

## Remdesivir – een miljard voor een dooie mus?

Bert Schwitters

Het remdesivir verhaal is één van de vele voorbeelden van de invloed van de farmaceutische industrie op politiek en regelgeving. Het speelt zich af tegen de achtergrond van wereldwijde overheids campagnes die gericht zijn tegen het minder winstgevende, veilige en werkzame HydroxyChloroQuine en Ivermectine, die bij het voorkomen en behandelen van "Corona" verschijnselen met succes kunnen worden ingezet.

**R**emdesivir is een geneesmiddel dat enkele jaren geleden werd ontwikkeld voor ebola en marburg virusinfecties. Het is van het Amerikaanse farmaceutische bedrijf Gilead, dat aan de wieg stond van het controversiële tamiflu medicijn tegen griepinfecties. Volgens de Wereld Gezondheids Organisatie heeft Remdesivir geen invloed op het sterftecijfer en raadt gebruik af. Ook de Europese organisatie van IC-artsen ontmoedigt het gebruik. Niettemin besloot de EU voor 1 miljard Euro een "remdesivir" contract met Gilead aan te gaan.

Nog geen 3 weken na indiening van haar aanvraag, kreeg Gilead van de *European Medicines Agency* (EMA) op 25 juni 2020 een voorlopige handelsvergunning voor het gebruik van remdesivir bij coronapatiënten. De Amerikaanse *Federal Drug Administration* (FDA) was Europa op 1 mei al voorgegaan. Beide baseerden hun beslissingen op de tussentijdse, en dus voorlopige, uitkomsten van een klinische studie die werd gesponsord door het Amerikaanse *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID).

De essentiële vraag bij een aandoening die wordt omschreven als een ernstig acuut ademhalingsyndroom is niet zozeer of de ziekenhuisopname met enkele dagen kan worden verkort, maar of het aangeprezen middel het sterftecijfer doet dalen. Wat dit betreft meldt de EMA dat de eerste schattingen in het voordeel uitvallen van remdesivir. Ook Nederland doet mee. In een persbericht van 25 juni meldt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), dat remdesivir, weliswaar voor één jaar en hangende meer onderzoeksresultaten, "voorgeschreven mag worden aan coronapatiënten die met een longontsteking in het ziekenhuis liggen en extra zuurstof nodig hebben. Door behandeling met remdesivir herstellen deze patiënten gemiddeld vier dagen eerder." De voorzitter van het CBG, prof. dr. Ton de Boer, stelt met gepaste voorzichtigheid: "We zijn blij dat we een eerste

medicijn voor de behandeling van patiënten met COVID-19 hebben goedgekeurd. Toch zijn we er nog niet. Remdesivir is namelijk niet het medicijn dat je geneest van een corona-infectie."

**In Brussel maakt Stella Kyriakides**, EU Commissaris voor Gezondheid en Voedselveiligheid, op 29 juli bekend dat de Commissie 'onvermoeibaar' met Gilead heeft onderhandeld om remdesivir te kunnen inslaan tegen de schappelijke prijs van € 63 miljoen, goed voor de behandeling van 30.000 patiënten. Dat komt uit op € 2.100 per patiënt. Volgens Kyriakides doet de Commissie alles om veilige en efficiënte behandelingen beschikbaar te maken. Dan publiceert het *New England Journal of Medicine* (NEJM) op 8 oktober het eindrapport van de Amerikaanse NIAID studie. De resultaten van de inmiddels helomaal afgeronde studie blijken behoorlijk tegen te vallen. Het *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report* eindigt met de sobere constatering dat het, "gegeven het hoge sterftecijfer ondanks het gebruik van remdesivir het duidelijk is dat behandeling... waarschijnlijk niet voldoende is voor alle patiënten." Wat blijkt is dat de sterfte-trends van de ernstig zieke patiënten in beide groepen elkaar op dag 15 kruisen, zodanig dat in deze categorie patiënten de kans op overleven in de placebo groep dat van de remdesivir groep overstijgt. Deze 'switch' laat zien dat de kans om na 2 weken behandeling te overleven zonder remdesivir dus duidelijk groter is dan met het middel.

**Een week na** het verschijnen van het *Final Report*, op 15 oktober, publiceert de Wereld Gezondheids Organisatie in *MedRxiv* de resultaten van een studie getiteld *Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results*. In dit verband onderzocht de WHO in 405 ziekenhuizen verspreid over 30 landen het gebruik van remdesivir bij 2750 corona-patiënten. Het rapport is

vernietigend voor remdesivir. De WHO-onderzoekers schrijven keihard en onomwonden dat bij gebruik van het middel het sterftecijfer in de remdesivir groep, 301 van 2743 patiënten, niet of nauwelijks verschilt van dat in de controlegroep, 303 van 2708 patiënten. De WHO ontraadt het gebruik van remdesivir.

Een week voor de publicatie van de WHO studie, op 8 oktober, had de EU haar "deal" met Gilead net bevestigd. De vernieuwde overeenkomst betreft zelfs een verhoging van de bestelling, die nu een waarde heeft van een slordige één miljard Euro. Goed voor 500.000 behandelingen. Op de dag dat de overeenkomst werd bevestigd kende de EU de inhoud van het *Final Report* dus wel, maar dat van het WHO Rapport hoogstwaarschijnlijk nog niet. Tegenover het tijdschrift *SCIENCE* verklaart Gilead al op 23 september het concept-manuscript van WHO's *Solidarity* publicatie te hebben ontvangen, maar het verzweg de WHO resultaten tijdens de onderhandelingen met de EU.

Meteen na het bekend worden van de *Solidarity* studie, zo meldt persbureau Reuters op 16 oktober, stelt Yannis Natsis, die in de 'management board' van de EMA de belangen van patiënten vertegenwoordigt, dat de EU zich moet verantwoorden over de haast die zij had bij het vernieuwen van het contract met Gilead. Natsis, die bij patiëntenorganisatie *European Public Health Alliance* belast is met de portefeuille 'better and affordable medicines' is van mening dat de EU het contract moet herzien in het licht van de WHO studie. De royale bestelling die de EU bij Gilead plaatste houdt voor de lidstaten overigens niet de verplichting in om remdesivir af te nemen. Maar Nederland doet dat dus wel. Ook nu de resultaten van de WHO *Solidarity* studie alom bekend zijn meldt het RIVM op 30 november: "De voorraad Veklury [hetzelfde als remdesivir] is momenteel toereikend om aan de vraag te voldoen." Het RIVM laat onverkort weten dat "is vastgesteld" dat remdesivir een "klinisch effect" heeft.

**Van dit klinisch effect** blijft in de Intensive Care praktijk niet veel over. Op 13 november meldt de Brusselse redactie van Reuters dat Jozef Kesecioglu, hoofd van de IC in het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het gebruik van remdesivir afraadt. Kesecioglu is niet



zo maar een willekeurige IC-arts. Hij bekleedt naast zijn functie bij het UMC ook die van voorzitter van de *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM). De ESICM vertegenwoordigt duizenden anesthesisten, ademhalingsartsen, verpleegsters en andere IC professionals. In gesprek met Reuters stelt Kesecioglu in zijn hoedanigheid van ESICM-voorzitter dat remdesivir niet moet worden gebruikt als een "routine-behandeling" bij Covid-19 patiënten die op de IC liggen. Volgens hem zijn er te weinig gegevens die het gebruik bij IC-Covid-patiënten rechtvaardigen. Alhoewel artsen niet verplicht zijn om adviezen van de ESICM op te volgen leggen deze wel groot gewicht in de schaal.

**Op 20 november** publiceert de WHO een "Living Guideline/Therapeutics and Covid-19" waarin het gebruik van remdesivir in de behandeling van gehospitaliseerde patiënten wordt afgeraden. De WHO benadrukt in de richtlijn dat de onderzoeksgegevens uitwijzen dat er geen noemenswaardige invloed is op alle uitkomsten die voor de patiënten van belang zijn. Zwaarwegend argument voor het negatieve oordeel zijn volgens de WHO de serieuze bijwerkingen die patiënten kunnen ondervinden.

Stel dat EMA ondanks de uitkomsten van de WHO-studie Gilead voor remdesivir toch een ongewijzigde handelsvergunning zou verlenen, dan zit de EU alsnog in haar maag met remdesivir ampullen ter waarde van 1 miljard Euro. Er lijkt immers geen klinische toekomst voor remdesivir meer te bestaan. Of de lidstaten in deze omstandigheden hun remdesivir bestellingen toch bij de EU zullen blijven plaatsen is nog maar de vraag. Om er zonder kleerscheuren van af te komen mag de EU hopen dat de EMA besluit de handelsvergunning niet te verlenen of zodanig te wijzigen dat de EU onder haar verplichtingen jegens Gilead uit kan. Mocht dat niet gebeuren, dan resteert nog maar één prangende vraag die aan Eurocommissaris Stella Kyriakides en haar adviseurs moet worden gesteld: *wie betaalt?* Wie profiteert van haar ondoordachte aankoop? ■