H. Schellekens (2010) Conditional approval and approval under exceptional circumstances as regulatory instruments for stimulating responsible drug innovation in Europe. *Clinical Pharmacology &*

Therapeutics, 88, pp. 848-853.

Carpenter, D.P. (2004) Protection without capture: Product approval by a politically responsive, learning regulator. *American Political Science Review*, 98(4), pp. 613-631.

Epstein, S. (1997) Activism, drug regulation, and the politics of therapeutic evaluation in the AIDS era: a case study of ddC and the 'Surrogate Markers' debate. *Social Studies of Science*, 27, pp. 691-726.

GAO (2009) *New drug approval—FDA needs to enhance its oversight of drugs approved on the basis of surrogate endpoints*. Washington: US Government Accountability Office.

Goozner, M. (2004) *The \$800 million pill – the truth behind the cost of new drugs*. Berkeley: University of California Press.

Rose, N., & P. Miller (2008) *Governing the present: administering economic, social and personal life*. London: Polity.

Thema: Ethische aspecten van vaccinatie

Rechtvaardige selectie van patiënten bij een pandemie

Boukje van der Zee en Alies Struijs

In 2009 deed zich een griep-pandemie voor, die bekend werd als 'de Mexicaanse griep'. Het dreigde een griep-pandemie te worden met grote gevolgen. De kans op schaarste op de intensive care was reëel. Het confronteerde intensivisten met mogelijke complexe afwegingen over selectie van patiënten vanwege schaarste op de intensive care. Gelukkig viel het mee, selectie heeft niet plaatsgevonden. Een volgende keer kan het anders gaan. Daarom bracht het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) onlangs een signalement uit over ethische overwegingen bij het opstellen van een rechtvaardig selectiebeleid bij een (griep)pandemie. De discussie gaat om de volgende vraag: *"If we are to adequately prepare for a pandemic of influenza, how should we prepare to be ethical?"* (Thomas ea. 2007)

Doel van het signalement

Een signalement van het CEG is geen advies voor het handelen, maar verkent en ordent een ethische discussie om beleidsmakers, professionals en politici te ondersteunen bij ethische afwegingen en beslissingen die zij moeten maken. In dit geval gaat het vooral om de beroepsgroep van intensivisten en beleidsmakers van de lokale en centrale overheid die nauw betrokken zijn bij dit lastige en complexe besluitvormingsproces. Doel van dit signalement is hen een overzicht te bieden van ethische overwegingen die relevant kunnen zijn voor het opstellen van selectiecriteria voor het toewijzen van schaarse zorg op de intensive care bij een (griep)pandemie.

Bij selectie van patiënten die dan nodig is, is het