



Vereniging voor Gezondheidsrecht

Geneesmiddelen en Recht

P R E A D V I E S 2 0 0 6

De toelating van geneesmiddelen

Hoe effectief is ons systeem?

mr. drs. J.A. Lisman

Het recht op geneesmiddelen

Hoe kosten de zorg beheersen

mr. M.F. van der Mersch en

mr. C. Velink

GENEESMIDDELEN EN RECHT

VERENIGING VOOR GEZONDHEIDSRECHT

GENEESMIDDELEN EN RECHT

*De toelating van geneesmiddelen
Hoe effectief is ons systeem?*

MR. DRS. J.A. LISMAN

*Het recht op geneesmiddelen
Hoe kosten de zorg beheersen*

MR. M.F. VAN DER MERSCH EN MR. C. VELINK

Preadvies uitgebracht voor de Vereniging voor Gezondheidsrecht,
jaarvergadering 21 april 2006

Sdu Uitgevers
Den Haag, 2006

Meer informatie over deze en andere uitgaven kunt u verkrijgen bij:

Sdu Klantenservice

Postbus 20014

2500 EA Den Haag

tel.: 070 - 378 9880

fax: 070 - 378 9783

© Vereniging voor Gezondheidsrecht, 2006

ISBN 90 12 11313 X

NUR 822

Met uitzondering van het auteursrecht van de auteur op het werk, berusten alle intellectuele-eigendomsrechten op de uitgever.

Alle rechten voorbehouden. Alle auteursrechten en databankrechten ten aanzien van deze uitgave worden uitdrukkelijk voorbehouden. Deze rechten berusten bij Sdu Uitgevers bv.

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet 1912 gestelde uitzonderingen, mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van reprografische verveelvoudigingen uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16 h Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.reprorecht.nl). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich te wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten Organisatie, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.cedar.nl/pro). Voor het overnemen van een gedeelte van deze uitgave ten behoeve van commerciële doeleinden dient men zich te wenden tot de uitgever.

Hoewel aan de totstandkoming van deze uitgave de uiterste zorg is besteed, kan voor de afwezigheid van eventuele (druk)fouten en onvolledigheden niet worden ingestaan en aanvaarden de auteur(s), redacteur(en) en uitgever deswege geen aansprakelijkheid voor de gevolgen van eventueel voorkomende fouten en onvolledigheden.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the publisher's prior consent.

While every effort has been made to ensure the reliability of the information presented in this publication, Sdu Uitgevers neither guarantees the accuracy of the data contained herein nor accepts responsibility for errors or omissions or their consequences.

VOORWOORD

De afgelopen jaren is de aandacht voor de juridische aspecten van de farmaceutische zorg sterk toegenomen. Aanvankelijk richtte deze aandacht zich vooral op de procedures en wetgeving met betrekking tot de toelating van geneesmiddelen tot de markt. Dat is ook het onderwerp dat eerder in het kader van de vereniging aan de orde kwam, namelijk in een preadvies van 1981 van de hand van M.N.G. Dukes. Recentelijk gaat de discussie vooral over de fase na de toelating van het geneesmiddel tot de markt. Dan komen rechtsvragen in beeld die handelen over het recht van de verzekerde op bepaalde middelen, en over de verhouding tussen dit recht en maatregelen en regelgeving op het vlak van de kostenbeheersing. Dat tussen die beide invalshoeken een spanning bestaat, blijkt onder meer uit een aantal recente juridische procedures. De ontwikkelingen met betrekking tot het nieuwe stelsel van zorg (Zorgverzekeringswet) hebben daarbij als een katalysator gediend.

Mede naar aanleiding van de inwerkingtreding van de Zorgverzekeringswet besloot het bestuur van de Vereniging voor Gezondheidsrecht het thema geneesmiddelen en recht te agenderen voor de jaarvergadering 2006. Dat biedt een goede gelegenheid om in het licht van de recente ontwikkelingen in wetgeving, rechtspraak en beleid de balans op te maken: het staat het thans met de toelating van geneesmiddelen en het recht van verzekerden op farmaceutische zorg? Die vraag heeft geleid tot een preadvies in twee delen.

In het eerste deel geeft mr. drs. J.A. Lisman inzicht in de huidige situatie met betrekking tot de toelating van geneesmiddelen. Hij beschrijft de vele ontwikkelingen die zich op dat vlak hebben voorgedaan sinds het preadvies van Dukes, binnen Nederland maar vooral ook op Europees niveau. Lisman concludeert dat het huidige systeem goed lijkt te werken, maar stipt talrijke punten aan die om verbetering vragen of op zijn minst nadere discussie vergen.

In het tweede deel behandelen mr. M.F. van der Mersch en mr. C. Velink het recht van verzekerden op farmaceutische zorg. Zij analyseren de verhoudingen tussen de overheid, de zorgverzekeraars en de voorschrijvend arts. In dat kader komen onder meer aan de orde het financieringsstelsel, de toelating van geneesmiddelen tot het pakket en de verhouding tussen het preferentiebeleid van overheid en verzekeraars enerzijds en de voorschrijfvrijheid van de arts anderzijds. Beide auteurs zien aanleiding om een aantal systeemwijzigingen voor te stellen.

Het bestuur is de preadviseurs erkentelijk voor hun bijdragen en verwacht tijdens de jaarvergadering een boeiende discussie.

prof. mr. J. Legemaate
voorzitter

INHOUDSOPGAVE

De toelating van geneesmiddelen Hoe effectief is ons systeem? 13

mr. drs. John Lisman

Afkortingenlijst 15

1	Inleiding	19
1.1	Aanleiding	19
1.2	Definitie van farmaceutisch recht	20
1.3	Probleemstelling	21
1.3.1	Inleiding	21
1.3.2	Doelmatigheid en effectiviteit van de overheid	21
1.3.3	Rollen van de overheid	22
1.4	Opbouw van het preadvies	23
2	Historisch overzicht van het toezicht op en de toelating van geneesmiddelen	24
2.1	Nederland	24
2.2	Europa	25
2.2.1	1958-1965	25
2.2.2	1965-1975	26
2.2.3	1975-1985	26
2.2.4	1985-1995	27
2.2.5	1995-2005	28
2.2.6	Vanaf 2005	28
2.3	Preadvies Dukes	29
3	Principes die ten grondslag liggen aan de regulering van geneesmiddelen door de EU	31
3.1	EU: vrij verkeer van goederen/Nederland: volksgezondheidsbeleid	31
3.2	Ontwikkeling van geneesmiddelen: het prerogatief van de farmaceutische industrie	32
3.3	Vergunningensysteem: de aanvrager bepaalt	33
3.4	Vóór de vergunningverlening bewijst de aanvrager, na de vergunning ligt de bewijslast bij de bevoegde autoriteiten	34
4	Beschrijving van het vigerend systeem van toelating van geneesmiddelen	37
4.1	Ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel	37
4.2	De regulering van klinisch onderzoek	38

4.3	Aanvraag van een handelsvergunning	39
4.4	Procedures voor het aanvragen van een handelsvergunning	40
4.4.1	Gecentraliseerde procedure	40
4.4.2	Wederzijdse-erkenningsprocedure	42
4.4.3	Gedecentraliseerde procedure	43
4.4.4	Nationale procedure	44
4.5	Na de verlening van een handelsvergunning	44
4.5.1	Voorwaarden bij de handelsvergunning	44
4.5.2	Geneesmiddelenbewaking	45
4.5.3	Wijzigingen in de handelsvergunning	45
4.6	Toezicht op de markt en het gebruik	45
5	Afgeleide geneesmiddelen	47
5.1	Inleiding	47
5.2	Generieke geneesmiddelen	47
5.2.1	Generieke geneesmiddelen en referentiegeneesmiddelen	47
5.2.2	Octrooi en aanvullend beschermingscertificaat	48
5.2.3	Dossierbescherming	49
5.2.4	Belang van dossierbescherming?	50
5.2.5	Generieke aanvragen	51
5.2.6	Jurisprudentie dossierbescherming/generieke aanvragen	53
5.2.7	Generica en biotechnologische geneesmiddelen	55
5.2.8	Bolar-bepaling	56
5.3	Parallelimport en distributie	57
5.3.1	Parallelimport	57
5.3.2	Parallele distributie	62
5.4	(Therapeutische) uitwisselbaarheid van geneesmiddelen	63
5.4.1	Generieke substitutie en voorschrijven op stofnaam	63
5.4.2	Productinformatie voor generieke geneesmiddelen	64
5.4.3	Bio-equivalent of niet?	66
5.4.4	Niet-bio-equivalente 'generica'	67
6	Alternatieve geneesmiddelen	69
6.1	Homeopathische geneesmiddelen	69
6.1.1	Tot 1992	69
6.1.2	Na 1992	70
6.2	Kruidengeneesmiddelen	72
6.2.1	Tot 2005	72
6.2.2	Na 2005	73
6.3	Antroposofische geneesmiddelen	74
7	Postmarketing surveillance en geneesmiddelenbewaking	75
7.1	Ontwikkeling van de geneesmiddelenbewaking	75
7.1.1	Tot 1995	75
7.1.2	1995-2005	76

7.1.3	De toekomst van de geneesmiddelenbewaking	77
7.2	Geneesmiddelenbewaking en Risk Management	78
8	Nieuwe regulatoire uitdagingen	80
8.1	Snellere beschikbaarheid	80
8.1.1	Voorwaardelijke handelsvergunning	80
8.1.2	'Exceptional circumstances'	81
8.1.3	Wat te doen als niet aan de voorwaarden wordt voldaan?	82
8.2	'Compassionate use'	82
8.3	De handhaving van Risk Management Programs	83
9	Vergelijking met alternatieve systemen voor de toelating van geneesmiddelen	85
9.1	Toelating van medische hulpmiddelen: 'nieuwe aanpak'-richtlijnen	85
9.1.1	Nieuwe aanpak	85
9.1.2	Het functioneren van het toelatingssysteem voor medische hulpmiddelen	86
9.1.3	Evaluatie en herziening medische hulpmiddelenwetgeving	87
9.1.4	Nieuwe producten en de medische hulpmiddelen	88
9.1.5	Vergelijking van de toelating van geneesmiddelen met de toelating van medische hulpmiddelen	89
9.2	Toelating van geneesmiddelen in de Verenigde Staten van Amerika	90
9.2.1	Het Amerikaanse systeem voor toelating van geneesmiddelen	90
9.2.2	Vergelijking van de toelating van geneesmiddelen in de VS en de EU	91
9.2.3	De organisatie van de bevoegde autoriteiten in de VS en Europa	92
10	Reikwijdte van de geneesmiddelenwetgeving	93
10.1	Inleiding	93
10.2	Definitie van geneesmiddel	94
10.3	Hiërarchiebepaling	97
10.4	Borderlineproducten	98
10.4.1	Waren, nutriceutica, cosmetica	98
10.4.2	Afgrenzing geneesmiddelen – medische hulpmiddelen	99
10.4.3	Combinatieproducten: medische hulpmiddelen waarin een geneesmiddel is verwerkt	100
10.4.4	Biotechnologische geneesmiddelen: afgrenzing met weefsels en organen	100
10.5	Classificatie van producten	100
11	Het effect van de handelsvergunning	103
11.1	Inleiding	103
11.2	Productinformatie en het gebruik van geneesmiddelen	103
11.2.1	Productinformatie	103
11.2.2	'Off-label'-gebruik van geneesmiddelen	104

11.3	Welke toepassingen van welke geneesmiddelen voor welke patiëntgroep worden onderzocht en ontwikkeld?	106
12	Communicatie over geneesmiddelen	107
12.1	Inleiding	107
12.2	Transparantie en geheimhouding	107
12.2.1	Transparantie en verantwoording	107
12.2.2	Commercieel vertrouwelijke informatie	111
12.2.3	Transparantie en informatievoorziening	112
12.3	Geneesmiddelenbewaking en transparantie	112
12.4	Hoe effectief is de (overheids)communicatie over geneesmiddelen?	113
12.4.1	De impact van goedgekeurde productinformatie	113
12.4.2	Maatregelen bij geconstateerde bijwerkingen	114
13	Beïnvloeding door de overheid van onderzoek en ontwikkeling	115
13.1	Inleiding	115
13.2	Weesgeneesmiddelen	115
13.3	Geneesmiddelen voor kinderen	117
13.4	'Priority Medicines'	118
13.5	Is een wijziging van paradigma noodzakelijk?	119
14	Beschouwingen over verleden en toekomst	121
14.1	De toelating van geneesmiddelen in Nederland en Europa tot nu toe	121
14.2	De toekomst van de toelating van geneesmiddelen in Nederland en Europa	122
14.2.1	Het mondiale speelveld	122
14.2.2	Nederland en Europa	124
15	Conclusies en aanbevelingen	125
15.1	Inleiding	125
15.2	Effectiviteit van de overheid voor werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen	125
15.3	Effectiviteit bij het reguleren van borderlineproducten	127
15.4	Effectiviteit bij bevorderen goed en veilig gebruik	127
15.5	Effectiviteit ten aanzien van de beschikbaarheid van noodzakelijke geneesmiddelen	128
15.6	Slot	128
	Literatuur	129

Het recht op geneesmiddelen
Hoe kosten de zorg beheersen 135

mr. Melita van der Mersch
mr. Caren Velink

Afkortingenlijst 137

1	Inleiding	139
1.1	Toelating tot het pakket	139
1.2	De distributiekolom	139
1.3	Botsende belangen	140
1.4	Ontwikkelingen afgelopen decennia	141
1.5	Consequenties ontwikkelingen	142
1.6	Probleemstelling	143
2	Duaal stelsel	146
2.1	Bronnen van financiering	146
2.2	Omschrijving verzekeringsaanpakken	148
2.2.1	Inleiding	148
2.2.2	Zelfstandige aanspraak en deel van een aanspraak	148
2.2.3	Open en gesloten systeem	148
2.2.4	Aanwijzing door de minister en de zorgverzekeraar	149
2.2.5	Voorzieninggerichte en functiegerichte omschrijving van de aanspraak	149
2.3	Een duaal stelsel	150
2.4	Vergelijking buitenland	153
2.5	Fricties	154
3	Toelating pakket extramuraal	156
3.1	Inleiding	156
3.2	Geneesmiddelenvergoedingssysteem	157
3.3	Therapeutische meerwaarde en doelmatigheid	160
3.4	Transparantie	165
3.5	Criteria toelating pakket bijzondere geneesmiddelen	168
3.5.1	Inleiding	168
3.5.2	Niet-geregistreerde geneesmiddelen	168
3.5.3	Weesgeneesmiddelen	170
3.5.4	Griepvaccinatie	171
3.6	Fricties	171
4	Toelating pakket intramuraal	174
4.1	Inleiding	174
4.2	Het gebruikelijkheids criterium	174

INHOUDSOPGAVE

4.3	Het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk	177
4.4	Fricties	178
5	Voorschriften, beperkingen en afspraken	180
5.1	Inleiding	180
5.2	Voorwaarden van de minister	180
5.3	Voorschriften van de zorgverzekeraar	183
5.4	Beperkingen via preferentiebeleid	186
5.5	Contractuele afspraken	189
5.6	Voorschrijfvrijheid arts	191
5.7	Fricties	193
6	Prijs- en tariefstelling	196
6.1	Inleiding	196
6.2	Prijsstelling	196
6.3	Tariefstelling apothekhoudenden	198
6.4	DBC-systematiek en ziekenhuisbudgettering	204
6.5	Fricties	209
7	Conclusies en aanbevelingen	212
7.1	Inleiding	212
7.2	Evaluatie	213
7.3	Eén stelsel, eenduidige criteria	215
7.4	Tot slot	218
	Literatuur	219

VERENIGING VOOR GEZONDHEIDSRECHT

GENEESMIDDELEN EN RECHT

**De toelating van geneesmiddelen
Hoe effectief is ons systeem?**

mr. drs. John Lisman*

* John Lisman is als beleidsadviseur werkzaam bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Dit preadvies is op persoonlijke titel geschreven en reflecteert daarom niet noodzakelijkerwijs de meningen en standpunten van het CBG.

AFKORTINGENLIJST

ABC	Aanvullend beschermingscertificaat (Engelse term: SPC)
ABRvS	Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State
AMvB	Algemene maatregel van bestuur
BBA	Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten
BHFP	Besluit homeopathische farmaceutische producten
BMJ	British Medical Journal
BRG	Besluit registratie geneesmiddelen
CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
CHMP	Committee for Human Medicinal Products (de officiële naam van het comité is: Committee for Medicinal Products for Human Use, maar deze naam wordt in de praktijk niet gebruikt. Het gaat om de opvolger van de CPMP)
CMD(h)	Co-ordination group Mutual recognition and Decentralised procedure (human)
COM	Communication (Mededeling)
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products, de voorloper van de CHMP
CVZ	College voor zorgverzekeringen
EMeA	European Medicines Agency (tot 20 mei 2004 was de naam European Medicines Evaluation Agency)
EU	Europese Unie
FDA	Food and Drug Administration (bevoegde autoriteit van de VS)
GEA	Gerecht van Eerste Aanleg
HMA	Heads of Medicines Agencies, opvolger van de Heads of Agencies, een informele groep waarin de nationale en Europese bevoegde autoriteiten samenwerken
HR	Hoge Raad
HvJ EG	Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen
IGZ	Inspectie voor de gezondheidszorg
IND	Investigational New Drug
JAMA	Journal of the American Medical Association
JGR	Jurisprudentie Geneesmiddelenrecht
J. Health Econ.	Journal of Health Economics
Jurispr.	Jurisprudentie
MHRA	Medicines and Health products Regulatory Agency
MRFG	Mutual Recognition Facilitation Group
NAO	National Audit Office
NJ	Nederlandse Jurisprudentie
NPCF	Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
NtA	Notice to Applicants
PbEG	Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen

AFKORTINGENLIJST

Pharm. Weekbl.	Pharmaceutisch Weekblad
PMS	Postmarketing surveillance
Rb.	Rechtbank
RO	Rechtsoverweging
SmPC	Summary of Product Characteristics, ook wel SPC.
SPC	Supplementary Protection Certificate (aanvullend beschermingscertificaat, niet te verwarren met SmPC)
Stb.	Staatsblad
Stcrt.	Staatscourant
TEP	Tissue Engineered Product
TvGR	Tijdschrift voor Gezondheidsrecht
Vrzg.	Voorzieningenrechter
VWS	(Ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WHO	Wereldgezondheidsorganisatie
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
WOB	Wet openbaarheid van bestuur
WOG	Wet op de Geneesmiddelenvoorziening

Noot ten aanzien van aangehaalde wetgeving

Review 2001 omvatte naast de *vervanging* van Ver. (EG) nr. 2309/93 door Ver. (EG) nr. 526/2004, ook een *wijziging* van Richtlijn 2001/83/EG. Wanneer in dit preadvies verwezen wordt naar Richtlijn 2001/83/EG, wordt bedoeld op de tekst zoals deze luidt met ingang van 20 mei 2004 door de wijzigingen die zijn aangebracht via Richtlijn 2004/24/EG en 2004/27/EG. Deze wijzigingen hadden op 30 oktober 2005 omgezet dienen te worden in nationale wetgeving. Deze omzetting heeft in veel lidstaten, waaronder Nederland, niet tijdig plaatsgevonden. De Nederlandse implementatie zal plaatsvinden door middel van opnemings van de nieuwe bepalingen in de Geneesmiddelenwet.

In de tekst wordt regelmatig verwezen naar de ontwerp-Geneesmiddelenwet. Deze terme verwijst naar het voorstel van wet voor een nieuwe Geneesmiddelenwet. Verwijzingen betreffen de tekst van het ontwerp, zoals dat op 31 december 2005 voorlag in de Tweede Kamer (voorstel van wet, nota van wijziging, tweede nota van wijziging). Het nummer waaronder de documenten te vinden zijn is: 29 359.

Noot ten aanzien van verwijzing naar vigerende Nederlandse wetgeving

De Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG) is nog in werking, totdat de nieuwe Geneesmiddelenwet in werking treedt. Hetzelfde geldt voor de uitvoeringsbesluiten, zoals het Besluit registratie geneesmiddelen (BRG)¹ en het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten (BBA).² De Europese wetgeving is voor het grootste deel in deze, en nog een aantal andere, AMvB's (en een ministeriële regeling) omgezet.³ Dit wetgevingssysteem heeft echter de afge-

1 Besluit van 8 september 1977, houdende regelen met betrekking tot de registratie van farmaceutische specialités en farmaceutische preparaten, *Stb.* 1977, 537.

2 Besluit van 8 september 1977, houdende regelen met betrekking tot de bereiding en aflevering van farmaceutische specialités en farmaceutische preparaten, *Stb.* 1977, 538.

3 Besluit etikettering en bijsluiter farmaceutische producten, Besluit van 29 juni 1994, houdende regels met betrekking tot de etikettering en de bijsluiter van farmaceutische producten, *Stb.* 1994, 524.

Besluit homeopathische farmaceutische producten, Besluit van 24 december 1991, houdende regelen met betrekking tot homeopathische farmaceutische producten, *Stb.* 1992, 48.

Besluit immunologische farmaceutische producten, Besluit van 15 juli 1993, houdende regels met betrekking tot de registratie en het in de handel brengen van immunologische farmaceutische producten, *Stb.* 1993, 461.

Besluit radiofarmaceutische farmaceutische producten, Besluit van 15 juli 1993, houdende regels inzake radiofarmaceutische producten, *Stb.* 1993, 493.

Regeling proeven op farmaceutische producten, *Stcrt.* 1992, 234.

lopen jaren weinig 'onderhoud' gekend en het Gemeenschapsrecht wordt niet meer weerspiegeld door de nationale wetgeving. Dit is de reden dat het niet erg zinvol is om de bepalingen van de Nederlandse wetgeving inhoudelijk of juridisch te bespreken: het gaat in principe om historische regels. In plaats daarvan wordt veelal rechtstreeks verwezen naar Europese bepalingen. Dit is ook de praktijk in juridische procedures, bijvoorbeeld in verband met de registratie van geneesmiddelen, waar in plaats van naar de bepalingen van het Besluit registratie geneesmiddelen veelal rechtstreeks naar de desbetreffende Europese richtlijnen wordt verwezen.

*Door de Heer brengt de aarde geneeskrachtige kruiden voort.
Een verstandig mens versmaadt ze niet.*

Wijsheid van Jezus Sirach 38:4

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

De 20ste eeuw heeft enorme verbeteringen van de volksgezondheid en de gezondheidszorg te zien gegeven, waarbij een zeer belangrijke rol werd gespeeld door de ontwikkeling van geneesmiddelen. De ontdekking en ontwikkeling van geneesmiddelen op basis van penicilline, cortison, chloorpromazine, ciclosporine enz., was iedere keer een gigantische stap voorwaarts in de geneeskunde.⁴ Aan het einde van de 20ste en het begin van de 21ste eeuw ontstaan er steeds meer twijfels over de houdbaarheid van het systeem waarmee geneesmiddelen ontwikkeld en op de markt gebracht worden.

Geneesmiddelen zijn wereldwijd de meest dichtgeregelde groep producten. In het systeem van de ontwikkeling en toelating van geneesmiddelen worden miljarden euro's uitgegeven. Om één geneesmiddel op de markt te brengen, wordt een bedrag geïnvesteerd dat ligt in de orde van \$ 0,8 miljard, en de hoogte van dit bedrag wordt mede veroorzaakt door de eisen die door de (internationale) wetgeving worden gesteld.^{5 6} Ondanks de uitgebreidheid van het onderzoek blijkt regelmatig dat geneesmiddelen die recent zijn toegelaten tot de markt wegens veiligheidsproblemen moeten worden teruggetrokken.⁷

De publieke perceptie over risico's van geneesmiddelen is onrealistisch. Men lijkt te vinden dat geneesmiddelen die in de handel gebracht worden geen enkel risico met zich mogen meebrengen. Indien één jonge vrouw overlijdt aan een waarschijnlijk door 'de pil' veroorzaakte trombose, worden vragen gesteld over de veiligheid van de orale contraceptiva. Als reactie op de publieke eis van 'zero risk' wordt, naast het streven naar verbeteringen in het systeem van geneesmiddelenbewaking, door de bevoegde autoriteiten en de (Europese) wetgever veelal gereageerd door extra eisen te stellen aan het registratiedossier.

Ook de innovatie in de farmaceutische industrie lijkt te stagneren. Het aantal aanvragen voor een handelsvergunning voor een nieuw geneesmiddel kende in het jaar 2002 bijvoorbeeld een historisch dieptepunt.⁸

4 Een zeer lezenswaardig verslag van deze 'ontdekkingstocht' van de 20ste eeuw is: Le Fanu 2000.

5 Boston Consulting Group 2001.

6 DiMasi 2003.

7 Voorbeelden: cerivastatine (Lipobay/Baycol) in 2001 en rofecoxib (Vioxx) in 2004.

8 Zie bijvoorbeeld de jaarverslagen van de EMeA, te raadplegen op de EMeA-website: www.emea.eu.int.

Het Farmaceutisch Recht is al eerder aan de orde geweest in een preadvies voor de Vereniging voor Gezondheidsrecht. In 1981 schreef de heer Graham Dukes een preadvies onder de titel *De toelating van geneesmiddelen in Nederland*.⁹ Dit preadvies is onderwerp geweest van een bijdrage van de heer Frans Moss voor de jubileumbundel *Omzien naar de toekomst*.¹⁰ Toch is er nu alle aanleiding voor hernieuwde aandacht voor dit rechtsterrein, al was het maar om te reageren op de verwachtingen van de auteurs die eerder over dit onderwerp schreven, nu de toekomst van toen verleden is geworden. Het is interessant om te zien hoeveel van de door Dukes 25 jaar geleden belangrijk gevonden thema's thans niets van hun actualiteit hebben verloren. Ik was dan ook vereerd met het verzoek van het bestuur om over dit onderwerp te schrijven voor de Vereniging voor Gezondheidsrecht (VGR).

In dit preadvies schenk ik vooral aandacht aan de regulering van geneesmiddelen, in de zin van toelating tot de markt en toezicht op de markt.

1.2 *Definitie van farmaceutisch recht*

Het farmaceutisch recht betreft het recht dat betrekking heeft op geneesmiddelen. Het begrip geneesmiddelen kent verschillende interpretaties, maar in dit eerste deel van het preadvies wordt onder geneesmiddelen verstaan: producten die industrieel bereid worden en die bestemd zijn voor het voorkomen, diagnosticeren of behandelen van ziekten, ziektesymptomen of gebreken langs farmacologische, immunologische of metabole weg.¹¹ Onder geneesmiddelen worden niet begrepen gezondheidsproducten die aan de man worden gebracht met behulp van gezondheidsclaims. Ook medische hulpmiddelen, die dezelfde doelstellingen hebben, maar via andere mechanismen hun werking uitoefenen, vallen niet binnen het bestek van farmaceutisch recht, zoals dat in dit stuk gehanteerd wordt. Het farmaceutisch recht betreft dus productenwetgeving, gericht op producten die in de handel worden gebracht, en industriële fabrikanten en (groot)handelaars. Anderzijds betreft het farmaceutisch recht ook de 'handel' in de betekenis

9 Preadvies Dukes 1981.

10 Moss 2002.

11 Vergelijk de definitie van geneesmiddel in Richtlijn 2001/83/EG, artikel 1, onderdeel 2:

Geneesmiddel:

- a. elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens; of
- b. elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabool effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen.

Op de definitie van geneesmiddel wordt later in dit preadvies nog teruggekomen.

van het omgaan met geneesmiddelen, het verrichten van handelingen. Hierbij zijn natuurlijk ook beroepsbeoefenaren betrokken, vooral artsen – als voorschrijvers – en apothekers – als afleveraars van geneesmiddelen. Ook aan deze aspecten van het farmaceutisch recht zal, zij het in mindere mate, aandacht worden geschonken in dit preadvies.

Ten slotte, dit preadvies met betrekking tot het farmaceutisch recht is geschreven binnen het kader van de Vereniging voor Gezondheidsrecht. Het moge duidelijk zijn dat ten aanzien van geneesmiddelen, zoals voor zoveel onderwerpen die onder de noemer van gezondheidsrecht kunnen worden gebracht, ook veel juridische facetten niet binnen het kader van dit preadvies besproken zullen worden. Ik denk dan aan ondernemingsrecht, (details ten aanzien van) intellectuele eigendomsrechten, zoals octrooien en merkenrecht enz.

1.3 *Probleemstelling*

1.3.1 *Inleiding*

Het farmaceutisch recht leent zich, door zijn breedte, tot een brede keuze van invalshoeken. Ik heb ervoor gekozen om voor het eerste deel van het preadvies het accent te leggen op de effectiviteit van de overheid in haar beleidsdoelstelling: ‘bescherming van de volksgezondheid’.¹² Het preadvies is gericht op beantwoording van de vraag:

Hoe effectief is de (Nederlandse) overheid ten aanzien van de bescherming en bevordering van de volksgezondheid op het gebied van geneesmiddelen?

Hierbij is het accent gelegd op de toelating van geneesmiddelen tot de markt. De rol van de apotheker en de groothandelaar in geneesmiddelen blijft grotendeels onbesproken, evenals de toezichtsrol van de overheid op deze personen. Ook de fabricage van geneesmiddelen, nadat ze eenmaal tot de markt zijn toegelaten, maakt geen onderdeel uit van de beschouwingen in dit preadvies.

Uiteraard kan beantwoording van de vraag in de probleemstelling ook tot voorstellen en aanbevelingen leiden voor verhoging van de effectiviteit van het overheidsbeleid ten aanzien van geneesmiddelen.

1.3.2 *Doelmatigheid en effectiviteit van de overheid*

In 2003 bracht de Britse Rekenkamer (NAO)¹³ een rapport uit over de regulering van geneesmiddelen.¹⁴ De NAO vatte zijn bevindingen samen met de stelling dat “regulators face challenges in measuring their performance effectively”. Het toet-

12 Vgl. artikel 22, eerste lid, van de Grondwet: De overheid treft maatregelen ter bevordering van de volksgezondheid.

13 National Audit Office.

14 NAO-rapport 2006.

sen van de kwaliteit van het financieel beheer (doelmatigheid en rechtmatigheid van uitgaven) is over het algemeen geen probleem, evenmin als het meten van procesparameters, zoals de snelheid van afhandelen van aanvragen. Het meten van de effectiviteit van hun taken in de bescherming van de volksgezondheid staat nog in de kinderschoenen. Dit wordt toegeschreven aan de afstand die bestaat tussen acties van de autoriteiten en de 'patient outcomes', uiteindelijke uitkomsten van het gedrag van de gebruikers, beroepsbeoefenaren en patiënten.¹⁵ Nederland is geen uitzondering op deze regel. Ook in Nederland bestaat geen reëel meetinstrument voor de effectiviteit van de overheid. In dit preadvies probeer ik een start te maken met de ontwikkeling van dit meetsysteem en het tegelijkertijd toe te passen.

1.3.3 *Rollen van de overheid*

Om een zinnige beoordeling te geven van de effectiviteit van de overheid, dient eerst vastgesteld te worden wat de taak van de overheid nu eigenlijk precies is. Natuurlijk is deze taak en de daaruit voortkomende rol een complex geheel dat niet in een aantal steekwoorden omschreven kan worden. Ik stel daarom een eenvoudige indeling voor.

a. *Bescherming tegen onveilige geneesmiddelen*

De autoriteiten dienen ervoor te zorgen dat 'slechte' geneesmiddelen niet in de handel komen of blijven. Het kan gaan om inherente eigenschappen van het geneesmiddel, bijvoorbeeld risico's van bijwerkingen, maar ook om ad-hoc eigenschappen, bijvoorbeeld bij productiefouten.

b. *Bevorderen goed en veilig gebruik van geneesmiddelen*

Een geneesmiddel is pas werkzaam en veilig als het op de juiste wijze wordt toegepast. Een volstrekt 'onschuldig' geneesmiddel als paracetamol wordt een effectief middel voor zelfdoding als de dosis met een factor vier à vijf wordt overschreden. Het gebruiken van een werkzaam geneesmiddel, dat bij een patiënt die aan een andere dan de geïndiceerde ziekte leidt, levert wel de bijwerkingen op, maar leidt soms niet tot het gewenste resultaat.

c. *Bevorderen van de beschikbaarheid van die geneesmiddelen waaraan de medische praktijk behoefte heeft*

Waar niet is, verliest de keizer zijn recht. Geneesmiddelen die nog niet ontwikkeld zijn, of waarvoor nog geen handelsvergunning is verleend, zijn niet zonder meer beschikbaar voor de gebruikers, hoewel hun beschikbaarheid zeker als volksgezondheidsbelang gezien zou moeten worden.

Op grond van de indeling in de rollen die onder a., b. en c. worden genoemd, wordt dit preadvies verder opgebouwd.

1.4 *Opbouw van het preadvies*

Na dit inleidende hoofdstuk volgen inhoudelijke hoofdstukken. In deze inhoudelijke hoofdstukken wordt de hiervoor geschetste indeling voor zover mogelijk gevolgd.

Bescherming tegen onveilige geneesmiddelen

Hoofdstuk 2 geeft een historisch overzicht van toezicht op en toelating van geneesmiddelen. In hoofdstuk 3 wordt een drietal principes besproken die voldoen aan het Europese systeem voor de toelating van geneesmiddelen. Vervolgens komt het vigerend systeem voor de toelating van geneesmiddelen aan bod in hoofdstuk 4. Geneesmiddelen die in feite een afgeleide zijn van eerder tot de markt toegelaten geneesmiddelen worden in hoofdstuk 5 behandeld. Hoofdstuk 6 betreft alternatieve geneesmiddelen. Hoofdstuk 7 gaat over de regulering van een geneesmiddel nadat het op de markt is toegelaten: de geneesmiddelenbewaking. Vervolgens wordt in hoofdstuk 8 een aantal specifieke nieuwe uitdagingen besproken, die betrekking hebben op steeds snellere toegang tot nieuwe geneesmiddelen. Hoofdstuk 9 betreft een vergelijking van het systeem van toelating van geneesmiddelen met vergelijkbare toelatingssystemen: de toelating van medische hulpmiddelen in de Europese Unie (EU) en de toelating van geneesmiddelen in de Verenigde Staten (VS).

Om effectieve bescherming te kunnen bieden is het van belang om 'over producten te gaan'. Producten die niet als geneesmiddel worden beschouwd, worden derhalve ook niet als zodanig gereguleerd. In hoofdstuk 10 wordt daarom ingegaan op de reikwijdte van de geneesmiddelenwetgeving.

Bevorderen goed en veilig gebruik van geneesmiddelen

In hoofdstuk 11 wordt nader ingegaan op het effect van de handelsvergunning ten aanzien van goed en veilig gebruik van geneesmiddelen. In hoofdstuk 12 wordt specifieke aandacht geschonken aan communicatie over geneesmiddelen, waarbij ideeën rond het onderwerp transparantie aan de orde komen.

Bevorderen van de beschikbaarheid van die geneesmiddelen waaraan de medische praktijk behoefte heeft

Hoofdstuk 13 betreft de wijze waarop de overheid invloed uitoefent op onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen, waarna in hoofdstuk 14 wordt ingegaan op discussies, die mondiaal gevoerd worden ten aanzien van de manier waarop geneesmiddelen ontwikkeld en gereguleerd worden, en de problemen die daarbij worden ondervonden en verwacht.

Het laatste hoofdstuk, hoofdstuk 15, geeft een samenvatting van conclusies en aanbevelingen.

Overwegende dat elke regeling op het gebied van de productie en de distributie van farmaceutische specialiteiten de bescherming van de volksgezondheid tot voornaamste doelstelling moet hebben.

Considerans Richtlijn 65/65/EEG

2 Historisch overzicht van het toezicht op en de toelating van geneesmiddelen

2.1 Nederland

Het gebruik van geneesmiddelen is zo oud als de mensheid. Sinds de prehistorie probeert de mens ziekte te voorkomen en te behandelen met behulp van producten uit zijn omgeving.¹⁶ Reeds in de middeleeuwen¹⁷ verschenen handboeken over de bereiding van geneesmiddelen in de vorm van Farmacopeeën en Formularia, die gebruikt werden door de toenmalige 'beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg'. Deze handboeken kregen veelal een wettelijke status door de goedkeuring door 'bevoegde autoriteiten' zoals steden.

In 1818 werd een eerste Nederlandse wet aanvaard ter "regeling van hetgene betrekkelijk is tot de uitoefening van de verschillende takken der geneeskunde". Onder de verschillende takken van de geneeskunde werden de volgende beroepen onderscheiden: stads-, plattelands-, of scheepsheermeester, vroedmeester, apotheker, vroedvrouw, oogmeester, tandmeester, drogist en kruidenverkoper. Voor het uitvoeren van de genoemde beroepen was een vergunning noodzakelijk van een zogenaamde "provinciale commissie van geneeskundig onderzoek en toezicht". De wet richt zich vrijwel volledig op de beroepsuitoefening waarbij aan een aantal beroepsbeoefenaren de bevoegdheid wordt verleend de "artsenijmengkunde" te beoefenen.¹⁸

Farmaceutische zorg maakte ook deel uit van het pakket wetgeving dat door Thorbecke in de jaren zestig van de 19de eeuw werd ontworpen. Naast de Gezondheidswet en de Wet op de uitoefening van de geneeskunst werd de Wet op de uitoefening van de artseneijbereidkunst¹⁹ vastgesteld. Ook deze wet richtte zich op de beroepsuitoefening van apothekers. Een van de belangrijkste gevolgen van de wet was dat het beginsel van de beroepscheiding werd vastgelegd. Juist

15 NAO-rapport 2006, punten 15 en 16.

16 Zoals Sir William Osler zei: "Man has an inborn craving for medicines. The desire to take medicine is one feature which distinguishes man, the animal, from his fellow creatures" (Bean 1950).

17 En daarvoor in bijvoorbeeld de Chinese, Egyptische en Griekse klassieke beschavingen.

18 Citaat uit de Memorie van Toelichting bij het ontwerp-Geneesmiddelenwet, *Kamerstukken II* 2003/04, 29 359, nr. 3.

19 Wet van 1 juni 1865 (*Stb.* 61) regelende de uitoefening der artseneijbereidkunst.

ook met het oog op de bestrijding van kwakzalverij werd het voorschrijven en bereiden van geneesmiddelen in verschillende handen gelegd. Industrieel bereide geneesmiddelen bestonden nog niet in 1865.

De ontwikkeling van de eerste specialités begon aan het einde van de 19de en het begin van de 20ste eeuw. Voorbeelden van vroege farmaceutische specialités zijn Aspirine²⁰ en Salversan.²¹ Toch heeft het nog tot 1958 geduurd voordat er op het gebied van industrieel bereide geneesmiddelen wetgeving tot stand kwam: de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG).²² Deze wet hield een registratieplicht voor ‘verpakte geneesmiddelen’ in. Een specialité kon pas in de handel worden gebracht nadat het College voor Verpakte Geneesmiddelen hiervoor toestemming had gegeven. Nadat de WOG kracht van wet kreeg, duurde het nog tot 1963 tot de wet in werking trad: pas vanaf de inwerkingtreding van de wet fungeerde de voorloper van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en werden er geneesmiddelen geregistreerd.

2.2 Europa

2.2.1 1958–1965

In de vijf jaar tussen het moment dat de WOG van kracht werd (1958) en de inwerkingtreding in 1963, werden er wereldwijd steeds meer aanwijzingen gevonden dat het geneesmiddel Softenon lang niet zo veilig was als men dacht. Het bleek dat als vrouwen tijdens de zwangerschap dit middel tegen slapeloosheid hadden gebruikt, er een grote kans was dat een baby met ernstige afwijkingen werd geboren.²³ Het nieuwe College kreeg hierdoor meteen een grote verantwoordelijkheid voor een kritische beoordeling van nieuwe geneesmiddelen. Het Softenon-drama was vrijwel zeker ook directe aanleiding voor de toen nog jonge Europese Economische Gemeenschap om geharmoniseerde regels op te gaan stellen voor de toelating voor geneesmiddelen. In 1965 zag de Eerste Geneesmiddelenrichtlijn 65/65/EEG²⁴ het licht, waarmee een begin werd gemaakt met Europese regels voor geneesmiddelen en daarmee ook met regels voor de veiligheid van producten. De veertig jaar Europese wetgeving ten aanzien van geneesmiddelen kan

20 Acetylsalicylzuur wordt vandaag de dag nog veel gebruikt. Het werd in 1897 gesynthetiseerd door Hoffmann, omdat de pijnstillers salicylzuur, traditioneel uit wilgenbast gewonnen, te veel bijwerkingen had.

21 Het eerste geneesmiddel tegen syfilis: een baanbrekende vinding van Paul Ehrlich in 1910.

22 Wet van 28 juli 1958, *Stb.* 1958, 408.

23 Het werkzame bestanddeel thalidomide veroorzaakt focomelie, een zeldzame aangeboren afwijking, waarbij de vorming van de ledematen verstoord is.

24 Richtlijn van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten, *PbEG* 1965 P 22/369.

ingedeeld worden in vier perioden van tien jaren, waarin stapsgewijs verder werd gewerkt aan voltooiing van het systeem.²⁵

Tot 1965²⁶ bestond er eigenlijk uitsluitend overheidsaandacht voor kwaliteitsdefecten voor geneesmiddelen. Geneesmiddelenregulering was met name een zaak van apothekers en veel minder een onderwerp voor de medische wetenschap.

2.2.2 1965-1975

Het Softenon-drama maakte duidelijk dat niet alleen de bereiding van het geneesmiddel, maar ook de intrinsieke eigenschappen van het product, zeg maar het ontwerp, van belang zijn. In de periode van 1965–1975 werd daarom een nationale beoordeling vooraf ingesteld voor alle nieuwe geneesmiddelen. Deze beoordelingsplicht was alleen toepasselijk op producten die industrieel bereid waren en onder een merknaam in de handel zouden worden gebracht (*specialités*),²⁷ maar betrof naast de farmaceutische kwaliteit ook de werkzaamheid en de veiligheid van het geneesmiddel. Van groot belang voor de invoering van beoordeling van werkzaamheid en veiligheid was de algemene invoering van het concept van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies²⁸ vanaf het jaar 1950. In 1965 werd door Bradford Hill een baanbrekende openbare lezing gegeven waarin hij vaststelde dat dit concept de gouden standaard voor geneesmiddelenonderzoek is.²⁹ Dit is nog niet veranderd; ook nu is de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie nog steeds de gouden standaard.

2.2.3 1975-1985

In 1975 begon het tweede decennium van Europese wetgeving ten aanzien van geneesmiddelen. Was in de jaren voor 1975 de beoordeling van geneesmiddelen vooral gericht op nationale goedkeuring van producten door harmonisatie van de nationale wetgevingen, vanaf 1975 was harmonisatie van de beoordeling en daarmee van de producten aan de orde. In de Tweede Geneesmiddelenrichtlijn 75/319/EEG³⁰ werd hiervoor een Europees wetenschappelijk comité, de CPMP,³¹

25 Zie Lisman 2005.

26 In Nederland en een aantal andere landen werd de omslag al eerder gemaakt.

27 Toen nog ‘verpakte geneesmiddelen’ geheten. Zie ook de vroegere naam van het College.

28 Onderzoek van geneesmiddelen bij patiënten, waarbij de proefpersonen door het lot ingedeeld worden in een groep die het verum, het onderzoeksgeneesmiddel, krijgt en een groep die placebo, een nepgeneesmiddel, krijgt. Dit type studies wordt vaak aangeduid met de afkorting RCT (Randomised Controlled Trial).

29 Zie Le Fanu 2000.

30 Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten, *PbEG* 1975 L 147/13.

31 Committee for Proprietary Medicinal Products.

ingesteld. In dit comité werden bepaalde nieuwe geneesmiddelen besproken. Ook werden in 1975 de eisen die aan de inhoud van een registratiedossier worden gesteld, Europees vastgesteld.³² Een andere belangrijke stap die in 1975 werd gezet, is de invoering in de eerdergenoemde Richtlijn 75/319/EEG van de verplichting van fabrikanten van geneesmiddelen om hiervoor een vergunning te hebben. Hiermee werd dus actief overheidstoezicht op de fabricage van geneesmiddelen ingevoerd.

2.2.4 1985-1995

De jaren 1985–1995 stonden in het teken van de uitbreiding van de Europese harmonisatie. Veel groepen geneesmiddelen werden toegevoegd aan het ‘systeem’ en aan de Europese samenwerking, bijvoorbeeld in de CPMP, werd steeds meer inhoud gegeven. De belangrijkste uitbreiding van de reikwijdte van het systeem is, zeker in juridische zin, het onder de vergunningplicht brengen van de generieke geneesmiddelen.³³ Omdat in die tijd octrooien op met name biologische geneesmiddelen³⁴ niet goed mogelijk waren,³⁵ werd het systeem van dossierbescherming geïntroduceerd: een administratief systeem van bescherming van oorspronkelijke geneesmiddelen tegen generieke concurrentie met kopieproducten. Op generieke geneesmiddelen en dossierbescherming wordt later in dit preadvies (paragraaf 5.2) teruggekomen, even als op de octrooierbaarheid van biologische geneesmiddelen. Andere groepen geneesmiddelen die werden onderworpen aan Europese wetgeving waren de eerder uitgezonderde immunologische geneesmiddelen, zoals sera en vaccins, de radiofarmaca, de bloedproducten en de homeopathische geneesmiddelen.³⁶

32 In de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen, *PbEG* 1975 L 147/1.

33 Generieke geneesmiddelen zijn kopieën van specialités die zonder merk in de handel worden gebracht nadat de octrooibescherming en dossierbescherming zijn verlopen. Omdat fabrikanten van generieke geneesmiddelen minder onderzoek hoeven te doen om vergunning te krijgen om hun producten in de handel te brengen, zijn generica over het algemeen goedkoper dan de oorspronkelijke geneesmiddelen. De relevante richtlijn is Richtlijn 87/21/EEG, *PbEG* 1987 L 15/1. Zie hoofdstuk 5, over afgeleide geneesmiddelen, waar de generieke geneesmiddelen uitgebreid aan de orde komen.

34 Onder biologische geneesmiddelen wordt hier verstaan: geneesmiddelen die uit grondstoffen van menselijke, dierlijke of plantaardige herkomst worden bereid.

35 Octrooien op ontdekkingen zijn niet mogelijk, slechts uitvindingen zijn octrooieerbaar. De toepassing van veel van de toenmalige biologische geneesmiddelen berusten eerder op ontdekking dan op uitvinding.

36 Resp. Richtlijn 89/342/EEG, *PbEG* 1989 L 142/15; Richtlijn 89/343/EEG, *PbEG* 1989 L 142/16; Richtlijn 89/381/EEG, *PbEG* 1989 L 181/44; Richtlijn 92/73/EEG, *PbEG* 1992 L 297/8.

In 1992 werd vervolgens een pakket wetgeving vastgesteld dat geen verticale bepalingen, zoals de productrichtlijnen, maar horizontale bepalingen bevatte: het zogenaamde 'rationeel gebruik'-pakket. Ingevoerd werden richtlijnen met betrekking tot de groothandel in geneesmiddelen,³⁷ de afleverstatus van geneesmiddelen (Uitsluitend Recept of Niet Recept),³⁸ de etikettering en bijsluiting van geneesmiddelen³⁹ en de reclame voor geneesmiddelen.⁴⁰

2.2.5 1995-2005

In 1995 trad wat toen het nieuwe systeem genoemd werd, in werking. Van een gematigde harmonisatie van de wetgeving en van de beoordeling van geneesmiddelen, waarbij meer en meer regels werden opgenomen in het *Acquis Communautaire*, werd nu een systeem van Europese beoordeling ingevoerd. Via Verordening (EEG) nr. 2309/93⁴¹ werd een Europees agentschap voor de beoordeling van geneesmiddelen ingevoerd: de European Medicines Evaluation Agency (EMA).⁴² Ook werd een procedure ingevoerd via welke een Europese handelsvergunning voor geneesmiddelen kon worden aangevraagd en verkregen. Voor een deel van de geneesmiddelen werd het systeem van harmonisatie van nationale wetgeving dus omgezet in een werkelijk Europees systeem, met Europese handelsvergunningen. Naast de zogenaamde gecentraliseerde procedure werd een tweede Europese registratieprocedure ingesteld, de procedure van Wederzijdse Erkenning (MRP)⁴³, en een systeem voor Europese arbitrage in geval verschillende lidstaten verschillende beslissingen over dezelfde geneesmiddelen zouden nemen.⁴⁴

2.2.6 Vanaf 2005

Vanaf het jaar 2000 werd via een evaluatie van het nieuwe systeem (Audit 2000)⁴⁵ gewerkt aan de meest recente herziening van de Europese farmaceutische wet-

37 Richtlijn 92/25/EEG, *PbEG* 1992 L 113/1.

38 Richtlijn 92/26/EEG, *PbEG* 1992 L 113/5.

39 Richtlijn 92/27/EEG, *PbEG* 1992 L 113/8.

40 Richtlijn 92/28/EEG, *PbEG* 1992 L 113/13.

41 Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, *PbEG* 1993 L 214/1.

42 De EMA is inmiddels omgedoopt tot European Medicines Agency.

43 Mutual Recognition Procedure.

44 Richtlijn 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993 tot wijziging van de Richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG en 75/319/EEG inzake geneesmiddelen, *PbEG* 1993 L 214/22.

45 Zie voor nadere informatie over de voorbereiding van Review 2001 de website van de Europese Commissie, Unit Pharmaceuticals: <http://pharmacos.eudra.org/F2/review/index.htm>.

geving: Review 2001. Als resultaat van Review 2001 werden twee richtlijnen, Richtlijn 2004/24/EG en Richtlijn 2004/27/EG,⁴⁶ en een verordening, Verordening (EG) nr. 726/2004,⁴⁷ vastgesteld, die de nieuw geldende wetgeving voor geneesmiddelen vormen. De verordening vervangt Verordening nr. 2309/93 en trad deels op 20 mei 2004 in werking en voor het overige op 20 november 2005. De richtlijnen zijn wijzigingen van de geneesmiddelenrichtlijn Richtlijn 2001/83/EG en hadden uiterlijk op 30 oktober 2005 geïmplementeerd moeten worden in de nationale wetgevingssystemen. In Nederland is ervoor gekozen om de wijzigingen die voortkomen uit Review 2001 niet in de WOG te verwerken, maar mee te nemen in de nieuwe Geneesmiddelenwet, die de WOG zal vervangen. Ten tijde van het schrijven van dit preadvies, december 2005, was de Geneesmiddelenwet in behandeling in de Tweede Kamer.⁴⁸ Het lijkt onwaarschijnlijk dat er ten aanzien van de bepalingen over toelating van geneesmiddelen en de rol van de overheid ten aanzien van de geneesmiddelenmarkt grote wijzigingen in het ontwerp zullen worden aangebracht. Wel kan van belang zijn hoe Review 2001 in lagere wetgeving geïmplementeerd zal worden. Krachtens de Geneesmiddelenwet zal immers een uitvoerige ministeriële regeling worden vastgesteld, waarin nationale inzichten in de rol van bevoegde autoriteiten een rol zullen spelen. In deze ministeriële regeling zullen alle procedures rond de toelating van geneesmiddelen worden opgenomen.

2.3 *Preadvies Dukes*

In 1981 begon de impact van Europa reeds vastere vormen aan te nemen. Dit was voor Dukes reden om uitgebreid aandacht te schenken aan de invloed van Europa op de regulering van geneesmiddelen en zich af te vragen of er nog wel ruimte zou blijven voor een nationaal toelatingsbeleid voor geneesmiddelen.⁴⁹

46 Richtlijn 2004/24/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging, wat traditionele kruidengeneesmiddelen betreft, van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, *PbEG* 2004 L 136/85, en Richtlijn 2004/27/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, *PbEG* 2004 L 136/34.

47 Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau, *PbEG* 2004 L 136/1.

48 *Kamerstukken II* 2004/05, 29 359. Laatst verschenen document is nr. 13; Tweede Nota van Wijziging.

49 Preadvies Dukes 1981, p. 40 en 45.

Het door Dukes aangekaarte belangrijkste probleem, de verscheidenheid van tradities bij de toelating van geneesmiddelen van de tien toenmalige lidstaten, is gebleken oplosbaar te zijn. En de ambitie, die Dukes uitsprak, dat Nederland als vervolg op de grote invloed die we hadden op de inhoud van Richtlijn 65/65/EEG⁵⁰ ook op de toekomst van de toelating van geneesmiddelen, zoals de wederzijdse erkenning, veel invloed zou kunnen uitoefenen, is ook bewaarheid. Nederland heeft inderdaad een 'actieve en creatieve rol' genomen (en gehouden) bij de totstandkoming van wetgeving op het gebied van geneesmiddelen in Europa.

50 Preadvies Dukes 1981, p. 45.

De Raad stelt op voorstel van de Commissie (...) richtlijnen vast voor de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen der lidstaten welke rechtstreeks van invloed zijn op de instelling of de werking van de gemeenschappelijke markt.

Artikel 94 van het EG-Verdrag

3 Principes die ten grondslag liggen aan de regulering van geneesmiddelen door de EU

3.1 EU: vrij verkeer van goederen/Nederland: volksgezondheidsbeleid

Geneesmiddelen bevinden zich op het snijvlak van de gezondheidszorg en de markt. Meer dan enig ander 'goed' in de gezondheidszorg, is een geneesmiddel een product met een prijs en met handelsaspecten. Binnen de EU worden geneesmiddelen vooral gezien als een economische factor. Europese wetgeving ten aanzien van geneesmiddelen is gebaseerd op artikel 95 van het EG-Verdrag,⁵¹ dat er in wezen op ziet dat lidstaten hun wetgeving op zodanige wijze harmoniseren dat er geen belemmeringen ontstaan voor het vrij verkeer van goederen. Dat regulering van geneesmiddelen als werkelijke doelstelling heeft om de volksgezondheid te beschermen c.q. te bevorderen, is een bijkomende zaak. Het EG-Verdrag biedt natuurlijk ook niet zoveel aanknopingspunten op het vlak van volksgezondheidsbeleid. Te denken valt hoogstens aan artikel 152, eerste lid, van het EG-Verdrag waarin de Gemeenschap zich vastlegt een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid te zullen verzekeren. Deze inspanningsverplichting creëert een spanning met het subsidiariteitsbeginsel, waarmee de balans tussen nationaal en Europees beleid is vastgelegd. In het vierde lid van het zelfde artikel wordt een specifieke delegatiebepaling gegeven voor het nemen van maatregelen ten aanzien van organen, bloed en bloedproducten en overige stoffen van menselijke oorsprong. In het ontwerp van de Europese Grondwet⁵² wordt een iets sterkere kapstok voor Europese maatregelen op dit snijvlak gegeven: in het onderdeel Volksgezondheid worden de geneesmiddelen en medische hulpmiddelen toegevoegd aan de terreinen die in aanmerking komen voor maatregelen ter voorkoming van gemeenschappelijke gezondheidsrisico's.⁵³ Daarmee wordt beoogd het volksgezondheidsperspectief in versterkte mate door te doen werken op de interne markt.⁵⁴ Nationaal is de situatie natuurlijk volledig anders en is de voornaamste invalshoek van het beleid de bescherming van de volks-

51 *PbEG 2002 C 325/1*, Geconsolideerde versies van het verdrag betreffende de Europese Unie en van het verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap (2002).

52 *PbEG 2004 C 310/1*, Verdrag tot vaststelling van een Grondwet voor Europa.

53 Artikel III-278, vierde lid.

54 Zie Roscam Abbing 2005.

gezondheid. Geneesmiddelenwetgeving vindt in Nederland zijn basis in de Grondwet. Artikel 22, eerste lid, van de Grondwet bepaalt: “De overheid treft maatregelen ter bevordering van de volksgezondheid.”

De verschillende invalshoeken tussen Europa en Nederland (en de andere lidstaten) blijken ook uit de diensten die bij de regulering van geneesmiddelen betrokken zijn. Bij de Europese Commissie is de afdeling Geneesmiddelen (Unit Pharmaceuticals) gevestigd binnen het Directoraat Ondernemingen. In alle lidstaten is het geneesmiddelenbeleid ondergebracht bij ministeries van volksgezondheid. De positionering van de EMeA bij het Directoraat Ondernemingen is aan kritiek onderworpen.⁵⁵ Ook bij de behandeling in het Europese Parlement van Review 2001 is dit onderwerp aan de orde gesteld, via een amendement, waarmee het geneesmiddelenbeleid naar de Commissiedienst voor volksgezondheid zou worden overgedragen. De vraag is of het overbrengen van de Commissieambtenaren van het Directoraat Ondernemingen naar een ander directoraat, zoals Gezondheids- en consumentenbescherming, een zinvolle onderneming is. Immers, de verdragsbepalingen zijn gelijk voor alle commissarissen, en het voltallige College van Commissarissen blijft bepalend voor de besluitvorming.

Permanand en Mossialos noemen het Europese beleid ten aanzien van geneesmiddelen een voorbeeld van constitutionele asymmetrie.⁵⁶ Door de botsing van de belangen van economie en volksgezondheid enerzijds en de belangen van Europa en de lidstaten anderzijds, ontstaat een onevenwichtige situatie. Deze constellatie leidt volgens de auteurs op theoretische gronden tot een beleid dat veel meer aan de belangen van de (Europese) industrie tegemoetkomt, dan aan de belangen van de volksgezondheid.

3.2 *Ontwikkeling van geneesmiddelen: het prerogatief van de farmaceutische industrie*

Welke geneesmiddelen ontwikkeld worden, voor welke patiënten en voor welke indicaties⁵⁷ wordt in belangrijke mate overgelaten aan de wetten van de marktwerking. De overheid bemoeit zich nauwelijks met het bepalen van onderzoeksrichtingen of de wenselijkheid van de richting waarin de farmaceutische industrie als gevolg van zijn oriëntatie op de markt beweegt. Op zich is dit zeer goed verklaarbaar. Immers, de farmaceutische industrie – met name de innovatieve bedrijven⁵⁸ – opereert mondiaal en heeft noteringen op de belangrijke aandelenbeurzen van de wereld. Daarnaast verklaart de farmaceutische industrie herhaaldelijk als adagium dat intellectuele eigendomsrechten als de belangrijkste activa van de bedrijfstak dienen te worden beschouwd. In een dergelijke omgeving past een

55 Zie onder andere Garattini 2001.

56 Permanand 2005.

57 Aandoeningen waarvoor een bepaald geneesmiddel kan worden toegepast.

58 Vaak aangeduid als ‘big pharma’.

passieve overheid. Anderzijds vormt de beschikbaarheid van de juiste geneesmiddelen een belangrijke voorwaarde voor het leveren van een adequate gezondheidszorg, hetgeen als een typische overheidstaak wordt gezien. Logisch gevolg is dat er spanning kan ontstaan tussen de 'opbrengst' van de farmaceutische industrie en het 'gewenste' farmaceutisch arsenaal in de medische praktijk. Samenvattend kan worden gesteld dat de ontwikkeling van geneesmiddelen is geplaatst in een typisch westers marktmodel. Verderop in dit preadvies kom ik hierop terug.⁵⁹

3.3 Vergunningensysteem: de aanvrager bepaalt

Samenhangend met de passieve rol van de overheid ten aanzien van de ontwikkeling van geneesmiddelen, is de lijdelijke rol van de bevoegde autoriteiten bij de toelating van geneesmiddelen tot de markt. Door bevoegde autoriteiten, zoals het CBG, wordt slechts een oordeel gegeven over een dossier dat door de aanvrager wordt aangeleverd en voor zover door de aanvrager om een oordeel wordt gevraagd. Natuurlijk wordt er in het beoordelingsproces onderhandeld tussen autoriteiten (beoordelaars van het CBG of de Europese autoriteiten) en de firma, maar de inhoud van het besluit⁶⁰ wordt bepaald door de aanvrager. Of het besluit positief of negatief is, is de enige beslissing die door de autoriteit genomen kan worden.

Voordat in de EU de systemen van wederzijdse erkenning en arbitrage verplicht werden (vanaf 1 januari 1995 mogelijk, vanaf 1 januari 1998 verplicht) werden dus vaak in verschillende lidstaten verschillende beslissingen genomen. De aanvragers werden door de autoriteiten van de lidstaten in de verleiding gebracht om een vergunning aan te vragen waarbij de productinformatie goed aansloot bij de nationale 'voorschrijfcultuur' en overige nationale tradities. De gevolgen van deze disharmonie bestaan nog steeds; ze leven voort bij de behandeling van aanvragen voor generieke handelsvergunningen. De generieke handelsvergunning dient in alle lidstaten identiek te zijn, als gevolg van de op harmonisatie gerichte wetgeving, die op de meer recente generieke aanvragen van toepassing is. De handelsvergunning van het referentiegeneesmiddel is niet in alle betrokken lidstaten identiek. Gevolg zou zijn dat nationale disharmonie ontstaat, omdat de productinformatie van het generieke geneesmiddel afwijkt van die van het nationale referentieproduct. Door een aantal lidstaten, waaronder het Nederlandse CBG, wordt een dergelijke disharmonie niet geaccepteerd, omdat er een risico voor de volksgezondheid door gecreëerd zou kunnen worden, indien op stofnaam wordt voorgeschreven of door de apotheker wordt gesubstitueerd. Dit is de reden dat via een zogenaamde arbitrageprocedure ten aanzien van het referentie-

59 Hoofdstuk 13.

60 Welke indicaties worden gevoerd? Voor welke patiëntengroep kan het geneesmiddel worden toegepast?

product getracht wordt om een geharmoniseerde SmPC⁶¹ voor het referentieproduct te krijgen. Daarmee is dan ook het probleem van de nationale disharmonie – tussen generieke geneesmiddelen, toegelaten via de wederzijdse-erkenning-procedure, en referentieproduct, toegelaten voordat de Europese procedures verplicht werden – opgelost.⁶² Helaas leidt deze procedure niet altijd tot een oplossing. Hierop wordt later teruggekomen (paragraaf 5.4.2).

3.4 *Vóór de vergunningverlening bewijst de aanvrager, na de vergunning ligt de bewijslast bij de bevoegde autoriteiten*

De verdeling van de bewijslast bij het bepalen van de balans werkzaamheid/veiligheid van geneesmiddelen verandert op het moment dat een handelsvergunning voor een geneesmiddel wordt verleend. Vóór dit moment dient de aanvrager te bewijzen dat zijn product voldoet aan de eisen en dat de claims onderbouwd zijn.⁶³ Om een handelsvergunning die eenmaal verleend is te schorsen, door te halen of te wijzigen, dient de bevoegde autoriteit gemotiveerd te oordelen dat het geneesmiddel schadelijk is bij normaal gebruik, dat de werkzaamheid onvoldoende is of dat de balans werkzaamheid/veiligheid ongunstig is.⁶⁴ Ook indien blijkt dat de informatie die de aanvrager/houder van een handelsvergunning heeft ingediend onjuist of onvolledig is, kan de bevoegde autoriteit natuurlijk ingrijpen.

Problemen ten aanzien van de verdeling van de bewijslast ontstaan vrijwel nooit ten aanzien van veiligheidsproblemen: indien ongunstige informatie over de veiligheid van een geneesmiddel bekend wordt, is ook de houder van de handelsvergunning bereid om alle maatregelen te nemen die noodzakelijk zijn. Immers, publiciteit over en het bestaan van ernstige bijwerkingen kan voor de verantwoordelijke voor het in de handel brengen grote implicaties hebben. In de eerste plaats is er de productaansprakelijkheid die, niet alleen in Europa maar ook in de VS tot grote schadeclaims kan leiden. In de tweede plaats is er het mogelijk einde van een geneesmiddel, doordat niet alleen de autoriteiten, maar ook de voor-

61 Summary of Product Characteristics.

62 Voor de harmonisatie van de SmPC's van dergelijke referentieproducten, al dan niet via arbitrageprocedures, is een gezamenlijke werkgroep van de MRFG en de voorloper van de CHMP, de CPMP, opgericht onder auspiciën van de Heads of Agencies, waarin samengewerkt werd door. Deze werkgroep is inmiddels omgezet in de 'CMD(h) sub-group on harmonisation of SPCs'. Zie voor de mandaatregeling de website van de HMA (http://heads.medagencies.org/mrfg/cmd/docs/SG_SPC_harmon_mandate.pdf) (geraadpleegd op 31 december 2005).

63 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 8, geeft een overzicht van de informatie die bij een aanvraag van een handelsvergunning (voor een nieuw geneesmiddel) moet worden toegevoegd.

64 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 116.

schrijvers en de patiënten het vertrouwen in het product verliezen. En ten slotte is er nog het imago van de firma. Bij veiligheidsproblemen is het bovendien voor de bevoegde autoriteiten relatief eenvoudig om aan informatie voor hun afweging te komen. Gegevens over de geneesmiddelenbewaking dienen immers aan de autoriteiten te worden doorgegeven.

Volledig anders ligt de situatie bij twijfels over de werkzaamheid van een geneesmiddel. (Falende) werkzaamheid kan niet goed worden bewezen met informatie in het publieke domein. Immers, normaal gesproken wordt de werkzaamheid van een geneesmiddel aangetoond door een gerandomiseerde, klinische proef ten opzichte van placebo of tegenover een vergelijkingsgeneesmiddelen. Deze proeven kunnen niet zo eenvoudig worden opgezet door bevoegde autoriteiten gelet op de (enorme) kosten van het verrichten van een dergelijk onderzoek, alsmede de ethische bezwaren die gekoppeld zijn aan het herhalen van een eerder uitgevoerd onderzoek.⁶⁵ Daarnaast speelt een rol dat een beslissing dat een eerder toegelaten geneesmiddel toch niet lijkt te werken, betekent dat op een eerder gegeven wetenschappelijk oordeel wordt teruggekomen. Voor dergelijke wijzigingen van een wetenschappelijk oordeel dient wetenschappelijke motivatie aanwezig te zijn.

Over de bewijslast bij het doorhalen van de handelsvergunning voor geneesmiddelen is een uitspraak gedaan bij het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen (HvJ EG) in de Anorectics-zaak.⁶⁶ Het toenmalige wetenschappelijk comité van de EMeA, CPMP, was teruggekomen op een eerder oordeel over de werkzaamheid en de balans werkzaamheid/veiligheid van een groep geneesmiddelen die de eetlust remmen, de anorectica. Op grond van dit oordeel werd aan de Europese Commissie geadviseerd om de handelsvergunningen in de gehele EU te laten doorhalen. Het Gerecht van Eerste Aanleg besliste dat de Commissie niet bevoegd was om de beslissing te nemen de producten toe te laten. Een naar mijn mening nog belangrijker onderdeel van de uitspraak betrof de bewijslast. Nadat het Gerecht had vastgesteld dat de Commissie in deze zaak geen bevoegdheid had om de opinie van de CPMP dwingend op te leggen, ging het Gerecht vervolgens in op de vraag of – in het geval de Commissie wel bevoegd was geweest – was voldaan aan de criteria van artikel 11 van Richtlijn 65/65/EEG (thans Richtlijn 2001/83/EG, artikel 116). Dit artikel bepaalt dat intrekking van een handelsvergunning alleen mag geschieden als een geneesmiddel bij normaal

65 Onderzoek 'naar de bekende weg' is in strijd met de beginselen van de Verklaring van Helsinki. Deze verklaring geeft een internationaal en algemeen aanvaard startpunt voor overheid, onderzoekers en artsen bij de ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Zie website van de World Medical Association, <http://www.wma.net>.

66 Gerecht van eerste aanleg 26 november 2002, *JGR* 2003/13 (m.nt. Lisman) (Artegodan et al.: zaken T-74/00, T-76/00, T-83/00 tot T-85/00, T-132/00, T-137/00 en T-141/00).

gebruik schadelijk of niet werkzaam is, dan wel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit. De vraag was nu of de Commissie mocht oordelen dat de situatie was gewijzigd zodanig dat de vroegere positieve beoordeling van de overgelegde gegevens, die had geresulteerd in het verlenen van de registratie, nu zodanig was veranderd dat intrekking moest volgen. Het Gerecht komt tot het oordeel dat wanneer een registratie eenmaal is verleend, het bewijs van het feit dat de vereiste balans tussen veiligheid en werkzaamheid niet langer aanwezig is op de beoordelingsautoriteit rust. Dat bewijs was volgens het Gerecht door de Commissie niet geleverd. De Commissie is in beroep gegaan van de beslissing door het Gerecht van Eerste Aanleg.⁶⁷ Het HvJ EG heeft het appel van de Commissie verworpen. Omdat de Commissie het punt van de bewijslast niet als beroepsgrond had opgeworpen, deed het hof hierover geen uitspraak in het beroep. Via Review 2001 heeft een aanpassing plaatsgevonden aan het systeem van arbitrages.⁶⁸ Hierdoor is het probleem van de bevoegdheid van de Commissie opgelost. De uitspraak van het Gerecht van Eerste Aanleg (verder: GEA) over de verdeling van de bewijslast is (nog) niet in rechte aangetast.

67 HvJ EG 24 juli 2003, zaak C-39/03 P, JGR 2003/32 (m.nt. Lisman).

68 Zie Richtlijn 2001/83/EG, artikel 30, tweede lid:

2. *Om de harmonisatie van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die in de Gemeenschap zijn verleend, te bevorderen, doen de lidstaten ieder jaar de coördinatiegroep een lijst toekomen van de geneesmiddelen waarvoor geharmoniseerde samenvattingen van de kenmerken van het product moeten worden opgesteld.*

De coördinatiegroep stelt, rekening houdend met de voorstellen van alle lidstaten, een lijst vast en doet deze aan de Commissie toekomen.

De Commissie of een lidstaat kan samen met het Bureau en rekening houdend met de standpunten van de belanghebbenden, deze geneesmiddelen overeenkomstig lid 1 aan het Comité voorleggen.

Today's proposals are made with the aim of producing a transparent, stable and predictable regulatory environment in the interests of patients, consumers and a globally competitive European pharmaceutical industry.

Commissaris Liikaanen bij aanvang Review 2001

4 Beschrijving van het vigerend systeem van toelating van geneesmiddelen

4.1 Ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel

De ontdekking of uitvinding van nieuwe werkzame stoffen gebeurt veelal binnen de muren van een farmaceutische onderneming onder strenge geheimhouding. Nadat een groot aantal octrooien is aangevraagd, waarbij het productoctrooi voor de werkzame stof veelal de belangrijkste zal zijn, begint de meer zichtbare ontwikkeling. Ook in deze fase blijft veel geheim. In de ontwikkeling van ieder geneesmiddel zijn drie hoofdonderwerpen te onderscheiden, die ook als zodanig als onderdeel van het uiteindelijke registratiedossier, het dossier bij de aanvraag van een handelsvergunning, worden gezien.

Het eerste deel betreft de kwaliteit. In dit onderdeel wordt gekeken naar een geschikte farmaceutische vorm en naar de manier waarop deze farmaceutische vorm kan worden geproduceerd. Geneesmiddelen kunnen vrijwel nooit als zuivere werkzame stof in de handel worden gebracht. Het in een farmaceutische vorm brengen, de bereiding van een geneesmiddel, betreft dan de toevoeging van hulpstoffen en het op zodanige wijze manipuleren van het mengsel dat een geschikte vorm wordt bereikt. Geneesmiddelen die oraal worden gebruikt, kunnen bijvoorbeeld in een capsule of tablet worden verwerkt. Ook is het soms nodig of mogelijk om een oplossing te bereiden (drank). Naast orale toedieningsvormen, worden geneesmiddel soms via andere toedieningswegen toegepast: per injectie, via een inhaler in de longen, rectaal via een zetpil of transdermaal via een pleister. Alle gegevens over de bereiding, de grondstoffen en de tests die uitgevoerd zijn op het eindproduct en de tests die zullen worden uitgevoerd tijdens de bereiding van het geneesmiddel vormen het chemisch-farmaceutisch dossier.

Het tweede deel betreft de veiligheid. De meeste geneesmiddelen worden getest op proefdieren voordat ze op de mens worden getest. In proefdiermodellen, waarbij dieren soms vervangen kunnen worden door andere testsystemen, wordt gekeken naar de giftigheid van de werkzame stof. Ook naar bijwerkingen van het geneesmiddel wordt uitgebreide studie gedaan. De resultaten van alle proeven die voorafgaan aan het onderzoek in de mens, worden de preklinische data genoemd. De preklinische data vormen het toxicologisch en farmacologisch dossier.

Ten slotte komt de werkzaamheid aan bod, of beter: de balans van werkzaamheid en veiligheid. Voor nieuwe werkzame stoffen betekent dit een uitgebreid onder-

zoek met proefpersonen. Het klinisch onderzoek wordt veelal ingedeeld in fasen, waarbij het afhangt van de karakteristieken van het testgeneesmiddel en de aan-doening waarvoor het wordt onderzocht, hoe de proeven precies vorm krijgen. In fase I wordt een geneesmiddel in lage dosis toegediend aan (een klein aantal) gezonde vrijwilligers. Hierbij wordt gekeken naar de fysiologische karakteristieken van de werkzame stof: hoe wordt het middel opgenomen, hoe wordt het middel gemetaboliseerd en uitgescheiden en hoe staat het met de giftigheid in de mens? In fase II staat met name de dosering centraal. Ten slotte dient door middel van fase III-onderzoek de werkzaamheid te worden aangetoond, alsmede een gunstige balans van werkzaamheid en veiligheid. Indien nog klinisch onderzoek plaatsvindt na verlening van de handelsvergunning, wordt dit vaak fase IV-onderzoek genoemd. Het kan gaan om een verbreding van het fase III-onderzoek, maar gaat ook vaak om nadere studie van de bijwerkingen van het middel; om de veiligheid dus.

4.2 *De regulering van klinisch onderzoek*

In de EU worden bevoegde autoriteiten voor de verlening van een handelsvergunning pas betrokken bij een nieuw geneesmiddel op het moment dat een aanvraag voor een handelsvergunning wordt ingediend. Vergunningverlening voor klinisch onderzoek is onderwerp van een ander wetgevingssysteem: de Richtlijn Klinische proeven.⁶⁹ In principe is er geen relatie tussen beslissingen om een proef te mogen starten en de beoordeling van de uitkomst van de proeven in het kader van een aanvraag van een handelsvergunning. In 24 van de 25 lidstaten is de bevoegde autoriteit in het kader van Richtlijn 2001/20/EG dezelfde als de bevoegde autoriteit voor de verlening van de handelsvergunningen. In Nederland is gekozen voor een ander systeem. Richtlijn 2001/20/EG is geïmplementeerd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO),⁷⁰ en de CCMO⁷¹ is aangewezen als bevoegde autoriteit.⁷² De Nederlandse keuze berust op de wens van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om bij de implementatie het systeem van de WMO zo veel mogelijk in tact te laten. Er

69 Richtlijn nr. 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, *PbEG* 2001 L 121/34.

70 Wet van 26 februari 1998, *Stb.* 1998, 161. Ten tijde van het schrijven van dit preadvies is de wijzigingswet ter implementatie van Richtlijn 2001/20/EG nog niet in werking getreden (*Kamerstukken I* 2004/05, 29 748).

71 Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek.

72 Voor de meeste geneesmiddelen. Voor specifieke groepen geneesmiddelen fungeert de Minister van VWS als bevoegde autoriteit.

zijn echter nadelen verbonden aan het niet koppelen van expertise en informatie over de ontwikkeling van geneesmiddelen aan de bevoegde autoriteit voor de verlening van handelsvergunningen zoals het CBG. Ten eerste wordt door de Nederlandse keuze een deel van de benodigde expertise verdubbeld: het kwaliteitsdossier en het preklinisch dossier wordt beoordeeld voordat de proef plaatsvindt, en moet daarna nogmaals worden beoordeeld als de aanvraag voor de handelsvergunning wordt beoordeeld. Ten tweede is de bevoegde autoriteit voor de handelsvergunning beter op de hoogte van de eisen die aan het uiteindelijke dossier, en de daarin opgenomen klinische onderzoeksgegevens, zullen worden gesteld, zodat kan worden voorkomen dat een proef wordt uitgevoerd op een dusdanige wijze dat de resultaten niet doorslaggevend zijn voor de goedkeuring van een geneesmiddel. Indien dit laatste zich zou voordoen, zou de beschikbaarheid van het nieuwe geneesmiddel vertraagd worden en zouden wellicht meer proefpersonen ingeschakeld moeten worden in klinische proeven.

4.3 *Aanvraag van een handelsvergunning*

Geneesmiddelen mogen in de Europese Unie uitsluitend in de handel worden gebracht nadat er een handelsvergunning voor is verleend. Het toezicht op de geneesmiddelenmarkt en het verlenen van handelsvergunningen in de EU wordt gerealiseerd in een netwerk van bevoegde autoriteiten. Alle lidstaten⁷³ hebben één of meer bevoegde autoriteiten voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. In Nederland is de bevoegde autoriteit voor geneesmiddelen het CBG. Daarnaast functioneert het Europese geneesmiddelenbureau EMeA.⁷⁴ Alle Europese agent schappen werken samen in een netwerksysteem. Het Europese systeem voorziet in coördinatie door de EMeA. Wetenschappelijke expertise en het beoordelen van dossiers vindt grotendeels plaats door de nationale bevoegde autoriteiten, net zoals de geneesmiddelenbewaking.

Binnen de Europese Unie is het de traditie dat de overheid (= de bevoegde autoriteit) zich niet actief bemoeit met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Hoewel kwaliteitsaspecten en ethische beginselen van het doen van onderzoek met dier⁷⁵ of mens natuurlijk wettelijk verankerd zijn, wordt over de uitkomsten van de proeven veelal pas na afloop een oordeel gegeven. Toch hebben de Europese bevoegde autoriteiten wel een grote invloed op de manier waarop genees-

73 Via het EVA-Verdrag worden ook Noorwegen, IJsland en Liechtenstein als lidstaten beschouwd.

74 European Medicines Agency, ingesteld via Ver. (EG) nr. 726/2004. De afkorting EMeA is een gevolg van de naam die de voorganger van het agentschap had onder Ver. nr. 2309/93.

75 Bijvoorbeeld in de beginselen van Good Laboratory Practice (GLP). De Europese regels zijn in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd in de Wet op de dierproeven, Wet van 12 januari 1977, *Stb.* 1977, 67.

middelen ontwikkeld en getest worden. Het gaat dan niet om directe beïnvloeding van de werkprocessen, maar om beïnvloeding via het opstellen van algemene richtsnoeren en het, op verzoek van de aanvrager, geven van zogenaamd 'wetenschappelijk advies'. Richtsnoeren, meestal aangeduid als 'Guidelines', worden vastgesteld door de Europese Commissie of door de EMeA. Het gaat bij guidelines om 'soft law'. De richtsnoeren hebben een bindend karakter, maar er kan zowel door aanvragers als door de bevoegde autoriteiten gemotiveerd van worden afgeweken. Er zijn richtsnoeren op het gebied van het chemisch-farmaceutisch dossier, op het preklinische vlak en over het klinisch onderzoek. Belangrijke vindplaatsen voor richtsnoeren zijn de websites van de Europese Commissie⁷⁶ en de EMeA.⁷⁷ Het format van aanvraagdossiers voor handelsvergunningen is opgenomen in Richtlijn 2001/83/EG als Bijlage I. Nadere uitwerking van dossiereisen zijn opgenomen in het Commissierichtsnoer 'Notice to Applicants'; het belangrijkste richtsnoeren op het gebied van de geneesmiddelenbeoordeling.⁷⁸

4.4 *Procedures voor het aanvragen van een handelsvergunning*

In de EU bestaan thans vier procedures om een handelsvergunning aan te vragen:

1. gecentraliseerde procedure;
2. wederzijdse-erkenningprocedure;
3. gedecentraliseerde procedure;
4. nationale procedure.

De gecentraliseerde procedure leidt tot een Europese handelsvergunning, de overige procedures leiden tot een of meer nationale handelsvergunningen.

4.4.1 *Gecentraliseerde procedure*

Tot Review 2001 was de gecentraliseerde procedure, waarbij na een aanvraag bij het Europese agentschap in Londen (EMeA) een Europese handelsvergunning wordt verkregen, verplicht voor bepaalde op biotechnologie gebaseerde geneesmiddelen. Voor andere innovatieve geneesmiddelen lag de keuze voor een gecentraliseerde of een wederzijdse-erkenningprocedure bij de aanvrager. De reikwijdte van de gecentraliseerde procedure is sterk uitgebreid. Op grond van artikel 3, eerste lid, en de bijlage van Verordening (EG) nr. 726/2004 is de gecentraliseerde verplicht voor:

1. geneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van bepaalde biotechnologische procédés, zoals recombinant DNA-technologie en monoklonale antilichamen;

76 <http://pharmacos.eudra.org/>.

77 <http://www.emea.eu.int/>.

78 Naar dit richtsnoer wordt verwezen in Richtlijn 2001/83/EG (Bijlage I, p. 1). Hierdoor krijgt het een status die hoger ligt dan die van andere richtsnoeren. De richtlijn stelt immers dat de aanvrager zich aan de NtA moet houden.

2. weesgeneesmiddelen;
3. alle geneesmiddelen met als indicatie:
 - hiv/aids;
 - kanker;
 - neurodegeneratieve aandoeningen;
 - diabetes;hieraan worden op 20 mei 2008 nog toegevoegd:
 - auto-immuunziekten en andere immunologische storingen;
 - virale aandoeningen.

Voor andere geneesmiddelen dan die waarvoor de gecentraliseerde procedure verplicht is, geldt dat optioneel van deze procedure kan worden gebruikgemaakt, indien de aanvrager aantoonbaar (artikel 3, tweede lid) dat:

- het geneesmiddel een nieuw actief bestanddeel bevat waarvoor op de datum van inwerkingtreding van deze verordening in de Gemeenschap geen vergunning bestond; of
- het geneesmiddel een belangrijke innovatie uit therapeutisch, wetenschappelijk of technisch oogpunt inhoudt of dat de afgifte van een vergunning overeenkomstig deze verordening voor de patiënten of uit het oogpunt van de diergezondheid op communautair niveau van belang is.

Voor generieke geneesmiddelen, gebaseerd op een referentiegeneesmiddel dat is toegelaten via de gecentraliseerde procedure, geldt dat de aanvrager – onder bepaalde voorwaarden – kan kiezen voor een nationale procedure of de gecentraliseerde procedure (artikel 3, derde lid).

De gecentraliseerde procedure vangt aan met de aanvraag van een vergunning bij de EMeA in Londen. De beoordeling voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik vindt plaats door de CHMP;⁷⁹ die vervolgens een advies (opinion) aan de Europese Commissie aanbiedt. De termijn die de EMeA/CHMP heeft om tot een advies te komen bedraagt 210 dagen. Indien gedurende deze procedure blijkt dat er nog aanvullende informatie nodig is, wordt dit aan de aanvrager meegedeeld en wordt de klok gestopt. De feitelijke beoordelingswerkzaamheden worden verricht door de nationale bevoegde autoriteiten. De CHMP wijst uit zijn midden een rapporteur en een co-rapporteur aan, die het conceptbeoordelingsrapport opstellen met behulp van beoordelaars in de nationale bevoegde autoriteiten.

79 Committee for Human Medicinal Products.

Nadat het advies is vastgesteld ontwerpt de Commissie een ontwerpbeschikking, die via het Permanent Comité,⁸⁰ waarin de lidstaten zitting hebben, leidt tot een handelsvergunning die in de gehele EU geldt. Bij deze handelsvergunning is ook de productinformatie (de patiëntenbijsluiter en de samenvatting van producteigenschappen)⁸¹ gevoegd in alle officiële Gemeenschapstalen, sinds de uitbreiding op 1 mei 2004: 21 plus IJslands en Noors. Alle door de Gemeenschap afgegeven handelsvergunningen worden opgenomen in een Register.

4.4.2 *Wederzijdse-erkenningprocedure*

De procedure van wederzijdse erkenning verplicht de lidstaten om, op aanvraag van de houder, de handelsvergunning, die in een andere lidstaat voor een geneesmiddel is verleend, over te nemen. Indien de tweede lidstaat hiertegen overwegende bezwaren heeft – er dient sprake te zijn van een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid⁸² – moet een arbitrageprocedure worden gestart bij de CHMP. De termijn die de tweede lidstaat hiervoor heeft bedraagt negentig dagen. Er is geen mogelijkheid om de termijn te verlengen in het geval nog extra informatie bij de aanvrager opgevraagd dient te worden.

De uitspraak die door de Europese Commissie⁸³ op grond van het advies van de EMeA in een arbitrageprocedure wordt gedaan, is bindend: indien de bezwaren van de tweede lidstaat worden overgenomen, moest en moet de vergunning voor het in de handel brengen ook in het eerste land worden ingetrokken. Dit is de reden dat het systeem van wederzijdse erkenning in de praktijk vaak leidde tot terugtrekking van de aanvraag in de lidstaten die bezwaren hebben tegen een

80 Standing Committee for Medicinal Products for Human Use. Er is hier sprake van een comitologieprocedure. De Europese Commissie zendt een ontwerpbeschikking naar het comité. De leden van het permanent comité kunnen gedurende een periode van 22 dagen verzoeken om over de conceptbeschikking te vergaderen. Deze periode kan in spoedeisende gevallen door de Europese Commissie beperkt worden tot vijf dagen. Indien geen verzoek wordt ingediend, kan de Commissie de beschikking nemen. Indien een vergadering met gekwalificeerde meerderheid positief is, kan de beschikking ook genomen worden. Indien dit niet het geval is, dient of wel een nieuwe beschikking te worden ontworpen, of wel een besluit door de Raad te worden genomen.

81 Summary of Product Characteristics (SmPC).

82 Zie Richtlijn 2001/83/EG, artikel 29, eerste lid. Wat onder een dergelijk risico moet worden verstaan is niet erg duidelijk. Het tweede lid van het artikel draagt de Europese Commissie op om een definitie van een “potential serious risk to public health” op te stellen. Omdat de uiteindelijke constatering of zich een dergelijk risico voordoet uiteindelijk toch door de CHMP moet worden gedaan en de lidstaten uitsluitend via deze (tover)formule erkenning kunnen weigeren, lijkt me het belang van de definitie vooral symbolisch.

83 Via de comitologieprocedure.

geneesmiddel. Hierdoor werkte het systeem niet optimaal: hoewel door sommige lidstaten werd geclaimd dat er door de toelating van een geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid zou ontstaan, werd het product in andere lidstaten toch toegelaten.

Een overzicht van alle lopende en afgehandelde procedures in de wederzijdse erkenning is te vinden op de website van de Heads of (Medicines) Agencies.⁸⁴ Door deze informele groep van chefs van de bevoegde autoriteiten, is al bij de instelling van de wederzijdse-erkenningsprocedure een werkgroep in het leven geroepen om de nieuwe procedure te begeleiden. Deze MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group) vergaderde iedere maand en besprak algemene richtsnoeren en ook geneesmiddelen waarvoor problemen in de procedure dreigen te ontstaan. Bij Review 2001 is de MRFG omgevormd tot een officiële groep: de CMD(h).⁸⁵ In de CMD(h) dienen alle mogelijke verschillen van mening tussen verschillende lidstaten te worden besproken voordat een beslissing wordt genomen. De groep heeft hiervoor zestig dagen ter beschikking. Het probleem dat aanvragen in de wederzijdse-erkenningsprocedure werden ingetrokken om arbitrage te voorkomen, is opgelost bij gelegenheid van Review 2001. Het nieuwe artikel 29 van Richtlijn 2001/83/EG stelt dat als er geen overeenstemming wordt bereikt in deze zestig dagen, er altijd een arbitrageprocedure volgt. Hiermee wordt de onbevredigende situatie, dat het signaleren van een risico voor de volksgezondheid slechts tot partiële terugtrekking leidt, voorkomen. Ook al wordt de aanvraag in sommige lidstaten ingetrokken, er volgt altijd een beoordeling door de CHMP.

4.4.3 *Gedecentraliseerde procedure*

Naast de wederzijdse-erkenningsprocedure is door Review 2001 de zogenaamde gedecentraliseerde procedure in het leven geroepen. Deze procedure is bestemd voor geneesmiddelen die niet via de gecentraliseerde procedure hoeven te worden toegelaten, en waarvoor nog geen enkele handelsvergunning in een lidstaat is verleend. Het is dus eigenlijk een combinatie van de eerste nationale procedure met de daarbijbehorende wederzijdse erkenningen. In deze procedure wordt, voordat de eerste handelsvergunning wordt verleend, overlegd tussen de bevoegde autoriteiten. Meningsverschillen tussen lidstaten kunnen hierdoor worden opgelost, voordat een handelsvergunning wordt verleend. Hierdoor kan arbitrage door de CHMP worden voorkomen. Daarnaast wordt in de gedecentraliseerde procedure de situatie voorkomen die in de MRP ontstaat: de lidstaat die al een handelsvergunning heeft verleend dient deze vergunning te verdedigen, en de bevoegde autoriteiten die een gemeenschappelijk doel nastreven worden tegenstanders in de procedure.

84 <http://mri.medagencies.com/prodidx/>. De groep Heads of Agencies is inmiddels omgedoopt in Heads of Medicines Agencies (HMA).

85 Co-ordination group Mutual recognition and Decentralised procedure (human). Zie Richtlijn 2001/83/EG, artikel 27.

4.4.4 *Nationale procedure*

Om de wederzijdse-erkenningsprocedure toe te passen moet natuurlijk in één lidstaat een nationale handelsvergunning verleend zijn. Voor deze eerste vergunning en voor die geneesmiddelen waarvoor een firma slechts in één lidstaat een handelsvergunning wenst aan te vragen, bestaat nog de nationale procedure. Deze procedure is nationaal, maar wordt volledig beheerst door de Europese wetgeving: nationale wetgeving is geharmoniseerd.

4.5 *Na de verlening van een handelsvergunning*

Hoewel de toelating van een geneesmiddel, de verlening van een handelsvergunning, een belangrijk moment is, is het tegelijkertijd niets meer dan een momentopname. Pas na de toelating wordt het geneesmiddel door grote groepen patiënten gebruikt. Dit betekent dat zeldzame bijwerkingen pas dan aan het licht komen. Ook wordt na de verlening van de handelsvergunning het geneesmiddel onder minder gecontroleerde omstandigheden gebruikt dan tijdens het klinisch onderzoek: het wordt gebruikt door oudere mensen dan in het onderzoek betrokken zijn geweest, door personen die ook aan andere ziekten leiden (comorbiditeit) en die andere geneesmiddelen tegelijkertijd gebruiken. Het gebruik in de medische praktijk is dus een nieuwe toetssteen voor de werkzaamheid en veiligheid van het product. Op grond van deze praktijk of om andere redenen verandert het profiel van een geneesmiddel gedurende zijn levensloop.

4.5.1 *Voorwaarden bij de handelsvergunning*

Bij nieuwe geneesmiddelen, geneesmiddelen die een nieuw werkzaam bestanddeel bevatten, is bij de aanvraag voor de handelsvergunning soms nog niet voldoende informatie aanwezig om de balans van de werkzaamheid en veiligheid definitief te kunnen bepalen. Desondanks kan het voorkomen dat de aanvraag door de bevoegde autoriteit wordt aanvaard en dat de handelsvergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat nog nader onderzoek wordt uitgevoerd. De reden hiervoor is dat het zeer aannemelijk is dat het product zal werken en dat het daarom onethisch zou zijn om de patiënten voor wie het product een belangrijke therapeutische verbetering betekent, het geneesmiddel langer te onthouden. In de wetgeving⁸⁶ is daarom voorzien in een procedure 'onder voorwaarden'. Deze zogenaamde 'conditional approval' kan alleen worden gebruikt voor geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure worden toegelaten. Hierop wordt nader ingegaan in hoofdstuk 8.

86 Voor gecentraliseerde procedure: Verordening (EG) nr. 526/2004, artikel 14, zevende lid.

4.5.2 *Geneesmiddelenbewaking*

Sinds de invoering van het nieuwe systeem in 1995 is er een formeel systeem van geneesmiddelenbewaking. Vóór 1 januari 1995 hadden lidstaten natuurlijk wel bureaus waar bijwerkingen van geneesmiddelen werden gemeld, maar sindsdien is er een Europees systeem. Geneesmiddelenbewaking of 'farmacovigilantie'⁸⁷ betreft de monitoring en registratie van bijwerkingen van geneesmiddelen, nadat ze op de markt zijn gebracht. De geneesmiddelenbewaking wordt verder besproken in hoofdstuk 7.

4.5.3 *Wijzigingen in de handelsvergunning*

In de loop van de levenscyclus van een geneesmiddel worden vaak wijzigingen in het dossier aangebracht. Het kan gaan om simpele wijzigingen, bijvoorbeeld met betrekking tot de fabrikant van het geneesmiddel of nieuwe analysemethoden. Ook kunnen ingrijpende wijzigingen van de handelsvergunning worden aangebracht. Te denken valt aan uitbreiding van het toepassingsgebied van een geneesmiddel door toevoeging van nieuwe indicaties. De wijzigingen die na de verlening van de handelsvergunning worden aangevraagd, worden meestal 'variations' genoemd. Het dossier en de bij de handelsvergunning behorende samenvatting van de productkenmerken dienen steeds actueel te worden gehouden. De verplichtingen om het dossier actueel te houden zijn op verscheidene plaatsen in Richtlijn 2001/83/EG opgenomen. In Verordening nr. 726/2004 zijn analoge bepalingen opgenomen ten aanzien van de dossiers van via de gecentraliseerde procedure toegelaten geneesmiddelen. De houder van de handelsvergunning is verplicht om de fabricage en de controle van zijn product steeds in lijn te brengen met de voortgang van techniek en wetenschap.⁸⁸ Voorts dienen alle aanpassingen die voortkomen uit nieuwe informatie rond de veiligheid en de werkzaamheid door de houder te worden aangebracht in het dossier. Nieuwe toepassingen van het geneesmiddelen waarvoor de houder onderzoek heeft gedaan vormen de laatste categorie van variations. Voor zowel de gecentraliseerde als voor de nationale handelsvergunningen zijn separate verordeningen vastgesteld, waarin nadere regels voor het 'bijhouden' van handelsvergunningen worden gegeven: Verordeningen (EG) nrs. 1084/2003 en 1085/2003.⁸⁹ In het geval van uitbreidingen van de handelsvergunning voor nieuwe indicaties worden procedures gevolgd die vergelijkbaar zijn met het beoordelingsproces van de aanvraag voor de (initiële) handelsvergunning.

4.6 *Toezicht op de markt en het gebruik*

Het toezicht op de geneesmiddelen die daadwerkelijk in de handel worden gebracht is overgelaten aan de lidstaten. In Richtlijn 2001/83/EG worden de

87 Afgeleid van het Engelse en Franse 'pharmacovigilance'.

88 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 23.

89 *PbEG* 2003 L 159/1 en *PbEG* 2003 L 159/24.

regels gegeven voor de productie en de distributie van geneesmiddelen. Toezicht wordt gehouden door nationale inspectiediensten, in Nederland de Inspectie voor de gezondheidszorg (IGZ). De inspectiediensten in de gehele EU werken samen, en de coördinatie ligt bij de EMeA.⁹⁰

90 Zie Ver. (EG) nr. 726/2004, artikel 57, eerste lid, onder i.

Goedkoop als het kan, duur als het moet.

Motto NPCF over geneesmiddelenbeleid

5 Afgeleide geneesmiddelen

5.1 Inleiding

De beschikbaarheid van goedkopere varianten van geneesmiddelen, zoals generica of parallelgeïmporteerde geneesmiddelen, is onomstreden van groot belang voor de bescherming van de volksgezondheid. De (financiële) middelen die beschikbaar zijn voor de financiering van de zorg zijn immers gelimiteerd. Naast het feit dat behandeling van meer patiënten mogelijk is voor hetzelfde geld als er generieke geneesmiddelen beschikbaar zijn, kan er door het gebruik van goedkopere geneesmiddelen geld overblijven voor het beschikbaar stellen van dure, innovatieve geneesmiddelen aan patiënten voor wie deze producten essentieel zijn. Op deze wijze bevorderen generieke geneesmiddelen het ontwikkelen en het gebruik van innovatieve geneesmiddelen.

Een tweede aspect van de bescherming van de volksgezondheid betreft de beoordeling van werkzaamheid en veiligheid van afgeleide geneesmiddelen: als geneesmiddelen worden vervangen door goedkopere versies mag dit niet ten koste gaan van werkzaamheid of veiligheid.

5.2 Generieke geneesmiddelen

5.2.1 Generieke geneesmiddelen en referentiegeneesmiddelen

Het registreren van een nieuw geneesmiddel waarin een nieuw werkzaam bestanddeel is verwerkt, is een zeer dure aangelegenheid voor de innovatieve farmaceutische industrie. In de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel is een aantal stappen te onderscheiden. In de eerste plaats dient een nieuw werkzaam bestanddeel te worden ontwikkeld (gesynthetiseerd of via biotechnologische processen verkregen). Vervolgens dient het in een dusdanige vorm te worden gebracht dat het aan een patiënt zou kunnen worden toegediend. Daarna dienen de eigenschappen van het geneesmiddel bestudeerd te worden in dier en mens. Tijdens dit onderzoek komt men wellicht tot de conclusie dat er nog aanpassingen aan het werkzame bestanddeel en of de farmaceutische vorm dienen te worden aangebracht. Ook worden gedurende deze periode vaak eigenschappen van het toekomstige geneesmiddel ontdekt die het onwaarschijnlijk maken dat het product ooit de schappen van de apotheek haalt. De kosten van onderzoek en ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel dat op de markt kan worden gebracht liggen in de orde van honderden miljoenen dollars of euro's. Het grootste deel van de kosten betreft over het algemeen de uitvoering van klinische proeven, proeven op vrijwilligers en patiënten, waarmee de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel worden aangetoond. Omdat het traject dat leidt tot een nieuw

geneesmiddel zo'n kostbare aangelegenheid is, neemt de innoverende industrie maatregelen om het gebruik van de resultaten van onderzoek te beschermen tegen het gebruik door concurrenten. In principe zijn er twee hoofdroutes van bescherming van de investeringen: via octrooien en via administratieve dossierbescherming.

5.2.2 *Octrooi en aanvullend beschermingscertificaat*

Een octrooi geldt voor twintig jaar en beschermt een uitvinding, waarbij het van belang is dat er sprake is van een noviteit die commerciële toepassing kan hebben. Voor een ontdekking kan geen octrooi worden verleend. Dit betekent dat er geen octrooi kan worden verleend op stoffen die in de natuur aanwezig zijn. Ook kan geen octrooi worden verleend nadat het onderwerp waarop het octrooi wordt aangevraagd, reeds in het publieke domein is terechtgekomen, bijvoorbeeld door een presentatie of een publicatie door de uitvinder.⁹¹ Een octrooi wordt daarom aangevraagd in het allereerste begin van de ontwikkeling van een geneesmiddel. Soms duurt het dan nog een lange tijd voordat er inderdaad een geneesmiddel in de handel wordt gebracht. Daarom is er voor die gevallen dat de 'effectieve beschermingsperiode' van een octrooi te kort is, speciaal voor geneesmiddelen een aanvullend beschermingscertificaat (ABC) in het leven geroepen. Meestal wordt de Engelse term 'Supplementary Protection Certificate' of SPC⁹² gebruikt. Het ABC is ingesteld in Verordening (EEG) nr. 1768/92.⁹³

De kern van deze verordening is artikel 13, eerste lid, waarin wordt aangegeven hoelang een ABC geldt: het certificaat geldt vanaf het verstrijken van het basisoctrooi voor een duur die gelijk is aan de periode die is verstreken tussen de datum van de aanvraag voor het basisoctrooi en de datum van de eerste handelsvergunning in de EU, verminderd met een periode van vijf jaar. De maximale geldigheid van een ABC is vijf jaar. Dit betekent dat als van de twintig jaar van een octrooi er reeds vijftien zijn verlopen voordat een handelsvergunning voor een geneesmiddel is verleend, het octrooi dan met vijf jaar verlengd wordt. Als een handelsvergunning tien jaar na het octrooi wordt verleend, is de effectieve octrooiperiode vijftien jaar.

91 Het octrooirecht behoort niet tot het onderwerp van dit preadvies en wordt derhalve niet nader besproken. Vindplaats van het (internationale) octrooirecht is onder meer het Verdrag van München: European Patent Convention van 5 oktober 1973, herzien op 17 december 1991. Zie <http://www.european-patent-office.org/>.

92 De afkorting SPC wordt ook gebruikt voor: Summary of Product Characteristics (samenvatting van productkenmerken). Ter voorkoming van verwarring wordt daarom voor deze laatste term bij voorkeur de afkorting SmPC gebruikt.

93 Verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad van 18 juni 1992 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen, *PbEG* 1992 L 182/1.

5.2.3 Dossierbescherming

Volledig onafhankelijk van rechten van intellectuele eigendom bestaat het systeem van dossierbescherming (in het Engels: data exclusivity).⁹⁴ Ten tijde van de introductie van dossierbescherming,⁹⁵ werd door de wetgever geconstateerd dat de mogelijkheden van de farmaceutische industrie om hun research te beschermen voor de concurrentie onvoldoende waren. Veel biotechnologische geneesmiddelen konden niet afdoende via de octrooiwetgeving beschermd worden. Om de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen niet te belemmeren werd dossierbescherming geïntroduceerd. Het systeem houdt in dat het farmacologisch, toxicologisch en klinisch dossier (het geheel van proeven met proefdieren en klinische proeven (met mensen)) dat nodig is om een handelsvergunning (in Nederland registratie) voor een geneesmiddel te verkrijgen, gedurende een periode van tien jaar (in een aantal lidstaten voor zes jaar) uitsluitend door de aanvrager gebruikt mag worden voor het verkrijgen van een handelsvergunning. Na verloop van de beschermingsperiode gaat het dossier 'open' en mogen anderen naar het dossier verwijzen. Gelet op het feit dat (inmiddels) ethische regels zijn gesteld die het herhalen van proeven met mens of dier verbieden (het wordt niet ethisch geacht om proefdieren op te offeren of proefpersonen aan risico's bloot te stellen als hiermee geen wetenschappelijk doel wordt bereikt), levert de geslotendossierperiode marktexclusiviteit op. Dossierbescherming is thans geregeld in het artikel over generieke aanvragen, artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG.

25 Jaar geleden was er nog weinig ervaring met generieke geneesmiddelen. In zijn preadvies noemt Dukes ze nauwelijks.⁹⁶ Hij merkt slechts op dat voor generieke geneesmiddelen de beoordeling van werkzaamheid en veiligheid weinig zal voorstellen. In de stellingen bij zijn preadvies houdt Dukes een pleidooi voor

94 Vaak wordt ten onrechte de term 'data protection' gebruikt. Deze term heeft echter betrekking op de bescherming van de persoonlijke levenssfeer: bescherming van de privacy, of op de vertrouwelijke behandeling van bedrijfsgegevens, en niet op het exclusieve gebruik van de resultaten van klinisch en preklinisch onderzoek.

95 Dossierbescherming was reeds geregeld in Richtlijn 65/65/EEG. Een nadere verfijning van de dossierbescherming werd aangebracht via Richtlijn 87/21/EEG, (Richtlijn 87/21/EEG van de Raad van 22 december 1986 tot wijziging van Richtlijn 65/65/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten *PbEG* 1987 L 15/36). Bij Review 2001 is de formulering van dossierbescherming en generieke aanvragen volledig veranderd.

96 Preadvies Dukes 1981, p. 33.

het toepassen van het principe van het 'gesloten dossier'.⁹⁷ Ik vermoed dat hij niet zo zeer over dossierbescherming spreekt, dus een recht op exclusief gebruik van gegevens, maar eerder over het beschikbaar stellen van de gegevens aan de generieke aanvrager. Dit laatste is zeker niet de bedoeling geweest van de bepalingen rond dossierbescherming. Er is immers voor generieke geneesmiddelen geen enkele aanleiding om preklinische of klinische gegevens aan de generieke houder van een handelsvergunning te verstrekken. De bevoegde autoriteiten kunnen voor de beoordeling van alle geneesmiddelen natuurlijk gebruikmaken van alle gegevens die zij tot hun beschikking hebben.

5.2.4 *Belang van dossierbescherming?*

Generieke concurrentie kan een aanvang nemen nadat zowel het productoctrooi aangevuld met ABC en de periode van dossierbescherming zijn afgelopen. Een octrooi voor een nieuwe stof geldt in principe voor een periode van twintig jaar. De ontwikkeling van een geneesmiddel en het voltooiën van het registratiedossier nemen gemiddeld een periode van twaalf tot zestien jaar in beslag. Door het ABC wordt de periode van effectieve octrooibescherming – de periode dat een geneesmiddel in de handel is en nog door octrooi beschermd wordt – uitgebreid tot (maximaal) vijftien jaar vanaf het moment dat de handelsvergunning wordt verleend. Dossierbescherming is thans geharmoniseerd tot tien of maximaal elf jaar. Door het ABC is het belang van dossierbescherming als instrument voor het behouden van marktexclusiviteit voor de farmaceutische industrie dus

97 Stellingen bij Preadvies Dukes 1981. Over gesloten dossier zegt hij:
Bij de registratie van geneesmiddelen (generics) die chemisch identiek zijn aan reeds geregistreerde farmaceutische specialité's, dient het 'gesloten dossier' te worden gehanteerd.

Toelichting

Toepassing van het gesloten dossier betekent dat aan alle (aspirant) registratiehouders van eenzelfde geneesmiddel door de registratieautoriteiten – zo mogelijk zonder dubblure van het door aanvragers te verrichten onderzoek – steeds dezelfde eisen worden gesteld. Toepassing van het gesloten dossier is, met andere woorden, niet meer dan het voorkomen van een ongelijke rechtsbehandeling die zou ontstaan door de toepassing van juist een 'open dossier', waarbij tweede en volgende aanvragers van een registratie simpelweg zouden mogen verwijzen naar de gegevens – d.w.z. naar het onderzoek – in het dossier van de eerste registratiehouder.

Het uitgangspunt van de toepassing van het gesloten dossier is derhalve de non-discriminatoire behandeling van (aspirant)registratiehouders van chemisch identieke geneesmiddelen. Het achterliggende belang daarbij is dat, indien een dergelijk gesloten dossier niet zou worden toegepast, zulks onherroepelijk zou leiden tot een afbraak van de researchinspanningen van de innoverende farmaceutische industrie resp. tot een uiterste terughoudendheid van die industrie bij het ter beschikking stellen aan overheden van informatie die voor een adequate beoordeling van het betrokken middel voor die overheden eigenlijk onmisbaar is.

weggefallen. Immers, de geldigheid van het ABC zal zelden eerder eindigen dan het einde van de periode van dossierbescherming. Dossierbescherming kan generieke concurrentie dus niet uitstellen. Dit zou slechts anders zijn als door aanpassingen van een bestaand geneesmiddel een nieuwe periode van dossierbescherming zou ontstaan. Dit is niet het geval.

Merkwaardig is dat bij de bespreking van Review 2001 in de Raad en het Europese Parlement van Ministers zeer uitgebreid gediscussieerd is over de (uitbreiding van) dossierbescherming. Nederland heeft zelfs in eerste lezing tegen de richtlijn gestemd, vanwege de stelling dat uitbreiding van de periode van dossierbescherming te veel extra kosten voor de ziektekostenverzekering met zich zou meebrengen.⁹⁸ Ook de Europese brancheorganisaties voor de innovatieve en de generieke industrie hebben hartstochtelijk gelobbyd voor respectievelijk meer en minder dossierbescherming, terwijl een dossierbeschermingsperiode tot vijftien jaar mijns inziens geen verschil betekent voor de marktverhoudingen.

Ook voor de bescherming van biotechnologische uitvindingen is dossierbescherming thans minder actueel omdat er specifieke wetgeving is in Richtlijn 98/44/EG.⁹⁹

5.2.5 *Generieke aanvragen*

Een aanvraag van een handelsvergunning voor een generiek geneesmiddel bevat slechts gegevens over de farmaceutische en chemische eigenschappen van het product. Ter vervanging van het preklinische (farmacologisch en toxicologisch) en het klinische (onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid in de mens) deel van het dossier wordt verwezen naar het dossier van het referentiegeneesmiddel. De richtlijntekst over generieke aanvragen is volledig gewijzigd bij gelegenheid van Review 2001 en luidt thans:

Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10

1. *In afwijking van artikel 8, lid 3, onder i), en onverminderd het recht inzake de bescherming van de industriële en commerciële eigendom, is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de preklinische en klinische proeven over te leggen indien hij kan aantonen dat het geneesmiddel generiek is ten opzichte van een referentiegeneesmiddel waarvoor sinds ten minste acht jaar in een lidstaat of in de Gemeenschap een vergunning in de zin van artikel 6 is verleend.
Een generiek geneesmiddel waarvoor overeenkomstig deze bepaling een vergunning werd verleend mag vóór het verstrijken van de periode van tien jaar vol-*

98 *Kamerstukken II 2002/03, 21 501-31, nr. 20, p. 4.*

99 *Richtlijn 98/44/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 juli 1998 betreffende de rechtsbescherming van biotechnologische uitvindingen, PbEG 1998 L 213/13.*

gend op het verlenen van de oorspronkelijke vergunning voor het referentie-geneesmiddel niet in de handel worden gebracht.

De eerste alinea is ook van toepassing indien in de lidstaat waar de aanvraag voor het generieke geneesmiddel is ingediend, geen vergunning is verleend voor het referentiegeneesmiddel. In dat geval dient de aanvrager op het aanvraagformulier de naam van de lidstaat te vermelden waar de vergunning voor het referentiegeneesmiddel is verleend. Op verzoek van de bevoegde instantie van de lidstaat waar de aanvraag is ingediend, zendt de bevoegde instantie van de andere lidstaat binnen één maand een bevestiging toe dat voor het referentie-geneesmiddel een vergunning wordt of werd verleend, samen met de volledige samenstelling van het referentiegeneesmiddel en, indien noodzakelijk, andere relevante bescheiden.

De in de tweede alinea genoemde periode van tien jaar wordt verlengd tot maximaal elf jaar indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen gedurende de eerste acht jaar van de genoemde periode van tien jaar een vergunning voor een of meer nieuwe therapeutische indicaties verkrijgt die bij de wetenschappelijke beoordeling met het oog op het verlenen van een vergunning hiervoor worden beschouwd als een belangrijk klinisch voordeel ten opzichte van de bestaande behandelingen.

2. Voor de toepassing van dit artikel wordt verstaan onder:

- a. *referentiegeneesmiddel: geneesmiddel waarvoor overeenkomstig artikel 8 een vergunning in de zin van artikel 6 is verleend;*
- b. *generiek geneesmiddel: een geneesmiddel met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame stoffen en dezelfde farmaceutische vorm, waarvan de biologische equivalentie met het referentiegeneesmiddel is aangetoond in relevante studies inzake biologische beschikbaarheid. De verschillende zouten, esters, ethers, isomeren, mengsels van isomeren, complexen en derivaten van een werkzame stof worden beschouwd als dezelfde werkzame stof, tenzij de eigenschappen daarvan aanzienlijk afwijken wat betreft veiligheid of werkzaamheid. In dat geval moet de aanvrager aanvullende gegevens verstrekken om aan te tonen dat de verschillende zouten, esters of derivaten van een toegelaten werkzame stof wel degelijk veilig en/of effectief zijn. De verschillende orale farmaceutische vormen voor directe vrijgifte worden beschouwd als één farmaceutische vorm. Onderzoek naar de biologische beschikbaarheid hoeft niet te worden geëist van de aanvrager, indien deze kan aantonen dat het generieke geneesmiddel aan de in de passende gedetailleerde richtsnoeren omschreven relevante criteria voldoet.*

Er is sprake van biologische equivalentie (meestal wordt de term bio-equivalentie gebruikt) als de biologische beschikbaarheid tussen generiek en referentieproduct gelijk is. De biologische beschikbaarheid is de hoeveelheid van het werkzame bestanddeel die op een bepaald moment na toediening beschikbaar is, dat wil zeggen aanwezig in het bloed. Bio-equivalentie wordt aangetoond door het toedienen van het referentieproduct en het generiek aan een klein aantal gezonde proefpersonen. Biologische beschikbaarheid is niet relevant voor geneesmiddelen

die rechtstreeks in het bloed worden gebracht (intraveneuze of intra-arteriële injecties) of die niet werken via aanwezigheid in het bloed (lokaal werkende geneesmiddelen, zoals zalven die op de huid hun werking uitoefenen of middelen die op de darm actief zijn).

5.2.6 *Jurisprudentie dossierbescherming/generieke aanvragen*

Over generieke geneesmiddelen zijn zeer veel rechtszaken gevoerd, zowel nationaal als bij het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen (HvJ EG). Door de houders van een handelsvergunning voor een innovatief geneesmiddel wordt kennelijk zeer veel belang gehecht aan het handhaven van een exclusieve marktpositie voor hun producten. De belangrijkste uitspraken van het HvJ EG over dossierbescherming en generieke aanvragen zijn: het Generics-arrest,¹⁰⁰ het AstraZeneca-arrest¹⁰¹ en het Novartis-arrest¹⁰². De relevantie van deze uitspraken, gebaseerd op oude wetgeving, is door de wijziging van de Europese wetgeving vanwege Review 2001 sterk verminderd. Daarom zal slechts kort op deze jurisprudentie worden ingegaan.

Alle uitspraken over generieke geneesmiddelen betreffen dossierbescherming voor latere 'line extensions', nieuwe ontwikkelingen van een bestaand geneesmiddel. Dit is logisch, omdat dossierbescherming voor het oorspronkelijke geneesmiddelen niet vaak relevant zal zijn voor het begin van generieke concurrentie. Het ABC garandeert immers een periode van maximaal 15 jaar zonder concurrentie en dat is langer dan 10 jaar. Indien dossierbescherming verkregen zou kunnen worden voor line extensions, zou de periode van tien jaar wel effect kunnen hebben op de introductiedatum voor het eerste generiek.

In het Generics-arrest gaf het HvJ EG voor de eerste maal een interpretatie van het begrip 'in wezen gelijkwaardigheid' (essential similarity); de term die de wetgeving hanteerde om de mate van vergelijkbaarheid tussen generiek geneesmiddel en referentiegeneesmiddel vast te stellen, die nodig is om een generieke aanvraag te kunnen indienen. In het Generics-arrest, en later het Novartis-arrest, werd met name de vraag gesteld of dossierbescherming zich ook uitstrekt tot latere ontwikkelingen¹⁰³ van een origineel geneesmiddel. Vaak worden, nadat een geneesmiddel al in de handel is gebracht, nieuwe toepassingen ontwikkeld (Generics-arrest) of nog grotere verbeteringen in het product aangebracht (Novartis-arrest). De firma's claimden dat het ontwikkelen van een dergelijke line extension, net zoals het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel, een kostbare aangelegenheid was, die bescherming verdiende. Daarentegen werd door de lidstaten en door de generieke industrie in het geding gebracht dat het steeds opnieuw verle-

100 HvJ EG 8 december 1998, zaak C-368/96, *JGR* 2001/8 (m.nt. Lisan).

101 HvJ EG 18 oktober 2003, zaak C-223/02, *JGR* 2003/41 (m.nt. Lisan).

102 HvJ EG 29 april 2004, zaak C-106/01, *JGR* 2004/25 (m.nt. Lisan).

103 Zogenaamde 'line extensions'.

nen van dossierbescherming de innovatoren een soort eeuwig monopolie zou toekennen.¹⁰⁴ Het hof hakte de knoop door in het nadeel van de innovatieve industrie en stelde, onder een aantal voorwaarden, vast dat een ‘line extension’ niet tot een nieuwe periode van dossierbescherming leidt. In Review 2001 is deze jurisprudentie ‘gecodificeerd’. In artikel 6, eerste lid, van Richtlijn 2001/83/EG is een nieuwe alinea opgenomen, luidende:

Wanneer voor een geneesmiddel oorspronkelijk een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de eerste alinea is verleend, wordt voor bijkomende concentraties, farmaceutische vormen, toedieningswijzen en aandieningsvormen ervan, alsmede voor iedere wijziging en uitbreiding die wordt aangebracht, eveneens een vergunning overeenkomstig de eerste alinea verleend of worden deze toegelaten op grond van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen. Al deze vergunningen voor het in de handel brengen worden geacht deel uit te maken van dezelfde vergunning, met name voor de toepassing van artikel 10, lid 1.

Als ‘compensatie’ voor deze beleidslijn, die geacht kan worden minder stimulerend te zijn voor het verder ontwikkelen van geneesmiddelen die al in de handel worden gebracht, werd de mogelijkheid ingevoerd om een extra jaar dossierbescherming te verkrijgen door het aanvragen van uitbreiding van de vergunning met een belangrijke nieuwe indicatie.¹⁰⁵

De casus die in de Novartis-zaak aan de orde was, de omzetting van een minder veilig en werkzaam geneesmiddel op basis van ciclosporine (Sandimmun) naar een verbeterde versie (Neoral) is ook in Nederland onderwerp geweest van rechtspraak. Pas in hoger beroep bij de Raad van State werd dezelfde conclusie bereikt als bij het HvJ EG.¹⁰⁶ Daarvoor werd de door het CBG verleende handelsvergunning voor generieke ciclosporine-preparaten door de Rechtbank Arnhem geschorst.¹⁰⁷

In het AstraZeneca-arrest werd de vraag gesteld of een generieke handelsvergunning kan worden verleend nadat het referentieproduct van de markt is gehaald. De firma AstraZeneca trok om commerciële redenen in Denemarken de handelsvergunning voor Losec-capsules in, na de capsules vervangen te hebben door Losec-tabletten (MUPS), en meende dat daarmee Losec-capsules niet langer als referentieproduct voor generieke omeprazol-capsules konden gelden. Het hof bepaalde dat het niet redelijk zou zijn om generieke concurrentie te verbieden, om administratieve redenen. Ook deze uitspraak is bij Review 2001 ‘gecodificeerd’, door de invoering van het ‘historisch referentieproduct’ en het ‘Europees

104 Een strategie die wel wordt aangeduid met de term ‘evergreening’.

105 Zie artikel 10, eerste lid, vierde alinea, van Richtlijn 2001/83/EG.

106 ABRvS 24 november 2004, nr. 200200582/1, JGR 2005/16 (m.nt. Lisman).

107 Pres. Rb. Arnhem 13 juni 2001, nr. AWB 01/666, JGR 2001/17 (m.nt. Heijmenberg) en Rb. Arnhem 20 december 2001, nr. AW 01/1769, JGR 2002/2 (m.nt. Heijmenberg).

referentieproduct'. Door de manier waarop generiek geneesmiddel en referentie-geneesmiddel in artikel 10, tweede lid, van Richtlijn 2001/83/EG zijn gedefinieerd, is het voor een geldige generieke aanvraag voldoende dat een geneesmiddel ergens in de EU een handelsvergunning heeft of heeft gehad.

Overigens heeft de Europese Commissie de firma AstraZeneca een boete van € 60 miljoen opgelegd, vanwege de manipulaties met Losec. De Commissie meende dat het trachten te blokkeren van generieke concurrentie (en ook parallelimport), samen met het verstrekken van onjuiste inlichtingen over octrooien, in strijd was met het Europese mededingingsrecht.¹⁰⁸

De nieuwe definitie van generiek geneesmiddel heeft ook de relevantie ontnomen aan de APS-uitspraak,¹⁰⁹ waar het ging om een andere farmaceutische vorm van het generiek, en de GSK-zaak,¹¹⁰ waar het ging om het gebruiken van een ander zout van de werkzame stof.

5.2.7 *Generica en biotechnologische geneesmiddelen*

De wetgeving ten aanzien van dossierbescherming van geneesmiddelen is geschreven met het oog op 'chemische' geneesmiddelen: geneesmiddelen waarvan de werkzame stof een eenvoudig te karakteriseren stof is. In deze klassieke geneesmiddelen zijn ook de onzuiverheden via chemische analyse te bepalen. Omdat bij klassieke geneesmiddelen zeer nauwkeurig de samenstelling van een geneesmiddel kan worden vastgelegd, is het mogelijk de werkzaamheid en de veiligheid van een referentieproduct naar een generiek geneesmiddel te extrapoleren. Voor biotechnologische geneesmiddelen ligt deze situatie anders. Biotechnologische geneesmiddelen bestaan vaak uit grote moleculen, zoals eiwitten. Van deze moleculen is niet alleen de structuurformule van belang, maar ook de zogenaamde tertiaire structuur, de vorm waarin het geneesmiddel in oplossing verkeert. Daarnaast is het inherent aan de bereiding van biotechnologische geneesmiddelen dat er naast het beoogde molecuul ook andere inhoudsstoffen zijn, die verwant maar niet gelijk zijn. Bovendien zijn er nog verschillende mogelijkheden van koppeling met andere kleine moleculen. Een kenmerk van biotechnologische geneesmiddelen is dat een zeer klein verschil in de samenstelling of de bereidingswijze van een geneesmiddel grote consequenties kan hebben voor de werkzaamheid en veiligheid van het product. Het is zeer goed voorstelbaar dat bij een kleine wijziging in de bereidingswijze van een biotechnologisch geneesmiddel onmeetbare veranderingen in de samenstelling van het geneesmiddel ontstaan, waardoor het bijvoorbeeld een immunologische reactie veroorzaakt. Deze kan dusdanig ernstig zijn dat na de blootstelling aan het gewijzigde product, ook het oorspronkelijke geneesmiddel zijn werkzaamheid heeft verloren.

108 Persbericht 15 juni 2005, signalement in *JGR*, jaargang 6 (2005), afl. 3. De tekst van het Commissiebesluit is eind 2005 nog niet openbaar gemaakt.

109 HvJ EG 9 december 2004, zaak C-36/03, *JGR* 2005/10 (m.nt. Lisman).

110 HvJ EG 20 januari 2005, zaak C-24/03, *JGR* 2005/11 (m.nt. Lisman).

Inmiddels komen de eerste biotechnologische geneesmiddelen van octrooi en kunnen generieke fabrikanten deze dus registreren (een handelsvergunning aanvragen) op basis van de verkorte generieke aanvraagprocedure. In dat kader is geconstateerd dat de procedure, zoals deze geldt voor 'klassieke' geneesmiddelen niet voldoende is om te waarborgen dat generieke versies van biotechnologische geneesmiddelen dezelfde veiligheid en werkzaamheid hebben als het originele geneesmiddel. Bij Review 2001 is daarom een nieuwe bepaling ingevoerd voor deze zogenaamde 'biosimilar' geneesmiddelen Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10, vierde lid:

4. *Indien een biologisch geneesmiddel dat gelijkwaardig is met een referentie-biologisch product, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, onder meer omdat er andere grondstoffen zijn gebruikt of omdat het biologische geneesmiddel en het referentie-biologisch geneesmiddel niet op dezelfde manier worden vervaardigd, moeten de resultaten van passende preklinische of klinische proeven met betrekking tot deze voorwaarden worden overgelegd. Deze aanvullende gegevens dienen qua aard en aantal te voldoen aan de desbetreffende criteria, als vermeld in bijlage I en in de uitvoerige richtsnoeren die daarop betrekking hebben. De resultaten van andere proeven in het dossier van het referentiegeneesmiddel worden niet overgelegd.*

Hoe deze bepaling voor bio-similaire geneesmiddelen in de praktijk zal uitpakken, is nog onbekend. Voorlopig is er nog geen handelsvergunning voor kopieproducten van biologische geneesmiddelen verleend. De bevoegde autoriteiten voor handelsvergunningen in de EU stellen dusdanig hoge eisen aan het aanvullend preklinisch en klinisch onderzoek dat aanvragers van bio-similaire geneesmiddelen dienen te verrichten, dat men zich af kan vragen of het überhaupt wel zin heeft om tien jaar (dossierbescherming) te wachten op de mogelijkheid gebruik te maken van de gegevens van het referentiegeneesmiddel.

5.2.8 Bolar-bepaling

Door de Review 2001 wordt in de EU een zogenaamde 'Bolar'-bepaling ingevoerd.¹¹¹ Een Bolar-bepaling betreft het octrooirecht en stelt de generieke industrie in staat de ontwikkeling van een generiek geneesmiddel uit te voeren, terwijl het octrooi op het referentieproduct nog geldig is.¹¹² Het produceren en testen van een generiek geneesmiddel wordt dan niet beschouwd als een inbreuk op het octrooirecht (of het aanvullend beschermingscertificaat). Deze nieuwe bepaling is

111 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10, zesde lid.

112 De term Roche-Bolar verwijst naar een rechtzaak in de VS in 1984, tussen deze twee bedrijven. De uitspraak was aanleiding voor het opnemen in de wetgeving van een bepaling op grond waarvan de samenstelling van een registratiedossier voor een generiek geneesmiddel niet als octrooi-inbreuk wordt gezien.

interessant voor de generieke industrie, omdat tot dusverre de ontwikkeling van generieke geneesmiddelen diende plaats te vinden buiten het grondgebied van de EU, namelijk in landen waar reeds een Bolar-bepaling bestond.¹¹³ Deze werkzaamheden kunnen nu in het vestigingsland worden uitgevoerd. De datum waarop een generiek geneesmiddel op de markt kan komen, wordt echter niet door de Bolar-bepaling beïnvloed.

5.3 *Parallelimport en distributie*

5.3.1 *Parallelimport*

Een bijzonder leerstuk in het farmaceutisch recht betreft de parallelimport¹¹⁴ van geneesmiddelen. Omdat in de lidstaten van de EU verschillende systemen voor de bepaling van de prijzen en de vergoeding (al dan niet in het 'pakket', al dan niet met een eigen bijdrage van de patiënt) van geneesmiddelen bestaan, bestaat er een grote mate van disharmonie ten aanzien van de prijzen van geneesmiddelen. De prijsverschillen maken het aantrekkelijk om een geneesmiddel dat in één lidstaat voor een lage prijs in de handel wordt gebracht, op te kopen en in een andere lidstaat waar hogere prijzen gelden weer in de handel te brengen. Doordat voor een groot deel van de geneesmiddelen (alle geneesmiddelen die niet via de gecentraliseerde procedure zijn toegelaten) nationale handelsvergunningen vereist zijn, voordat een geneesmiddel in de handel mag worden gebracht, is de normale situatie van vrij verkeer van goederen niet automatisch van toepassing op geneesmiddelen. De vergunningen in de nationale en de wederzijdse-erkenningprocedures worden immers door de nationale bevoegde autoriteiten verleend en gelden slechts voor de desbetreffende nationale markt. Er is geen Europese wetgeving tot stand gekomen op het gebied van parallelimport. Dit betekent dat de jurisprudentie van het HvJ EG de basis vormt voor de wetgeving in de lidstaten. Het hof baseert zijn uitspraken over parallelimport op het EG-Verdrag, en met name op de artikelen 28 en 30.¹¹⁵ Het normale uitgangspunt in de EU is dat er

113 Zoals de VS, Canada, Hongarije en India.

114 In de ontwerp-Genesmiddelenwet wordt de term 'parallelhandel' gehanteerd. Deze term is nieuw en wordt elders in de EU niet gebruikt. Ik hou me in dit preadvies daarom liever aan de ingeburgerde term parallelimport.

115 Artikel 28 EG-Verdrag:

Kwantitatieve invoerbeperkingen en alle maatregelen van gelijke werking zijn tussen de lidstaten verboden.

Artikel 30 EG-Verdrag:

De bepalingen van de artikelen 28 en 29 vormen geen beletsel voor verboden of beperkingen van invoer, uitvoer of doorvoer, welke gerechtvaardigd zijn uit hoofde van bescherming van de openbare zedelijkheid, de openbare orde, de openbare veiligheid, de gezondheid en het leven van personen, dieren of planten, het nationaal artistiek historisch en archeologisch bezit of uit hoofde van bescherming van de industriële en commerciële eigendom. Deze verboden of beperkingen mogen echter geen middel tot willekeurige discriminatie noch een verkapte beperking van de handel tussen de lidstaten vormen.

vrij verkeer van goederen is. Lidstaten kunnen de distributie over de voormalige binnengrenzen slechts verbieden als er een volksgezondheidsrisico zou ontstaan door parallelimport toe te staan.

Parallelimport voor 'Kohlpharma'

Reeds in 1975 kwam er een zaak met betrekking tot parallelimport voor het HvJ EG.¹¹⁶ De heer De Peijper werd strafbaar geacht aan de overtreding van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (artikel 3, verbod op de aflevering van ongeregistreerde geneesmiddelen), omdat hij geneesmiddelen uit andere lidstaten betrok om ze vervolgens op de Nederlandse markt af te leveren. Bij de Rotterdamse kantonrechter beriep hij zich op het EEG-Verdrag en de bepaling daarin terzake van het vrije verkeer van goederen. Bij de beantwoording van de door de rechter gestelde prejudiciële vragen, stelde het HvJ EG de regels op die de parallelimport van geneesmiddelen beheersen.

Sindsdien was het vaste jurisprudentie van het hof dat, ondanks het bestaan van een systeem van nationale handelsvergunningen voor geneesmiddelen, parallelimport mogelijk moet zijn, indien aan drie voorwaarden wordt voldaan:

- de geneesmiddelen die worden ingevoerd en de nationale referentie moeten een gelijke oorsprong hebben;
- de geneesmiddelen moeten worden geproduceerd door dezelfde groep bedrijven;
- het product dat in het land van aflevering is geregistreerd, moet gelijk of nagenoeg gelijk zijn aan het afgeleverde geneesmiddel (hetzelfde of uitsluitend verschillen zonder therapeutische effecten).

Naar aanleiding van de De Peijper-zaak heeft de Europese Commissie een voorstel ingediend voor een richtlijn met betrekking tot parallelimport,¹¹⁷ maar dit is later weer ingetrokken. De achtergrond van de intrekking van het voorstel, dat het moeilijke terrein van de parallelimport van geneesmiddelen juridisch eenduidig had kunnen regelen, was gebrek aan enthousiasme van de lidstaten. Ook Dukes mengde zich in deze discussie.¹¹⁸ Hij zag de uitspraken van het HvJ EG als "bressen in de dijk welke minderwaardige producten buiten de landsgrenzen van Nederland moet houden" en spreekt de hoop uit dat er geen ernstige volksgezondheidsgevolgen aan het toestaan van parallelimport zouden voortkomen. De stelling over parallelimport die Dukes verdedigde bij de bespreking van zijn preadvies luidde:

De voorstellen van de Europese Commissie met betrekking tot een regeling van de parallelimport van geneesmiddelen zijn volslagen overbodig en schieten hun doel bovendien voorbij.

116 HvJ EG 20 mei 1976, zaak 104/75, *Jurispr.* 1976, p. 613 (De Peijper).

117 *PbEG* 1980 C 143.

118 Preadvies Dukes 1981, p. 36 en de bij het preadvies gevoegde stellingen.

Zijn kritiek was met name gericht op de door hem verwachte vergroting van administratieve lasten en het feit dat de Commissie eisen wilde aan zowel parallel-importeurs als aan de firma die het product oorspronkelijk in de handel had gebracht.

Naast de negatieve insteek van de lidstaten, zal ook het feit dat de verschillende diensten van de Europese Commissie een verschillende insteek ten opzichte van het fenomeen parallelimport hadden (en nog hebben) een rol hebben gespeeld. Het Directoraat-Generaal Interne Markt meent dat parallelimport, ook van geneesmiddelen, gefaciliteerd moet worden in het kader van het vrije verkeer van goederen. Het Directoraat-Generaal Ondernemingen (voorheen DG-III) wijst met name op het belang van de bescherming van de volksgezondheid en neemt de bijeffecten van dit standpunt, namelijk dat parallelimport van geneesmiddelen niet eenvoudig wordt gemaakt, voor lief. De farmaceutische industrie hecht veel waarde aan het tegengaan van parallelimport, omdat vaak wordt gewerkt met prijsstelling per lidstaat, waarbij onderhandelingen met de verschillende regeringen over prijzen en vergoedingen van groot belang zijn.

In 1982 kwam de Europese Commissie met een Mededeling waarin de juridische situatie ten aanzien van parallelimport werd geïnterpreteerd.¹¹⁹ In deze mededeling merkte de Europese Commissie op dat de bevoegde autoriteiten in de lidstaten zich niet kunnen verzetten tegen de parallelimport op grond van het feit dat de parallelimporteur niet in staat is documentatie rond het product te overleggen die ter beschikking staat aan de houder van de handelsvergunning. De Commissie stelt dat lidstaten die aanvullende informatie nodig hebben deze aan de houder van de handelsvergunning of aan de bevoegde autoriteit in het land van herkomst zouden moeten vragen. Ook dient de bevoegde autoriteit ervan uit te gaan dat het parallelgeïmporteerde product gelijk is aan het origineel.

In het *Smith & Nephew*-arrest¹²⁰ herhaalde het HvJ EG zijn standpunt en kwam met een aantal extra overwegingen. Conformiteit tussen het parallelgeïmporteerde en originele geneesmiddelen dient aangenomen te worden, ook indien de productie gebaseerd is op overeenkomsten met de fabrikant van het origineel en niet plaatsvindt binnen dezelfde groep bedrijven. De bevoegde autoriteit in het land van import dient te verifiëren of de geneesmiddelen:

- gefabriceerd zijn op grond van dezelfde formule;
- met behulp van dezelfde werkzame stoffen; en
- dezelfde therapeutische werking bezitten.

Indien hieraan wordt voldaan dient het parallelgeïmporteerde geneesmiddel beschouwd te worden als vallend onder de nationale handelsvergunning in het land van import, behoudens aantoonbare risico's voor de volksgezondheid die aan een dergelijke aanname in de weg staan.

119 *PbEG* 1982 C 115, p. 5.

120 HvJ EG 12 november 1996, zaak C-201/94, *Jurispr.* p. I-5819.

In het Rhone-Poulenc Rorer-arrest¹²¹ werd voor het eerst parallelimport toegestaan met een geneesmiddel dat niet langer meer in de handel was in het land van invoer. In casu ging het om een wijziging van een geneesmiddel die bestemd was om misbruik van het geneesmiddel te voorkomen. Nu kennelijk de wijziging die in het Verenigd Koninkrijk nodig was, niet in andere lidstaten nodig is om de volksgezondheid te beschermen, vond het hof dat parallelimport niet verhinderd moest kunnen worden. Dezelfde strekking had het Ferring-arrest,¹²² waar het ging om een wijziging van de bewaarcondities van een neusspray, en het Paranova-arrest.¹²³ De Paranova-casus ging om een strategische terugtrekking van Losec-capsules, ten gunste van Losec-tabletten, om de parallelimport te verhinderen (zie ook paragraaf 5.2.6).

Parallelimport na 'Kohlpharma'

Op 1 april 2004 wees het HvJ EG een geruchtmakend arrest: het Kohlpharma-arrest.¹²⁴ Het ging ook in deze zaak om een beroep op het vrij verkeer van goederen in de EU, maar in dit geval voor een geneesmiddel dat niet aan de eisen voor parallelimport voldeed. Kohlpharma wilde een geneesmiddel parallel uit Italië naar Duitsland importeren, maar er was geen sprake van een gelijk product, van een en dezelfde houder van een handelsvergunning. In plaats van een referentie-geneesmiddel afkomstig van dezelfde firma of groep van ondernemingen voor parallelimport, was slechts sprake van een geneesmiddel dat dezelfde farmaceutische vorm en sterkte had, en waarvan het werkzaam bestanddeel afkomstig was van dezelfde leverancier. Het hof meende dat nu een geneesmiddel dat een bepaalde grondstof bevatte goedgekeurd was voor de burgers van Italië, er geen reden was om aan te nemen dat er een volksgezondheidsrisico zou ontstaan door toelating in Duitsland. Als gevolg van deze uitspraak zal in alle lidstaten wijziging in de wetgeving en de procedures voor vergunningverlening voor parallelimport aangebracht dienen te worden. Met name kan het vereiste van de aanwezigheid van een nagenoeg gelijk referentieproduct, afkomstig van de dezelfde (groep van) ondernemingen niet gehandhaafd worden. Het probleem dat thans in de EU besproken wordt, betreft de wijze waarop de importerende lidstaat het parallel te importeren product kan beoordelen, als er geen vergelijkbaar referentieproduct bestaat. Een tweede onderwerp dat breed bediscussieerd wordt, betreft de vrees dat de parallelimportvergunning een sluiproute zou kunnen worden om een generiek geneesmiddel in meer dan één lidstaat in de handel te brengen, zonder hiervoor de gedecentraliseerde of wederzijdse-erkenningsprocedure te gebruiken. Deze sluiproute ziet er als volgt uit. In één van de Europese lidstaten is een handelsvergunning voor een generiek geneesmiddel verleend, met als

121 HvJ EG 16 december 1999, zaak C-94/98, *JGR* 2002/26 (m.nt. Lisman).

122 HvJ EG 10 september 2002, zaak C-172/00, *JGR* 2002/44 (m.nt. Lisman).

123 HvJ EG 8 mei 2003, zaak C-15/03, *JGR* 2003/21 (m.nt. Lisman).

124 HvJ EG 1 april 2004, zaak C-112/02, *JGR* 2004/29 (m.nt. Lisman).

referentie een daar ter plaatse geregistreerd referentieproduct. Om dit generiek ook in andere lidstaten in de handel te brengen zou de procedure van wederzijdse erkenning moeten worden toegepast.¹²⁵ Op grond van het Kohlpharma-arrest lijkt het ook mogelijk te zijn om in volgende lidstaten een parallelimportvergunning aan te vragen. Immers, het generiek is een geneesmiddel waarvoor in een lidstaat een handelsvergunning is verleend (de generieke handelsvergunning). Daarnaast is er een vergelijkbaar geneesmiddel toegelaten in het land waarnaar de parallelimport zou gaan, namelijk het innovatorproduct. Voor een generieke aanvraag is het noodzakelijk dat bio-equivalentiestudies worden uitgevoerd met het referentiegeneesmiddel. Voor parallelimport zijn dergelijke studies niet nodig. Een groot voordeel van de parallelimportvergunning is verder dat hiervoor een termijn van 45 dagen geldt volgens de interpretatie van de Europese Commissie van de jurisprudentie van het HvJ EG. Voor een generieke aanvraag geldt de normale termijn van 210 dagen.

De toekomst van parallelimport

Parallelimport is voor Nederland altijd een belangrijk kostenbeheersingsinstrument geweest. Parallelimporteurs zijn in staat gebleken optimaal gebruik te maken van kostenverschillen die in verschillende lidstaten waren te constateren. De oorzaak van de prijsverschillen tussen de lidstaten waren gelieerd aan verschillen in de vergoedingssystemen. De farmaceutische industrie heeft zich altijd verzet tegen parallelimport van haar producten. Door de uitbreiding van de EU met tien lidstaten is het aantal lidstaten waar uitgegaan moet worden van lage prijzen uitgebreid: naast landen als Griekenland, Portugal en Italië, zijn er nu veel lidstaten met een lager dan gemiddeld inkomen per hoofd van de bevolking. Hoewel parallelimport vanuit (acht van de tien) nieuwe lidstaten voorlopig is geblokkeerd,¹²⁶ zal er dus een extra impuls voor de industrie zijn om haar producten overal in de EU gelijk te prijzen, en het lijkt waarschijnlijk dat voor een hoog prijsniveau wordt gekozen.

Een tweede reden voor mijn verwachting dat parallelimport steeds minder belangrijk zal worden, is het feit dat parallelimport alleen mogelijk is met geneesmiddelen die via nationale handelsvergunningen zijn toegelaten. Door de uitbrei-

125 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 18.

126 Via het zogenaamde 'specific mechanism' dat is opgenomen in de toetredingsverdragen. Deze bepaling geeft houders van octrooirechten het recht om hun rechten toe te passen ten aanzien van producten die al eerder in de handel zijn gebracht in de EU, als de octrooibeschermering ten tijde van de vestiging van het octrooi slechter was dan in de toenmalige EU. Op deze producten is dus het normaal geldende 'uitputtingsprincipe' niet van toepassing. Dit mechanisme is niet van toepassing op Cyprus en Malta, omdat deze nieuwe lidstaten zelfs al vóór de meeste lidstaten van de EU-15 octrooiwetgeving hadden.

ding van de reikwijdte van de gecentraliseerde procedure (zie paragraaf 4.4.1) is te verwachten dat de meeste geneesmiddelen met een nieuw werkzaam bestanddeel via de gecentraliseerde procedure zullen worden toegelaten. Voor generieke geneesmiddelen die via nationale procedures worden toegelaten, is parallelimport nooit erg interessant geweest, waarschijnlijk door het lagere prijspeil dat voor generieke geneesmiddelen wordt gehanteerd: hierdoor zijn ook prijsverschillen kleiner.

Ten slotte kan worden opgemerkt dat het Europeesrechtelijke tij voor parallelimport van geneesmiddelen aan het veranderen is. Parallelimporteurs van geneesmiddelen hebben altijd een positief imago gehad bij het HvJ EG, omdat parallelimport wordt gezien als de manier waarop de Europese idealen van een grote Europese markt zonder binnengrenzen bewaarheid wordt. Langzamerhand komt echter het besef bovendrijven dat er voor geneesmiddelen geen normale marktwerking kan ontstaan. De reden hiervoor is niet de farmaceutische wetgeving, maar de invloed van vergoedingen en prijzen die nationaal worden gereguleerd. Hierop heeft de bedrijfstak nauwelijks invloed. Ook de problemen ten aanzien van de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor de eigen patiënten van geneesmiddelen levert vragen op: in Griekenland en Portugal komt het regelmatig voor dat tekorten optreden, omdat alle voorraad voor een bepaald product parallel geëxporteerd is, voordat de nationale markt is voorzien. En rechters begrijpen ook wel dat van de farmaceutische industrie niet gevraagd kan worden om geneesmiddelen in onbeperkte hoeveelheden ter beschikking te stellen aan parallelexporteurs in die landen om tekorten te voorkomen.¹²⁷

5.3.2 *Parallele distributie*

Parallelimport betreft de handel over de binnengrenzen van geneesmiddelen waarvoor nationale handelsvergunningen zijn verleend. De situatie is juridisch heel anders voor geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure (de procedure waarbij een Europese handelsvergunning wordt verleend op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004) zijn toegelaten. Deze geneesmiddelen mogen immers al in alle lidstaten in de handel zijn. De nationale bevoegde autoriteiten hoeven geen toestemming of vergunning te geven voor het over de binnengrenzen brengen van deze geneesmiddelen. Ter onderscheid van parallelimport voor de handel in gecentraliseerde producten wordt hiervoor de term *parallele distributie* gebruikt. Een aantal parallellen met parallelimport bestaat wel. Zo dient ook de parallelgroothandelaar vaak de verpakking en de bijsluiter aan te passen om de teksten in de juiste taal voor de beoogde markt te brengen. Ook de parallel-distributeur zal dus vaak geneesmiddelen ompakken.

127 Zie Killick 2005, waarin een aantal nationale uitspraken van rechters en mededingingsautoriteiten wordt aangehaald.

Een opmerkelijke bepaling met betrekking tot paralleldistributie is opgenomen in Ver. nr. 726/2004. In artikel 57, eerste lid, onder o, wordt als taak van de EMeA genoemd:

- o. *het controleren of de voorwaarden die door de communautaire wetgeving betreffende geneesmiddelen en door de vergunningen voor het in de handel brengen worden opgelegd, in acht worden genomen bij de parallele distributie van geneesmiddelen waarvoor op grond van deze verordening een vergunning is verleend;*

Deze bepaling spreekt over controle op het voldoen aan de wettelijke voorwaarden, maar het is volstrekt onduidelijk op welke wettelijke eisen wordt gedomd. Deze bepaling wordt door de EMeA op een dusdanige wijze uitgelegd, dat iedere paralleldistributeur een certificaat van de EMeA moet aanvragen, voordat met de handel kan worden begonnen. Het vormt een interessante bron van inkomsten voor de EMeA.¹²⁸

Over ompakking bij parallele distributie is een uitspraak van het HvJ EG gedaan, waarbij de firma Kohlpharma partij was.¹²⁹ Deze zaak betreft de bundeling en etikettering van bestaande verpakkingen tot een nieuwe eenheid. Het hof constateerde dat “verordening nr. 2309/93 eraan in de weg staat dat een geneesmiddel waarvoor twee verschillende centrale vergunningen voor het in de handel brengen zijn verleend, respectievelijk voor een verpakking van vijf patronen en voor een verpakking van tien patronen, in de handel wordt gebracht in een verpakking die bestaat uit twee samengevoegde en opnieuw geëtiketteerde verpakkingen van vijf patronen”.

5.4 *(Therapeutische) uitwisselbaarheid van geneesmiddelen*

5.4.1 *Generieke substitutie en voorschrijven op stofnaam*

In Nederland wordt een beleid gevoerd dat het voorschrijven en afleveren van de goedkoopste variant van een bepaald geneesmiddel bevordert. Zo wordt bijvoorbeeld veel voorgeschreven op stofnaam. De voorschrijver gebruikt niet de merknaam van een geneesmiddel, maar noemt in plaats daarvan de stofnaam. Indien een geneesmiddel op merknaam is voorgeschreven, kan de apotheker met instemming van arts en patiënt een duurder geneesmiddelen substitueren met een goedkopere variant. Ook het gvs gaat uit van therapeutische uitwisselbaarheid

128 In een richtsnoer op de website staat te lezen: “(...) all parallel distributed medicinal products on the market in the Community need to comply with the mandatory requirement involving notification to the EMEA” (zie <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/parallel/1339704en.pdf>).

129 HvJ EG 19 september 2002, zaak C-433/00, JGR 2002/46.

van referentieproducten met generieke geneesmiddelen. Deze worden gezamenlijk in een cluster opgenomen. Daarom is het belangrijk te kijken naar zowel de productinformatie van generieken als naar de praktische uitwisselbaarheid van geneesmiddelen.

5.4.2 Productinformatie voor generieke geneesmiddelen

Ongeharmoniseerde producten

Eerder (paragraaf 3.3.) werd al gewezen op de problematiek van de ongeharmoniseerde productinformatie voor geneesmiddelen (referentieproducten) waarvoor een vergunning werd verleend vóór de invoering van de verplichte Europese procedures. Aangegeven werd dat om harmonisatie tot stand te brengen arbitrageprocedures uitgevoerd kunnen worden.

Hoewel er nu dus een duidelijke procedure bestaat voor de harmonisatie, is nog niet duidelijk of dergelijke procedures uiteindelijk succesvol beëindigd zullen worden indien de houder van de handelsvergunning van het referentieproduct zich verzet tegen harmonisatie. Dit hangt samen met een aantal uitgangspunten van het Europese geneesmiddelenrecht. Ik wijs op het artikel in Richtlijn 2001/83/EG dat de gronden voor doorhaling en schorsing geeft, artikel 116,¹³⁰ in samenhang met de uitspraak van het Gerecht van Eerste Aanleg in de Anorectics-zaak.¹³¹ De problemen met ongeharmoniseerde productinformatie van referentieproducten, betreffen over het algemeen verschillen in het aantal indicaties. Om de productinformatie te harmoniseren staan dus twee mogelijkheden open: ofwel worden ontbrekende indicaties toegevoegd in lidstaat 1, ofwel worden extra indicaties geschrapt in lidstaat 2. Tegen de tweede optie bestaat het bezwaar dat een vergunning door de aanvraag gesteund dient te worden. Het lijkt juridisch onjuist een firma een vergunning te geven waarom hij niet heeft gevraagd. Tegen de eerste optie bestaan bezwaren op juridische gronden en op overwegingen van volksgezondheid. Het schrappen van een indicatie zou moeten berusten op bewijs dat een in eerdere instantie toegewezen indicatie onterecht is goedgekeurd. Dit bewijs zal moeilijk te leveren zijn. Indien deze optie veel toegepast zou worden zou bovendien de productinformatie verwateren: de algemeen geldende produc-

130 Artikel 116

De bevoegde autoriteiten schorsen de vergunning voor het in de handel brengen of trekken deze in of wijzigen deze wanneer wordt geoordeeld dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is, dat de therapeutische werking ontbreekt of dat de verhouding voordelen/risico's onder de normale gebruiksvoorwaarden niet gunstig is, dan wel dat het geneesmiddel niet de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit die is opgegeven. De therapeutische werking ontbreekt wanneer wordt geoordeeld dat het geneesmiddel geen therapeutische resultaten mogelijk maakt. (...).

131 Eerder aangehaald in paragraaf 3.4.

tinformatie voor op deze wijze geharmoniseerde geneesmiddelen zou een soort kleinste gemene deler zijn.

'Usage patents'

Een relatief nieuw fenomeen in de wereld van octrooien is, naast de octrooiering van stoffen en productiemethoden, de octrooiering van bepaalde medische toepassingen van een werkzame stof. In eerste instantie bestond er in de laatste decennia een gevarieerde toepassing van nationale octrooiwetgeving, maar inmiddels is het instituut van 'usage patent' of 'second medical use patent' algemeen erkend, ook al lijkt deze vorm van octrooi in strijd te zijn met het algemeen erkende uitgangspunt van octrooirecht dat geen octrooi kan worden erkend op medische behandelingen.

In de praktijk wordt voor veel geneesmiddelen een octrooi gevestigd op een nieuwe indicatie, nadat een geneesmiddel al in de handel is gebracht. Omdat voor alle octrooien geldt dat ze twintig jaar geldig zijn, kan het 'usage patent' lang na afloop van het productoctrooi en de regulatoire dossierbescherming geldig blijven. Ze worden daarom door de industrie gebruikt als een extra instrument in de bescherming van innovatorgeneesmiddelen tegen generieke concurrentie. Immers, indien in de productinformatie de geoctrooierde indicatie zou worden opgenomen, zou hiermee inbreuk worden gepleegd op het octrooi. Als een geoctrooierde indicatie wordt weggelaten, ontstaat disharmonisatie tussen het generiek en het referentiegeneesmiddel. Bij de Review 2001 is dit probleem onder ogen gezien en heeft men getracht een oplossing te vinden door een bepaling op te nemen, die generieke aanvragers de mogelijkheid biedt om (nog) geoctrooierde toepassingen van een geneesmiddel weg te laten uit de productinformatie, de SmPC.¹³² Daarmee kan de geoctrooierde indicatie ook worden weggelaten uit de patiëntenbijsluiter.

Het gevolg van deze bijzondere octrooien is dan wel dat er twee varianten van overigens identieke geneesmiddelen in de handel zijn: het referentiegeneesmiddel mét de geoctrooierde indicatie en het generiek zonder de geoctrooierde indicatie. Nu in Nederland geneesmiddelen vaak worden voorgeschreven op stofnaam, en specialités vaak worden gesubstitueerd met generieken, wordt het risico in het leven geroepen dat geneesmiddelen worden afgeleverd, waarbij in de bijsluiter de informatie over de ziekte waaraan de patiënt lijdt, ontbreekt. De doelstelling bij de toelating van geneesmiddelen om goede en volledige productinformatie te waarborgen, wordt hierdoor aangetast. Het CBG stelt op zijn web-

132 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 11, laatste alinea:

Voor vergunningen krachtens artikel 10 behoeven de delen van de samenvatting van productkenmerken van het referentiegeneesmiddel die verwijzen naar indicaties of doseringsvormen, die nog onder het octrooirecht vielen op het tijdstip waarop een generiek geneesmiddel op de markt werd gebracht, niet te worden vermeld.

site ongelukkig te zijn met de ontstane situatie,¹³³ maar zal toch met de ‘usage patents’ moeten leven. Als tussenoplossing wordt de patiënt gewaarschuwd dat de werkzame stof ook voor andere indicaties is toegelaten, maar dat deze nog door een octrooi beschermd worden. Het lijkt redelijk te veronderstellen dat zelfs deze oplossing aanleiding voor rechtszaken zal zijn, omdat de beschermende werking van het octrooi (tegen generieke concurrentie) hierdoor ondermijnd wordt. De vraag die wordt opgeroepen door deze negatieve interactie van octrooirecht en farmaceutisch recht is, of ongeclausuleerde generieke substitutie eigenlijk nog wel verantwoord is.

5.4.3 *Bio-equivalent of niet?*

Het Nederlandse kostenbeheersingsbeleid gaat uit van de uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen en parallelgeïmporteerde geneesmiddelen met het bijbehorende referentieproduct. Zowel bij generieken als bij parallelimport geldt dat de producten waarvoor de (handels)vergunning wordt verleend, niet worden beoordeeld op werkzaamheid en veiligheid.

Generieke geneesmiddelen worden beoordeeld op chemisch-farmaceutische eigenschappen. Voor het overige wordt slechts vastgesteld of het generiek bio-equivalent is met een referentiegeneesmiddel.¹³⁴ Indien dit het geval is, kan worden aangenomen dat het generiek therapeutisch uitwisselbaar is met het referentieproduct. De klinische eigenschappen van het referentiegeneesmiddel worden als het ware geëxtrapoleerd naar het generieke geneesmiddel. Deze systematiek is niet juridisch van aard, maar eerder wetenschappelijk.

Bij de beoordeling van een aanvraag voor een vergunning voor parallelimport wordt zelfs niet naar het chemisch-farmaceutisch dossier gekeken: men gaat uit van therapeutische uitwisselbaarheid van een product dat door dezelfde firma in twee lidstaten in de handel wordt gebracht.

Het uitgangspunt dient te zijn dat een geneesmiddel waarvoor een handelsvergunning (voor generieken) of een parallelimportvergunning is verleend, therapeutisch uitwisselbaar is met het referentiegeneesmiddel. Indien hier (wetenschappelijke) twijfels over bestaan, moet geen handelsvergunning worden verleend.

133 Zie bericht van 7 december 2005, www.cbg-meb.nl over generieke geneesmiddelen met lansoprazol.

134 Men dient zich te realiseren dat bio-equivalent betekent dat de bloedspiegels van de werkzame stof voor het generiek zich bevinden binnen een zekere marge. In richtsnoeren van de CHMP worden de eisen geformuleerd waaraan dient te worden voldaan, en welke eigenschappen van het geneesmiddel relevant zijn bij het testen van bio-equivalentie (zie bijvoorbeeld Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CHMP/EWP/QWP/1401/98, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>).

5.4.4 Niet-bio-equivalente 'generica'

Sommige afgeleide geneesmiddelen lijken generiek te zijn ten opzichte van een referentiegeneesmiddel, maar zijn het niet. Het gaat om geneesmiddelen die lijken generiek te zijn, maar niet op basis van bio-equivalentie zijn toegelaten: geneesmiddelen die zijn geregistreerd op grond van bibliografische gegevens¹³⁵ of op grond van een hybride aanvraag.¹³⁶

Een bibliografisch dossier kan worden ingediend voor geneesmiddelen waarmee een lange ervaring is opgedaan en waarbij het doen van klinisch onderzoek onzinnig lijkt te zijn. Deze mogelijkheid is in de farmaceutische wetgeving opgenomen om de verlening van een handelsvergunning mogelijk te maken voor geneesmiddelen waarvoor geen bescherming meer bestaat. Een voorbeeld van een geneesmiddel is het gebruik van acetylsalicylzuur (Aspirine) als pijnstillertje. Via bibliografische aanvragen toegelaten geneesmiddelen kunnen bio-equivalent zijn met referentieproducten die in de handel zijn, maar dit is geen vereiste. De bibliografische aanvraag is immers gebaseerd op een eigen volledig dossier, en niet zoals generieke aanvragen op (een deel van) het dossier van een ander. Voor via bibliografische aanvraag toegelaten geneesmiddelen gaat de stelling dat generieke geneesmiddelen altijd therapeutisch uitwisselbaar zijn met de referentieproducten dus niet (altijd) op.

Een vergelijkbare situatie kan zich voordoen bij zogenaamde hybride aanvragen, waarbij de aanvrager voor een deel van het dossier verwijst naar het dossier van een referentiegeneesmiddel, maar het dossier aanvult met eigen data. De hybride aanvraag moet worden toegepast als het generieke product afwijkt van het referentieproduct. Redenen om te kiezen voor afwijkingen kunnen zijn gelegen in (nog) geotrooieerde stappen in de synthese of een verbetering van de farmaceutische eigenschappen van het geneesmiddel. Het referentiegeneesmiddel is immers al lang geleden ontwikkeld.

135 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10 bis:

In afwijking van artikel 8, lid 3, onder i), en onverminderd het recht inzake de bescherming van de industriële en commerciële eigendom, is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de preklinische of klinische studies over te leggen indien hij kan aantonen dat de werkzame stoffen van het geneesmiddel reeds ten minste tien jaar in de Gemeenschap in de medische praktijk worden gebruikt en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau bieden overeenkomstig de voorwaarden van bijlage I. In dat geval worden de studies vervangen door passende wetenschappelijke literatuur.

136 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10, derde lid:

Indien een geneesmiddel niet voldoet aan de definitie van generiek geneesmiddel in lid 2, onder b), of de biologische equivalentie niet door middel van studies inzake biologische equivalentie kan worden aangetoond of de werkzame stof(fen), de therapeutische indicaties, de concentratie, de farmaceutische vorm of de wijze van toediening wordt of worden gewijzigd ten opzichte van die van het referentiegeneesmiddel, moeten de resultaten van de desbetreffende preklinische of klinische proeven worden verstrekt.

In alle gevallen dat geen sprake is van (bewijs van) bio-equivalentie, bestaat er geen automatische uitwisselbaarheid.

Een illustratie van de problematiek van niet-bio-equivalente geneesmiddelen is de uitspraak in kort geding over de clusterbaarheid van een aantal mesalazine bevattende geneesmiddelen.¹³⁷ Hierin wordt verwezen naar het belang van het opnemen van een opmerking over de therapeutische uitwisselbaarheid in de productinformatie, indien de bio-equivalentie niet is onderzocht.

Om misverstanden bij de voorschrijvers van geneesmiddelen te voorkomen, is het van het grootste belang dat bij afgeleide geneesmiddelen, die niet op grond van bio-equivalentie zijn toegelaten, een duidelijke aanwijzing te geven. Een van de manieren waarop dit gerealiseerd kan worden is het opnemen in de productinformatie van de juridische basis op grond waarvan de handelsvergunning is verleend: generiek, hybride of bibliografisch.

Ten slotte zij gewezen op geneesmiddelen die lokaal werken. Voor deze geneesmiddelen is bio-equivalentie niet relevant.^{137a} Toch is therapeutische substitutie vaak mogelijk.

137 Vznr. Rb. Rotterdam 18 december 2002, nr. KG 02/1380, *JGR* 2003/10 (m.nt. Lisman en Schutjens).

137a Zie ook: Rb. Rotterdam, 20 augustus 2003, m.155792/HA 2A 01-1134, *JGR* 2005/41 (m.nt. Schutjens en Lisman).

6 Alternatieve geneesmiddelen

6.1 Homeopathische geneesmiddelen

6.1.1 Tot 1992

Homeopathie is een alternatieve behandelwijze die gebaseerd is op de theorie van Samuel Hahnemann.¹³⁸ De behandelwijze is gebaseerd op het zogenaamde similia-principe: 'Similia similibus curantur', waaruit de theorie voortkomt dat een ziekte genezen wordt door behandeling met een stof die dezelfde symptomen teweegbrengt, maar dan in verdunde (gepotentieerde) vorm. De regulering van homeopathische geneesmiddelen kent totaal verschillende histories in de verschillende lidstaten van de EU. Landen als Duitsland en Frankrijk hebben een lange traditie, voor andere lidstaten is het iets totaal nieuws. Daarnaast bestaan er verschillen in de praktische werkwijze in de homeopathie. Zo wordt de potentiëring van homeopathische oertincturen volgens de Duitse Homeopathische Farmacopee¹³⁹ uitgevoerd met stappen van tien keer door aan een hoeveelheid nogmaals tien maal de hoeveelheid toe te voegen, terwijl volgens de Franse Farmacopee¹⁴⁰ de verdunning moet plaatsvinden in een verhouding van één plus negen. Ook de manier waarop geneesmiddelen worden toegepast, is verschillend in verschillende culturen en lidstaten. Er bestaan tal van specifieke homeopathische behandelwijzen.

Tot 1992 bestond in de Europese wetgeving een uitzondering voor de verplichting om een handelsvergunning te hebben.¹⁴¹ De reden hiervoor was dat voor homeopathische geneesmiddelen de normale procedures niet geschikt zijn. De werking van homeopathische geneesmiddelen berust immers niet op farmacologische werking van stoffen, maar op specifieke homeopathische beginselen. Bovendien is het concept van klinische proeven niet verenigbaar met de beginselen van de homeopathische geneeskunde.

In zijn preadvies in 1981 stelde Dukes¹⁴² de homeopathische geneesmiddelen aan de orde, evenals andere alternatieve middelen. Hoewel Dukes zich een tegenstander van kwakzalverij toont, meent hij dat de homeopathie redelijk onschuldig is. Hij ziet geen aanleiding voor regulering, omdat hij de vrijheid van de patiënt

138 Hahnemann 1810.

139 Hömöopathisches Arzneimittelbuch (HAB).

140 Pharmacopée Française.

141 Richtlijn 75/319/EEG, artikel 34:

De hoofdstukken II tot en met V van Richtlijn nr. 65/65/EEG en de onderhavige richtlijn zijn niet van toepassing op farmaceutische specialiteiten zijnde (...) op homeopathische farmaceutische specialiteiten. (...).

142 Preadvies Dukes 1981, p. 3 en 33. Zie ook Moss 2002, p. 136-137.

erkent om een eigen keuze te maken inzake een behandelwijze.¹⁴³ Ook de Gezondheidsraad komt tot een dergelijk type oordeel in het zeer uitgebreide advies over alternatieve behandelwijzen: de patiënt dient een zekere vrijheid te genieten om te kiezen voor een alternatieve behandelwijze, zoals de homeopathie.¹⁴⁴

6.1.2 Na 1992

In 1992 werd Richtlijn 92/73/EEG¹⁴⁵ vastgesteld. Hiermee werden de homeopathische geneesmiddelen registratieplichtig. In de richtlijn werd een vereenvoudigde registratieprocedure voor homeopathische geneesmiddelen geïntroduceerd, waarbij wordt uitgegaan van een gegarandeerde veiligheid van de producten (vanwege hun sterke verdunning) en waarbij geen medische indicaties worden gevoerd.¹⁴⁶ Voor deze homeopathische geneesmiddelen wordt dan ook geen bewijs van werkzaamheid verwacht. Daarnaast bestaat er een procedure die met name ziet op homeopathische geneesmiddelen voor zelfzorg, die dus indicaties moeten voeren, en waarbij de lidstaten kunnen bepalen dat de werkzaamheid aannemelijk kan worden gemaakt op 'homeopathische wijze', bijvoorbeeld door middel van ver-

143 Preadvies Dukes 1981, p. 33-34: "Wil men de aanhangers van de homeopathie vrij laten hun leer te beoefenen, dan is het noodzakelijk het homeopathische produkt uit te zonderen van de bepalingen van de Wet, want anders zouden deze middelen, waarvan de toepassing grotendeels op opgedane ervaring en theoretische beschouwing moeten worden onderzocht en beoordeeld volgens normen welke door aanhangers van deze leer worden bestreden."

144 Gezondheidsraad 1993.

145 Richtlijn 92/73/EEG van de Raad van 22 september 1992 tot uitbreiding van het toepassingsgebied van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen en tot vaststelling van aanvullende bepalingen voor homeopathische geneesmiddelen, *PbEG* 1992 L 297/8. Deze richtlijn is inmiddels opgenomen in Richtlijn 2001/83/EG.

146 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 14:

Aan een speciale vereenvoudigde registratieprocedure mogen slechts homeopathische geneesmiddelen worden onderworpen die aan alle volgende voorwaarden voldoen:

- *het geneesmiddel is voor oraal of voor uitwendig gebruik bestemd;*
- *er is noch op het etiket noch in de informatie betreffende het geneesmiddel een specifieke therapeutische indicatie vermeld;*
- *de verdunningsgraad is zodanig dat de onschadelijkheid van het geneesmiddel gegarandeerd is; in het bijzonder mag het preparaat niet meer dan één deel per 10.000 van de oertinctuur bevatten en niet meer dan één honderdste van de kleinste, eventueel in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis voor de werkzame stoffen waarvan de aanwezigheid in een allopathisch geneesmiddel met zich brengt dat een medisch recept moet worden overgelegd.*

wijzingen naar homeopathische literatuur.¹⁴⁷ Overigens zijn de eisen die aan de kwaliteit en de fabricage van homeopathische geneesmiddelen worden gesteld, de normale eisen.

Richtlijn 92/73/EEG is in de Nederlandse wetgeving omgezet door een wijziging van het Besluit homeopathische farmaceutische producten (BHFP).¹⁴⁸ In Nederland werd gekozen voor een toelatingssysteem voor homeopathische geneesmiddelen, dat analoog is aan het systeem voor andere geneesmiddelen.¹⁴⁹ Hierbij werd het CBG ook bevoegd voor homeopathische geneesmiddelen. Er werd een ruime overgangstermijn ingebouwd voordat de registratieplicht van toepassing werd op homeopathische geneesmiddelen die al in de handel waren. Van de homeopathische geneesmiddelen die via de vereenvoudigde registratieprocedure konden worden toegelaten – in het BHFP artikel 4 – waren er eind 2005 reeds 3100 geregistreerd. Van de zelfzorghomeopathica – artikel 6-producten – waren dit er 430.

Bij de implementatie van de richtlijn had de Nederlandse wetgever, op grond van een verzoek van het CBG, besloten om voor de verpakking van de zelfzorghomeopathica een zogenaamde ‘disclaimer’ aan te brengen, met de tekst: “De werkzaamheid van dit homeopathische middel is door het College ter beoordeling van geneesmiddelen niet met wetenschappelijke criteria beoordeeld.”¹⁵⁰ Deze vermelding kwam aan de orde in een door een homeopathische firma aangespannen procedure.¹⁵¹ De Rechtbank Alkmaar deed de uitspraak dat de wettelijke verplichting om de disclaimer te voeren in strijd is met Richtlijn 2001/83/EG, en wel met name met artikel 60, waarin wordt bepaald dat lidstaten de handel met een geneesmiddel niet mogen verhinderen of verbieden om redenen die betrekking hebben op de etikettering indien de etikettering voldoet aan de eisen van de richtlijn. Met dit vonnis werd de disclaimerbepaling dus buiten werking gesteld. Het CBG verloor ook het hoger beroep dat werd ingesteld.¹⁵² Het CBG was teleurgesteld over de uitspraak, omdat het van mening was dat de patiënt/consument

147 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 16, tweede lid:

Een lidstaat mag op zijn grondgebied overeenkomstig de beginselen en de bijzondere kenmerken van de aldaar bedreven homeopathische geneeskunde, bijzondere voorschriften voor de preklinische en klinische beproeving van andere homeopathische geneesmiddelen (...) invoeren of handhaven.

148 Wijzigingsbesluit Homeopathische farmaceutische producten, *Stb.* 1995, 654.

149 Vaak wordt voor alle andere dan homeopathische geneesmiddelen de term allopathische geneesmiddelen gebruikt, maar dit lijkt me te veel eer voor de homeopathie.

150 BHFP, artikel 6, zesde lid.

151 Rb. Alkmaar 12 november 2003, nr. WET 02/1297, *JGR* 2004/11 (m.nt. Heijmenberg).

152 ABRvS 10 november 2004, nr. 200308614/1, *JGR* 2005/12 (m.nt. Heijmenberg).

gewaarschuwd zou moeten worden voor het feit dat het desbetreffende product weliswaar door het CBG is toegelaten, maar niet wetenschappelijk beoordeeld. Het lijkt erop dat het CBG de vermelding ook als een echte disclaimer voor zichzelf zag: spreek ons er niet op aan dat we als wetenschappelijk college een homeopathisch geneesmiddel moeten toelaten. De minister deelde de teleurstelling van het CBG en deelde de Tweede Kamer mee dat in de nieuwe Geneesmiddelenwet maatregelen zullen worden genomen.¹⁵³ Het zal, als het aan de minister ligt, onder het regiem van deze wet niet meer mogelijk zijn om een zelfzorgindicatie te voeren op een homeopathisch geneesmiddel, zonder dat wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid is geleverd. Totdat de nieuwe wetgeving (Geneesmiddelenwet) in werking is getreden, dient de homeopathische industrie, indien men de disclaimer wenst te verwijderen, ook de indicatie te verwijderen. Het komt mij voor dat deze handelswijze juridisch niet in de haak is, hoe men ook over de werkzaamheid van homeopathische geneesmiddelen denkt.

Daarnaast denk ik dat het, ook voor het CBG, beter zou zijn geweest als de homeopathische geneesmiddelen een 'alternatieve' beoordelingsautoriteit zouden hebben gekregen: niet het CBG, zoals dit thans functioneert, maar een homeopathisch college (of een specifieke Kamer in het CBG). Voor alternatieve geneesmiddelen als de homeopathica geldt immers dat het meer om een 'geloof' gaat, dan om wetenschap, zoals bij andere geneesmiddelen.

6.2 *Kruidengeneesmiddelen*

6.2.1 *Tot 2005*

Een tweede categorie geneesmiddelen die veelal als alternatief wordt beschouwd is de groep kruidengeneesmiddelen. Voor deze producten bestond geen specifieke Europese of nationale ontheffing voor de registratieplicht. Het grote verschil tussen kruidengeneesmiddelen en homeopathische geneesmiddelen is dat het adagium 'baat het niet, het schaadt ook niet' dat bij de homeopathie opgeld doet, niet toegepast kan worden op kruiden. Immers, de meest werkzame en dus ook giftige stoffen in de farmacie zijn afkomstig uit de natuur. Toch is er sprake van grote verschillen in de procedures en de toelatingseisen zoals deze in de lidstaten van de EU zijn gehanteerd voor kruidenpreparaten. In Nederland zijn nauwelijks kruidengeneesmiddelen toegelaten, maar in bijvoorbeeld Duitsland gaat het om duizenden producten.¹⁵⁴ Veel van de kruidengeneesmiddelen zijn in de EU toegelaten op grond van een bibliografisch dossier op grond van 'erkend medisch gebruik'.¹⁵⁵ Voor geneesmiddelen die reeds lang gebruikt werden, werd niet nodig geacht dat opnieuw preklinisch en klinisch onderzoek zou worden verricht. Daarom werd verwijzing naar wetenschappelijke literatuur toegestaan.

153 Zie *Kamerstukken II* 2004/05, 29 800 XVI, nr. 104.

154 Zie paragraaf 10.5.

155 Op grond van Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10 bis.

6.2.2 Na 2005

Bij gelegenheid van Review 2001 werd ook de Richtlijn traditionele kruidengeneesmiddelen vastgesteld.¹⁵⁶ Deze richtlijn introduceert een eenvoudiger registratieregime voor kruidengeneesmiddelen die gedurende meer dan dertig jaar gebruikt worden in de EU. Dit systeem kan ook toegepast worden voor kruidenpreparaten die vijftien jaar gedocumenteerd buiten de EU, en daarna vijftien jaar in de EU zijn gebruikt. Dergelijke geneesmiddelen kunnen dan onder een speciaal regime vallen, waarbij de beoordeling door de bevoegde autoriteiten naar het bewijs van werkzaamheid en veiligheid achterwege blijft en wordt vervangen door bewijs van langdurig gebruik.

Met deze richtlijn wordt tevens een nieuw wetenschappelijk comité ingesteld in de EMeA, dat zich speciaal bezighoudt met kruidengeneesmiddelen.¹⁵⁷ Traditionele kruidengeneesmiddelen kunnen op grond van een monografie die door dit comité wordt vastgesteld in alle lidstaten worden geregistreerd; de lidstaten dienen iedere aanvraag te honoreren.¹⁵⁸ Overigens zijn de eisen die aan de kwaliteit van traditionele kruidengeneesmiddelen worden gesteld, de normale eisen. Ook stelt het Comité voor kruidengeneesmiddelen lijsten op van kruidengeneesmiddelen die als traditioneel kruidengeneesmiddel kunnen worden gebruikt, inclusief de indicatie, de sterkte en de gebruikswijze.¹⁵⁹ Geneesmiddelen die op deze lijst staan, dienen zonder meer te worden toegelaten.

Kruidengeneesmiddelen werden al besproken door Dukes in zijn preadvies uit 1981.¹⁶⁰ Hij worstelt met de tegenstelling die ontstaat doordat enerzijds er een "fundamentele vrijheid voor het individu om zijn eigen geneeswijze te kiezen erkend moet worden", maar dat anderzijds dit niet verenigbaar is met de uitgangspunten van de WOG. Dukes accepteert niet wat de (Europese) wetgever inmiddels geaccepteerd heeft, namelijk het vervangen van wetenschappelijk onderzoek door "lange ervaring in het succesvol gebruik". De verwachting dat steeds meer feiten naar voren zouden komen welke een kritische benadering van deze producten zou rechtvaardigen, op grond waarvan internationaal onderzoek de wetenschappelijke benadering mogelijk zou maken, is niet uitgekomen. Helaas hebben zich in de loop van de jaren vele gevallen van vergiftiging met

156 Richtlijn 2004/24/EG, *PbEG* 2004 L 136/85. De bepalingen ten aanzien van de toelating van traditionele kruidengeneesmiddelen zijn opgenomen in Richtlijn 2001/83/EG, hoofdstuk 2 bis, artikelen 16 bis t/m 16 decies.

157 Comité voor kruidengeneesmiddelen (Committee for Herbal Medical Products), artikel 16 nonies, eerste lid.

158 Artikel 16 nonies, derde lid.

159 Artikel 16 septies.

160 Preadvies Dukes 1981, p. 4.

kruidengeneesmiddelen voorgedaan, waarvan een aantal met dodelijke afloop,¹⁶¹ maar een wetenschappelijke benadering zoals voor 'chemische' geneesmiddelen gebruikelijk is, is tot op heden nog niet van de grond gekomen.

6.3 *Antroposofische geneesmiddelen*

In de antroposofische geneeskunde¹⁶² worden gepotentieerde geneesmiddelen, vergelijkbaar met homeopathische geneesmiddelen, toegepast, naast geneesmiddelen gebaseerd op ongepotentieerde kruiden. Voor de gepotentieerde antroposofische geneesmiddelen geldt dat ze vallen onder de regels voor homeopathica. Het enige verschil is, dat in plaats van de aanduiding 'homeopathisch farmaceutisch product' (of geneesmiddel), de term: 'antroposofisch farmaceutisch product (of geneesmiddel)' mag worden gevoerd.¹⁶³ Het feit dat de ontheffing van de registratieplicht niet van toepassing was voor niet-homeopathische antroposofische geneesmiddelen, is aanleiding geweest voor zowel politieke acties als juridische procedures.¹⁶⁴ Door de antroposofische industrie en door antroposofische beroepsbeoefenaren en patiënten werd specifieke wetgeving geëist voor niet-homeopathische antroposofische geneesmiddelen. Deze eis werd uiteindelijk in alle instanties afgewezen.

161 Bijvoorbeeld de vergiftiging eind jaren negentig met aristolochiazuren in een traditioneel Chinees geneesmiddel in België, waardoor tientallen vrouwen die dachten een onschuldig afslankmiddel te gebruiken kwamen te overlijden of een levertransplantatie nodig hadden. Dit schandaal was de reden voor het vaststellen van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (*Stb.* 2001, 56), op grond waarvan het gebruik van in de bijlage opgesomde planten slechts in geneesmiddelen toegestaan werd.

162 Gebaseerd op de leer van Rudolf Steiner (1861–1925).

163 BHFP, artikel 1, tweede lid, en artikel 2, tweede lid.

164 Zie *Vzng. Rb.* Den Haag 15 april 2003, nr. KG 03/180, *JGR* 2003/28 (m.nt. Schutjens), Hof Den Haag 27 mei 2004, nr. 03/700, *JGR* 2004/36 (m.nt. Schutjens) en *Rb.* Den Haag 14 juli 2004, nr. 02/2930, *JGR* 2004/37 (m.nt. Schutjens).

7 Postmarketing surveillance en geneesmiddelenbewaking

7.1 Ontwikkeling van de geneesmiddelenbewaking

7.1.1 Tot 1995

Het opzetten van toelatingssystemen voor geneesmiddelen was een reactie op de onveiligheid van geneesmiddelen. Hoewel de Europese wetgeving sinds het begin in 1965 de criteria kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid bevatte lag er tot in de jaren zeventig toch een belangrijk accent op de veiligheid van geneesmiddelen. Sindsdien is er een grote nadruk gekomen op de werkzaamheid van geneesmiddelen, waarbij de risico's werden afgewogen tegen de werkzaamheid: de Risk/Benefit-ratio werd het leidende beginsel.

Natuurlijk was men zich ook toen al bewust van het feit dat na uitvoeren van preklinische en klinische studies nog niet alles bekend is over het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel. Een geneesmiddel was (en is) immers op het moment van marktoelating nog slechts door een kleine groep proefpersonen gebruikt, die niet representatief is voor de gebruikerspopulatie. De proefpersonen in het klinisch onderzoek zijn per definitie niet representatief voor de gebruikerspopulatie na toelating tot de markt. In een klinische proef wil men het effect van een bepaald geneesmiddel meten bij een bepaalde ziekte. Het is methodologisch en statistisch zeer lastig om een effect te meten, als de groep proefpersonen een verscheidenheid van leeftijden, geslacht, gezondheidssituaties en tegelijkertijd gebruikte geneesmiddelen tentoonspreidt. Daarnaast bestaan er ethische en praktische bezwaren om kinderen, vruchtbare vrouwen, zwangere vrouwen en (zeer) oude patiënten in een klinisch onderzoek op te nemen. Zeldzame bijwerkingen kunnen pas worden gevonden als voldoende patiënten aan een geneesmiddel worden blootgesteld. Om toch meer kennis over de (on)veiligheid van geneesmiddelen te verwerven, werden artsen aangemoedigd om geconstateerde bijwerkingen aan de overheid te melden. In Nederland bestond tot 1995 een Bureau Bijwerkingen.¹⁶⁵ Het CBG had een Commissie Bijwerkingen, waar over bijwerkingen werd gesproken.

In 1990 werd door de Europese Commissie een voorstel ingediend voor een aanpassing van de geneesmiddelenwetgeving.¹⁶⁶ Hierin werd de notie van geneesmiddelenbewaking geïntroduceerd: een combinatie van het bevorderen van systemen voor spontane melding van bijwerkingen en een bewakingsstelsel van de farmaceutische industrie. Mede daardoor geïnspireerd bracht de Gezondheidsraad een advies uit over postmarketing surveillance (PMS) in Nederland.¹⁶⁷ De Gezond-

165 Gevestigd bij de IGZ.

166 *PbEG* 1990 C 330/18.

167 Gezondheidsraad 1991.

heidsraad geeft een beschrijving van alle mogelijke onderzoeksmethoden en komt tot de conclusie dat er een nationaal gecoördineerde organisatie zou moeten worden opgericht, om alle PMS-onderzoek te coördineren. Inmiddels was in 1991 de Stichting Lareb tot stand gekomen als een overkoepelende landelijke stichting, die een aantal regionale meldingscentra ondersteunde en coördineerde. De basis voor activiteiten was een initiatief van enkele Tilburgse apothekers en artsen medio jaren tachtig. Ze richtten zich op de registratie van bijwerkingen van geneesmiddelen. Het uitgangspunt van deze apothekers en artsen was dat aandacht voor bijwerkingen van geneesmiddelen in een goede samenwerking tussen arts en apothekers een bijdrage levert aan goede en rationele farmacotherapie. Deze uitgangspunten zijn nog steeds geldig. Het initiatief in Tilburg vond navolging in Zeeland, Amsterdam, Groningen en Limburg, waar ook in kleinschalige regio's samenwerkingverbanden tot stand kwamen.

7.1.2 1995–2005

In 1995 trad de nieuwe richtlijn over de toelating van geneesmiddelen in werking.¹⁶⁸ Hiermee werd het belang van de geneesmiddelenbewaking erkend en werd een aantal belangrijke nieuwe regels ingevoerd: in de geneesmiddelenrichtlijnen werd een titel over geneesmiddelenbewaking opgenomen.¹⁶⁹ Deze titel werd geïmplementeerd in de Nederlandse wetgeving in het BRG, waarin paragraaf 3 met als titel 'Geneesmiddelenbewaking' werd opgenomen.¹⁷⁰

Het systeem van geneesmiddelenbewaking omvat twee hoofdcomponenten:

- de verzameling van meldingen over vermoedelijke bijwerkingen veelal via zogenaamde spontane meldingssystemen;¹⁷¹
- de rapportage door de houder van de handelsvergunning van gemelde vermoede bijwerkingen en de daarop volgende beoordeling door de bevoegde autoriteiten.¹⁷²

In Nederland werd, op basis van onder andere het hiervoor genoemde advies van de Gezondheidsraad, de Stichting Lareb aangewezen als landelijk centrum voor het melden van vermoede bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen door artsen en apothekers en kreeg voor deze taak een subsidierelatie met het ministerie van VWS.¹⁷³ Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, dat deze taak sinds 1963 had vervuld, werd opgeheven en de Inspectie voor de Gezondheids-

168 Richtlijn 93/39/EEG.

169 Thans Titel IX van Richtlijn 2001/83/EG.

170 *Stb.* 1995, 522.

171 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 101.

172 Richtlijn 2001/83/EG, artikelen 102 t/m 107.

173 BRG, artikel 19b. In dit artikel wordt LAREB niet genoemd, maar wel in de Nota van Toelichting.

zorg kreeg vooral een toezichthoudende taak, alsmede een bewakingsfunctie met betrekking tot niet-geregistreerde geneesmiddelen. De Minister van VWS kreeg als taak de geneesmiddelenbewaking in Nederland te coördineren. Deze taak werd gemandateerd aan de Directie CBG, het secretariaat van het CBG.

De verwerking van gemelde vermoedelijke bijwerkingen door de houder van de handelsvergunning valt in twee delen uiteen. In het geval een vermoeden van een ernstige bijwerking ontstaat, dient een rapport, waarin een beoordeling van de bijwerking wordt gegeven, binnen vijftien dagen aan de bevoegde autoriteiten te worden gemeld.¹⁷⁴ De houder van de handelsvergunning dient voortdurend aan de hand van hem bekende meldingen van bijwerkingen na te gaan of het beeld van het veiligheidsprofiel bijstelling behoeft. In gevallen waarbij de volksgezondheid in het geding is kunnen spoedmaatregelen worden genomen: in ernstige gevallen kan worden besloten tot doorhaling van de handelsvergunning en het terughalen van de reeds afgeleverde geneesmiddelen. Ook is een zogenaamde 'Urgent Safety Restriction' een mogelijkheid om in korte tijd een extra waarschuwing toe te voegen in de SmPC en daarvan via een 'Dear Doctor'-brief¹⁷⁵ melding aan de beroepsbeoefenaren van te doen. In minder urgent geachte situaties kan de SmPC worden aangepast via een niet-spoedprocedure. Behalve het steeds moeten evalueren van gemelde vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen, moet de houder van de handelsvergunning alle hem gemelde bijwerkingen opnemen in zogenaamde periodieke veiligheidsrapportages (meestal wordt de Engelse afkorting PSUR¹⁷⁶ gebruikt) en deze naar de registratieautoriteiten sturen.¹⁷⁷

7.1.3 De toekomst van de geneesmiddelenbewaking

In de afgelopen jaren is een aantal veiligheidsproblemen met geneesmiddelen aan het licht gekomen, zoals de eerder aangehaalde problemen met cerivastatine (Lipobay/Baycol) in 2001 en rofecoxib (Vioxx) in 2004. Beide geneesmiddelen werden door de houder van de handelsvergunning uit de handel gehaald wegens bijwerkingen. Daarnaast is er discussie geweest over onder andere orale anticonceptiva (de pil)¹⁷⁸ en antidepressiva.¹⁷⁹ Een van de gevolgen is dat de geneesmiddelenbewaking een belangrijk thema is geworden bij Review 2001. In een aantal artikelen zijn

174 BRG artikel 19e.

175 In Nederland bestaat de afspraak om dergelijke berichten via een zogenaamde 'oranje-hand-envelop' te versturen.

176 Periodic Safety Update Report.

177 BRG, artikel 19c en 19d.

178 Met name over de relatieve risico's van de derde versus de tweede generatie ten aanzien van trombose.

179 Over de verhoogde risico's op suïcide bij jongeren die geneesmiddelen uit de klasse van SSRI's (middelen zoals paroxetine (Seroxat) en fluoxetine (Prozac)) gebruiken.

aanpassingen gedaan die een versterking van de geneesmiddelenbewaking beogen.¹⁸⁰ Waarschijnlijk het belangrijkste element van de nieuwe wetgeving betreft de invoering van 'Risk Management Planning'. Dit onderwerp komt verder aan de orde in paragraaf 7.2.

Ook in de VS bestaat een systeem van geneesmiddelenbewaking. De daar gehanteerde term luidt: Post Marketing Surveillance en deze wordt uitgevoerd door de FDA-organisatie 'Medwatch'. Naar aanleiding van vooral het Vioxx-schandaal is ook in de politiek van de VS veel gediscussieerd over de toelating van geneesmiddelen. Met name de mogelijke belangenverstrengeling van leden van comités en van medewerkers van de FDA,¹⁸¹ is aan de orde gekomen.¹⁸² Tevens zijn er stemmen opgegaan om de toelating van geneesmiddelen los te koppelen van de bewaking van de veiligheid. Als reactie hierop is een nieuwe 'Drug Safety Oversight Board' in het leven geroepen, die dient te waken over alle FDA-activiteiten die met de veiligheid van geneesmiddelen te maken hebben.¹⁸³

7.2 *Geneesmiddelenbewaking en Risk Management*

Het concept van Risk Management is al jaren gemeengoed in sectoren zoals de financiële wereld en in de architectuur, en heeft betrekking op het beheersen van bekende en nog niet bekende risico's.

Onder Risk Management in de geneesmiddelenbewaking wordt verstaan dat het monitoren van de veiligheid (of beter de risico's) van een geneesmiddel op een meer proactieve wijze ter hand wordt genomen. Bestond de geneesmiddelenbewaking vooral uit het afwachten welke bijwerkingen zich zouden voordoen bij gebruik door het grote publiek, nu worden de mogelijke risico's al van te voren zo veel mogelijk in kaart gebracht en wordt vervolgens een plan uitgevoerd ter verbetering van de kennis van het 'risicoprofiel' van het geneesmiddel. Daarnaast worden zo nodig specifieke maatregelen getroffen om bekende risico's zo veel mogelijk te reduceren.

Aanvragers van een handelsvergunning voor een geneesmiddel dienen, gelijktijdig met de aanvraag, een Risk Management-plan in te dienen. In de Risk

180 Zie bijvoorbeeld Richtlijn 2001/83/EG, artikel 104, zesde lid, waarbij de frequentie voor het indienen van PSUR's na verloop van vijf jaar is verhoogd van eens per vijf jaar, naar eens per drie jaar. Analoog is de wijziging in Ver. nr. 726/2004, artikel 24, derde lid, voor geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure zijn toegelaten.

181 Food and Drug Administration.

182 Zie bijvoorbeeld Marshall 2005.

183 Zie FDA-website: <http://www.fda.gov/cder/mapp/4151-3.pdf>.

Management-plannen kunnen verplichtingen worden opgenomen voor het doen van nader klinisch onderzoek.¹⁸⁴ Ook kan een systeem worden opgezet om de risico's te minimaliseren, door aan de aflevering van het geneesmiddel specifieke voorwaarden te verbinden. Deze voorwaarden kunnen inhouden dat een speciale training van artsen die het geneesmiddel willen gaan toepassen wordt georganiseerd, of dat de patiënten die het geneesmiddel gebruiken worden opgenomen in registers waarvan de gegevens gemonitord worden. Ten slotte kunnen ook speciale voorwaarden aan het gebruik van het geneesmiddel worden gesteld, bijvoorbeeld dat de patiënt anticonceptieve maatregelen heeft getroffen in geval een geneesmiddel nadelig kan zijn voor de zwangerschap. Ik kom hierop terug in paragraaf 8.3.

184 Fase IV-studies.

De communautaire wetgeving heeft tot dusverre een belangrijke bijdrage geleverd aan het vrije en veilige verkeer van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en de verwijdering van de belemmeringen van het handelsverkeer in deze producten. Gezien de opgedane ervaring blijken echter nieuwe maatregelen nodig om de resterende belemmeringen van het vrije verkeer weg te nemen.

Considerans Richtlijn 2004/27/EG

8 Nieuwe regulatoire uitdagingen

In dit hoofdstuk wordt een aantal nieuwe bepalingen besproken uit 'Review 2001', waarvan ik verwacht dat ze juridisch en praktisch tot uitdagingen zullen leiden.

8.1 Snellere beschikbaarheid

8.1.1 Voorwaardelijke handelsvergunning

Een van de doelstellingen van Review 2001 was de snellere beschikbaarheid van belangrijke nieuwe geneesmiddelen. Om dit te bevorderen is een aantal maatregelen genomen die de vroege beschikbaarheid van geneesmiddelen ten goede komen. In de eerste plaats kunnen geneesmiddelen toegelaten worden met een voorlopige handelsvergunning. Al voordat het registratiedossier compleet is, kan een geneesmiddel worden toegelaten. De verwachting dat een geneesmiddel goed zal werken, bijvoorbeeld op basis van surrogaatparameters,¹⁸⁵ is voldoende om de markt op te kunnen. In dergelijke gevallen wordt een handelsvergunning 'onder voorwaarden' verleend.

Ver. nr. 726/2004, artikel 14, zevende lid, luidt:

7. *Na overleg met de aanvrager kunnen aan de vergunning specifieke verplichtingen worden verbonden die jaarlijks door het bureau opnieuw worden gezien. De lijst van deze verplichtingen wordt toegankelijk gemaakt voor het publiek. In afwijking van lid 1 bedraagt de geldigheidsduur van deze vergunning een jaar, welke termijn met telkens een jaar kan worden verlengd. Bij een verordening van de Commissie, die volgens de in artikel 87, tweede lid, bedoelde procedure wordt vastgesteld, wordt bepaald op welke wijze dergelijke vergunningen worden verleend.*

185 Surrogaatparameters geven aanwijzingen over de werkzaamheid van een geneesmiddel, maar zijn niet klinisch relevant. Voorbeelden zijn: de grootte van een tumor, als voorspelling van het verloop van kanker of het aantal T4-cellen als een maat voor het verloop van aids.

Met handelsvergunningen die op voorwaarden zijn verleend, is al sinds 1995 ervaring opgedaan, omdat een aantal geneesmiddelen in de gecentraliseerde procedure werd toegelaten ‘under exceptional circumstances’.

8.1.2 ‘Exceptional circumstances’

De handelsvergunning ‘under exceptional circumstances’ is geregeld in Richtlijn 2001/83/EG, artikel 22:¹⁸⁶

Artikel 22

In uitzonderlijke omstandigheden mag er na overleg met de aanvrager een vergunning worden verleend mits de aanvrager aan bepaalde voorwaarden voldoet, met name wat betreft de veiligheid van het geneesmiddel, de melding van elk met het gebruik verband houdend incident aan de bevoegde autoriteiten en de te treffen maatregelen. Deze vergunning kan alleen om objectieve en controleerbare redenen worden verleend en moet op een van de gronden als bedoeld in bijlage 1 gebaseerd zijn. Verlenging van de vergunning moet gekoppeld worden aan een jaarlijkse herbeoordeling van deze voorwaarden. De lijst van deze voorwaarden wordt onverwijld tezamen met de termijnen en de data waarop aan deze voorwaarden moet zijn voldaan, voor het publiek toegankelijk gemaakt.

Deze bepaling is ook bestemd voor gevallen waarbij sprake is van een onvolledig dossier, maar hierbij gaat het om ethische of praktische problemen die aan het uitvoeren van volledig onderzoek in de weg staan. Genoemd worden gevallen waarbij:¹⁸⁷

- de indicaties waarvoor het desbetreffende product is bedoeld, zo zelden voorkomen dat van de aanvrager niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij volledige gegevens verstrekt; of
- volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt; of
- het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek.

Voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen is ook een uitdaging voor diegenen die dienen te besluiten over toelating tot het verzekeringspakket en de prijzen van geneesmiddelen, in Nederland de Minister van VWS samen met het College voor zorgverzekeringen (CVZ). Immers, over de geneesmiddelen die via een voorwaardelijke handelsvergunning worden toegelaten, is nog minder informatie voorhanden dan voor andere nieuwe geneesmiddelen. Het is dus nog moeilijker om een oordeel over de kosteneffectiviteit te geven dan voor andere nieuwe geneesmiddelen. Een beslissing om de vergoeding te stoppen, als uit nader

186 Voor producten in de gecentraliseerde procedure is een analoge bepaling opgenomen in Ver. nr. 726/2004, artikel 14, achtste lid.

187 Richtlijn 2001/83/EG, bijlage I, deel 4, rubriek G.

onderzoek blijkt dat de gemiddelde werkzaamheid minder is dan oorspronkelijke gedacht, leidt tot gedupeerde patiënten. Immers, ook al is de werkzaamheid van een geneesmiddel minder dan verwacht, er kunnen patiënten zijn bij wie het geneesmiddel zeer effectief is. Het ontnemen van de nieuwe therapie kan dan een zeer pijnlijke zaak zijn.

8.1.3 *Wat te doen als niet aan de voorwaarden wordt voldaan?*

Zowel de voorwaardelijke als de 'exceptional circumstances' handelsvergunning leiden tot een lastige situatie indien nieuwe feiten negatief zijn voor de balans van werkzaamheid en veiligheid, of indien niet aan de voorwaarden wordt voldaan. Immers, dit zou betekenen dat de handelsvergunning voor het geneesmiddel zou moeten worden doorgehaald. Maar hierdoor zou het geneesmiddel vervolgens voor geen enkele patiënt meer beschikbaar zijn, ook niet voor die patiënten waarvoor het geneesmiddel wel werkte. Dit is geen eenvoudige beslissing voor de bevoegde autoriteiten.

8.2 *'Compassionate use'*

Een tweede maatregel ter versnelling van de toegankelijkheid van geneesmiddelen is de toelating van nieuwe geneesmiddelen in zogenaamde 'compassionate use'-programma's. Het gaat om de beschikbaarstelling van nieuwe belangrijke geneesmiddelen nog voordat de handelsvergunning wordt verleend. Compassionate use-programma's behoren tot de competentie van de lidstaten, maar vanwege het grensoverschrijdend karakter van dergelijke programma's is er een artikel over opgenomen in Verordening nr. 726/2004:

Artikel 83

1. *In afwijking van artikel 6 van Richtlijn 2001/83/EG kunnen de lidstaten een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat onder de in artikel 3, leden 1 en 2, van deze verordening bedoelde categorieën valt beschikbaar stellen voor gebruik in schrijnende gevallen ('compassionate use').*
2. *Voor de toepassing van dit artikel wordt onder 'gebruik in schrijnende gevallen' verstaan het beschikbaar stellen, om redenen van medeleven, van een geneesmiddel dat tot een 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.*
3. *Indien een lidstaat gebruikmaakt van de in lid 1 bedoelde mogelijkheid stelt hij het bureau daarvan in kennis.*
4. *Wanneer een voornemen tot gebruik in schrijnende gevallen ('compassionate use') bestaat kan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, na*

raadpleging van de fabrikant of de aanvrager, adviezen vaststellen betreffende gebruiksvoorwaarden, de distributievoorwaarden en de beoogde patiënten. Deze adviezen worden regelmatig bijgewerkt.

5. *De lidstaten houden rekening met alle beschikbare adviezen.*
6. *Het bureau houdt een lijst bij van de overeenkomstig lid 4 vastgestelde adviezen; deze lijst wordt gepubliceerd op de website van het bureau. Artikel 24, lid 1, en artikel 25 zijn van overeenkomstige toepassing.*
7. *De in lid 4 bedoelde adviezen laten de burgerlijke of strafrechtelijke aansprakelijkheid van de fabrikant of de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen onverlet.*
8. *Indien een programma voor gebruik in schrijnende gevallen wordt ingesteld, zorgt de aanvrager ervoor dat de daarin opgenomen patiënten ook in de periode tussen de toelating en het in de handel brengen toegang tot het nieuwe geneesmiddel hebben.*
9. *Dit artikel laat Richtlijn 2001/20/EG en artikel 5 van Richtlijn 2001/83/EG onverlet.*

Het merkwaardige van deze bepaling is dat het artikel zich richt tot de lidstaten. Anders dan verwacht zou mogen worden bij het beschikbaar stellen van geneesmiddelen voor 'schrijnende gevallen' wordt niet de firma die een aanvraag voor een handelsvergunning heeft ingediend aangesproken, maar de overheid. Ook bij de compassionate use-programma's zal een oordeel over de vergoeding van het geneesmiddel dienen te worden genomen voordat gegevens over de werkzaamheid bekend zijn geworden, hetgeen een uitdaging voor de Minister van VWS en het CVZ zal zijn.

8.3 *De handhaving van Risk Management Programs*

In paragraaf 7.2 werd reeds aangegeven dat sinds Review 2001 een proactieve aanpak van geneesmiddelenbewaking wordt gevolgd. Een van de instrumenten die hiervoor zal gaan worden ingezet is het invoeren van systemen om risico's te verkleinen. Hierbij kan gedacht worden aan het opzetten van gebruikers en van voorschrijvers, waarbij een specifieke training moet worden gevolgd. Ook in een dergelijk systeem, in het jargon 'Risk Management Program' genoemd, kan een gedragslijn van de patiënt worden opgelegd. Een voorbeeld van een veelbesproken Risk Management Program betreft de toepassing van thalidomide als geneesmiddel bij bepaalde vormen van kanker. De bevoegde autoriteiten willen natuurlijk een tweede softendrama ten koste van alles voorkomen, en een voor thalidomide voorgesteld Risk Management Program houdt dus maatregelen in om zwangerschap van de patiënt te voorkomen. Een Risk Management Program wordt gekoppeld aan de handelsvergunning van een geneesmiddel als een speciale voorwaarde. Juridisch gezien wordt dus aan de houder van de handelsvergunning de voorwaarde gesteld dat derden, artsen, apothekers en patiënten, zich houden aan een programma dat hij is overeengekomen met de bevoegde

autoriteiten. Concreet voor thalidomide dient de houder van de handelsvergunning te voldoen aan de voorwaarde dat vrouwelijke patiënten die zijn geneesmiddel gebruiken twee vormen van anticonceptie toepassen en maandelijks een zwangerschapstest laten uitvoeren. Dit is niet alleen juridisch, maar ook praktisch een lastig systeem. Immers, hoe kan de houder van de handelsvergunning zich verzekeren van de anticonceptiestatus van de patiënt?

Voorts zijn er natuurlijk ook gezondheidsrechtelijke problemen. Een dergelijk Risk Management Program ontkent de keuzevrijheid van de patiënt, voor de eigen behandeling. Als een vrouw om haar moverende (ik denk bijvoorbeeld aan religieuze) redenen geen orale anticonceptiva wil gebruiken, zou haar een mogelijk levensreddende behandeling onthouden worden. Evenzeer kan een dergelijk Risk Management Program strijd opleveren met grondrechten zoals het recht op privacy.

Ook voor de overheid leveren Risk Management Programs verantwoordelijkheid op voor de juiste uitvoering van deze programma's. Richtlijn 2001/83/EG bevat namelijk het nieuwe artikel 127 bis:

Artikel 127 bis

Indien voor een geneesmiddel een vergunning wordt verleend overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004, en het wetenschappelijk comité in zijn advies verwijst naar aanbevolen voorwaarden of beperkingen met betrekking tot het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel overeenkomstig artikel 9, lid 4, onder c), van die verordening, wordt volgens de procedure van de artikelen 33 en 34 van deze richtlijn een tot de lidstaten gericht besluit over de uitvoering van die voorwaarden en beperkingen vastgesteld.

Op deze wijze wordt de juridische relatie tussen de houder van een handelsvergunning voor een geneesmiddel enerzijds en de patiënt en beroepsbeoefenaar, samen met de overheid, anderzijds zeer ingewikkeld. Betekent dit artikel dat de IGZ moet gaan controleren of artsen en patiënten zich houden aan de voorwaarden voor gebruik die zijn overeengekomen tussen bevoegde autoriteiten en de farmaceutische industrie? En als geconstateerd wordt dat er onregelmatigheden zijn, wie dient de inspectie daar dan op aan te spreken? De registratiehouder?

Ik vermoed dat ook de Minister van VWS dit probleem te lastig vindt om op te lossen in de Geneesmiddelenwet, want de omzetting van artikel 127 bis heb ik niet kunnen terugvinden in het ontwerp-Geneesmiddelenwet. In de concordantietabel wordt gemeld 'n.v.t.'.

Een goede vergelijking verfrist het verstand.

Wittgenstein

9 Vergelijking met alternatieve systemen voor de toelating van geneesmiddelen

9.1 Toelating van medische hulpmiddelen: 'nieuwe aanpak'-richtlijnen

9.1.1 Nieuwe aanpak

De medische hulpmiddelen-richtlijnen¹⁸⁸ behoren bij de zogenaamde 'nieuwe aanpak-richtlijnen'. Dat betekent dat de overheid afstand houdt bij de regulering van deze producten. Een zogenaamde aangemelde instantie of de fabrikant zelf (zie paragraaf 9.1.2) controleert of het hulpmiddel voldoet aan de essentiële eisen en verleent vervolgens een CE-merk. Medische hulpmiddelen mogen in de gehele EU in de handel worden gebracht, nadat ze zijn voorzien van een CE-merk. Alle Europese regelgeving ten aanzien van medische hulpmiddelen is in de Nederlandse Wet op de medische hulpmiddelen, en de op deze wet gebaseerde besluiten, verwerkt.¹⁸⁹

Waar de geneesmiddelenwetgeving uitgaat van 'vergunning vooraf', is dit principe niet toegepast voor de productgroep van de medische hulpmiddelen. Voor deze groep producten is aangesloten bij een systeem van 'eigen verantwoordelijkheid' van de industrie met een overheid die vooral repressief toezicht houdt, en daarnaast een systeem van 'market surveillance' onderhoudt, waar met name veel aandacht is voor meldingen van gezondheidsrisico's waarbij medische hulpmiddelen zijn betrokken.

Een van de voor de hand liggende redenen voor het niet kopiëren van een geneesmiddelsysteem is de grote variatie die er bestaat in soorten producten die als medische hulpmiddelen worden beschouwd. Geneesmiddelen vormen een categorie producten met geringe en vooral graduele onderlinge verschillen. Geneesmiddelen kunnen uit totaal verschillende grondstoffen vervaardigd worden (bijvoorbeeld uit planten, uit industrieel gesynthetiseerde stoffen of uit lichaamsmaterialen) en op volstrekt verschillende manieren worden toegediend (bijvoorbeeld: oraal, maar ook per injectie of lokaal), maar in de kern is het palet van het geneesmiddelenaanbod nog redelijk overzichtelijk. Bij medische hulpmiddelen

188 Naast de algemene medische hulpmiddelenrichtlijn, Richtlijn 93/42/EEG, *PbEG* 1993 L 169/1, zijn er ook nog richtlijnen ten aanzien van actieve, implanterbare hulpmiddelen (Richtlijn 90/385/EEG, *PbEG* 1990 L 189/17) en ten aanzien van In Vitro Diagnostica (Richtlijn 98/79/EG, *PbEG* 1998 L 331/1).

189 Wet op de medische hulpmiddelen, Wet van 15 januari 1970, *Stb.* 1970, 53. Belangrijkste uitvoeringsbesluit is het Besluit medische hulpmiddelen, Besluit van 30 maart 1995, *Stb.* 1995, 243.

loopt het scala van een rolstoel, een pleister of een condoom, via hoogtechnologische beeldvormende apparatuur die in het ziekenhuis wordt gebruikt, tot implanteerbare apparaten die functies van het lichaam overnemen of corrigeren. Een uniform beoordelingssysteem zoals dat voor geneesmiddelen wordt toegepast, is niet erg bruikbaar voor een dergelijke variëteit aan producten. Daarnaast is voor de beoordeling van medische hulpmiddelen een veel groter arsenaal aan velden van expertise nodig. Kan de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel volledig door medisch specialisten worden uitgevoerd, bij de beoordeling van medische hulpmiddelen zijn veel meer disciplines betrokken: van technicus en technisch onderwerper, via softwarespecialist tot microbioloog en chirurg. Een systeem waarbij al deze mogelijke expertisegebieden in alle lidstaten voorhanden zou zijn voor de vergunningverlening voor alle medische hulpmiddelen, werd geen aantrekkelijke optie gevonden. In plaats daarvan wordt de toetsing overgelaten aan door de overheid erkende instanties, in het veld. Van deze aangemelde instanties¹⁹⁰ bestaan er ongeveer tachtig.¹⁹¹ De verschillende aangemelde instanties bepalen voor welk type medisch hulpmiddel zij certificaties willen verrichten. De bevoegde autoriteit van de lidstaat waarin de kandidaat-aangemelde instantie is gevestigd,¹⁹² beoordeelt het functioneren van de organisatie en kan de aangemelde instantie erkennen. Iedere aangemelde instantie in de EU heeft een persoonlijk identificatienummer, dat wordt vermeld bij het CE-merk op een medisch hulpmiddel.

9.1.2 *Het functioneren van het toelatingssysteem voor medische hulpmiddelen*

Richtlijn 93/42/EEG verdeelt de medische hulpmiddelen in verschillende risicoklassen.¹⁹³ De meest eenvoudige medische hulpmiddelen, zoals pleisters, vallen in risicoklasse I. Voor het voeren van een CE-merk op deze medische hulpmiddelen is geen toets door een aangemelde instantie vereist. De fabrikant kan een zelfbeoordeling plegen en kan, na notificatie bij de bevoegde autoriteit,¹⁹⁴ zijn product van een CE-merk voorzien en in de handel brengen. De beoordeling leidt tot een EG-verklaring van overeenstemming, waarmee de productiewijze, de risicoanalyse en het surveillancesysteem worden vastgelegd. De medische hulpmiddelen die de grootste risico's met zich zouden kunnen meebrengen, zoals pace-

190 Engels: notified body.

191 Zie website van de Europese Commissie: <http://europa.eu.int/comm/enterprise/nando-is/>. In Nederland zijn twee aangemelde instanties actief: TNO Certification BV en KEMA Quality BV.

192 In Nederland is de Minister van VWS de bevoegde autoriteit voor medische hulpmiddelen. De minister heeft de Inspectie voor de gezondheidszorg gemandateerd om toezicht te houden en veel van de uitvoeringstaken te verrichten.

193 Zie Richtlijn 93/42/EEG, artikel 9, en Bijlage IX van deze richtlijn.

194 In Nederland bij de Inspectie voor de gezondheidszorg (Regeling van de Minister van VWS van 22 juni 1995, *Stcrt.* 1995, 123).

makers, worden ingedeeld in risicoklasse III. De tussenliggende risico's worden ingedeeld in de risicoklasse IIa of IIb. Voor alle medische hulpmiddelen uit de risicoklassen IIa, IIb en III geldt dat een beoordeling dient te worden verricht door een aangemelde instantie. Het dossier dat door de fabrikant dient te worden ingediend, kan op verschillende wijzen worden samengesteld. De bijlagen bij Richtlijn 93/42/EEG geven verschillende combinaties van verklaringen die gezamenlijk conformiteit met de essentiële eisen kunnen aantonen.¹⁹⁵

9.1.3 *Evaluatie en herziening medische hulpmiddelenwetgeving*

Inmiddels is er al geruime tijd ervaring opgedaan met het EU-systeem voor de regulering van medische hulpmiddelen. De meningen over de effectiviteit van het systeem en over de vraag of de bescherming van de volksgezondheid door de 'nieuwe aanpak' afdoende is gewaarborgd, verschillen. De Europese Commissie en de gebruikers van de medische hulpmiddelenwetgeving zijn over het algemeen enthousiast over het systeem. Het blijkt dat de sector van de medische hulpmiddelen zeer sterk groeit en zeer innovatief is. De snelle toelating tot de markt van nieuwe medische hulpmiddelen en de regulering door marktpartijen leidt tot concurrentie op 'kwaliteit' op de korte termijn. In tegenstelling tot de sector van de geneesmiddelen, waarbij octrooien en marktexclusiviteit – het voeren van 'blockbuster'-producten – de markt karakteriseren, is er bij de medische hulpmiddelen veel meer sprake van het bieden van het technologische product. Ook wordt er in de medische hulpmiddelensector veel minder dan bij de geneesmiddelen geïnvesteerd in marketing (reclame) voor de producten, en kan dienvolgens de opbrengst voor een groter deel in innovatie gestoken worden. Bij de gebruikers van de geneesmiddelenwetgeving bestaat scepsis bij het functioneren van het nieuwe systeem. Dit blijkt bijvoorbeeld uit meningsverschillen over de classificatie van een product als medisch hulpmiddel, waarbij uit 'veiligheids-overwegingen' wordt gekozen voor beoordeling als geneesmiddel. Praktijkvoorbeelden liggen in de sfeer van botcementen waaraan een geneesmiddelcomponent wordt toegevoegd (bijvoorbeeld een antibioticum). In een aantal gevallen werd door de EMEA geweigerd een advies over de geneesmiddelcomponent te geven, omdat men het gehele product als geneesmiddel beschouwde en niet als een 'medicated device'.

In Richtlijn 93/42/EEG was een evaluatiebepaling opgenomen. De Europese Commissie publiceerde in 2003 zijn conclusies over de werking van de wetgeving.¹⁹⁶ Op grond hiervan vindt thans een herziening van de wetgeving plaats. Op 10 november 2005 is een voorstel voor een wijzigingsrichtlijn aan de Raad en

195 Zoals Volledig kwaliteitsborgingssysteem, EG-typeonderzoek, EG-keuring, Productiekwaliteitsborging, Productkwaliteitsborging.

196 COM (2003) 386 (geraadpleegd via: http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices).

het Europese Parlement aangeboden.¹⁹⁷ Aan het systeem wordt in het wijzigingsvoorstel niet getornd. Aanpassingen richten zich op de uitvoering van de conformiteitsbeoordeling, de beschikbaarheid van voldoende klinische gegevens over medische hulpmiddelen, het markttoezicht en het toezicht op de aangemelde instantie en de transparantie van de goedkeuringsprocedure. De aanpassingen liggen met name op het gebied van de uitvoering van de wetgeving.

9.1.4 *Nieuwe producten en de medische hulpmiddelen*

Sinds enige tijd wordt in de Europese Unie gediscussieerd over de wijze van regulering van producten voor de zogenaamde ‘new therapeutic approaches’, producten voor cel- en gentherapie en voor ‘tissue engineering’.¹⁹⁸ De Europese Commissie consulteerde lidstaten en andere belanghebbenden over de wijze van reguleren van in eerste instantie alleen de ‘tissue engineered products’ (TEP’s).¹⁹⁹ De ontwerpverordening die in deze consultatie voorlag, bevatte een systeem waarbij de TEP’s werden gezien als een specifieke categorie producten, tussen geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. De Europese Commissie stelde voor de TEP’s te reguleren als geneesmiddelen, onder gebruikmaking van een ‘lex specialis’-principe,²⁰⁰ waarmee een driedeling werd gemaakt in de categorie medische producten; geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en TEP’s. In het uiteindelijk door de Europese Commissie vastgestelde ontwerp is een andere aanpak gekozen. Het figuur uit de toelichting van de ontwerpverordening geeft de verschillende productgroepen als in elkaar overlopend weer (zie figuur 1).

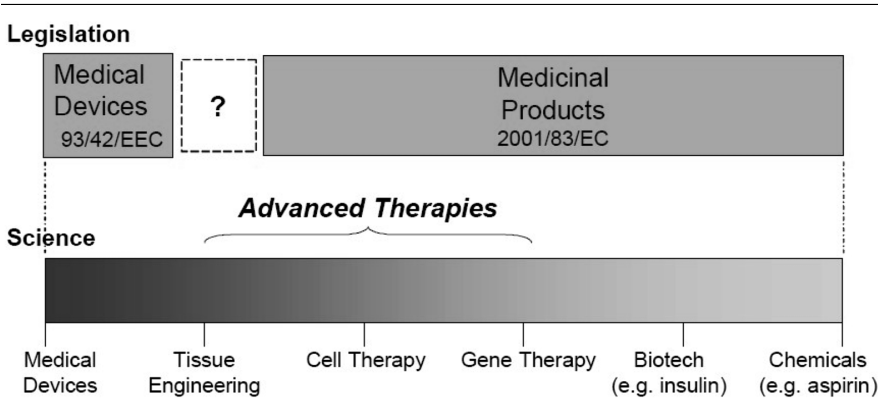
197 Het document heeft nog geen verwijzingsnummer (geraadpleegd via: http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/revision_mdd_en.htm).

198 Het begrip ‘tissue engineering’ is niet goed te vertalen. In vertaalde teksten wordt de term ‘weefselmanupatie’ gebruikt, maar ik vind de Engelse term duidelijker.

199 Geraadpleegd via: <http://pharmacos.eudra.org/F2/advtherapies/index.htm>.

200 Het consultatiedocument stelde dit beginsel als volgt voor:

The lex specialis principle should apply: if a product falls under the definition proposed below, it shall be subject to this Regulation, including in case of doubts that it may also fall within the scope of other Community legislation (e.g. Directive 2001/83/EC on medicinal products for human use or Directive 93/42/EEC on medical devices).



Figuur 1. Het spectrum van de medische producten (bron: Europese Commissie)

De ontwerpverordening zal niet alleen op gemanipuleerde weefsels van toepassing zijn, maar ook op producten voor cel- en gentherapie. Voor deze drie productgroepen zal een systeem in het leven worden geroepen dat aansluit bij de beoordelingsprocedures voor geneesmiddelen (gecentraliseerde procedure).²⁰¹ Kennelijk werd een systeem dat op de 'nieuwe aanpak'-beginselen berust, niet betrouwbaar genoeg geacht.

9.1.5 Vergelijking van de toelating van geneesmiddelen met de toelating van medische hulpmiddelen

Het Europese systeem voor de toelating van medische hulpmiddelen is relatief jong: de algemene richtlijn is pas veertien jaar geleden vastgesteld, terwijl de geneesmiddelenwetgeving al 41 jaar in werking is. Een groot verschil tussen de beide wetgevingssystemen ligt in de omvang van het assortiment gereguleerde goederen. Het aantal soorten geneesmiddelen is beperkt,²⁰² zeker in vergelijking tot het aantal soorten medische hulpmiddelen. Een tweede, belangrijk, verschil ligt in de effecten van het toelatingssysteem op innovatie en snelle beschikbaarheid. De wetgeving ten aanzien van medische hulpmiddelen heeft een stimulerend effect op innovatie gehad, hetgeen van de geneesmiddelenwetgeving niet gezegd kan worden.²⁰³ De geneesmiddelenwetgeving wordt zelfs wel beschouwd

201 COM (2005) 567 definitief (geraadpleegd via: <http://pharmacos.eudra.org/F2/advtherapies/index.htm>).

202 Geneesmiddelen zouden kunnen worden ingedeeld in kleine moleculen, klassieke chemische geneesmiddelen, en grote moleculen, biologicals. Andere indelingen zijn kunstmatig. Voor medische hulpmiddelen wordt geschat dat er 8000 categorieën zijn te onderscheiden.

203 Steg 2000.

als een barrière voor innovatie²⁰⁴ en gelet op de enorme kosten die moeten worden gemaakt om een nieuw geneesmiddel in de handel te kunnen brengen is deze stelling verdedigbaar.

9.2 Toelating van geneesmiddelen in de Verenigde Staten van Amerika

9.2.1 Het Amerikaanse systeem voor toelating van geneesmiddelen

In de VS bestaat al veel langer een systeem voor de regulering van geneesmiddelen. In het jaar 1938 trad de eerste 'Food, Drug and Cosmetic Act'²⁰⁵ in werking.²⁰⁶ Deze wet stelde de FDA²⁰⁷ in, als eerste bevoegde autoriteit voor geneesmiddelen in de wereld. Ook werd overheidscontrole op de kwaliteit en de etikettering van geneesmiddelen in het leven geroepen. De hefboom, die de totstandkoming van deze wetgeving versnelde, was een ernstig geval van vergiftiging door een hulpstof voor een geneesmiddel: in plaats van glycerine was diethyleenglycol, een vloeistof die als antivries wordt toegepast, verwerkt. Helaas heeft deze verwisseling zich sindsdien nog vele malen voorgedaan. In 1995 was een Nederlandse firma betrokken bij de levering van glycerine aan een geneesmiddelenfabrikant in Haïti. Door de verwisseling van glycerine en diethyleenglycol kwamen daarbij ten minste tachtig kinderen om het leven.

Naar aanleiding van de Softenon-affaire in Europa,²⁰⁸ werden ook in de VS maatregelen getroffen. Er werd een stringenter beoordelingssysteem ingesteld. De eisen die gesteld worden, voordat een geneesmiddel op de Amerikaanse markt wordt toegelaten, zijn volledig vergelijkbaar met die door de EU bevoegde autoriteiten worden gesteld. Dit is ook een logisch gevolg van het mondiale harmonisatieproces, ICH.²⁰⁹ Om te voorkomen dat proeven op mens of dier op verschillende wijze zouden moeten worden uitgevoerd ten behoeve van de belangrijkste bevoegde autoriteiten (EU, VS en Japan), zijn gedetailleerde richtsnoeren tot stand gebracht over de inhoud van registratiedossiers.

204 Zie bijvoorbeeld Kaplan 2004, paragraaf 8.3 'Barriers to innovation in pharmaceutical research and development', waarin aandacht wordt geschonken aan 'regulatory barriers'. En Rawlins 2004.

205 Federal Food, Drug and Cosmetic Act, Pub. L. no. 717, 52 stat. 1040 (1938).

206 Informatie over de geschiedenis van de FDA is te vinden op de website van de FDA: www.fda.gov.

207 (U.S.) Food and Drug Administration. In de praktijk zijn twee verschillende bureaus actief op het gebied van de producten die onder de Europese definitie van geneesmiddel vallen: De 'drugs' worden beoordeeld door CDER (Center for Drug Evaluation and Research), 'biologics' door CBER (Center for Biologics Evaluation and Research).

208 De toelating van thalidomide in de VS was nog onder discussie, toen de tragische gevolgen van het geneesmiddel in Europa duidelijk werden.

209 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

9.2.2 *Vergelijking van de toelating van geneesmiddelen in de VS en de EU*

Het belangrijkste verschil tussen het Europese en het Amerikaanse systeem van toelating van geneesmiddelen betreft de betrokkenheid van de bevoegde autoriteit voor de verlening van handelsvergunningen bij de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel. Voordat het klinisch onderzoek met een geneesmiddel kan worden gestart, dient hiervoor in de VS al toestemming te zijn gegeven door de FDA. Voordat het onderzoek wordt gestart, dient een aanvraag te worden ingediend voor een IND.²¹⁰ Na bestudering van de gegevens in het IND-dossier met betrekking tot de gegevens uit de dierproeven en de voorstellen voor het klinisch onderzoek kan een vergunning voor het IND worden verkregen en kunnen de klinische proeven worden uitgevoerd. Tijdens de klinische ontwikkeling wordt de FDA op de hoogte gehouden van de resultaten en de geconstateerde vermoedelijke bijwerkingen. De volgende stap, na afloop van het klinisch onderzoek, is de NDA.²¹¹

Voor generieke geneesmiddelen, geneesmiddelen die een gelijke samenstelling hebben aan geneesmiddelen die uit octrooi zijn gelopen, kan een ANDA²¹² worden ingediend. Deze generieke aanvraag is vergelijkbaar met de aanvraag voor een generieke handelsvergunning in de EU. Een verschil tussen het Amerikaanse en Europese systeem betreft de manier waarop met intellectuele eigendomsrechten wordt omgegaan. De FDA kan geen handelsvergunning verlenen voor een generiek geneesmiddel, als de octrooihouder zich verzet tegen de generieke aanvraag door te claimen dat handel in het generieke geneesmiddel een inbreuk zou zijn op zijn octrooi. In de EU bestaat geen betrokkenheid van de bevoegde autoriteit bij het octrooirecht.

Zowel het Amerikaanse als het Europese model hebben voor- en nadelen. Een vroege betrokkenheid bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kan problemen later in de procedure voorkomen. Dit lijkt in het voordeel van het Amerikaanse systeem te zijn. Anderzijds zou de vroege betrokkenheid ook een minder kritische benadering van het uiteindelijk ingediende dossier kunnen veroorzaken. Het idee van 'samen opwerken' is in de EU minder sterk ontwikkeld. Ten aanzien van de handhaving van intellectuele eigendomsrechten, zoals octrooien, is het Europese systeem veruit te verkiezen boven aan Amerikaanse. Disputen over octrooien met de bevoegde autoriteiten kunnen niet anders dan ten koste van de beoordeling van werkzaamheid en veiligheid gaan.

210 Investigational New Drug. Formeel gaat het om vergunning om een geneesmiddel waarvoor nog geen vergunning is verleend, in het interstatelijk verkeer te brengen. Het uitvoeren van een klinische proef wordt beschouwd als het in het verkeer brengen van een experimenteel geneesmiddel.

211 New Drug Application.

212 Abbreviated New Drug Application.

9.2.3 *De organisatie van de bevoegde autoriteiten in de VS en Europa*

De FDA is een federale organisatie die als bevoegde autoriteit functioneert voor de gehele VS. In de EU werken de bevoegde autoriteiten in een netwerksysteem. De FDA is een zeer grote, ambtelijke organisatie. De Europese centrale bevoegde autoriteit EMeA is hierbij vergeleken zeer klein. Het grote verschil tussen de VS en de EU ligt in het feit dat het wetenschappelijk beoordelingswerk decentraal wordt verricht. Deze organisatie is historisch ontstaan, omdat de ontwikkeling van de wetgeving een voortgaande tendens tot harmonisatie te zien gaf, maar in eerste instantie uitging van nationale bevoegde autoriteiten. Ook nu heeft het netwerksysteem voor Europa nog grote voordelen. Dit heeft te maken met de grote cultuurverschillen tussen de verschillende lidstaten en het grote aantal talen waarmee moet worden gewerkt. Het heeft ook te maken met de acceptatie van beslissingen die op Europees niveau worden genomen. In de strategische visie van de EMeA, Road Map to 2010,²¹³ wordt duidelijk gemaakt dat het netwerksysteem ook het gewenste systeem voor de toekomst is.

213 EMeA 2005.

Met name wegens de wetenschappelijke en technische vooruitgang moeten de definities en de werkingssfeer van Richtlijn 2001/83/EG worden verduidelijkt, teneinde te waarborgen dat de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik van een hoog niveau zijn.

Considerans Richtlijn 2004/27/EG

10 Reikwijdte van de geneesmiddelenwetgeving

10.1 Inleiding

In zijn preadvies stelde Dukes 25 jaar geleden al aan de orde dat een goed wetgevingsstelsel voor de toelating van geneesmiddelen geen bescherming biedt voor producten die (net) geen geneesmiddelen zijn. In zijn paragraaf met de titel 'Randgebieden van de Wet' merkt hij op: "het feit is dat vele van de risico's waartegen de gemeenschap zich wilde beschermen door een geneesmiddelenwetgeving te scheppen zich ook bij verwante soorten industriële producten voordoen".²¹⁴

Thans is deze uitspraak nog even waar als toen.

De eerste Europese productwetgeving die tot stand werd gebracht was de geneesmiddelenwetgeving, Richtlijn 65/65/EEG. Na 1965 werden regelgevingssystemen ten aanzien van vele andere categorieën producten toegevoegd aan het 'Acquis Communautaire'. Ten aanzien van de geneesmiddelenwetgeving liep Nederland vooruit op Europa (de WOG was al in werking getreden voordat Richtlijn 65/65/EEG werd vastgesteld). Voor andere productgroepen kwam de Europese wetgeving meestal eerst. Te denken valt aan Europese wetgeving ten aanzien van medische hulpmiddelen, biociden, voedingssupplementen en nutri-ceutica.²¹⁵ De juridische scheiding die is aangebracht tussen de verschillende categorieën producten heeft niet kunnen voorkomen dat er een grijs gebied bestaat tussen de verschillende productgroepen, en dat er regelmatig discussies en juridische procedures plaatsvinden over de kwalificatie van 'borderline'-producten.²¹⁶ Het juridische stelsel om de verschillende productgroepen te onderscheiden kent als belangrijkste onderdeel de (jurisprudentie over de) definitie van geneesmiddel.

214 Preadvies Dukes 1981, p. 42-43.

215 Of 'functional foods': voedingsmiddelen die een farmaceutisch effect nastreven.

216 Het begrip 'borderline' wordt veelvuldig gebruikt in deze discussies. Omdat een lijn in de wiskunde een oppervlakte van 0 heeft, is de term eigenlijk onjuist. Er is sprake van een grensgebied.

10.2 Definitie van geneesmiddel

De definitie van geneesmiddel bepaalt in hoge mate of de geneesmiddelenwetgeving van toepassing is op een product of niet. De definitie van geneesmiddel wordt gegeven in Richtlijn 2001/83/EG, artikel 1, tweede lid:²¹⁷

Geneesmiddel:

- a. *elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens;*
- b. *elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabool effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen.*

De definitie van geneesmiddel in de Nederlandse wetgeving lijkt zeer sterk op de definitie die in de richtlijn wordt gegeven.²¹⁸ Vanwege de hierna weer te geven jurisprudentie van het HvJ EG, is de nationale definitie van geneesmiddel juridisch niet zeer relevant, omdat de interpretatie van het hof eenieder rechtstreeks bindt.²¹⁹ De Minister van VWS heeft ervoor gekozen om de Europese definitie

217 De definitie van geneesmiddel is laatstelijk aangepast bij gelegenheid van Review 2001. Met deze wijziging werd beoogd om duidelijker vast te stellen dat ook nieuwe therapeutische productgroepen, zoals producten voor cel- en gentherapie, als geneesmiddel dienen te worden beschouwd. De oude tekst luidde:

elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens.

Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die aan de mens toegediend kan worden teneinde een medische diagnose te stellen of om fysiologische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, wordt eveneens als geneesmiddel beschouwd.

218 Het is vaste jurisprudentie dat het begrip geneesmiddel in de WOG in dezelfde zin moet worden verstaan als het begrip geneesmiddel in de Richtlijn; zie bijvoorbeeld HR 25 juni 1985, NJ 1986, 142, r.o. 5.6 (van Bennekom) en HR 31 maart 1989, NJ 1992, 673, r.o. 3.5 (Upjohn).

219 In het ontwerp-Genesmiddelenwet luidt de definitiebepaling (artikel 1, eerste lid, onder b):

geneesmiddel: een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor:

1°. het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens,

2°. het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of

3°. het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van organische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabool effect te bewerkstelligen;

van geneesmiddel niet letterlijk over te nemen in de ontwerp-Geneesmiddelenwet. In plaats van de verdeling in twee onderdelen (aandieningscriterium en toedieningscriterium)²²⁰ wordt een verdeling in drie onderdelen toegepast: genezen of voorkomen, diagnosticeren en wijzigingen van functies van een orgaan. Van zowel de Europese, als in navolging de Nederlandse, kan geconstateerd worden dat ze nogal wijds gekozen zijn. In principe kan elk mogelijk product onder de definitie worden gebracht. Enige voorbeelden: lucht is een geneesmiddel, want het voorkomt dood door verstikking. Water is een geneesmiddel want het geneest uitdroging. De voornaamste reden voor het gebruik van een extensieve definitie is de behoefte van veel lidstaten om zo veel mogelijk producten onder het geneesmiddelenrecht te brengen. Hierbij is het oog van de desbetreffende wetgevers vooral gericht op de bestrijding van kwakzalverij. Men is geenszins van plan om veel aan dergelijke producten te reguleren. Vaak gaat het domweg om het verbieden van bepaalde producten. In feite wordt misbruik gemaakt van de definitiebepalingen in de geneesmiddelenwetgeving om ongewenste handelspraktijken te bestrijden.

Een eerste belangrijke uitspraak van het HvJ EG rond de definitie van geneesmiddel is het Van Bennekom-arrest.²²¹ Van Bennekom werd strafrechtelijk vervolgd wegens overtreding van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening. Aan het hof werd de vraag voorgelegd of de vitaminepreparaten als geneesmiddel of niet als geneesmiddel aangemerkt dienen te worden. Het hof merkt op dat de definitie twee elementen heeft die naast elkaar gehanteerd kunnen worden: het aandieningscriterium en het toedieningscriterium. Het gaat bij het in de eerste alinea van de bepaling gehanteerde aandieningscriterium niet enkel om geneesmiddelen met daadwerkelijke therapeutische werking, maar ook om producten die niet voldoende werkzaam zijn of die niet de werking hebben welke op grond van de aandiening mag worden verwacht, teneinde de consument niet enkel te beschermen tegen geneesmiddelen die als zodanig schadelijk of giftig zijn, maar ook tegen verschillende producten die in de plaats van adequate middelen worden gebruikt. Het begrip 'aandiening' van een product moet bijgevolg ruim worden uitgelegd. In deze uitspraak maakte het hof ook duidelijk welke mogelijkheden er zijn om de handel in borderlineproducten te verbieden binnen de marges van het Europese recht:

Indien bepaalde vitamine- of multivitaminereparaten

- a. *kunnen worden aangemerkt als geneesmiddelen in de zin van richtlijn nr. 65/65, doch niet vallen onder de geneesmiddelenwetgeving van een of meer lid-staten, of*

220 Respectievelijk onderdeel a. en b. van de definitie in de Richtlijn.

221 HvJ EG 30 november 1983, zaak 227/82, Jurisp. 1983, p. 3883.

- b. *niet vallen onder de communautaire definitie van geneesmiddel, kan de wetgeving van een lid-staat de verkoop of het ter aflevering in voorraad hebben van zodanige, uit een andere lid-staat ingevoerde preparaten tegengaan, met name wanneer zij in een farmaceutische vorm worden aangeboden of sterk geconcentreerd zijn. Een dergelijke regeling is echter slechts gerechtvaardigd, indien de toestemming om de betrokken producten in de handel te brengen, wordt verleend wanneer dat verenigbaar is met de eisen van de gezondheidsbescherming.*

Een belangrijke volgende uitspraak over de reikwijdte van de geneesmiddelenwetgeving was het Upjohn-arrest,²²² dat ging over de classificatie van Minoxidil dat in de handel werd gebracht als haargroeimiddel. In dit arrest werd vastgelegd dat er een hiërarchie kan zijn van wetgevingen en dat de farmaceutische wetgeving boven de cosmeticawetgeving zal moeten gaan, omdat de eerste strikter is dan de laatste. Deze uitleg beoogt het hoogst mogelijke beschermingsniveau voor de volksgezondheid te bieden.²²³ Een tweede belangrijk element van deze uitspraak betreft de competentie: het hof bepaalt expliciet dat het classificeren van een product als geneesmiddel of niet uiteindelijk aan de nationale rechter is.²²⁴

222 HvJ EG 16 april 1991, zaak C-112/89, Jurisp. 1991, p. I-1703.

223 RO 19-22 luiden:

19. *Onder de werkingssfeer van deze definitie vallen evenwel eveneens producten die organische functies veranderen zonder dat er sprake is van ziekte, zoals bij voorbeeld anticonceptionele substanties.*
20. *Bovendien kunnen op grond van de in de bepaling gebezigde uitdrukking 'om te' niet enkel de producten met een reële inwerking op de organische functies onder de definitie van geneesmiddel worden gebracht, maar ook de producten die niet de aangekondigde werking hebben, zodat de overheid zich ter bescherming van de consument ertegen kan verzetten dat dergelijke producten in de handel worden gebracht.*
21. *Uit de door de gemeenschapswetgeving nagestreefde doelstelling, de gezondheid te beschermen, vloeit voort dat de uitdrukking 'herstellen, verbeteren of wijzigen van organische functies' ruim genoeg moet worden opgevat dat zij alle substanties kan omvatten die kunnen inwerken op het eigenlijke functioneren van het organisme.*
22. *Op grond van dit criterium kunnen evenwel niet die substanties worden geacht daaronder te vallen, die, zoals bepaalde cosmetica, wel inwerken op het menselijk lichaam, doch niet echt de stofwisseling beïnvloeden en dus eigenlijk niet de omstandigheden wijzigen waarin het functioneert.*

224 RO 23 luidt:

23. *De nationale rechter dient 'van geval tot geval' te beoordelen of zulks het geval is, gelet op de farmacologische eigenschappen die het betrokken produkt volgens de huidige wetenschappelijke inzichten bezit, de wijze waarop het wordt gebruikt, de omvang van zijn verspreiding en de kennis die de consument bezit.*

Samenvattend: het HvJ EG legt de bevoegdheid om een product al dan niet als geneesmiddel te classificeren bij de lidstaat, met name bij de nationale rechter. De redenen om een product als geneesmiddel te classificeren zijn in twee groepen gesplitst:

- het aandieningscriterium: als het wordt gepresenteerd als een geneesmiddel of als hebbende profylactische, genezende of diagnostische eigenschappen. Hierbij doet het er niet toe of het product werkt of zou kunnen werken;
- het toedieningscriterium: als het bruikbaar is als geneesmiddel (bijvoorbeeld: farmacologische activiteit heeft).

Het is voldoende dat een product aan één van de twee criteria voldoet. Het is niet van belang of een product dat aan de definitie van geneesmiddel voldoet ook aan de definitie van een andere productgroep, zoals cosmetica, voldoet. In de Nederlandse rechtspraak wordt de jurisprudentie van het hof nauwkeurig gevolgd.²²⁵

10.3 Hiërarchiebepaling

Omdat de Europese wetgever het probleem van de overlappende wetgevings-systemen onderkende, werd bij gelegenheid van Review 2001 een zogenaamde hiërarchiebepaling opgenomen in Richtlijn 2001/83/EG, artikel 2, tweede lid. Deze bepaling luidt:

In geval van twijfel, wanneer een product, gezien zijn kenmerken, aan de definitie van een geneesmiddel en aan de definitie van een product dat onder de toepassing van andere communautaire wetgeving valt, beantwoordt, zijn de bepalingen van deze richtlijn van toepassing.

De formulering die voor deze hiërarchiebepaling is gekozen, is naar mijn mening niet in overeenstemming met de in Nederland gehanteerde standaard van wetgevingstechniek. Immers, in deze bepaling wordt het bestaan van twijfel als voorwaarde gesteld voor de toepasselijkheid van de bepaling. Een Nederlandse wetgevingsjurist zou de twijfel over de classificatie van een product, door het schrijven van een betere definitie of reikwijdtebepaling, wegnemen. Bovendien is de bepaling, strikt gezien, onnodig, omdat in alle Europese wetgevingssystemen voor mogelijke borderlineproducten een reikwijdtebepaling is opgenomen die de desbetreffende richtlijn buiten toepassing stelt voor producten die voldoen aan de

225 Zie bijvoorbeeld: Hof 's-Hertogenbosch 17 maart 2005, nr. 20-000257-04, JGR 2005/21 (m.nt. Heijmenberg). In zijn noot verwijst Heijmenberg naar een veelheid van andere uitspraken over de definitie van geneesmiddel.

definitie van geneesmiddel.²²⁶ In de ontwerp-Geneesmiddelenwet is de hiërarchiebepaling als volgt geïmplementeerd:²²⁷

Artikel 1, zesde lid:

6. *Indien een product, voor zover het zijn kenmerken betreft, zowel voldoet aan de definitie van geneesmiddel als aan de definitie van een product in een andere wettelijke regeling, is deze wet onverminderd van toepassing ten aanzien van dat product.*

10.4 *Borderlineproducten*

10.4.1 *Waren, nutriceutica, cosmetica*

Zoals bleek uit genoemde voorbeelden van producten waarbij de status geneesmiddel of niet discutabel is, bestaan er op veel verschillende terreinen borderlineproducten. De afgrenzing tussen geneesmiddelen en waren (levensmiddelen) kwam al aan de orde in het Van Bennekom-arrest. Een tweede interessante zaak betrof een kruidenthee: het Ter Voort-arrest.²²⁸ Deze uitspraak betreft een kruidenthee die zonder enige aanduiding voor geneeskrachtig effect in de handel werd gebracht. Het was voor de gebruikers wel mogelijk om separaat een brochure te ontvangen, die een handleiding voor het gebruik gaf en waarin medische claims vervat waren. Het hof stelt in deze uitspraak vast dat een product dat een levensmiddel is, toch aan de definitie van geneesmiddel kan voldoen.²²⁹

Overigens is inmiddels Europese wetgeving tot stand gekomen rond vitaminen en mineralen, Richtlijn 2002/46/EG,²³⁰ de voedingssupplementenrichtlijn. Deze richtlijn geeft geen verduidelijking van de afgrenzing tussen geneesmiddelen en levensmiddelen, omdat de richtlijn zichzelf buiten toepassing verklaart indien een product een geneesmiddel is (artikel 1, tweede lid).

226 Zie bijvoorbeeld artikel 1, vijfde lid, onder c, van Richtlijn 93/42/EEG: *Deze richtlijn is niet van toepassing (...) op geneesmiddelen waarop Richtlijn 65/65/EEG van toepassing is.*

227 *Kamerstukken II 2004/05, 29 359, nr. 8, p. 5.*

228 *HvJ EG 28 oktober 1991, zaak C-219/91, Jurisp. 1992, p. 5485.*

229 *RO 20:*

Het feit dat een produkt een levensmiddel is, belet evenmin het als 'geneesmiddel' in de zin van artikel 1, sub 2, eerste alinea, van Richtlijn nr. 65/65 aan te merken, voor zover het produkt op grond van de enkele aanduiding of aanbeveling van zijn therapeutische of profylactische eigenschappen wordt beschouwd als een produkt met de kenmerkende eigenschappen van een therapeutische substantie, dat wil zeggen een geneesmiddel.

230 *PbEG 2002 L 183/51.*

Ook de Richtlijn traditionele kruidengeneesmiddelen²³¹ heeft betrekking op producten uit het grensgebied tussen geneesmiddelen en levensmiddelen. Deze richtlijn is besproken in paragraaf 6.2.1.

10.4.2 *Afgrenzing geneesmiddelen – medische hulpmiddelen*

Toen de Europese wetgeving ten aanzien van medische hulpmiddelen tot stand kwam,²³² bestond de wetgeving voor geneesmiddelen al bijna dertig jaar. Ook bestond er al jurisprudentie over de reikwijdte van de farmaceutische wetgeving. In de richtlijn werden geneesmiddelen zoals gedefinieerd in de farmaceutische wetgeving expliciet uitgezonderd van de reikwijdte. Daarnaast werd vastgelegd dat de werking van medische hulpmiddelen niet primair berust op farmacologische, immunologische of metabole effecten.

Er bestaat geen autoriteit die een beslissing kan nemen over de classificatie van een product. De aangemelde instantie verleent natuurlijk uitsluitend een CE-merk als het product als medisch hulpmiddel wordt beschouwd. Evenzeer geeft de bevoegde autoriteit voor geneesmiddelen uitsluitend een handelsvergunning af voor producten die ze als geneesmiddel classificeert. Het is echter niet ondenkbeeldig dat voor één product in één lidstaat een handelsvergunning als geneesmiddel wordt verleend en in een andere lidstaat een CE-merk als medisch hulpmiddel.

Bij de eerder genoemde herziening van de Europese medische hulpmiddelenwetgeving (zie paragraaf 9.1.3) is ook het probleem van mogelijke rechtsonzekerheid naar boven gekomen, voor producten waarvan niet zeker is of het om medische hulpmiddelen gaat. Daarom is in de ontwerpwijzigingsrichtlijn²³³ een bepaling toegevoegd om nationale vraagstukken over de classificatie van medische producten op te lossen. In gevallen dat een lidstaat meent dat over de classificatie van een product onzekerheid bestaat, kan een bindende uitspraak van de Europese Commissie worden gevraagd.²³⁴ Het is mij niet helemaal duidelijk op welke

231 Richtlijn 2004/24/EG, *PbEG* 2004 L 136/85.

232 Richtlijn 93/42/EEG van de Raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen (*PbEG* 1993 L 169/1).

233 Het document heeft nog geen verwijzingsnummer (geraadpleegd via: http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/revision_mdd_en.htm).

234 Aan artikel 13, eerste lid, van Richtlijn 92/43/EEG wordt de volgende nieuwe bepaling toegevoegd:

1. *Wanneer een Lid-Staat van mening is dat:*

(...) of

d. *de toepassing van de classificatieregels van bijlage IX een beslissing vereist over de vraag of een product onder een van de definities in artikel 1, lid 2, onder a) tot en met e), valt;*

dient deze Lid-Staat bij de Commissie een met redenen omkleed verzoek in om de nodige maatregelen te treffen. Deze maatregelen worden vastgesteld volgens de procedure van artikel 7, lid 2.

wijze een dergelijk besluit dan in de nationale procedures verwerkt kan worden. Richtsnoeren ten aanzien van de classificatie van producten als geneesmiddel of als medische hulpmiddelen, worden gegeven in het Commissie-document; Medical Devices Guidance document MEDDEV 2. 1/3 rev 2.²³⁵

10.4.3 Combinatieproducten: medische hulpmiddelen waarin een geneesmiddel is verwerkt
In de medische hulpmiddelenrichtlijn is voorzien dat soms een geneesmiddel-component deel uitmaakt van een medisch hulpmiddel. Een voorbeeld is het gebruik van een antibioticum in botcement of het te implanteren kabeltje van een pacemaker. Hiervoor is een speciaal systeem ontworpen: de aangemelde instantie dient in dergelijke gevallen een advies te vragen over de veiligheid en het nut van het geneesmiddelbestanddeel aan een van de bevoegde autoriteiten voor geneesmiddelen.²³⁶

10.4.4 Biotechnologische geneesmiddelen: afgrenzing met weefsels en organen
Bij de ontwikkeling van geneesmiddelen wordt langzamerhand vaker en vaker afgestapt van de gebruikelijke chemische substanties als uitgangspunt. Veel onderzoek is thans gericht op de zogenaamde 'nieuwe therapeutische benaderingen': celtherapie, genterapie en (xeno)transplantatie. De geneesmiddelenwetgeving is geschreven voor de klassieke geneesmiddelen, dus de bestaande systemen zijn niet volledig bruikbaar voor producten die bij behandelingen volgens totaal andere therapeutische aanpak worden gebruikt. De Europese wetgever heeft zich dat gerealiseerd en daarom de regels aangepast. In Bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG²³⁷ wordt ingegaan op nieuwe typen producten. Deze bijlage geeft de dossiereisen voor een aanvraag voor een handelsvergunning in de EU. Deze bijlage geldt voor alle procedures. Deel 4 van deze bijlage handelt over de nieuwe therapeutische strategieën cel- en genterapie. In paragraaf 9.1.4 is al ingegaan op de regulering van deze nieuwe strategieën en de regulering van de TEP's.

10.5 *Classificatie van producten*

Uit de jurisprudentie volgt dat de beslissing of een product een geneesmiddel is of niet, wordt bepaald door de rechter in de lidstaten. Omdat deze beslissingen nationaal zijn, ligt in deze methodiek reeds de disharmonie verscholen; rechters in verschillende lidstaten kunnen bepalingen in hun nationale wetgeving verschillend toepassen op dezelfde producten.

235 MEDDEV-documenten zijn te vinden op de website van de Europese Commissie, DG ondernemingen: http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/meddev/index.htm.

236 Zie hiervoor de eerdergenoemde MEDDEV-documenten, met name MEDDEV 2 1/3.

237 Bijlage I is gewijzigd door middel van Commissierichtlijn 2003/63/EG, *PbEG* 2003 L 159/46.

Een groep producten waarbij verschillen in interpretatie van de wetgeving een grote rol spelen, zijn de medicinale kruidenpreparaten. Ten aanzien van kruiden vormt het Nederlandse beleid een uitzondering in de EU. Producten die in veel lidstaten als geneesmiddel worden gezien, worden in Nederland als Warenwetartikel beschouwd, zolang de verpakking en de marketing maar geen gebruikmaakt van medische claims, maar zich beperkt tot de zogenaamde 'gezondheidsclaims'. Een uitgesproken voorbeeld is sint-janskruid.²³⁸ Dit kruid wordt in de gehele EU behalve Nederland gezien als 'plantaardig geneesmiddel'. Dukes signaleerde in 1981 reeds dat "menig kruidenmiddel op een dusdanige wijze gepropageerd werd, dat het de vraag is of dit ze niet binnen de definitie van geneesmiddel brengt".²³⁹ Hij stelde: "Het Inspectiebeleid in dezen getuigt tot nog toe van grote tolerantie." Deze situatie is in 25 jaar niet gewijzigd.

Hetgeen gesteld wordt ten aanzien van kruidenpreparaten, geldt ook voor ander producten die gericht zijn op gezondheid en niet op het voorkomen van ziekten, zoals voedingssupplementen die bepaalde sporenmatalen bevatten. Ook deze producten worden in veel lidstaten als geneesmiddel beschouwd.

In de Europese noch de Nederlandse wetgeving komt een bepaling voor over hoe een classificatiebeslissing zou moeten worden genomen. Er is daarom geen aangewezen autoriteit die de bevoegdheid heeft om voor een willekeurig product de indeling in een bepaalde categorie vast te stellen. Het initiatief bij het classificeren van een product ligt bij de fabrikant of importeur. Als er een nieuw product in de handel zal worden gebracht, neemt de fabrikant de beslissing of dit product als geneesmiddel, als Warenwetproduct, of in een andere categorie zal worden gepositioneerd. De keuze geneesmiddel leidt tot het indienen van een aanvraag van een handelsvergunning. De bevoegde autoriteit voor handelsvergunningen voor geneesmiddelen, in Nederland het CBG, valideert de aanvraag indien men het product inderdaad een geneesmiddel vindt, en weigert de aanvraag in behandeling te nemen indien men meent dat het geen geneesmiddel betreft. Indien de fabrikant meent dat een product een medisch hulpmiddel is, wordt een dossier overhandigd aan een aangemelde instantie. De aangemelde instantie vraagt zich vervolgens af of het product inderdaad een medisch hulpmiddel is en toetst de conformiteit van het product en het dossier aan de eisen. De beslissingen van de bevoegde autoriteit, respectievelijk de aangemelde instantie zijn geen definitieve beslissing over de classificatie van het product. Dit is immers geen bevoegdheid voor deze organen. Over de bevoegdheid van een bevoegde autoriteit voor geneesmiddelen, zoals het CBG, om een classificatiebeslissing te nemen, bestaat voor zover ik weet nog geen jurisprudentie. Wel is er een uitspraak over een product op de grens tussen cosmetica en medische hulpmiddelen.²⁴⁰ Deze uitspraak

238 Hypericum perforatum. Op deze plant gebaseerde producten worden beschouwd als middel tegen depressieve klachten.

239 Preadvies Dukes 1981, p. 34.

240 Rb. Utrecht 22 juli 2004, *JGR* 2004/40 (m.nt. Lisman).

betrof tandbleekmiddelen die een hoger dan voor cosmetica toegestaan gehalte aan waterstofperoxide bevatten. Het product was voorzien van een CE-merk, en de fabrikant stelde dat het product daarmee een medisch hulpmiddel was, en dus niet aan de cosmeticawetgeving hoefde te voldoen. De rechter was het hier niet mee eens. Het CE-merk is slechts een aanduiding voor het voldoen aan de essentiële eisen voor een product en geen bewijs voor de juridische classificatie van een product.

Voor de geneesmiddelen geldt dat de nationale rechter uiteindelijk het laatste woord heeft.²⁴¹ Het verkrijgen van een rechterlijk oordeel over de classificatie van een medisch product is echter geen eenvoudige zaak. In principe dient hiervoor een strafrechtelijke procedure te worden gestart tegen degene die een product onterecht niet als geneesmiddel in de handel brengt. In dergelijke gevallen wordt immers een geneesmiddel in de handel gebracht zonder handelsvergunning. Het toezicht op onterecht niet als geneesmiddel in de handel gebrachte producten wordt hierdoor bemoeilijkt. De IGZ kan geen administratieve maatregelen nemen, doch slechts proberen om het Openbaar Ministerie te bewegen tot vervolging over te gaan.

Interessant is het systeem dat gekozen is in het Verenigd Koninkrijk. De nationale bevoegde autoriteit voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, de MHRA,²⁴² neemt actief classificatiebeslissingen.²⁴³ In het VK is door de rechter vastgesteld dat de jurisprudentie van het HvJ EG zich niet verzet tegen een indelingsbeslissing door de bevoegde autoriteit, zolang er een beroep bij de rechter tegen een dergelijke beslissing mogelijk blijft door de rechter.²⁴⁴ Ik zou graag een lans willen breken voor het overnemen van dit Britse idee. Voor zowel het veld als de verschillende overheidsdiensten die zich met borderlineproducten bezighouden, zou een veel grotere duidelijkheid kunnen ontstaan over hoe een product moet worden geclassificeerd.

In een speciale workshop over 'Borderline Products with Pharmaceuticals', die op 28 oktober 2004 werd georganiseerd door de Europese Commissie,²⁴⁵ werd door de lidstaten aangedrongen op het opzetten van een "Commission-driven co-operation mechanism' to overcome the sectorial approaches often prevailing at Member States and Community level". De Europese Commissie stelde vast dat hiervoor wijziging van wetgeving noodzakelijk zou zijn en noemde het een onderwerp voor de lange termijn.

241 Zie ook: Rb. Utrecht 17 juli 1997, *JGR* 200/03 (m.nt. Heijmenberg) en Vrzg. Rb. Breda 18 april 2003, *JGR* 2003/33 (m.nt. Schutjens), r.o. 2.7, over de bevoegdheid van IGZ.

242 Medicines and Health products Regulatory Agency.

243 Zie MHRA z.j.

244 "The approach of the European Court is equally consistent with the initial decision being made by the licensing authority and that decision being reviewed by whatever are the appropriate courts within a particular member state."

245 Verslag te vinden op de website van de Europese Commissie: http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2005/01_05/FinalCommunication_on_borderline_25-01-05.pdf.

De aandacht die gegeven wordt aan een zorgvuldige officiële bijsluitertekst staat in geen verhouding tot de impact van dit document op de dagelijkse praktijk.

Stelling bij het proefschrift van A.C. van Grootheest, Groningen, 17 november 2003

11 Het effect van de handelsvergunning

11.1 Inleiding

In het EU-systeem wordt een geneesmiddel tot de markt toegelaten via de verlening van een handelsvergunning, na beoordeling van een dossier dat door de aanvrager wordt ingediend. Dit systeem van handelsvergunningen beoogt geneesmiddelen die niet veilig zijn, die niet werkzaam zijn of waarvan de balans van werkzaamheid en veiligheid niet positief is van de markt te houden. Hierdoor worden risico's voor de patiënt van 'slechte' geneesmiddelen geminimaliseerd. De handelsvergunning heeft ook belangrijke effecten voor geneesmiddelen die inderdaad worden toegelaten tot de markt. Het gaat dan in de eerste plaats om de voorwaarden die aan de handelsvergunning verbonden zijn en aan de door de bevoegde autoriteiten goedgekeurde productinformatie. In de tweede plaats is zeer belangrijk hoe de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel nadat het daadwerkelijk in de handel is gebracht, wordt bewaakt.

11.2 Productinformatie en het gebruik van geneesmiddelen

11.2.1 Productinformatie

Bij de verlening van een handelsvergunning voor een geneesmiddel wordt tevens de productinformatie die bij het geneesmiddel hoort vastgesteld. Het gaat hierbij om de Samenvatting van de kenmerken van het product (SmPC),²⁴⁶ de informatie voor de beroepsbeoefenaren in de zorg, en om de etikettering en bijsluiter, de informatie voor de patiënt. Het geneesmiddel wordt goedgekeurd inclusief de gebruiksvoorschriften. De precieze termen van de productinformatie zijn van belang voor de houder van de handelsvergunning, omdat alle reclame-uitingen slechts mogen uitgaan van de goedgekeurde informatie.²⁴⁷ Dit geldt zowel voor de receptgeneesmiddelen, voor de reclame gericht op beroepsbeoefenaren, als voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen. Voor de laatste groep producten geldt dat er reclame mag worden gemaakt die gericht is op het algemene publiek.²⁴⁸ Zowel

246 Veelal wordt voor dit document de Engelse term 'Summary of Product Characteristics' gebruikt. In Nederland wordt voor de SmPC ook wel de term IB1-tekst gebruikt, genoemd naar de vroegere plaats van de SmPC in het dossier.

247 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 86, tweede lid, ontwerp-Geneesmiddelenwet, artikel 69, tweede lid.

248 Richtlijn 2001/83/EG, artikel 88, tweede lid, ontwerp-Geneesmiddelenwet, artikel 70.

de SmPC als de patiëntenbijsluiter van alle geneesmiddelen waarvoor een Nederlandse handelsvergunning is afgegeven, zijn opgenomen op de website van het CBG. Op de website van de EMeA is de productinformatie in alle (twintig) gemeenschapstalen te vinden van alle geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure zijn toegelaten.

11.2.2 'Off-label'-gebruik van geneesmiddelen²⁴⁹

Het klinisch onderzoek dat aan geneesmiddelen wordt verricht, is gericht op grote groepen patiënten, die een afspiegeling zijn van de gehele populatie. In de medische praktijk gaat het om de behandeling van één individuele patiënt. Hoewel in veel gevallen de voorschrijver eruit zal komen met de toepassing van een geregistreerd geneesmiddel volgens de goedgekeurde productinformatie, komt het ook regelmatig voor dat de voorschrijver kiest voor toepassing van een geneesmiddel buiten de termen van de SmPC. Een dergelijk voorschrift wordt aangeduid als 'off-label'-gebruik van een geneesmiddel. Off-labelgebruik van geneesmiddelen komt om een aantal redenen zeer veel voor. Voor sommige patiëntengroepen zijn geneesmiddelen nooit onderzocht, bijvoorbeeld omdat ze een te kleine markt vormen om economisch aantrekkelijk te zijn. Dit is de reden dat voor kinderen eigenlijk nauwelijks voor kinderen goedgekeurde geneesmiddelen voor handen zijn.²⁵⁰ Een extra reden voor het feit dat zo weinig onderzoek bij kinderen wordt uitgevoerd is het feit dat klinisch onderzoek met kinderen specifieke ethische problemen oplevert. Op specifieke maatregelen om klinisch onderzoek bij kinderen te bevorderen, kom ik terug in paragraaf 13.3.

Ook kan een niet onderzochte indicatie een kwestie van timing zijn. Bij het ontwikkelen en registreren van een geneesmiddel kan gekozen worden voor een zo breed mogelijke toepassing of voor een minder brede handelsvergunning, die later wordt uitgebreid. Veelal zal voor de laatste optie worden gekozen, omdat het door de industrie zeer belangrijk wordt gevonden dat een nieuw geneesmiddel zo snel mogelijk op de markt verschijnt. In het achterhoofd van degenen die kiezen voor een 'incrementele' handelsvergunning kan dan meespelen dat artsen ook voor de andere indicaties hun product toch wel – off-label – zullen voorschrijven in het tijdvak dat het geneesmiddel nog niet is geregistreerd voor de nieuwe indicatie.²⁵¹

249 Zie over 'off-label'-gebruik van geneesmiddelen ook Lisman 1999 en Lisman 2004.

250 Zie hierover bijvoorbeeld 't Jong 2002.

251 Een voorbeeld van een geneesmiddel dat in eerste instantie voor een kleine patiëntengroep werd toegelaten, maar van het begin af aan veel breder gebruikt werd is rofecoxib (Vioxx). Op het uitgebreide off-label-gebruik van dit later als minder veilig geneesmiddel geclassificeerde geneesmiddel, zijn veel reacties gekomen, bijvoorbeeld Kamervragen van Kant en Arib, 20 december 2005 (*Kamervragen II* 2005/06, nr. 2050605190, vraag 4).

Zelfs indien een geneesmiddel voor een bepaalde categorie patiënten is onderzocht, kan het voor de houder van de handelsvergunning aantrekkelijk zijn om de nieuwe groep of indicatie niet in de SmPC op te nemen, bijvoorbeeld om het betalen van een tarief te vermijden of om claims ingevolge productaansprakelijkheid eenvoudig te kunnen weerleggen.

Omdat de beroepsbeoefenaren geen partij zijn bij de ontwikkeling en het klinisch onderzoek van geneesmiddelen, kan het niet in de productinformatie opgenomen zijn van een bepaalde toepassing van een geneesmiddel, hen niet worden tegengeworpen. Bovendien is de bevoegdheid om geneesmiddelen voor te schrijven voor de arts²⁵² niet geclausuleerd: iedere arts kan ieder geneesmiddel voorschrijven.²⁵³ Bij het voorschrijven van industrieel bereide geneesmiddelen hoeft de arts zich niet te beperken tot in Nederland geregistreerde geneesmiddelen of voor de geregistreerde toepassingen van een geneesmiddel. Indien de voorschrijver meent dat het off-label-gebruik van een geneesmiddel in lijn is met de standaard van het beroep en de stand van de wetenschap, mag het desbetreffende geneesmiddel worden voorgeschreven. Zo meende ook het Centraal Medisch Tuchtcollege in 1998.²⁵⁴ Deze uitspraak betreft het voorschrijven van een geneesmiddel voor een niet-geregistreerde indicatie (nifedipine als weeënremmer). Belangrijk was in deze casus het feit dat een product werd toegepast rond de bevalling, waarvan het CBG geen oordeel over de veiligheid voor het ongeboren kind had gegeven. In casu was echter voldoende wetenschappelijke, gepubliceerd en dus toetsbare, informatie voorhanden om tot het voorschrijven te kunnen besluiten. Wel meende het Centraal Medisch Tuchtcollege dat bij off-label-gebruik van geneesmiddelen een strenger voorschrift bestaat tot informeren van en het verkrijgen van een bewuste 'informed consent' van de patiënt. In gevallen waar het duidelijk is dat het off-label-gebruik van een geneesmiddel veruit de beste behandeling is, zal de arts niet alleen off-label mogen voorschrijven, maar zelfs off-label moeten voorschrijven. In Duitsland is over deze verplichting een rechterlijke uitspraak gedaan.²⁵⁵ Evenals bij recepten die in lijn zijn met de officiële productinformatie, dient de behandeling van de behandelend arts met een off-label voorschrift te voldoen aan de nor-

252 Tandartsen en verloskundigen dienen zich te beperken tot die geneesmiddelen die in hun praktijk worden gebruikt.

253 In de nieuwe Geneesmiddelenwet wordt het zogenaamd 'beperkt recept' geïntroduceerd, dat in de geneesmiddelenrichtlijn reeds een mogelijkheid was: het voorschrijven van bepaalde geneesmiddelen kan worden voorbehouden aan bepaalde artsen. Zie ontwerp-Geneesmiddelenwet, artikel 57, tweede lid, onder b.

254 Uitspraak Centraal Medisch Tuchtcollege van 10 februari 1998, *Stcr.* 1998, 67, ook gepubliceerd in *TvGR*, 1998/7 (1998/62).

255 Oberlandesgericht Köln 30 mei 1990, 27 U 169/87. Het ging om het gebruik van het geneesmiddel aciclovir, dat toegelaten was voor de behandeling van een aantal herpesinfecties, maar niet voor door herpes veroorzaakte hersenvliesontsteking. De rechter meende dat als er voor een patiënt een noodzaak tot behandeling is, en er geen geregistreerd geneesmiddel voor handen is, dat een geneesmiddel off-label gebruikt moet worden. Zie ook Schwarz 1999.

male eisen voor medisch handelen. Het 'off-label' voorschrijven van een geneesmiddel is juridisch een handeling als alle andere handelingen van een arts.

Vanuit het standpunt van de overheid gezien, is het feit dat off-label-gebruik van geneesmiddelen veel voorkomt een reden van zorg: het systeem van toelating van geneesmiddelen is niet effectief voor indicaties die niet door de bevoegde autoriteiten onderzocht zijn. De vergelijking met een polder, waar een hoge dijk van deltahoogte omheen wordt gelegd, maar waar grote stukken dijken zijn wegelaten, dringt zich op. De toepassingen van geneesmiddelen die wel bekend zijn, maar niet in de officiële productinformatie van geneesmiddelen zijn opgenomen, zijn de uiterwaarden in ons waterschap.

11.3 Welke toepassingen van welke geneesmiddelen voor welke patiëntgroep worden onderzocht en ontwikkeld?

Een van de belangrijkste oorzaken voor het noodzakelijk zijn van off-label-gebruik, is de gebrekkige aansluiting tussen enerzijds de drijfveren van de farmaceutische industrie en anderzijds de wensen van de medische praktijk. Beslissingen over ontwikkeling en onderzoek van geneesmiddelen worden genomen in het licht van de opbrengst van de investeringen voor het bedrijf (en de aandeelhouders). Voor zo ver de ontwikkeling van geneesmiddelen wordt overgelaten aan de vrije markt, is dit niet alleen begrijpelijk, maar ook volstrekt juist. De wensen van de voorschrijvers en de patiënten overlappen niet volledig die van de industrie. Waar de farmaceutische industrie uitgaat van de winstverwachtingen, zullen voorschrijvers en patiënten hun hoop vestigen op geneesmiddelen die op hun situatie in de medische praktijk zijn gericht. De belangrijkste parameter vanuit de medische praktijk is: '(unmet) medical need'. Op het vinden van een gemeenschappelijk belang van de farmaceutische industrie en de medische praktijk kom ik terug in paragraaf 13.5.

Via mechanismen die ingrijpen op de vergoeding van geneesmiddelen, wordt natuurlijk – indirect – invloed uitgeoefend op de ontwikkelingen in de bedrijfstak. Bij met name beslissingen over de vergoeding van dure geneesmiddelen, speelt ook de indicatie waarvoor het geneesmiddel wordt voorgeschreven een belangrijke rol. Immers, de advisering van het College voor zorgverzekeringen over de effectiviteit van een geneesmiddel, richt zich in het algemeen slechts op de geregistreerde indicaties. Daarnaast is er een groep geneesmiddelen waarbij voor vergoeding toestemming vooraf noodzakelijk is. Deze toestemming is gekoppeld aan de indicatie waarvoor een geneesmiddel wordt voorgeschreven.

Ook de rol van de bevoegde autoriteiten, zoals in Nederland het CBG, is zeer marginaal. Immers, de bevoegde autoriteiten hebben een passieve rol. Ze komen pas in actie als een aanvraag wordt ingediend. In het voortraject, in de periode dat het klinisch onderzoek nog moet starten of wordt uitgevoerd, kan de autoriteiten slechts om advies worden gevraagd.

Het CBG is verantwoordelijk voor de toelating en bewaking van werkzame en veilige geneesmiddelen op de markt. Het CBG doet dit door het geven van wetenschappelijk advies, het beoordelen van registratiedossiers en het bevorderen van het goed en veilig gebruik van geneesmiddelen.

Missie van het CBG

12 Communicatie over geneesmiddelen

12.1 Inleiding

Als we spreken over de overheidsrol bij de bescherming van de volksgezondheid, is essentieel hoe de overheid communiceert met 'het veld': de patiënt en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Aspecten van communicatie komen aan de orde als het gaat over vertrouwen in het optreden van de overheid (transparantie) en de uitwisseling van wetenschappelijke informatie met beroepsbeoefenaren, maar ook indien gesproken wordt over de effectiviteit bij een crisis door veiligheidsproblemen met geneesmiddelen. Bekend in de literatuur is dat een hoog percentage van ziekenhuisopnamen wordt veroorzaakt door verkeerd gebruik van geneesmiddelen: gemelde percentages lopen van 5 tot 10%. De vraag is in hoeverre deze opnamen hadden kunnen worden voorkomen door een effectieve communicatie over het gebruik van geneesmiddelen.

12.2 Transparantie en geheimhouding

12.2.1 Transparantie en verantwoording

Van oudsher zijn bevoegde autoriteiten voor geneesmiddelen zeer ontransparante organen. Beslissingen over de toelating van geneesmiddelen worden in besloten vergaderingen van deskundigen genomen. Het Nederlandse CBG was geen uitzondering op deze regel; in de WOG staat nog steeds een geheimhoudingsbepaling (artikel 29, derde lid):

De leden en de secretaris van het College zijn verplicht tot geheimhouding van hetgeen hun bij het verrichten van hun taak is bekend geworden omtrent de samenstelling of de bereiding van of de handel in farmaceutische specialités en farmaceutische preparaten. Deze verplichting geldt niet jegens de hoofdinspecteur en de inspecteurs.

Uit deze bepaling is al af te leiden wat het belangrijkste beoogde effect van de klassieke geheimhoudingsplicht is: het beschermen van bedrijfsgeheimen en andere commercieel belangrijke informatie.²⁵⁶ Door het functioneren in besloten-

256 Op het belang van de Wet openbaarheid van bestuur (WOB) kom ik later terug (paragraaf 12.2.2).

heid komt echter een belangrijkste functie van openbaarheid in het gedrang, namelijk de mogelijkheid van bevoegde autoriteiten als het CBG om rekenschap af te leggen over zijn besluiten. Aangespoord door veiligheidsproblemen met geneesmiddelen en in lijn met de tijdgeest, ontwikkelt zich een steeds grotere behoefte om bevoegde autoriteiten te controleren.

Een duidelijk voorbeeld van deze ontwikkeling is de maatschappelijke reactie op het beleid van de Engelse bevoegde autoriteit (MHRA, toen: de MCA) ten aanzien van de bijwerkingen van antidepressiva (SSRI's) en pijnstillers. Onder andere op grond hiervan is een parlementair rapport verschenen over de invloed van de industrie op de bevoegde autoriteiten.²⁵⁷ Op de bevindingen in dit rapport werd weer gereageerd in een artikel van de MHRA.²⁵⁸

Ook in Nederland leeft er discussie over de wijze van besluitvorming van het CBG.²⁵⁹

Het is natuurlijk in het grootste belang dat er publiek vertrouwen kan zijn in het functioneren van de bevoegde autoriteiten. Hierbij gaat het, mijns inziens, om:

- onafhankelijkheid;
- onpartijdigheid;
- wetenschappelijke kwaliteit.

Bij de vraag in hoeverre de bevoegde autoriteiten verantwoording afleggen aan het publiek en dus gegevens over hun beoordeling openbaar kunnen maken, speelt altijd de afweging tussen het belang van openheid en het transparant maken van complexe beoordelingsprocessen enerzijds en het belang van de farmaceutische industrie tot geheimhouding van concurrentiegevoelige gegevens anderzijds. Immers, openheid is in het algemeen belang, maar het stimuleren van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen ook. In Review 2001 is die afweging opnieuw gemaakt hetgeen de nodige wijzigingen tot gevolg heeft gehad. Dit heeft ertoe geleid dat onder de Review de bevoegde autoriteiten veel meer dan voorheen moeten verantwoorden welke beslissingen zij hebben genomen en hoe zij daartoe zijn gekomen. Daarnaast komen veel meer gegevens over de eigenschappen en het gebruik van geneesmiddelen beschikbaar voor het publiek. Bij dit alles wordt het belang van geheimhouding gediend, omdat steeds wordt vermeld dat de bevoegde autoriteiten gegevens met een commercieel vertrouwelijk karakter moeten weglaten uit hun publicaties.

De belangrijkste nieuwe bepaling over transparantie is Richtlijn 2001/83/EG, artikel 126 ter:

257 HCHC 2005.

258 Breckenridge 2005.

259 Zie bijvoorbeeld vragen van Kant, *Kamervragen II* 2003/04, 1386.

Teneinde onafhankelijkheid en transparantie te waarborgen zorgen de lidstaten ervoor dat de werknemers van de bevoegde vergunningverstrekkende instantie, rapporteurs en deskundigen die het verstrekken van vergunningen voor geneesmiddelen en het toezicht daarop tot taak hebben geen financiële of andere belangen in de farmaceutische industrie hebben waardoor hun onpartijdigheid in het gedrang kan komen. Deze personen verstrekken jaarlijks een verklaring omtrent hun financiële belangen.

Bovendien zien de lidstaten erop toe dat de bevoegde instantie haar interne reglement en dat van haar comités voor het publiek toegankelijk maakt alsook de agenda's en notulen van haar vergaderingen, samen met genomen besluiten, bijzonderheden over de stemmingen en motiveringen, inclusief minderheidsstandpunten.

Deze bepaling beoogt naar het zich laat aanzien met name om vertrouwen in de bevoegde autoriteiten te versterken. De eerste alinea van artikel 126 ter is volstrekt in lijn met het beleid dat al jarenlang wordt gevoerd. Het is ook in overeenstemming met het ontwerp-Geneesmiddelenwet.²⁶⁰ De tweede alinea leidt tot meer vragen. Tot op heden wordt veel van de informatie die in zowel de agenda's als in de notulen van vergaderingen van de bevoegde autoriteiten is vervat, als commercieel vertrouwelijk beschouwd. Uit de agenda's is bijvoorbeeld af te leiden welke geneesmiddelen besproken worden, dus voor welke geneesmiddelen een aanvraag is ingediend. Ook de verslagen zijn niet zonder meer geschikt voor publicatie, omdat veelal ook al gedurende de beoordelingsprocedure over producten wordt gesproken, ook over producten waarvoor een vergunning is aangevraagd via de gecentraliseerde procedure. De bepaling kent voorts geen uitzondering voor bedrijfsgeheimen.

In de ontwerp-Geneesmiddelenwet is een zeer verregaande interpretatie van de tweede alinea gegeven, waar wordt voorgesteld dat de vergaderingen van het CBG openbaar zouden worden.

Artikel 5

1. *Het College maakt, met weglating van commercieel vertrouwelijke gegevens, de agenda's en de notulen van zijn vergaderingen openbaar, alsmede zijn besluiten, met inbegrip van minderheidsstandpunten en bijzonderheden over de stemmingen en motiveringen.*
2. *De vergaderingen van het College zijn openbaar voor zover het daarbij niet gaat om het nemen van beslissingen waarbij commercieel vertrouwelijke gegevens en bescheiden aan de orde zijn.*

In de praktijk zal deze bepaling niet veel betekenis krijgen, daar het leeuwendeel van de onderwerpen van de vergaderingen van het CBG commercieel vertrouwelijke gegevens zal betreffen.

260 Artikel 8, derde lid.

Bij gelegenheid van Review 2001 is, naast het transparantieartikel 126 ter, nog een aantal bepalingen opgenomen, waardoor meer inzicht in de beoordeling en de eigenschappen van geneesmiddelen zal worden verkregen. In navolging van de publicatie van publieke beoordelingsrapporten door de EMeA, voor geneesmiddelen die gecentraliseerd zijn toegelaten, de zogenaamde EPAR's,²⁶¹ dienen nu ook de nationale bevoegde autoriteiten publieke beoordelingsrapporten te maken.

Richtlijn 2001/83/EG, artikel 21, derde en vierde lid:

3. *De bevoegde autoriteit maakt onverwijld de vergunning voor het in de handel brengen toegankelijk voor het publiek, tezamen met de samenvatting van de kenmerken van het product voor ieder geneesmiddel waarvoor zij een vergunning hebben afgegeven.*
4. *De bevoegde autoriteit stelt een rapport op met een beoordeling van en opmerkingen over het dossier voor zover het de resultaten van de farmaceutische, preklinische en klinische proeven met het betrokken geneesmiddel betreft. Dit beoordelingsrapport wordt bijgewerkt zodra er nieuwe gegevens beschikbaar komen die voor de beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel van belang zijn.*

De bevoegde autoriteit maakt het beoordelingsrapport onverwijld toegankelijk voor het publiek, met de motieven voor haar advies en met weglating van alle vertrouwelijke commerciële informatie. De motivering wordt voor iedere aangevraagde indicatie afzonderlijk aangegeven.

In deze bepaling wordt duidelijk aangegeven dat vertrouwelijke informatie dient te worden weggelaten. In de richtlijntekst ontbreekt een bepaling die in Verordening (EG) nr. 726/2004 wel is toegevoegd, en die betrekking heeft op niet-genomen en negatieve beslissingen: artikel 11 en artikel 12, derde lid:

Artikel 11

Indien een aanvrager een bij het bureau ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen intrekt voordat over de aanvraag advies is uitgebracht, deelt de aanvrager de redenen hiervoor mee aan het bureau. Het bureau maakt die informatie toegankelijk voor het publiek en publiceert het beoordelingsrapport, indien beschikbaar, met weglating van alle commercieel vertrouwelijke informatie.

Artikel 12 lid 3

3. *Informatie inzake elke weigering en de redenen daarvoor zullen voor het publiek toegankelijk worden gemaakt.*

261 European Public Assessment Reports.

Informatie over aanvragen die mislopen kan belangrijk zijn voor gebruikers van geneesmiddelen. Indien een geneesmiddel door een terugtrekking of weigeren geen handelsvergunning heeft, is dit minder relevant, maar in de situatie dat een nieuwe toepassing van een geneesmiddel wordt aangevraagd en geweigerd, kan er natuurlijk sprake zijn van 'off-label'-gebruik. Informatieverstrekking over negatieve besluitvorming kan dan essentieel zijn voor het veilig gebruik van een geneesmiddel.

12.2.2 *Commercieel vertrouwelijke informatie*

De keerzijde van de transparantie is de vertrouwelijkheid. Registratiedossiers hebben een grote waarde en de inhoud daarvan zal daarom voor een groot deel vertrouwelijk aan de bevoegde autoriteiten worden aangeboden. In de Wet openbaarheid van bestuur (WOB)²⁶² wordt een uitzondering gemaakt van de verplichting om informatie openbaar te maken voor bedrijfs- en fabricagegegevens die door natuurlijke personen of rechtspersonen vertrouwelijk aan de overheid zijn meegedeeld.²⁶³ Hoewel de WOB deze formulering als uitzonderingsgrond formuleert voor de verplichting om informatie openbaar te maken, meen ik dat deze formulering toegepast zou moeten worden om de transparantieverplichtingen uit de geneesmiddelenwetgeving te beperken. Openbaarmaking van commercieel vertrouwelijke informatie uit de registratiedossiers zou bovendien strijd opleveren met hogere wetgeving, namelijk het Trips-verdrag.²⁶⁴

In het kader van de oude wetgeving is verscheidene malen een beroep gedaan op de WOB om informatie te verkrijgen over de beoordeling of de aanvraag van handelsvergunningen. Tot op heden heeft het CBG altijd geweigerd om beoordelingsrapporten of (onderdelen van) registratiedossiers vrij te geven. Hetzelfde

262 Wet van 31 oktober 1991, *Stb.* 1991, 703.

263 Artikel 10, eerste lid, onder c.

264 Agreement on trade related aspects of intellectual property rights, artikel 39, derde lid (geraadpleegd via: www.wto.org) luidt:

Members, when requiring, as a condition of approving the marketing of pharmaceutical or of agricultural chemical products which utilize new chemical entities, the submission of undisclosed test or other data, the origination of which involves a considerable effort, shall protect such data against unfair commercial use. In addition, Members shall protect such data against disclosure, except where necessary to protect the public, or unless steps are taken to ensure that the data are protected against unfair commercial use.

geldt voor informatie over ingediende aanvragen waarop nog geen beslissing is genomen. Dit beleid is in rechte overeind gebleven.²⁶⁵

Naar het zich laat aanzien zal er door de nieuwe wetgeving niet zo heel veel veranderen ten aanzien van de vertrouwelijkheid van de door aanvragers ingediende gegevens, het registratiedossier. Inzage in deze gegevens zal overbodig worden door de publicatie van publieke beoordelingsrapporten die de gegevens uit het registratiedossier bevatten voor zover ze van belang zijn voor de beoordeling van het geneesmiddel en voor zover ze niet commercieel vertrouwelijk van aard zijn.

12.2.3 *Transparantie en informatievoorziening*

De wetgeving verplicht de bevoegde autoriteiten om veel transparanter te worden, teneinde openbare rekenschap te kunnen afleggen over hun besluiten. Dit betekent voor bevoegde autoriteiten zoals het CBG dat sprake is van een aanzienlijke taakverzwaring. Anderzijds zijn aan de vergroting van de transparantie ook voordelen verbonden. Als belangrijkste voordeel noem ik de mogelijkheden die met de nieuwe wetgeving geboden worden om veel meer te communiceren over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen met belanghebbenden. Informatie over de besluitvorming, de beoordeling van registratiedossiers en de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen op zich, leent zich bij uitstek voor het bevorderen van de kwaliteit van voorschrijven van geneesmiddelen. Een tweede voordeel lijkt mij de mogelijkheid dat, veel meer dan in het 'black box'-model, wetenschappelijke interactie kan plaatsvinden over de voor- en nadelen van nieuwe geneesmiddelen.

12.3 *Geneesmiddelenbewaking en transparantie*

De veiligheid van geneesmiddelen wordt mondiaal een steeds belangrijker onderwerp. Ook over bijwerkingen van geneesmiddelen brengt Review 2001 grotere transparantie. Het belangrijkste artikel in dit kader is Richtlijn 2001/83/EG, artikel 102:

265 Rb. Amsterdam (sector bestuursrecht) 13 januari 2000, nr. 98/9224 WOB 29, *JGR* 2000/17. De rechtbank overwoog dat uit het beoordelingsrapport wetenswaardigheden kunnen worden gelezen of afgeleid met betrekking tot de technische bedrijfsvoering of het productieproces dan wel met betrekking tot de afzet van het product of de kring van afnemers, zodat er sprake is van gegevens die als vertrouwelijke bedrijfsgegevens moeten worden gezien. Voorts overwoog de rechter dat de gegevens zich niet lenen voor gedeeltelijke openbaarmaking, vanwege de inrichting van de stukken. Zie ook: Pres. Rb. Amsterdam 2 april 2001, nr. AWB 01/612/WOB, *JGR* 2001/16 (m.nt. Heijmenberg); Rb. Utrecht 17 februari 2002, nr. SBR 01/1985, *JGR* 2002/14 (m.nt. Heijmenberg).

Artikel 102

Teneinde te waarborgen dat inzake geneesmiddelen waarvoor in de Gemeenschap een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de geëigende geharmoniseerde administratieve besluiten worden genomen, rekening houdend met de verkregen gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen bij normaal gebruik, voeren de lidstaten een systeem voor geneesmiddelenbewaking in. Dit systeem zal worden gebruikt voor de verzameling van voor het toezicht op geneesmiddelen nuttige gegevens, met name over bijwerkingen van geneesmiddelen bij de mens en voor de wetenschappelijke beoordeling van deze gegevens.

De lidstaten zorgen ervoor dat de relevante, met dit systeem verzamelde gegevens aan de overige lidstaten en aan het Bureau worden gezonden. Deze gegevens worden vastgelegd in de in artikel 57, lid 1, tweede alinea, onder b), van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde databank en kunnen permanent door alle lidstaten en onverwijld door het publiek worden geraadpleegd.

Dit systeem dient ook rekening te houden met alle beschikbare informatie over verkeerd gebruik en misbruik van geneesmiddelen die gevolgen kan hebben voor de beoordeling van hun voordelen en risico's.

Bij de EMeA komt een databank waarin alle in de EU gemelde bijwerkingen terechtkomen die voor het publiek toegankelijk dienen te zijn. Het grootste belang van deze gegevensverzameling lijkt me niet te liggen in de toegang van het publiek tot de 'ruwe' data, want voorschrijvers en patiënten zullen over het algemeen niet zozeer geïnteresseerd zijn in de detailgegevens. Maar het feit dat de gegevens in de databank in het publieke domein aanwezig zijn, geeft de bevoegde autoriteiten de mogelijkheid om over de veiligheid van geneesmiddelen op een gedetailleerd niveau te communiceren. Hierbij kan worden gedacht aan overleg met patiëntenorganisaties, organisaties van medisch specialisten, apothekers enz.

12.4 Hoe effectief is de (overheids)communicatie over geneesmiddelen?

12.4.1 De impact van goedgekeurde productinformatie

Het belangrijkste 'product' van bevoegde autoriteiten voor de toelating van geneesmiddelen is de SmPC, de officiële productinformatie. De bekendheid van het bestaan van SmPC's is beperkt, ondanks het feit dat het CBG al sinds enige jaren de productinformatie van alle goedgekeurde geneesmiddelen op zijn website publiceert. Recente studies naar de drijfveren van artsen bij het kiezen van een geneesmiddel zijn mij (voor Nederland) niet bekend. Het komt mij niet onwaarschijnlijk voor dat de impact van opleiding en van reclameactiviteiten van de farmaceutische industrie groter is dan de publicatie van officiële productinformatie.²⁶⁶ Omdat de positie van de overheid door de vergroting van de transparantie verbetert, is er thans een goede reden om onderzoek te doen naar de effec-

266 Haaijer-Ruskamp 2001.

tiviteit van de communicatie door de overheid over werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen. De resultaten van een dergelijke studie kunnen dan over enige tijd vergeleken worden met vervolgonderzoek.

12.4.2 Maatregelen bij geconstateerde bijwerkingen

In de afgelopen decennia is de (on)veiligheid van geneesmiddelen vaak in het nieuws geweest. Bijwerkingen hebben geleid tot het uit de handel halen van een aantal recent toegelaten nieuwe geneesmiddelen, zoals de eerder beschreven situaties rond cerivastatine en rofexocib.

Vaak is het uit de handel halen van een geneesmiddel nadat een nieuwe bijwerking is geconstateerd niet nodig. In veel gevallen kan worden volstaan met een 'urgent safety restriction', een aanpassing van de productinformatie. Een voorbeeld is de wijziging in de productinformatie van de antidepressiva van de groep van de SSRI's. De aangewezen methode om informatie over dergelijke aanpassingen aan het veld te communiceren is het schrijven van een brief aan de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Deze 'Dear Doctor Letters' worden in Nederland verstuurd in een speciale envelop met een oranje hand. Het is niet bekend wat de effectiviteit is van deze vorm van communicatie. Onderzoek hiernaar is van belang om deze effectiviteit zo groot mogelijk te maken.

The only function of a commercial company is to reward its stockholder.

Gerechtelijke uitspraak tegen Henry Ford, die overwinsten terug in het bedrijf wilde sluizen, 1920

13 Beïnvloeding door de overheid van onderzoek en ontwikkeling

13.1 Inleiding

Dukes nam in zijn preadvies een paragraaf op onder de titel 'Maatschappelijk belang van de geneesmiddelenwetgeving'.²⁶⁷ Hij gaat hier met name in op de problematiek van de zogenaamde 'me too'-geneesmiddelen, geneesmiddelen die niet veel meer te bieden hebben dan reeds bestaande geneesmiddelen, en de wenselijkheid van een zogenaamde 'need clause'. Hij constateert dat zelfs al had de Nederlandse wetgever in 1958 kunnen kiezen om het maatschappelijk belang te incorporeren in de wetgeving, dit in 1981 niet meer mogelijk was vanwege de invloed van de Europese regelgeving. Het bevorderen van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen vanwege hun maatschappelijk belang, anders dan door het van de markt weghouden van geneesmiddelen met minder belang, werd door Dukes niet voorzien. Inmiddels is dit wel een thema geworden.

Omdat geconstateerd werd dat via marktwerking door de farmaceutische industrie niet altijd spontaan de gewenste geneesmiddelen werden ontwikkeld, zijn voor twee groepen geneesmiddelen specifieke maatregelen vastgesteld respectievelijk voorgesteld: (1) geneesmiddelen gericht op zeldzame aandoeningen en (2) geneesmiddelen voor kinderen. Daarnaast is door de Nederlandse regering een initiatief genomen om te bestuderen welke geneesmiddelen in de toekomst nodig zijn vanuit het perspectief van bescherming van de volksgezondheid.

13.2 Weesgeneesmiddelen

Weesgeneesmiddelen²⁶⁸ zijn geneesmiddelen bedoeld voor de diagnose, preventie of behandeling van zeldzame ziektes. De hoge kosten van farmaceutisch onderzoek en ontwikkeling maakt de farmaceutische industrie terughoudend om geneesmiddelen te ontwikkelen voor de behandeling van de zeldzame ziektes. Daarom is een verordening over weesgeneesmiddelen vastgesteld: Verordening

²⁶⁷ Preadvies Dukes 1981, p. 27.

²⁶⁸ De term weesgeneesmiddelen is een vertaling van de Engelse term 'orphan medicinal product'. Deze term is overgekomen uit de VS waar al veel eerder specifieke wetgeving over weesgeneesmiddelen tot stand is gekomen. De Europese wetgeving is op veel punten een kopie van deze Orphan Drug Act uit 1983.

(EG) nr. 141/2000.²⁶⁹ Deze verordening roept een Communautaire procedure in het leven ter aanwijzing van weesgeneesmiddelen en introduceert stimuleringsmaatregelen voor de ontwikkeling en het op de markt brengen van weesgeneesmiddelen, in het bijzonder door het verlenen van marktexclusiviteit voor een periode van tien jaar.

Een geneesmiddel kan worden aangewezen als weesgeneesmiddel wanneer het bedoeld is voor de diagnose, preventie of behandeling van een levensbedreigende, ernstig invaliderende of chronische aandoening waaraan maximaal 5 per 10.000 personen in de Gemeenschap lijden op het tijdstip van de aanvraag. Verder moet het weinig waarschijnlijk zijn dat zonder stimulerende maatregelen de opbrengst uit afzet van het geneesmiddel in de Gemeenschap toereikend is om de noodzakelijke investering te rechtvaardigen, en mag er in de Gemeenschap geen bevredigend alternatief bestaan.

Om als weesgeneesmiddel te worden aangewezen, moet de sponsor een aanvraag indienen bij de EMEA. Deze aanvraag kan worden gedaan gedurende elk moment van de ontwikkeling van het product voordat de aanvraag voor een handelsvergunning is ingediend. Het Comité voor weesgeneesmiddelen (COMP), dat op basis van Verordening nr. 141/2000 in het leven is geroepen, is verantwoordelijk voor het maken van een opinie op basis van het dossier, binnen 90 dagen na ontvangst van de aanvraag. De sponsor kan beroep aantekenen tegen de opinie. De definitieve opinie wordt door het Comité ter hand gesteld aan de Europese Commissie die binnen dertig dagen daarna een beslissing tot al dan niet aanwijzing als weesgeneesmiddel neemt. Weesgeneesmiddelen hebben vervolgens toegang tot de gecentraliseerde aanvraagprocedure. Wanneer de handelsvergunning vervolgens wordt verleend geniet de houder van de handelsvergunning marktexclusiviteit voor een periode van tien jaar. Op verzoek van een lidstaat kan deze periode echter worden teruggebracht tot zes jaar, indien de desbetreffende lidstaat aantoonbaar dat aan het eind van het vijfde jaar niet langer kan worden voldaan aan de voorwaarden die de aanwijzing als weesgeneesmiddel rechtvaardigen, bijvoorbeeld omdat het geneesmiddel voldoende winstgevend is geworden, waardoor het handhaven van de marktexclusiviteit niet langer gerechtvaardigd is. Daarnaast staat de verleende marktexclusiviteit niet in de weg aan het verlenen van de handelsvergunning met betrekking tot een tweede weesgeneesmiddel voor dezelfde therapeutische indicatie, wanneer de houder van de handelsvergunning van het originele weesgeneesmiddel hetzij toestemming voor de tweede aanvraag heeft gegeven of wanneer hij niet in staat is om voldoende hoeveelheden van het weesgeneesmiddel te leveren of wanneer een

269 Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europese Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen, *PbEG* 2000 L 18/1. Naast deze verordening is nog van belang de uitvoeringsverordening Verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie van 27 april 2000, *PbEG* 2000 L 103/5.

ander weesgeneesmiddel veiliger of werkzamer of anderszins klinisch superieur is aan het eerste weesgeneesmiddel.

Naast de marktexclusiviteit worden nog andere stimulerende maatregelen geboden, in de vorm van kortingen op tarieven voor handelsvergunningen en ondersteuning bij vertalingswerkzaamheden. Naast deze Europese voordelen, kunnen ook nationaal specifieke op weesgeneesmiddelen gerichte stimuleringsmaatregelen worden getroffen. In Nederland is hiervoor de Stuurgroep weesgeneesmiddelen in het leven geroepen.²⁷⁰

Men kan zich afvragen of de stimulans van marktexclusiviteit die door de verordening is geïntroduceerd ook geen nadelige effecten heeft. Immers, marktexclusiviteit is alleen een voordeel als er inderdaad sprake is van een markt. De stimulans zal sterker zijn voor weesgeneesmiddelen voor ziekten die niet zo heel erg zeldzaam zijn, dan voor de echt zeldzame patiënten. Een analyse van de effectiviteit van de verordening weesgeneesmiddelen in andere termen dan het tellen van het aantal weesgeneesmiddelen dat naar de markt is gekomen, heeft voor zover mij bekend nog niet plaatsgevonden.

13.3 Geneesmiddelen voor kinderen²⁷¹

De ontwikkeling van en het onderzoek van geneesmiddelen voor kinderen is een door verschillende oorzaken sterk achtergebleven gebied. Hierbij spelen zowel economische redenen, als ethische en onderzoekstechnische redenen een rol. Omdat geneesmiddelen niet voor kinderen zijn geregistreerd, moeten kinderen vaak behandeld worden met geneesmiddelen voor volwassenen (off-label) of met geneesmiddelen die door apothekers worden bereid. Omdat kinderen geneesmiddelen behoren te krijgen die op dezelfde wijze zijn onderzocht als geneesmiddelen voor volwassenen, is overheidsactie nodig. In navolging van de VS²⁷² heeft de Europese Commissie wetgeving voorgesteld om de ontwikkeling van en het onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen te bevorderen.^{273 274} Deze conceptverordening Geneesmiddelen voor kinderen bevat de volgende elementen:

270 Zie www.weesgeneesmiddelen.nl.

271 Zie over geneesmiddelen voor kinderen ook Schutjens 2004.

272 In de VS bestaat al geruime tijd een beleid gericht op het bevorderen van geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. Een en ander is juridisch verankerd in: The Best Pharmaceuticals for Children Act, van 4 januari 2002, P.L. 107 - 109; The Pediatric Research Equity Act, van 3 december 2003, P.L. 108 - 155.

273 Voorstel voor een Verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004, COM (2004) 599 definitief (geraadpleegd via: <http://pharmacos.eudra.org>).

274 Inmiddels is door de Europese Commissie een gewijzigd voorstel vastgesteld: Gewijzigd voorstel voor een Verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004, COM (2005) 577 definitief (geraadpleegd via: <http://pharmacos.eudra.org>).

- er wordt een nieuw wetenschappelijk comité bij de EMEA ingesteld: het Comité Kindergeneeskunde;
- bij het aanvragen van registratie voor een nieuw geneesmiddel wordt het indienen van onderzoek bij kinderen verplicht gesteld, tenzij wordt voldaan aan uitzonderingen;
- indien voor een bepaald geneesmiddel onderzoek met kinderen is gedaan, wordt de aanvrager beloond met zes maanden verlenging van het aanvullend beschermingscertificaat (zie paragraaf 5.2.2) voor zijn product;²⁷⁵
- de mogelijkheid wordt gecreëerd om van een geneesmiddel dat niet langer door een octrooi wordt beschermd een kindervariant in de handel te brengen met een speciale dossierbescherming (PUMA).²⁷⁶ Ook het onderzoeken van een nieuwe, pediatrie indicatie van een bekend geneesmiddel zal worden beloond met dossierbescherming. Hiervoor bedraagt de beschermingsperiode één jaar.

De ontwerpverordening wordt besproken in de Raad en het Europese Parlement. De eerste lezing is inmiddels afgerond. De verwachting is dat deze verordening, in de loop van 2006 zal worden vastgesteld.

Evenals voor de weesgeneesmiddelen, kan men zich bij deze ontwerpverordening de vraag stellen of de stimuleringsmaatregelen doeltreffend zullen zijn en geen verkeerde stimulansen in het systeem leggen. Ten aanzien van de verlenging van de octrooibescherming geldt dat een extra periode waarin een monopoliesituatie in stand kan blijven, vooral interessant is voor geneesmiddelen waarvoor een grote markt bestaat. Geneesmiddelen die uitsluitend voor kinderen bestemd zijn hebben per definitie geen grote markt, en octrooiverlenging is daarvoor dan ook niet zo interessant. Door de generieke industrie zijn vraagtekens geplaatst bij de evenredigheid van deze stimulansregeling. Aan klinisch onderzoek met geneesmiddelen zijn natuurlijk kosten verbonden, maar de extra verdiensten, met name voor geneesmiddelen met een grote omzet voor volwassenen, staan in geen enkele verhouding tot deze kosten.²⁷⁷

13.4 'Priority Medicines'

Ter gelegenheid van het Nederlandse voorzitterschap van de EU in de tweede helft van 2004 lanceerde het kabinet het project 'Priority Medicines'. Dit project is gericht op het prioriteren van onderzoek met geneesmiddelen vanuit het volksgezondheidsperspectief.²⁷⁸ Het project startte met het verlenen van een opdracht

275 Voor het gehele product, dus niet uitsluitend voor de toepassing bij kinderen.

276 Pediatric Use Marketing Authorisation.

277 Zie bijvoorbeeld EGA 2004.

278 Zie brief van de Minister van VWS aan de Tweede Kamer, *Kamerstukken II* 2004/05, 29 477, nr. 16.

aan de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) om een rapport te schrijven waarin een methode is vervat om inderdaad volksgezondheidsprioriteiten te kunnen stellen.²⁷⁹ Dit rapport verscheen in het najaar van 2004 en werd besproken op een invitational conference. De belangrijkste uitkomst van het rapport is dat daadwerkelijk een systeem voor de prioritering van geneesmiddelenonderzoek werd ontworpen en toegepast. Hierbij werd gekozen voor een maat van 'internationale ziektelast'. Hoe groot is de waarschijnlijke morbiditeit van een aandoening en wat zijn de gevolgen voor de individuen en de maatschappijen als geheel? De uitkomsten van de prioritering, zoals overeengekomen tussen overheid, industrie, universiteiten, patiëntenorganisaties en andere belanghebbenden, leidden tot de identificatie van een aantal 'pharmaceutical gaps': gebieden waar geneesmiddelen een belangrijke rol zouden kunnen spelen, maar waar nog te weinig producten ontwikkeld worden. Deze gebieden zullen benadrukt worden in onderzoeksprogramma's zoals die bijvoorbeeld door de Europese Unie worden gesponsord.

Ook Dukes heeft zich uitgesproken over het priority medicines-programma.²⁸⁰ Hij spreekt zich positief uit over het feit dat er eindelijk beleidsmatige belangstelling komt voor de problematiek van de beschikbaarheid van geneesmiddelen. Kritische punten betreffen de eenzijdige aanpak op geneesmiddelen en op de westerse, ontwikkelde wereld. Voorts is Dukes teleurgesteld in het innovatieve vermogen van de farmaceutische industrie, maar hij ziet met enige scepsis toch wel mogelijkheden voor een agenda voor het opzetten van 'public-private partnerships'.

13.5 *Is een wijziging van paradigma noodzakelijk?*

Welke geneesmiddelen door de farmaceutische industrie ontwikkeld worden, hangt in grote mate samen met marktmechanismen: men richt zijn aandacht op geneesmiddelen waarmee veel geld is te verdienen. Het marktmechanisme draagt bij tot bovenmatige aandacht voor de ontwikkeling van geneesmiddelen die bestemd zijn voor langdurig gebruik en voor aandoeningen die grote groepen patiënten treffen. De 'blockbusters' van de afgelopen vijftien jaar zijn te vinden in een aantal specifieke groepen geneesmiddelen die aan deze specificaties voldoen:

- omeprazol (Losec) en daarna andere geneesmiddelen uit dezelfde groep maagzuurmiddelen;
- fluoxetine (Prozac), paroxetine (Seroxat) en andere geneesmiddelen uit dezelfde groep antidepressiva;
- simvastatine (Zocor) en daarna andere cholesterolverlagers.

Natuurlijk zijn er veel investeringen gedaan in andere dan de hier genoemde geneesmiddelen en zijn er naast deze blockbusters ook vele andere belangrijke

279 Kaplan 2004.

280 Dukes 2004.

nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld en op de markt gekomen, maar de winsten van de farmaceutische industrie zijn voor een groot deel te danken aan deze topers. De aandacht die de ontwikkeling van potentiële geneesmiddelen in een beperkt aantal geneesmiddelgroepen krijgt, levert een verminderde aandacht op voor andere ‘unmet medical needs’: iedere euro kan natuurlijk maar eenmaal worden uitgegeven.

Een aantal auteurs vraagt aandacht voor de verschraving van het aanbod van nieuwe geneesmiddelen. Barton en Emanuel²⁸¹ stellen het systeem van octrooien en daardoor veroorzaakte monopolies aan de orde. Angell²⁸² is zeer kritisch ten opzichte van de (innovatieve) industrie en stelt dat de industrie veel te veel invloed heeft op de ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen en ook op de medische praktijk. Het model van vrijemarkteconomie en een passieve overheid leidt niet tot de geneesmiddelen die de bevolking nodig heeft.

Wat is de rol van de overheid in dit krachtenveld? Traditioneel houdt de politiek afstand en bemoeit zij zich niet met investeringsbeslissingen in de markt, maar de vraag is of een passieve opstelling uiteindelijk tot de goede uitkomsten zal leiden. Anders dan in andere bedrijfstakken wordt het onderzoek van geneesmiddelen uiteindelijk betaald uit collectieve middelen (via de ziektekostenpremies). Is het dan niet normaal dat de overheid, als betaler van het onderzoek, ook invloed uitoefent op de aanwending van de middelen. De bepaling van de agenda van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zou daarom (mede) door de overheid moeten worden opgesteld.

Hoe een grotere invloed op de onderzoeks- en ontwikkelingsagenda te krijgen, is een ingewikkelde vraag. Het priority medicines-project heeft in elk geval een agenda opgeleverd; een methode om vast te stellen op welke gebieden ‘pharmaceutical gaps’ bestaan.

281 Barton 2005.

282 Angell 2004.

14 Beschouwingen over verleden en toekomst

14.1 *De toelating van geneesmiddelen in Nederland en Europa tot nu toe*

Sinds 1981 toen Dukes zijn preadvies publiceerde, is er veel gebeurd ten aanzien van de toelating van geneesmiddelen in Nederland, maar er is ook veel niet gebeurd. Dukes constateerde in 1981 "dat zich op verschillende fronten de noodzaak tot wijziging" van de WOG heeft voorgedaan.²⁸³ Inmiddels, nog weer 25 jaar later is het er (bijna) van gekomen en wordt de WOG vervangen door de Geneesmiddelenwet. Veel van de problemen die al in 1981 werden aangekaart, zijn nog steeds actueel. Daarnaast zijn er nieuwe, belangrijke onderwerpen bijgekomen in de discussie.

Het grootste verschil tussen de toelating van geneesmiddelen in 1981 en in 2006 is zonder twijfel de verplaatsing van de nationale invloed van Nederland naar Europa. De Nederlandse mogelijkheid om een eigen nationale koers te varen, is geslonken tot nagenoeg geen enkele. Dit werd door Dukes voorspelt en hij zag op dat moment als nadeel dat Nederland zijn 'voorsprong' op het gebied van de toelating van geneesmiddelen zou verliezen, als het zou moeten aansluiten bij lidstaten waar minder hoge standaarden gehanteerd worden. Zijn suggestie dat Nederland een actieve en creatieve rol zou kunnen spelen bij de internationale ontwikkelingen²⁸⁴ is bewust of onbewust opgevolgd. Ik durf de stelling wel aan dat de Europese wetgeving geen verslechtering van het toelatingssysteem in Nederland heeft veroorzaakt: Europa is tot een hoog, wellicht Nederlands, niveau gekomen.

Hierbij kan worden aangetekend dat de invloed van de Nederlandse bevoegde autoriteiten op het functioneren van het Europese systeem in alle lidstaten nog steeds groot is. Het Europees systeem is een netwerksysteem, waarbij de wetenschappelijke en beleidsmatige inbreng uit de nationale bevoegde autoriteiten afkomstig is. Het Nederlandse CBG heeft in het netwerk een belangrijke rol gespeeld en neemt zich voor deze te blijven spelen.²⁸⁵

Toch zijn er nog veel aandachtsgebieden voor beleidsmakers en wetgevers. De farmaceutische wetgeving is immers een wetgeving die zich verder ontwikkelt samen met de ontwikkelingen in de wetenschap en de maatschappij. De relatie tussen farmaceutische wetgeving en de maatschappij en de economie is één van de hoofdthema's in recente wetenschappelijke literatuur over de regulering van geneesmiddelen.

283 Preadvies Dukes 1981, p. 2.

284 Preadvies Dukes 1981, p. 45.

285 CBG 2005.

14.2 *De toekomst van de toelating van geneesmiddelen in Nederland en Europa*

14.2.1 *Het mondiale speelveld*

De farmaceutische industrie is multinational van aard en wordt steeds meer internationaal. Men kan stellen dat er geen typische Nederlandse of Europese onderwerpen zijn ten aanzien van geneesmiddelen, maar dat discussies op het mondiale vlak gevoerd worden. Zowel de VS als de EU spelen een belangrijke rol als het gaat om de farmaceutische industrie, maar ook als het gaat om de veiligheid van geneesmiddelen en de verantwoordelijkheden van de overheid op het gebied van geneesmiddelen. Ik deel de thema's als volgt in:

- stagnatie in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen;
- efficiency van de procedures bij de toelating van geneesmiddelen;
- vertrouwen in de autoriteiten en de industrie.

Stagnatie in innovatie

Veel auteurs schrijven over het gebrek aan echt nieuwe geneesmiddelen in de 'pipeline' van de farmaceutische industrie.²⁸⁶ Vervolgens wordt gezocht naar verklaringen voor deze stagnatie.

De Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA heeft een beleidsdocument gepubliceerd dat zich volledig richt op stagnatie in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.²⁸⁷ In dit document wordt geconstateerd dat de toelating van geneesmiddelen een remmende factor zou kunnen zijn voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, omdat de autoriteiten de aansluiting met de wetenschappelijke ontwikkelingen hebben verloren. Als oplossing wordt daarom een nieuwe regulatoire 'toolkit' gepresenteerd.

Ook de Europese Commissie uit zijn zorgen over gebrek aan innovatie en het teruglopen van de concurrentiepositie van de Europese industrie op het mondiale veld. In 2002 rapporteerde de 'G10 Medicines',²⁸⁸ een groep politici en vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie, over versterking van de innovatie en de concurrentiepositie van de EU. Als hoofdreden voor stagnatie wordt in dit document de gefragmenteerde geneesmiddelenmarkt genoemd en het probleem dat voor innovatieve geneesmiddelen in de EU niet voldoende winst te is behalen doordat de prijsniveaus in de EU ver onder de marktprijzen in de VS liggen.²⁸⁹ In dit document, en ook in de Mededeling van de Commissie naar aanleiding van dit

286 Zie bijvoorbeeld TCSDD 2003, maar ook Angell 2004.

287 FDA 2004.

288 G10-Medicines 2002.

289 De regering van de VS beschuldigt de EU dan ook te profiteren van onderzoek dat door de Amerikaanse belastingbetaler is gefinancierd. Deze beschuldiging wordt ontkracht in Light 2005.

document,²⁹⁰ wordt opgeroepen tot samenwerking tussen de lidstaten om snel tot geharmoniseerde prijs- en vergoedingsregels te komen, opdat de patiënten in de gehele EU snel de beschikking over nieuwe geneesmiddelen kunnen krijgen en de industrie snel zijn investeringen in een nieuw geneesmiddel kan terugverdienen.²⁹¹ Ook wordt opgeroepen tot samenwerking tussen de lidstaten ten aanzien van de bepaling van de ‘relatieve doeltreffendheid’ van geneesmiddelen, een begrip dat in Nederland meestal als effectiviteit²⁹² wordt aangeduid, en dat vaak, naast kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid, als ‘vierde horde’ wordt aangeduid.

Efficiency van toelatingsprocedures

Het thema van de effectiviteit van de toelatingsprocedures hangt samen met dat van de stagnatie van innovatie. Rawlins²⁹³ meent dat de toelatingsprocedures uit de hand zijn gelopen. De kosten voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel zijn hierdoor zo hoog geworden dat er slechts een klein aantal echte innovaties tot stand kan worden gebracht. Ook in het priority medicines-rapport²⁹⁴ wordt aandacht geschonken aan wat hier ‘regulatory barriers’ wordt genoemd en wordt de toelatingsprocedure genoemd als een belemmerende factor voor innovatie.²⁹⁵

Vertrouwen in de autoriteiten en de industrie

Het imago van de geneesmiddelenautoriteiten en het imago van de farmaceutische industrie heeft een deuk opgelopen door het Vioxx-schandaal.²⁹⁶ Ook voordat deze crisis losbarstte bestond er natuurlijk al kritiek op de onafhankelijkheid van de autoriteiten en op het niet-informereren door de industrie over veiligheidsaspecten van geneesmiddelen. Het antwoord op het gebrek aan wantrouwen ligt in het vergroten van de transparantie.

290 Mededeling van de Commissie aan de Raad, het Europees Parlement, het Economisch en Sociaal Comité en het Comité van de Regio's: Een sterkere Europese farmaceutische industrie in dienst van de patiënt. Een oproep tot actie (COM (2003) 383 definitief).

291 Ook de OECD komt tot de waarschuwing dat prijzen en vergoedingen van geneesmiddelen niet te laag moeten worden vastgesteld, omdat hiermee de innovatie zou worden geremd. Zie OECD 2004.

292 Vaak wordt ook de Engelse term ‘effectiveness’ gebruikt. Voor werkzaamheid is de Engelse term: efficaciousness.

293 Rawlins 2004.

294 Kaplan 2004.

295 In paragraaf 8.3 ‘Barriers to innovation in pharmaceutical research and development’.

296 Zie bijvoorbeeld Dieppe 2004, Topol 2004 en Waxman 2005.

14.2.2 *Nederland en Europa*

De EU en Nederland als lidstaat van de EU zullen als mondiale spelers bij het vormen van hun beleid terdege rekening dienen te houden met de gesignaleerde mondiale trends. Daarnaast spelen nog typische Europese zaken. De belangrijkste uitdaging voor het lopende decennium 2005-2015, is om zorg te dragen voor een verdere evolutie in de goede richting. Bij de komende herziening van de farmaceutische wetgeving, naar analogie met de recente herziening Review 2011 genoemd, zullen belangrijke beslissingen moeten worden genomen. Ik voorspel dat het systeem van wederzijdse erkenning, leidend tot nationale handelsvergunning tegen die tijd niet meer acceptabel zal worden gevonden door de wetgever: één vergunning zou voldoende moeten zijn om op de gehele Europese markt te opereren. De belangrijke vraag die tegen die tijd moet worden beantwoord, is of deze handelsvergunning wordt verleend in een gecentraliseerd systeem waarbij de EMeA de bevoegde autoriteit voor de gehele EU wordt, of dat een door een nationale bevoegde autoriteit afgegeven handelsvergunning gewoon geldig wordt voor de gehele EU.²⁹⁷

Een tweede vraag die beantwoord moet worden, betreft de 'stroomlijning' van de toelatingsprocedure: hoe kan een optimum gevonden worden voor zowel de snelle toegang tot de markt, als voldoende vertrouwen in de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel?

297 Zoals een CE-merk toelating van een medisch hulpmiddel in alle lidstaten mogelijk maakt.

15 Conclusies en aanbevelingen

15.1 *Inleiding*

Geneesmiddelenregulering in Nederland en Europa: Hoe effectief is ons systeem?

Deze vraag kwam direct in mij op als thema, toen mij de uitnodiging bereikte om een preadvies over farmaceutisch recht te schrijven voor de jaarvergadering 2006. Het stellen van de vraag is niet zo'n kunst, het beantwoorden heeft me meer hoofdbrekens gekost dan ik tevoren had ingeschat. Tijdens het schrijven van het preadvies realiseerde ik me meer en meer hoezeer de geneesmiddelenregulering in beweging is, en dat er dus sprake is van een bewegend doel. Een tweede bevinding tijdens het schrijven was dat het nog niet zo eenvoudig is om een juridisch preadvies te schrijven over een systeem dat niet zo juridisch is. Ik hoop desondanks geslaagd te zijn in mijn opdracht en ik zal in het navolgende de vraag naar de effectiviteit van onze geneesmiddelenregulering trachten te beantwoorden. Ten slotte wil ik mijn verontschuldiging uitspreken voor de omvang van het preadvies: ik heb mij geen meester in de beperking getoond. Ik hoop dat de tekst voldoende stof voor discussie biedt om zijn omvang te rechtvaardigen.

Een belangrijk gegeven bij een beschouwing van het systeem van geneesmiddelenregulering is de lange historie. Zowel in de EU en de VS, als in Nederland bestaat een systeem dat volledig is ingesleten. Zoals blijkt uit de hoofdstukken 2 en 14, is er gelukkig geen sprake van stilstand. Integendeel, de toelating van geneesmiddelen lijkt eerder in een stroomversnelling terechtgekomen. Ik zie als voornaamste reden voor de snelle ontwikkelingen op het gebied van het farmaceutisch recht vooral de zich wijzigende rol van de patiënt. In de eerste plaats wordt steeds meer waarde gehecht aan informatie over de gezondheid en gezondheidsgerelateerde onderwerpen. In de tweede plaats is de patiënt/consument steeds veeleisender geworden als het gaat om de veiligheid van geneesmiddelen. En in de derde en laatste plaats wil de patiënt/consument een rol spelen bij de beschikbaarheid van geneesmiddelen. Dus, was de toelating van geneesmiddelen tot enige tijd geleden eigenlijk een zaak van autoriteiten en de farmaceutische industrie, inmiddels is de patiënt een sterke belanghebbende geworden.

15.2 *Effectiviteit van de overheid voor werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen (hoofdstukken 2 t/m 9 en 14)*

De procedures voor toelating van geneesmiddelen zijn in het leven geroepen om te voorkomen dat gevaarlijke producten als geneesmiddel zouden worden gebruikt. Mijn primaire reactie op de vraag of het systeem daarin slaagt is dan ook: ja. De eisen die gesteld worden bij het indienen van een aanvraag voor een handelsvergunning zijn zo hoog, dat slechte geneesmiddelen de markt niet bereiken. De keerzijde hiervan is de relatie die zou kunnen bestaan tussen die hoge

dossiereisen en innovatie, waarop ik in hoofdstuk 14 inga. Om de effecten van andere reguleringssystemen te beoordelen op hun invloed op de innovatie, heb ik een vergelijking gemaakt met het toelatingssysteem voor medische hulpmiddelen (paragraaf 9.1). De eerste indruk van de vergelijking is positief ten aanzien van innovatie. Of een nauwkeurigere analyse deze indruk zou bevestigen is waard om onderzocht te worden, zeker in relatie tot de grote mondiale uitdagingen die worden besproken in 14.2.

Ondanks de hoge standaarden van de toelating, zijn er in de afgelopen jaren veel (veelgebruikte) geneesmiddelen om veiligheidsredenen weer van de markt verdwenen (denk aan Lipobay en Vioxx). Men kan zich afvragen of de veiligheidseisen dan toch nog niet hoog genoeg zijn. Naar mijn mening dient de oplossing voor dit probleem echter niet gezocht te worden in het verder opschroeven van de veiligheidseisen. Onzekerheid over de uiteindelijke balans van werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel zal altijd blijven bestaan. De kunst is om deze onzekerheid juist toe te passen bij het gebruik van het geneesmiddel in de medische praktijk en om vervolgens de onzekerheid te verkleinen in een continu proces van 'Risk Management', zoals besproken in hoofdstuk 7.

In het kader van de veiligheid van geneesmiddelen is het imago van de autoriteiten zeer belangrijk (hoofdstuk 14). Om dit vertrouwen te versterken is transparantie (paragraaf 12.2) een van de belangrijkste hulpmiddelen.

Generieke geneesmiddelen (hoofdstuk 5) vormen een belangrijke stimulans voor de innovatieve industrie om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen en dat laatste in het belang van de patiënt en de maatschappij als geheel. Bovendien zorgen generieke geneesmiddelen (en in mindere mate parallelgeïmporteerde geneesmiddelen) er voor dat er geld over blijft om nieuwe, innovatieve geneesmiddelen te betalen. De regulering van generieke geneesmiddelen dient dus een belangrijk overheidsbelang. De beoordeling van generieke geneesmiddelen, met name op het punt van de bio-equivalentie als bewijs van therapeutische uitwisselbaarheid, is belangrijk in het kader van de bescherming van de volksgezondheid. Helaas bestaan er voor generieke geneesmiddelen enige hinderpalen voor effectieve informatieverstrekking aan de gebruikers: ongeharmoniseerde productinformatie en 'usage patents'.

Alternatieve behandelwijzen zoals de homeopathische geneesmiddelen en de kruidengeneesmiddelen (hoofdstuk 6) vormen een vreemde eend in de bijt. Bevoegde autoriteiten moeten voor de toelating van deze alternatieve producten afstappen van hun normale werk- en denkwijze. Dit kan soms moeilijke discussies opleveren. Een oplossing zou gevonden kunnen worden in de erkenning dat alternatieve geneesmiddelen anders zijn, en dus ook door een andere autoriteit gereguleerd zouden moeten worden.

Het gehele systeem van toelating van geneesmiddelen tot de markt is Europees. Mijn conclusie over de ontwikkeling van nationaal naar Europees is positief (zie hoofdstuk 2 en 14). Ik denk echter dat een aantal belangrijke onderwerpen nu hoog op de (politieke) agenda's zouden moeten komen. Naast de manier waarop onderwerpen zoals stimulering van innovatie, verhoging van efficiency en het terugveroveren van vertrouwen, moet ook gedacht worden over de werkwijze binnen het Europese netwerk. Hoe wordt de werkverdeling tussen de EMeA en de nationale bevoegde autoriteiten en welke aanpak in termen van centraal/ decentraal dient te worden gekozen.

15.3 *Effectiviteit bij het reguleren van borderlineproducten* (hoofdstuk 10)

Hoewel er weinig gevallen in de openbaarheid komen van ongevallen en incidenten die veroorzaakt worden door borderlineproducten, denk ik toch dat er grote mazen in het veiligheidsnet zitten bij de bijna-geneesmiddelen. Voor kruidenpreparaten, die met een gezondheidsclaim in de handel worden gebracht, wordt geen onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid gevraagd, zoals bij geneesmiddelen. Eventuele bijwerkingen van deze en andere borderlineproducten zouden ook veel langer onopgemerkt kunnen blijven omdat er geen systeem van geneesmiddelenbewaking voor bestaat. Ook het gezamenlijk met autoriteiten uit het hulpmiddelen-circuit werken aan de regulering van combinatieproducten (paragraaf 10.4) is een voorbeeld waar de geneesmiddelen 'over de muur' moeten kijken.

Een van de uitdagingen voor de Europese en Nederlandse overheid lijkt me om te komen tot een betere aansluiting van de 'buurmarkten' met die van geneesmiddelen. Het instellen van een autoriteit voor de classificering van producten zou hiervoor een belangrijke eerste stap kunnen zijn.

15.4 *Effectiviteit bij bevorderen goed en veilig gebruik* (hoofdstuk 12)

Het belangrijkste instrument dat de overheid heeft voor het bevorderen van goed en veilig gebruik is voorlichting en educatie. Een hoofdrol hierbij wordt gespeeld door de door de bevoegde autoriteiten vastgestelde (goedgekeurde) productinformatie. In het verleden heeft de regulering van geneesmiddelen zich vooral in het 'schemerduister' afgespeeld. De aanvraag en de beoordeling van een geneesmiddel vonden in het geheim plaats, en slechts de vergunning en de productinformatie bereikten de buitenwereld. Dit systeem bracht met zich mee dat autoriteiten een grote beperking ondervonden bij de communicatie over geneesmiddelen. Met de nieuwe transparantie van Review 2001 breekt een nieuw tijdperk aan en kunnen bevoegde autoriteiten, zoals het CBG, zich veel meer gaan richten op de gebruikers en het gebruik van geneesmiddelen. Het is te hopen dat hiermee de bevordering van het goed en veilig gebruik van geneesmiddelen een grote vlucht zal nemen en dat het aantal ziekenhuisopnamen en andere met verkeerd geneesmiddelengebruik geassocieerde ongevallen beperkt kan worden.

15.5 *Effectiviteit ten aanzien van de beschikbaarheid van noodzakelijke geneesmiddelen*
(hoofdstukken 13 en 14)

De farmaceutische industrie is een op het maken van winst gerichte bedrijfstak. Er bestaat een kloof tussen het assortiment geneesmiddelen dat de markt bereikt en de geneesmiddelen waaraan in de medische praktijk behoefte bestaat. De vraag dringt zich op of dit niet samenhangt met de wijze van beloning van de innovatoren in de farmaceutische industrie. Een geneesmiddel wordt ontwikkeld op grond van winstverwachtingen en wordt vervolgens aangeboden aan overheid en beroepsbeoefenaren, met het verzoek om vergoeding te realiseren en het gebruik van het nieuwe product ter hand te nemen. Naar mijn mening is er zeker ruimte voor verbetering van de instrumenten die door Nederland en de EU gebruikt kunnen worden om de richting van onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen te beïnvloeden. Een normale economische wetmatigheid is immers: ‘de betaler bepaalt’.

Een alternatieve aanpak zou zijn om van tevoren te beslissen welke geneesmiddelen nodig zijn en daarvoor de benodigde financiële middelen te reserveren.²⁹⁸ Hiervoor is echter een vergaande herstructurering van de bedrijfstak van de farmaceutische industrie en de overheidsbemoediging met deze industrie noodzakelijk. Minder vergaand is het concept zoals dat ook in de VS functioneert, waar de overheid (via universiteiten en instituten zoals de National Institute of Health) fundamenteel onderzoek stimuleert. Ook het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen op terreinen waar geen commerciële belangstelling voor bestaat, maar die wel in een behoefte zouden voorzien, behoort bij het overheidsinstrumentarium.

15.6 *Slot*

Dit preadvies is geschreven met een juridische bril en concentreert zich op de rol van de overheid in het reguleren van geneesmiddelen. Veel facetten van het geneesmiddel, de industrie, het onderzoek en de patiënt zijn niet aan de orde gekomen. Ik zou hier graag een lans breken voor een brede discussie over de toekomst van de farmaceutische zorg. Ter afsluiting citeer ik Michael D. Rawlins:²⁹⁹

The outlook for pharmacotherapy in the twenty-first century should be golden. Our capacity to meet unmet clinical need should be great. We are, though, in danger of jeopardizing this potential if we do not make every attempt to reduce the cost of drug development. It will not be easy; nor will it be uncontroversial. There will be political, social and legal challenges to be addressed. But if we do not work towards this goal, we will fail future patients, their families and society as a whole.

298 Bijvoorbeeld door het uitschrijven van een (openbare) aanbesteding voor het op de markt brengen van een geneesmiddel dat een oplossing biedt voor een vastgestelde ‘pharmaceutical gap’.

299 Rawlins 2004.

Literatuur

Angell 2004.

M. Angell, *The truth about the drug companies. How they deceive us and what to do about it*, New York: Random House 2004.

Barton 2005.

J.H. Barton & E.J. Emanuel, 'The patents-based pharmaceutical development process, rationale, problems, and potential reforms', *JAMA* 204 (2005) 16, p. 2075-2082.

Bean 1950.

W.B. Bean, *Osler aphorisms*, New York: Henry Schuman Inc 1950.

Boston Consulting Group 2001.

Boston Consulting Group, *A revolution in R&D. How genetics and genomics are transforming the biopharmaceutical industry*, Boston (Massachusetts): Boston Consulting Group 2001.

Breckenridge 2005.

A. Breckenridge & K. Woods, 'Medicines regulation and the pharmaceutical industry', *BMJ* 331 (2005), p. 834.

CBG 2005.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, *Strategisch Business Plan 2005-2009*, publieksversie, Den Haag: 2005 (geraadpleegd via: <http://www.cbg-meb.nl/nl/docs/nieuws/businessplan2005-2009.pdf>).

Dieppe 2004.

P.A. Dieppe et al., 'Editorial. Lessons from the withdrawal of rofecoxib', *BMJ* 329 (2004), p. 867.

DiMasi 2003.

J. DiMasi et al., 'The price of innovation. New estimates of drug development costs', *J. Health Econ.* 22 (2003), p. 151-185.

Dukes 2004.

M.N.G. Dukes, *WHO and priority medicines: some notes in the margin*, presentatie gehouden op een vergadering van Health Action International op 18 november 2004 (geraadpleegd via: http://www.haiweb.org/02_focus_b.htm).

EGA 2004.

European Generics Association, *Pediatrics medicines regulation. Briefing paper for MEPs*, 11 november 2004 (geraadpleegd via: www.egagenerics.com).

EMA 2005.

The European medicines agency road map to 2010. Preparing the ground for the future, Londen 4 maart 2005 (geraadpleegd via: <http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/directory/3416303enF.pdf>).

FDA 2004.

FDA, *Innovation or stagnation. Challenge and opportunity on the critical path to new medical products*, maart 2004 (geraadpleegd via: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>).

G10-Medicines 2002.

G10-Medicines, *High level group on innovation and provision of medicines. Recommendations for action*, 2002 (geraadpleegd via: <http://pharmacos.eudra.org/g10/docs/G10-Medicines.pdf>).

Garattini 2001.

S. Garattini & V. Bertelé, *Lancet* 2001;358, p. 64-67.

Gezondheidsraad 1991.

Postmarketing surveillance in Nederland, Den Haag: Gezondheidsraad 1991, publicatienr. 1991/12.

Gezondheidsraad 1993.

Alternatieve behandelwijzen en wetenschappelijk onderzoek, Den Haag: Gezondheidsraad 1993, publicatienr. 1993/13.

Haaijer-Ruskamp 2001.

F.M. Haaijer-Ruskamp & P. Denig, 'Invloeden bij het kiezen van geneesmiddelen', *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35 (4), p. 37.

Hahnemann 1810.

C.S.F. Hahnemann, *Organon der rationellen Heilkunde. In der Arnoldischen Buchhandlung*, Dresden 1810.

HCHC 2005.

House of Commons Health Committee, *The influence of the pharmaceutical industry. Forth Report of Session 2004-05*, London: Stationary Office 2005.

't Jong 2002.

G.W. 't Jong, *Unlicensed and off-label drug use in children* (proefschrift), Rotterdam: Erasmus Universiteit 2002.

Kaplan 2004.

W. Kaplan & R. Laing, *Priority medicines for Europe and the world*, Geneva: World Health Organisation 2004 (geraadpleegd via: <http://mednet3.who.int/priority-meds/report/index.htm>).

Killick 2005.

J. Killick & A. Schultz, 'Parallel trade in Europe. The tide is turning', *Pharmaceutical Law Insight*, vol. 2, nr. 1, Londen: Informa Law december 2005.

Le Fanu 2000.

J. Le Fanu, *The rise and fall of modern medicine*, New York: Carroll & Graf Publishers 2000.

Light 2005.

D.W. Light & J. Lexchin, 'Foreign free riders and the high price of US medicines', *BMJ* 331 (2005), p. 958-960.

Lisman 1999.

J.A. Lisman, 'Mag een geneesmiddel worden voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie? Nederlands- en Europeesrechtelijke aspecten van het voorschrijven van geneesmiddelen', *TvGR* 23 (1999), p. 150.

Lisman 2004.

John Lisman, 'Voorbij goed en kwaad', *Pharm. Weekbl.* 139 (2004), p. 895.

Lisman 2005.

J.A. Lisman & J.F.F. Lekkerkerker, 'Four decades of European medicines regulation. What have they brought us?', *International Journal of Risk & Safety in Medicines* 17 (2005), p. 73-79.

Marshall 2005.

C. Marshall, 'Regulatory developments in 2005', *Regulatory Affairs Journal Pharma*, Londen, januari 2005, p. 4.

MHRA z.j.

A guide to what is a medicinal product, MHRA Guidance Note No. 8 (geraadpleegd via: www.mhra.gov.uk).

Moss 2002.

F. Moss, 'Toelating van geneesmiddelen in Nederland. De Europese factor', in: J.C.J. Dute, J.K.M. Gevers en G.R.J. de Groot (red.), *Omzien naar de toekomst. 35 jaar preadviezen voor de Vereniging voor Gezondheidsrecht*, Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum 2002.

NAO-rapport 2006.

National Audit Office, *Themes and comparisons in international medicines regulation*, 16 januari 2006 (geraadpleegd via: http://www.nao.org.uk/publications/nao_reports/02-03/0203255_international_regulation.pdf).

OECD 2004.

OECD, *Towards high-performing health systems*, Parijs: 2004.

Permanand 2005.

G. Permanand & E. Mossalos, 'Constitutional asymmetry and pharmaceutical policy-making in the European Union', *Journal of European Public Policy* 12-4, augustus 2005, p. 687.

Preadvies Dukes 1981.

M.N.G. Dukes, *De toelating van geneesmiddelen in Nederland. Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht*, Vereniging voor Gezondheidsrecht, Utrecht, 1981.

Rawlins 2004.

M.D. Rawlins, 'Cutting the cost of drug development?', *Nature Reviews/Drug Discovery* 3 (2004), p. 380.

Roscam Abbing 2005.

H.D.C. Roscam Abbing, 'De Europese Grondwet, het Europese integratieproces en het recht op zorg voor de gezondheid', *TvGR* 2005/7, p. 538-553.

Schutjens 2004.

M.D.B. Schutjens & J.A. Lisman, 'Kinderen en geneesmiddelen', *JGR plus* 2004, p. 31.

Steg 2000.

H. Steg, C. Whitelegg & N. Thumm (ed.), *Regulatory reform and experiences of firms in the medical device industry*, Europese Commissie 2000, IPTS-publicatie nr. EUR 19734 EN (geraadpleegd via: <ftp://ftp.jrc.es/pub/EURdoc/eur19734en.pdf>).

Schwarz 1999.

J.A. Schwarz et al., 'Therapieversuche mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen (compassionate use) und zugelassenen Arzneimitteln (off-label-use)', *Pharm Ind* 1999;61, p. 309-314.

TCSDD 2003.

Tufts Center for the Study of Drug Development, *Outlook 2003* (geraadpleegd via: www.csdd.tufts.edu).

Topol 2004.

E.J. Topol, 'Failing the public health. Rofecoxib, Merck, and the FDA', *New England Journal of Medicine* 351:17 (2004), p. 1707.

Waxman 2005.

H.A. Waxman, 'The lessons of Vioxx. Drug safety and sales', *New England Journal of Medicine*, 352:25 (2005), p. 2576.

VERENIGING VOOR GEZONDHEIDSRECHT

GENEESMIDDELEN EN RECHT

**Het recht op geneesmiddelen
Hoe kosten de zorg beheersen**

mr. Melita van der Mersch*
mr. Caren Velink*

* Beiden advocaat bij Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn te Den Haag.

AFKORTINGENLIJST

ABRvS	Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State
AWBZ	Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten
Bogin	Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland
CBB	College van Beroep voor het bedrijfsleven
CFH	Commissie farmaceutische hulp
CRvB	Centrale Raad van Beroep
CTG/ZAio	College tarieven gezondheidszorg/Zorgautoriteit i.o.
CTZ	College toezicht zorgverzekeringen
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DBC	Diagnose behandelingcombinatie
ECRI	Erasmus Competition and Regulation institute
EU	Europese Unie
FTTO	Farmacotherapeutisch transmuraal overleg
GJ	Gezondheidszorg Jurisprudentie
gvs	geneesmiddelenvergoedingssysteem
HR	Hoge Raad
HvJ EG	Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen
ILO	International Labour Organization
JGR	Jurisprudentie Geneesmiddelenrecht
KG	Kort Geding
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Labag	Landelijke beoordeling aanspraak geneesmiddelen
NHS	National Health Service
NJ	Nederlandse Jurisprudentie
NJB	Nederlands Juristenblad
NMa	Nederlandse Mededingingsautoriteit
NTG	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
NvT	Nota van toelichting
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
PbEG	Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen
Pharm. Weekbl.	Pharmaceutisch Weekblad
Pres.	President
Rb.	Rechtbank
RvdW	Rechtspraak van de Week
RZA	Rechtspraak zorgverzekering
Stcrt.	Staatscourant

AFKORTINGENLIJST

Stb.	Staatsblad
TSG	Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde
TvGR	Tijdschrift voor Gezondheidsrecht
Vrzg.	Voorzieningenrechter
VWS	(Ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Wgbo	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
Wgp	Wet geneesmiddelenprijzen
Wmg	Wet marktordening gezondheidszorg
WOG	Wet op de Geneesmiddelenvoorziening
Wtg	Wet tarieven gezondheidszorg
ZN	Zorgverzekeraars Nederland
ZFW	Ziekenfondswet
Z&V	Zorg & Verzekering
Z&F	Zorg & Financiering

1 Inleiding¹

1.1 Toelating tot het pakket

Henk Jansen is 42 jaar en kampt al een aantal jaren met een behoorlijk overgewicht. Henk besluit in het voorjaar van 2006 eindelijk de stap naar de huisarts te zetten. De huisarts luistert naar het verhaal van Henk en licht toe dat Henk in aanmerking komt voor een maagbandje of -ballon. Henk vindt dat wel ingrijpend. Hij wil liever niet worden geopereerd. De huisarts geeft aan dat er ook een geneesmiddel op de markt is dat kan ondersteunen bij het afvallen, het geneesmiddel Xenical. De huisarts vertelt dat hij Xenical kan voorschrijven omdat het middel geregistreerd is en dus als veilig en werkzaam kan worden beschouwd. Henk zal echter zelf de kosten van Xenical dienen te dragen omdat het niet is opgenomen in het geneesmiddelenpakket van zijn zorgverzekering. Henk begrijpt hier niets van.

Naar schatting kampen 3,5 miljoen Nederlanders met overgewicht. De World Health Organisation voorspelt dat overgewicht in 2015 wereldwijd het meest omvangrijke medische probleem zal zijn.² Toch wordt een geneesmiddel tegen zwaarlijvigheid niet vergoed. Waarom eigenlijk niet?

Toelating van een geneesmiddel tot de markt betekent niet dat het geneesmiddel wordt toegelaten tot het geneesmiddelenpakket. De criteria voor toelating van een geneesmiddel tot de markt zijn andere dan de criteria voor toelating tot het pakket. Het vorige deel van het preadvies behandelde de toelating van geneesmiddelen tot de Nederlandse markt. Dit deel ziet op het recht van patiënten op geneesmiddelen die voor rekening van de zorgverzekeraar komen en de criteria die worden gehanteerd bij de toelating tot het geneesmiddelenpakket.³

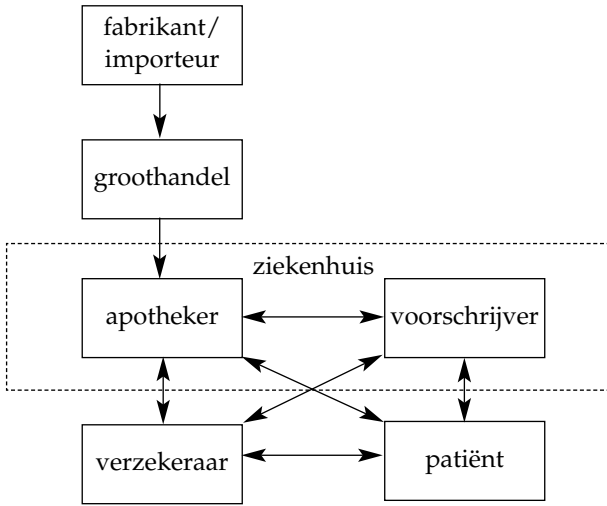
1.2 De distributiekolom

Tussen het moment dat een geneesmiddel wordt ontwikkeld in een laboratorium en het moment dat het geneesmiddel de patiënt bereikt, zit een groot aantal schakels: het geneesmiddel wordt aan wetenschappelijk onderzoek onderworpen, beoordeeld door een registratieautoriteit, geïmporteerd door de importeur, gedistribueerd via de groothandel, voorgeschreven door een arts en afgeleverd door een apotheker. Ook de zorgverzekeraar speelt een belangrijke rol in de distributiekolom. De zorgverzekeraar is belast met de financiering van de kosten van geneesmiddelen. Schematisch ziet de kolom er als volgt uit (zie figuur 1).

1 Veel dank gaat uit naar prof. mr. G.R.J. de Groot en mr. J.M. van der Most voor hun commentaar op eerdere versies van dit preadvies. Een betere 'peer review' hadden wij ons niet kunnen wensen.

2 Zie www.huisartsenkliniek.nl en www.Overgewicht.nl.

3 De tekst is afgerond op 1 februari 2006.



Figuur 1. De distributiekolom van geneesmiddelen

1.3 Botsende belangen

De overheid heeft de plicht voortdurend oog te hebben voor het belang van toereikende voorzieningen voor de gezondheidszorg. Artikel 22 van de Grondwet legt de overheid immers de plicht op maatregelen te treffen ter bevordering van de volksgezondheid. De instructienorm van artikel 22 omvat onder meer het waarborgen van de toegankelijkheid van de zorg.⁴ Naast artikel 22 van de Grondwet bestaan er diverse verdragen op grond waarvan de overheid gehouden is maatregelen te treffen ter bevordering van de volksgezondheid. Genoemd kunnen worden het Internationaal Verdrag inzake economische sociale en culturele rechten en het Europees Sociaal Handvest.

Het belang van de overheid is tweeledig. Enerzijds moet de overheid de toegankelijkheid van de gezondheidszorg, waaronder de farmaceutische zorg, waarborgen. Anderzijds vergt gezond financieel-economisch beleid beheersing van de kosten daarvan. De overheid dient ervoor te waken dat de kosten van de farmaceutische zorg niet zó hoog worden dat de financiële ruimte voor andere essentiële gezondheidszorgvoorzieningen te beperkt wordt.⁵

4 De Groot 2002, p. 71.

5 Zie ook De Groot 2001, p. 72.

De belangen van de partijen binnen de distributiekolom komen vaak niet overeen met de belangen van de overheid. De farmaceutische industrie is gericht op de afzet van de eigen producten en wenst marktaandeel te verwerven en te behouden. Door afnemers, apotheekhoudenden en voorschrijvers aan zich te binden, beogen zij zo veel mogelijk geneesmiddelen te verkopen. De apotheker zal zich bij de inkoop en aflevering van geneesmiddelen vooral richten op het winstgevend maken van zijn onderneming. De voorschrijvend arts zal zich primair laten leiden door het gezondheidsbelang van de patiënt en wenst geen bemoeienis met het voorschrijfbeleid door derden. De belangen van de patiënt zijn tot slot tweeledig. Enerzijds verlangt de patiënt de beste (farmaceutische) zorg zonder zorgen over de kosten daarvan, anderzijds wil de patiënt niet een te hoge ziektekostenpremie of te hoge eigen bijdrage betalen.⁶ Gelet op de verschillende belangen binnen de distributiekolom en de taak van de overheid zal de overheid een balans dienen te vinden tussen een optimaal (farmaceutisch) zorgaanbod en kostenbeheersing.

1.4 *Ontwikkelingen afgelopen decennia*

Met de komst van nieuwe technieken heeft de ontwikkeling van geneesmiddelen in de afgelopen decennia een grote vlucht genomen. In de 19de eeuw waren de stoffen die een genezende werking werden toegedicht vrijwel uitsluitend van natuurlijke oorsprong. Tegenwoordig worden geneesmiddelen op grote schaal ontwikkeld op basis van chemische processen en biotechnologie.⁷

De eerste mijlpaal in de ontwikkeling van industrieel vervaardigde geneesmiddelen was de ontdekking van acetylsalicylzuur (aspirine) in 1853. Sindsdien zijn steeds meer geneesmiddelen ontwikkeld voor steeds meer aandoeningen. De farmaceutische industrie heeft zich vanaf de jaren vijftig ontwikkeld tot een grootschalige, internationale bedrijfstak. Met de opkomst van de farmaceutische industrie is ook de rol van de apotheker veranderd. Bereidde vroeger de apotheker in de apotheek al zijn geneesmiddelen zelf, nu rollen de meeste geneesmiddelen van de lopende band in een fabriek.

Treffend voor de ontwikkelingen van de afgelopen jaren is dat er veel nieuwe geneesmiddelen op de markt worden gebracht die geen of beperkte meerwaarde hebben ten opzichte van bestaande geneesmiddelen. Zo zijn er in de periode van 1999 tot en met 2003 110 nieuwe geneesmiddelen geïntroduceerd waarvan slechts een derde van deze middelen niet door een ander geneesmiddel te vervangen was.⁸ De innovatie van nieuwe geneesmiddelen lijkt meer te zien op de verbete-

6 Zie ook De Groot 2001, p. 71-72.

7 Buurma 2002, p. 7.

8 CVZ 2004-1, p. 43.

ring en aanpassing van al bestaande geneesmiddelen (me too-producten) en de introductie van geneesmiddelen die wellicht niet medisch noodzakelijk zijn maar tot doel hebben het leven van de patiënt aangenaamer te maken. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan middelen die helpen bij het stoppen met roken.

De afgelopen decennia is de vraag naar geneesmiddelen toegenomen. Die toename wordt veroorzaakt door een aantal factoren. Zo is de plaats van geneesmiddelen binnen het therapeutisch proces sterk toegenomen. Veel behandelingen steunen op de beschikbaarheid van geneesmiddelen. Daarnaast heeft een sterke groei en vergrijzing⁹ van de Nederlandse bevolking plaatsgevonden. De Nederlandse bevolking is bovendien meer pillen gaan slikken; patiënten gebruiken een geneesmiddel langer of gebruiken een hogere dosering van de voorgeschreven medicatie.¹⁰

1.5 *Consequenties ontwikkelingen*

De kosten van geneesmiddelen zijn explosief gestegen. Vlak na de Tweede Wereldoorlog bedroegen de uitgaven aan geneesmiddelen per persoon 'slechts' € 4,45 per jaar.¹¹ Ruim vijftig jaar later bedroegen deze uitgaven € 275 per persoon per jaar.¹² De geneesmiddelenuitgaven bedragen op dit moment ongeveer 11% van de totale zorguitgaven.¹³

Ondanks de enorme kostenstijging liggen de Nederlandse geneesmiddelenuitgaven onder het West-Europees niveau. De gemiddelde Nederlander geeft ruim 20% minder uit aan geneesmiddelen dan de gemiddelde West-Europeaan.¹⁴ De verschillen in geneesmiddelenconsumptie worden veroorzaakt door de mate van vergrijzing van de bevolking in de diverse landen. De mate van terughoudendheid van de arts bij het voorschrijven en de patiënt in het gebruik van geneesmiddelen speelt eveneens een belangrijke rol. Zo zal een Spaanse patiënt eerder met een recept de praktijk van de (huis)arts verlaten dan een Nederlandse patiënt.¹⁵

9 Zo was de levensverwachting anno 1900 voor een man 51 jaar en voor een vrouw 54 jaar, zie Van der Hoeven 1993, p. 1. De levensverwachting anno 2005 is voor een man 76 jaar en voor een vrouw 80 jaar, zie www.cbs.nl.

10 CVZ 2004-1, p. 12.

11 Teldersstichting 1963, p. 200.

12 Dit bedrag omvat tevens de (zelfzorg)geneesmiddelen die niet worden vergoed door de zorgverzekeraar (gemiddeld € 15 per persoon), zie SFK 2005, p. 49.

13 De totale zorguitgaven voor 2006 worden geraamd op ruim € 47 miljard, zie *Kamerstukken II 2005/06*, 30 300 XVI, nr. 2, p. 19. Naar verwachting zal in 2006 € 4,9 miljard worden uitgegeven aan geneesmiddelen. Dit betreft zowel de kosten voor de geneesmiddelen als de apotheekvergoeding, zie *Kamerstukken II 2005/06*, 30 300 XVI, nr. 2, p. 50.

14 VWS 2005.

15 Pharm. Weekbl. 2005; SFK 2004, p. 49-51; Buurma 1996, p. 214.

Bovendien zijn in andere Europese landen meer geneesmiddelen verkrijgbaar zonder tussenkomst van de arts. Een drempel om deze geneesmiddelen te verkrijgen ontbreekt waardoor de geneesmiddelenconsumptie kan stijgen.

1.6 *Probleemstelling*

In de Ziekenfondswet¹⁶ werd gestreefd naar een medisch verantwoorde en tegelijk zo rationeel mogelijke therapie: overbodige middelen, ook al waren zij nog zo goedkoop, mochten niet ten laste van de verzekering worden verstrekt; het duurste middel, mits noodzakelijk, moest voor de verzekerde beschikbaar zijn.¹⁷ In de loop der tijd is de nadruk meer en meer komen te liggen op het beheersen van de geneesmiddelenuitgaven. Om tot een effectieve kostenbeheersing van de geneesmiddelenvoorziening te komen heeft de overheid vanaf de jaren tachtig een aantal maatregelen genomen. Als voorbeelden kunnen worden genoemd het plaatsen van geneesmiddelen op negatieve lijsten (1982), de invoering van een eigen bijdrage van f 2,50 per afgeleverd recept (1982),¹⁸ de invoering van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (1991) en de invoering van de Wet geneesmiddelenprijzen (1996). Bij deze maatregelen heeft de overheid steeds beoogd voor de verzekerde een kwalitatief goed geneesmiddelenpakket beschikbaar te stellen tegen aanvaardbare kosten.¹⁹ Al deze maatregelen waren primair gericht op beheersing van kosten en niet op de verbetering van de kwaliteit van het geneesmiddelenpakket.

De maatregelen hebben bijgedragen aan beheersing van de kosten maar hadden onvoldoende effect.²⁰ Om de kosten van de geneesmiddelenvoorziening verder terug te dringen, is in 2000 besloten een andere koers te varen. Het overheidsbeleid is er thans op gericht om de geneesmiddelenvoorziening te dereguleren. Zorgverzekeraars zullen een sterkere rol moeten gaan vervullen in het proces van distributie en prijsvorming van geneesmiddelen.²¹ In lijn hiermee ligt de op 1 janu-

16 *Stb.* 1965, 130.

17 *Kamerstukken II* 1961/62, 6808, nr. 3, p. 15.

18 Deze maatregel is bij besluit van 5 december 1989 overigens weer afgeschaft, zie *Stcrt.* 1989, 241.

19 Besluit van 15 februari 1999 tot wijziging van het Verstrekkingsbesluit, *Stb.* 1999, 109, p. 4.

20 Zie onder meer Pronk 2002; Ziekenfondsraad 1994; Vooren 2002.

21 Zie uitgebreid Begeleidingscommissie 1999; Werkgroep Marktwerking 1999; Boston Consulting Group 1999; Kabinetsstandpunt op rapporten geneesmiddelenbeleid, *Kamerstukken II* 1999/00, 24 124 en 24 036, nr. 101; Zorgnota 2003, p. 92 e.v.; Kabinetsstandpunt geneesmiddelenbeleid (middel)lange termijn, *Kamerstukken II* 2003/04, 29 200 hoofdstuk XVI, nr. 21; *Kamerstukken II* 2003/04, 29 200 hoofdstuk XVI, nr. 2, p. 74 e.v.

ari 2006 inwerking getreden Zorgverzekeringswet.²² Met de Zorgverzekeringswet wordt beoogd bij te dragen aan een doelmatige en kwalitatief hoogwaardige gezondheidszorg, waaronder de farmaceutische zorg.²³ Daarnaast biedt de wet mogelijkheden voor zorgverzekeraars om hun rol bij de beheersing van de kosten van de gezondheidszorg nader in te vullen. Zorgverzekeraars kunnen bijvoorbeeld – binnen zekere grenzen – zelf bepalen welke geneesmiddelen ten laste van de zorgverzekering komen. Opmerking verdient dat de wijze waarop de farmaceutische zorg is geregeld in de Zorgverzekeringswet niet of nauwelijks verschilt van de wijze waarop deze vorm van zorg was geregeld in de Ziekenfondswet. De rechtspraak die onder de Ziekenfondswet het licht zag, geldt in het huidige stelsel vrijwel onverkort.

Terugkerend begrip in de doelstellingen die de overheid de afgelopen jaren heeft geformuleerd is de term ‘doelmatig’. Dit begrip wordt in verschillende betekenissen gebruikt. De *Van Dale* definieert het begrip ‘doelmatig’ als: “geschikt voor het doel waarvoor het gemaakt is”. Het begrip wordt echter in het kader van het geneesmiddelenbeleid in verder strekkende betekenissen gebruikt. Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) en de minister gebruiken het begrip ‘doelmatig’ niet altijd in dezelfde betekenis. De volgende betekenissen zijn wij tegengekomen:

- a. een geneesmiddel is doelmatig indien het effectief is en de verhouding tussen de therapeutische waarde en de kosten gunstig is ten opzichte van andere behandelingsmogelijkheden;²⁴
- b. er is sprake van doelmatigheid indien voorschrijvers en afleveraars goedkope geneesmiddelen voorschrijven respectievelijk afleveren als het kan, en dure als dat medisch noodzakelijk is;
- c. er is sprake van doelmatigheid indien er door voorschrijvers, afleveraars en gebruikers naar wordt gestreefd geneesmiddelen zodanig toe te passen dat deze een optimaal therapeutisch effect bereiken.²⁵

De kernvraag in ons preadvies is:

Draagt de wet- en regelgeving ten aanzien van het recht op farmaceutische zorg bij aan een doelmatige geneesmiddelenvoorziening?

Wij pretenderen niet een eenduidige definitie van ‘doelmatig’ te geven, maar richten ons op een aantal gezichtspunten die onder dat begrip kunnen worden geschaard. In ons preadvies komen de volgende deelvragen aan de orde.

22 Wet van 16 juni 2005, *Stb.* 2005, 358.

23 *Kamerstukken II* 2003/04, 29 763, nr. 3, p. 3.

24 VWS 2004-1.

25 Beleidsnotitie 2005, p. 2.

1. Zijn de geneesmiddelen die volgens de internationale medische wetenschap en praktijk noodzakelijk zijn, toegankelijk voor patiënten?
2. Wordt daadwerkelijke innovatie in de farmaceutische sector gestimuleerd?
3. Hebben patiënten gelijke toegang tot geneesmiddelen?
4. Wordt gewaarborgd dat onnodige kosten worden vermeden ('duur als het moet, goedkoop als het kan')?

Een verzekerde heeft, afhankelijk van de variant van de zorgverzekering die hij heeft gesloten, het recht op verstrekking respectievelijk vergoeding van geneesmiddelen. Gemakshalve wordt in het vervolg van dit preadvies gesproken van de aanspraak of het recht op geneesmiddelen.

Dit preadvies is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 2 worden de verschillende methoden beschreven die gehanteerd kunnen worden om de aanspraak op geneesmiddelen te omschrijven en vorm te geven. Daarbij zullen wij ingaan op de keuze die in Nederland is gemaakt. In hoofdstuk 3 worden de criteria uiteengezet die worden gehanteerd bij de beoordeling of een geneesmiddel – verstrekt buiten een instelling – moet worden opgenomen in het geneesmiddelenpakket. Hoofdstuk 4 behandelt de criteria die worden gehanteerd ten aanzien van de geneesmiddelen die binnen een instelling worden verstrekt. In hoofdstuk 5 wordt ingegaan op voorschriften en beperkingen die aan de aanspraak kunnen worden verbonden. In hoofdstuk 6 wordt de invloed van de prijs- en tariefstelling op de aanspraak van geneesmiddelen nader onder de loep genomen. Tot slot wordt in hoofdstuk 7 een aantal aanbevelingen gedaan voor een doelmatige geneesmiddelenvoorziening.

2 **Duaal stelsel**

2.1 *Bronnen van financiering*

Het gebruik van geneesmiddelen is niet goedkoop. Dat is zeker het geval indien de patiënt is aangewezen op dure geneesmiddelen die langdurig moeten worden geslikt. In de meeste gevallen hoeft de patiënt zijn of haar geneesmiddelen niet zelf te bekostigen.

In de eerste plaats kunnen geneesmiddelen worden gefinancierd middels een ziektekostenverzekering. Elke ingezetene van Nederland is verzekerd op grond van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ). Verzekerden hebben op grond van de AWBZ aanspraak op zorg ter voorkoming van ziekten en ter voorziening in hun geneeskundige behandeling, verpleging en verzorging.²⁶ Zo hebben verzekerden bijvoorbeeld aanspraak op verblijf in een instelling voor revalidatie of psychiatrische inrichting.²⁷ De met het verblijf in deze instellingen gepaarde zorg omvat tevens farmaceutische zorg.²⁸ De verzekerden ontvangen deze farmaceutische zorg in natura. Daarnaast is iedere burger die wettelijk krachtens de AWBZ is verzekerd, verplicht om een zorgverzekering met een zorgverzekeraar af te sluiten.²⁹ De zorgverzekeraar heeft jegens haar verzekerden een zorgplicht die zodanig wordt vormgegeven dat de verzekerde krachtens de zorgverzekering recht heeft op prestaties in natura of prestaties in geld (restitutie).³⁰ Het staat de zorgverzekeraar vrij gemengd samengestelde zorgverzekeringen aan te bieden waarbij de verzekerde voor een deel van de verzekerde prestaties recht heeft op de hulp zelf en voor een ander deel daarvan recht heeft op vergoeding van de kosten van de ingeroepen hulp.³¹

In de tweede plaats is het mogelijk om middels een aanvullende ziektekostenverzekering die geneesmiddelen te financieren die niet op basis van de zorgverzekering worden vergoed. Zo is het mogelijk homeopathische middelen en de anti-conceptiepil aanvullend te verzekeren.³²

In de derde plaats kan het CVZ aan instellingen en zorgverleners tijdelijk subsidies verstrekken voor zorg of andere diensten. Subsidie kan worden verstrekt voor zorg of diensten ten aanzien waarvan het voornemen bestaat deze op te nemen in

26 Zie artikel 6, eerste lid AWBZ.

27 Zie artikel 8 en 14 Besluit zorgaanspraken AWBZ.

28 Zie artikel 15, eerste lid, onderdeel b Besluit zorgaanspraken AWBZ.

29 Zie artikel 2 Zorgverzekeringswet.

30 Zie artikel 11, eerste lid Zorgverzekeringswet.

31 Zie artikel 11, tweede lid Zorgverzekeringswet.

32 Met ingang van 1 januari 2004 is de anticonceptiepil uit het standaardpakket gehaald voor vrouwen ouder dan 21 jaar, zie Beleidsagenda 2004, p. 13.

het pakket van de verzekerde prestaties. Op grond van de Regeling zorgverzekering kan aan zorgverleners een subsidie worden verstrekt om patiënten te kunnen behandelen met zogenaamde weesgeneesmiddelen.³³ Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor zelden voorkomende ziekten. De ontwikkeling van deze geneesmiddelen komt onder normale marktvoorwaarden onvoldoende tot stand omdat de hoge ontwikkelingskosten niet kunnen worden terugverdiend uit de verkoop van de geneesmiddelen. De markt is daarvoor te klein. De subsidieregeling maakt het onder meer mogelijk dat de patiënt met het desbetreffende middel wordt behandeld.³⁴

In de vierde plaats kunnen geneesmiddelen (gedeeltelijk) worden gefinancierd door de farmaceutische industrie. Zo financiert de industrie de geneesmiddelen die in klinisch onderzoek worden gebruikt. Daarnaast heeft een aantal fabrikanten in het verleden constructies bedacht om patiënten te compenseren voor de eigen bijdrage die hij of zij moet voldoen.³⁵ Door de eigen bijdrage te compenseren beogen de fabrikanten de eventuele belemmering voor artsen om het desbetreffende geneesmiddel voor te schrijven, weg te nemen. Daarmee trachten ze het middel 'in de pen' van de artsen te krijgen en hun afzetmarkt te vergroten. Dergelijke compensatieregelingen kunnen echter worden aangemerkt als ontoelaatbare geneesmiddelenreclame.³⁶

Tot slot kunnen geneesmiddelen voor eigen rekening van de patiënt komen. Zo komen zelfzorgmiddelen als paracetamol voor eigen rekening. Deze geneesmiddelen zijn zonder recept verkrijgbaar bij de drogist of apotheek. Voor eigen rekening komen eveneens receptgeneesmiddelen die niet voor vergoeding in aanmerking komen. Het gaat in de meeste gevallen om geneesmiddelen waarvan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft geoordeeld dat deze middelen voor eigen rekening en verantwoording van de patiënt komen. Zo heeft de minister op grond van dit argument het middel Omacor niet in het geneesmiddelpakket opgenomen. Omacor is geregistreerd als ondersteunende behandeling bij preventie na een hartinfarct. Het geneesmiddel Omacor bestaat in essentie uit omega-3 vetzuren. Volgens de minister is het de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt om deze vetzuren via zijn of haar voeding tot zich te nemen, bijvoorbeeld door het eten van vette vis.³⁷

33 Zie artikel 6.2.37.1 e.v. Regeling zorgverzekering.

34 Zie uitgebreid hierna paragraaf 3.5.3.

35 Zie hierna uitgebreid paragraaf 3.2.

36 Zie onder meer Advies van de Codecommissie Geneesmiddelenreclame 12 januari 2005, S04.001; Codecommissie Geneesmiddelenreclame 18 mei 2001, K21.009; Codecommissie Geneesmiddelenreclame 30 november 1999, K99.005 (geraadpleegd via: www.cgr.nl); Commissie van Beroep van de Stichting Code Geneesmiddelenreclame 18 september 2001, 18/2001, B21.009 (geraadpleegd via: www.cgr.nl).

37 Zie ook Vrzg. Den Haag 31 december 2004, JGR 2005, 9.

2.2 *Omschrijving verzekeringsaanspraken*

2.2.1 *Inleiding*

Er zijn verschillende methoden om de verzekeringsaanspraken te omschrijven en vorm te geven. Wij hebben geconstateerd dat de overheid een keuze kan maken uit – in ieder geval – acht methoden om het recht op geneesmiddelen nader te omschrijven.

2.2.2 *Zelfstandige aanspraak en deel van een aanspraak*

De aanspraak op geneesmiddelen kan worden omschreven als een zelfstandige aanspraak: het recht op farmaceutische hulp staat dan geheel op zichzelf. Voorbeeld van een zelfstandig omschreven aanspraak is artikel 8, eerste lid, aanhef onder j, van de tot 1 januari 2006 geldende Ziekenfondswet. In dit artikel was bepaald dat verzekerden ter voorziening in hun geneeskundige verzorging aanspraak hadden op farmaceutische zorg.

Daarnaast is het mogelijk de aanspraak op geneesmiddelen zo te omschrijven dat de aanspraak onderdeel vormt van een andere aanspraak. Een voorbeeld van een dergelijke omschrijving is artikel 13, eerste lid, van het Besluit zorgaanspraken AWBZ. Verzekerden hebben op grond van dit artikel aanspraak op verblijf in een ziekenhuis, voor zover dit verblijf een ononderbroken periode van 365 dagen te boven gaat.³⁸ De met het verblijf in het ziekenhuis gepaarde zorg omvat farmaceutische zorg.³⁹ De hoofdprestatie is in dit geval 'ziekenhuiszorg'. De aanspraak op geneesmiddelen vormt een nevenprestatie.

2.2.3 *Open en gesloten systeem*

De meest eenvoudige vorm van een open systeem is een systeem waarbij alle geneesmiddelen die tot de markt zijn toegelaten in het geneesmiddelenpakket zijn opgenomen. Systemen waarbij de verzekerde recht heeft op alle geneesmiddelen eventueel met uitzondering van de geneesmiddelen die expliciet zijn uitgesloten, worden doorgaans ook onder de noemer 'open systeem' geschaard. De uitgesloten middelen worden in dat geval op een negatieve lijst geplaatst. Tot 1991 bestond in Nederland een dergelijk open systeem. Verzekerden hadden destijds recht op alle geneesmiddelen met uitzondering van de genees- en verbandmiddelen die waren vermeld op bijlage 1 en 2 van het Besluit farmaceutische hulp ziekenfondsverzekering.⁴⁰

38 Zie artikel 6, eerste lid AWBZ jo artikel 13, eerste lid Besluit zorgaanspraken AWBZ.

39 Zie artikel 15, eerste lid, onderdeel b Besluit zorgaanspraken AWBZ.

40 *Stcrt.* 1982, 139.

Een zuiver open systeem biedt artsen veel vrijheid in de keuze van het geneesmiddel. Over de vraag of een middel voor rekening van de zorgverzekering komt, hoeft hij zijn hoofd niet te breken. Indien de arts van oordeel is dat een bepaald geneesmiddel is geïndiceerd, heeft de verzekerde in beginsel aanspraak op dit geneesmiddel. In een dergelijk systeem groeit het geneesmiddelenpakket dan ook mee met de praktijkontwikkelingen op het gebied van geneeskundige hulp.⁴¹

In een gesloten systeem heeft de verzekerde uitsluitend aanspraak op geneesmiddelen die zijn vermeld op een positieve lijst. Welke geneesmiddelen worden opgenomen op de positieve lijst wordt bepaald door de minister of de verzekeraar.

2.2.4 *Aanwijzing door de minister en de zorgverzekeraar*

In een gesloten systeem kan de minister tot in detail bepalen welke geneesmiddelen voor rekening van de zorgverzekering komen. Aanwijzing van geneesmiddelen door de minister heeft als voordeel dat voor iedereen een uniform, voor iedereen gelijk, geneesmiddelenpakket beschikbaar is. Daarnaast is het mogelijk in de omschrijving van de prestatie farmaceutische zorg de verzekeraars een regelingsbevoegdheid toe te kennen. De wetgever kan besluiten de verzekeraar volledige vrijheid te geven in de aanwijzing van geneesmiddelen die ten laste van de verzekering kunnen komen. Nadeel van deze methode is dat uniformiteit in het geneesmiddelenpakket kan ontbreken omdat de verzekeraars niet dezelfde geneesmiddelen hoeven aan te wijzen.

Om te voorkomen dat patiënten geen gelijke toegang hebben tot geneesmiddelen kan de wetgever er ook voor kiezen zowel de minister als de zorgverzekeraar regelingsbevoegdheid te geven. De minister wijst in dit geval niet de specifieke geneesmiddelen aan maar de werkzame stoffen van die geneesmiddelen. De zorgverzekeraar kan vervolgens binnen die werkzame stoffen bepalen welke producten worden opgenomen in het geneesmiddelenpakket. Voordeel van gedeeltelijke aanwijzing door de verzekeraar is dat wordt gewaarborgd dat de patiënt toegang heeft tot de noodzakelijke geneesmiddelen. Ander voordeel is dat de verzekeraar economische voordelen kan behalen indien hij binnen de door de minister aangewezen groepen van werkzame stoffen die middelen aanwijst die voor hem geen onnodige kosten meebrengen.

2.2.5 *Voorzieninggerichte en functiegerichte omschrijving van de aanspraak*

Bij een voorzieninggerichte omschreven aanspraak op zorg wordt in de wet aangegeven welke soort van hulp is verzekerd (aard), wat zij omvat (inhoud), hoever de dekking reikt (omvang) en door wie zij moet worden verleend. Een voorzieninggerichte omschreven aanspraak op zorg laat de zorgverzekeraar weinig

41 Vgl. Lugtenberg 1988, p. 98.

tot geen ruimte om zelf te bepalen door wie de zorg wordt verleend. Kenmerk van een voorzieninggerichte omschrijving is dan ook dat de zorgverzekeraar gehouden is precies de zorg te bieden die is omschreven in de wettelijke aanspraak.

Bij een functiegericht omschreven aanspraak regelt de wetgever de aard, inhoud en omvang van de zorg. De zorgverzekeraar heeft de vrijheid te bepalen wie de zorg mag verlenen. Doordat de zorgverzekeraar meer vrijheden heeft, kan de zorgverzekeraar het zorgaanbod afstemmen op de vraag en kan er worden gesubstitueerd tussen de verschillende zorgaanbieders. Het functiegericht omschrijven van de prestatie farmaceutische zorg is technisch mogelijk, maar de substitutie van aanbieders wordt beperkt door de bepalingen uit de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG).⁴² Immers, op grond van de WOG zijn voor een belangrijk deel van de geneesmiddelen uitsluitend de (ziekenhuis)apotheker en apotheehoudend huisarts bevoegd tot aflevering.⁴³

2.3 Een duaal stelsel

De omschrijving van het recht op geneesmiddelen is de afgelopen decennia aan veranderingen onderhevig geweest. De wetgever heeft daarbij gebruikgemaakt van de verschillende methoden – al dan niet in combinatie met elkaar – om het recht van de patiënt op farmaceutische zorg te omschrijven.

In 1966 hadden ziekenfondsverzekerden aanspraak op alle genees- en verbandmiddelen, voorgeschreven door de huisarts of de specialist en geleverd door de apotheker of apotheehoudend huisarts. Geen recht bestond op voeding- en genotsmiddelen, bronwater, cosmetica, tandpasta, alcohol voor desinfecteerdoel-einden en een aantal middelen als aceton, benzine en talk.⁴⁴ Dat is tegenwoordig wel anders.

De verzekerde heeft krachtens de zorgverzekering onder meer recht op geneeskundige zorg en farmaceutische zorg.⁴⁵ In het Besluit zorgverzekering worden de inhoud en omvang van de prestaties geneeskundige zorg en farmaceutische zorg nader omschreven. Geneeskundige zorg omvat – kort samengevat – zorg zoals huisartsen, medisch specialisten, klinisch psychologen en verloskundigen die plegen te bieden.⁴⁶ Materialen als genees- en verbandmiddelen die door de hulp-

42 Zie ook *Stb.* 1991, 590, p. 43.

43 Zie artikel 2 Wet op de Geneesmiddelenvoorziening.

44 *Kamerstukken II* 1961/62, 6808, nr. 4, p. 15.

45 Zie artikel 10, aanhef onder a en c jo artikel 11, eerste lid Zorgverzekeringswet.

46 Zie artikel 2.4 Besluit zorgverzekering.

verlener als onderdeel van de zorg worden gebruikt, vallen onder de prestatie geneeskundige zorg. Krijgt een verzekerde een voorschrift mee om geneesmiddelen of hulpmiddelen aan hem te laten afleveren voor gebruik buiten de praktijk van de hulpverlener dan wel buiten de instelling waaraan de hulpverlener is verbonden, dan valt deze zorg onder de prestatie farmaceutische zorg of de prestatie hulpmiddelenzorg.⁴⁷

Op grond van het Besluit zorgverzekering omvat de aanspraak op farmaceutische zorg de aflevering van onder meer bij ministeriële regeling aangewezen geregistreerde geneesmiddelen voor zover deze zijn aangewezen door de verzekeraar.⁴⁸ De wetgever heeft de regelingsbevoegdheid verdeeld. De minister wijst specifieke geneesmiddelen aan die op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst.⁴⁹ De aanwijzing door de zorgverzekeraar dient vervolgens zodanig te geschieden dat van alle werkzame stoffen die voorkomen op bijlage 1 ten minste één geneesmiddel voor de verzekerde beschikbaar is.⁵⁰

Bij de omschrijvingen van de prestaties geneeskundige zorg en farmaceutische zorg valt direct op dat de wetgever een combinatie van de in paragraaf 2.2 beschreven methoden heeft gehanteerd om de aanspraak op geneesmiddelen te omschrijven. De aanspraak op geneesmiddelen is zowel een zelfstandige aanspraak (de prestatie farmaceutische zorg) als een deel van een aanspraak (als onderdeel van de prestatie geneeskundige zorg). Daarnaast is er sprake van een open systeem én van een gesloten systeem. De aanspraak op farmaceutische zorg omvat uitsluitend de aflevering van de bij ministeriële regeling aangewezen geregistreerde geneesmiddelen voor zover aangewezen door de zorgverzekeraar (gesloten systeem). De aanspraak op geneesmiddelen als onderdeel van de aanspraak op geneeskundige zorg is niet gebonden aan positieve lijsten. Ten aanzien van deze aanspraak is er sprake van een systeem waarbij de omvang van de geneesmiddelenzorg wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk (open systeem).⁵¹

Bij de inwerkingtreding van de Ziekenfondswet was de aanspraak op farmaceutische zorg voorzieningsgericht omschreven. In de Ziekenfondswet was expliciet bepaald dat de desbetreffende zorg moest worden verleend door de arts en apotheker. In 1991 is de aanspraak op farmaceutische zorg overgeheveld naar de

47 NvT, *Stb.* 2005, 389, p. 39.

48 Zie artikel 2.8 Besluit zorgverzekering.

49 Zie artikel 2.8, eerste lid, onder a Besluit zorgverzekering.

50 Zie artikel 2.8, derde lid Besluit zorgverzekering.

51 Zie artikel 12, eerste lid, onder a en artikel 13, eerste lid, onder a Verstrekkingsbesluit ziekenfondsverzekering. Zie hoofdstuk 4 voor een nuancering.

AWBZ. Daarbij werd de aanspraak op farmaceutische zorg functioneel omschreven.⁵² De wetgever achtte de functionele omschrijving van belang voor de toentertijd in het pakket opgenomen drogisterijartikelen, voedingsmiddelen en verbandmiddelen. Ten aanzien van die aanspraken kon dan gebruik worden gemaakt van de diensten van anderen dan apothekers.⁵³ Met ingang van 1 januari 1996 werd de aanspraak op farmaceutische hulp weer opgenomen in de Ziekenfondswet.⁵⁴ De functiegerichte omschrijving van de prestatie farmaceutische zorg is toen gehandhaafd. Dat is niet gewijzigd bij invoering van de Zorgverzekeringswet. In de Zorgverzekeringswet zijn alle verzekeringsaanspraken functioneel omschreven.

Uit de verschillende omschrijvingen van de aanspraken op farmaceutische zorg kan worden geconcludeerd dat de Nederlandse wetgever heeft gekozen voor een duaal stelsel. Onder een duaal stelsel verstaan wij in dit verband een wettelijk systeem waarin de aanspraak op geneesmiddelen binnen een instelling (intramurale verstrekking) anders is geregeld dan de aanspraak op geneesmiddelen buiten een instelling (extramurale verstrekking).⁵⁵

In de wetgeving is altijd een onderscheid gemaakt tussen extramurale en intramurale verstrekking van geneesmiddelen. Van oudsher vormt het geneesmiddelengebruik in een ziekenhuis een onderdeel van de volledige verpleging en behandeling in dat ziekenhuis en wordt het niet als zelfstandige prestatie gezien.⁵⁶ De toegang tot de geneesmiddelen in instellingen is dan ook afhankelijk van de toegang tot de medisch specialistische zorg. Onduidelijk is of dit onderscheid een bewuste keuze van de wetgever is geweest. In de toelichtingen bij de verschillende wijzigingen van de Ziekenfondswet is het duale stelsel steeds als een gegeven beschouwd. Bij de introductie van het nieuwe zorgstelsel is aan het onderscheid ook geen aandacht besteed. De wetgever heeft dit onderscheid gehandhaafd met de opmerking: "Zo was dat onder de Ziekenfondswet. Dat is met de invoering van de Zorgverzekeringswet niet anders geworden."⁵⁷ Een nadere toelichting ontbreekt.

52 *Stb.* 1991, 590.

53 *NvT Stb.* 1991, 590, p. 43.

54 *Stb.* 1995, 430, i.w.t. *Stb.* 1995, 526.

55 Zie over dit onderwerp ook Pronk 2005.

56 Reeds in 1941 bestond dit onderscheid. Naast een zelfstandige aanspraak op verstrekking van geneesmiddelen buiten een instelling had de verzekerde recht op volledige verpleging en behandeling in een ziekenhuis, waaronder in beginsel ook de volledige verstrekking van alle vereiste verband- en geneesmiddelen behoorde, zie Schuurmans Stekhoven 1942, p. 411.

57 *NvT Stb.* 2005, 389, p. 36.

2.4 *Vergelijking buitenland*

De toelating van een geneesmiddel tot de markt wordt geheel door Europese regels gedirigeerd. De inrichting van de stelsels van sociale zekerheid wordt daarentegen overgelaten aan de lidstaten zelf. De samenwerking tussen de lidstaten beperkt zich op dit vlak tot het vastleggen van het recht op zorg van inwoners van een lidstaat die elders in de EU verblijven en de financiering van die zorg.⁵⁸ Wat betreft de aanspraak op zorg, zijn slechts minimumnormen voor handen. Deze minimumnormen zijn niet opgenomen in EU-verordeningen, maar in internationale verdragen van de International Labour Organization (ILO). Eén van deze minimumnormen is dat de verzekeringsaanspraken ten minste een aanspraak op farmaceutische zorg moeten bevatten.⁵⁹ Er bestaan geen internationale normen die aangeven op welke wijze die aanspraak moet worden vormgegeven. De inrichting van het stelsel van ziektekostenverzekeringen ten aanzien van het recht op farmaceutische zorg verschilt van land tot land.

In Groot-Brittannië neemt de National Health Service (NHS)⁶⁰ circa 95% van de geneesmiddelenkosten voor zijn rekening. Bij de introductie van een nieuw geneesmiddel vinden vrijwillige onderhandelingen plaats tussen fabrikant en overheid. Indien de fabrikant weigert te onderhandelen, kunnen de geneesmiddelen niet voor rekening van de NHS op de markt worden gebracht. De prijzen die worden uitonderhandeld zijn gebaseerd op winstafspraken en worden vastgelegd in de Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS). In Groot-Brittannië bestaan verder negatieve lijsten, de zogenaamde 'Schedule 10' en 'Schedule 11'. Op de laatstgenoemde lijst staan de geneesmiddelen waarvoor vergoeding is verbonden aan nadere voorwaarden. Voor geneesmiddelen geldt bovendien een eigen betaling van £ 6 per aflevering. Bepaalde groepen geneesmiddelen zijn uitgezonderd van deze regeling. Naar schatting wordt 85% van de voorschriften zonder eigen betaling verstrekt.

In Frankrijk is een fabrikant, voordat hij een nieuw geregistreerd middel op de markt mag brengen, verplicht een middel voor opname op de vergoedingslijst aan te melden bij de Commission de Transparence. Indien door de Commission de Transparence een positief vergoedingsadvies wordt gegeven, beginnen prijs- en volumeonderhandelingen tussen de fabrikant en de Franse overheid. De uitkomst van de onderhandelingen is een vastgestelde prijs van het geneesmiddel voor een bepaald verkoopvolume. Als de onderhandelingen stuklopen, staat het de fabrikant vrij het geneesmiddel alsnog op de markt te brengen, maar dan buiten de vergoedings sfeer. Om de drie jaar wordt de vergoedingsstatus van alle

58 Zie Verordening nr. 1408/71, *PbEG* 1996, L. 232, p. 38.

59 Zie artikel 10 van het ILO-Verdrag nr. 102.

60 Zie www.nhs.uk.

producten opnieuw beoordeeld. Voor de financiering van ziektekosten, waaronder geneesmiddelen, kent Frankrijk een verzekeringsstelsel waar vrijwel de gehele bevolking bij is aangesloten. Alleen geneesmiddelen voor zeer ernstige aandoeningen worden volledig vergoed. Voor middelen die gebruikt worden bij lichte aandoeningen geldt een bijbetaling van 65%. Voor alle overige geneesmiddelen wordt een bijbetaling van 35% gerekend. De meeste burgers van Frankrijk – ongeveer 90% – hebben zich via een aanvullende verzekering verzekerd voor bijbetaling van geneesmiddelen.

De uitgaven voor geneesmiddelen bedroegen in Nederland in 2001 € 275 per persoon per jaar. In Groot-Brittannië gaat het om een bedrag van € 226. Frankrijk kent de hoogste geneesmiddelenuitgaven van Europa. In Frankrijk bedroegen de uitgaven in 2001 € 452 per persoon.⁶¹ Zowel cultureel bepaalde factoren als de manier waarop de gezondheidszorg in de verschillende landen is georganiseerd liggen aan de uiteenlopende geneesmiddelenuitgaven ten grondslag. Wat de beheersing van de kosten van geneesmiddelen betreft, lijkt Nederland het in vergelijking met andere landen, niet zo slecht te doen.

2.5 Fricties

De 49-jarige Anke Visser wordt opgenomen in een ziekenhuis in verband met acute bloedkanker. De specialisten schrijven Vesanoïd-capsules voor. Vesanoïd dient de kiemende kankercellen uit het beenmerg te drijven waarna Anke een chemotherapie kan ondergaan. Na enkele weken opgenomen te zijn geweest, wordt Anke ontslagen uit het ziekenhuis. Van de ziekenhuisapotheker krijgt zij een voorraadje Vesanoïd mee naar huis. Zodra zij door haar voorraad capsules heen is, wendt zij zich tot de apotheker bij haar in de buurt. Daar krijgt zij echter te horen dat het middel niet door alle zorgverzekeraars wordt vergoed. Anke wendt zich tot haar zorgverzekeraar. De zorgverzekeraar bericht haar dat Vesanoïd niet wordt vergoed omdat dit middel niet is opgenomen op de positieve lijst van geneesmiddelen. De kosten van het geneesmiddel – € 1000 voor een maand – dient zij zelf te betalen.⁶²

Het voorbeeld illustreert de gevolgen van het in Nederland gehanteerde duale stelsel. Het kan voorkomen dat een geneesmiddel dat binnen een ziekenhuis wordt verstrekt daarbuiten niet wordt vergoed. Op het moment dat Anke werd behandeld met Vesanoïd, was het middel niet tot het extramurale geneesmiddelenpakket toegelaten.⁶³ Deze leemte in het systeem kan van korte duur zijn omdat na beoordeling van de aanvraag van de fabrikant het geneesmiddel wel tot het extramurale geneesmiddelenpakket wordt toegelaten. De situatie wordt nijpen-

61 Zie Stuurgroep PVG 2003, p. 34.

62 Casus ontleend aan Luyvendijk 2005-1.

63 Per 1 juni 2005 is Vesanoïd op bijlage 1B van de Regeling farmaceutische hulp opgenomen, zie *Stcrt.* 2005, nr. 103, p. 14.

der als die aanvraag wordt afgewezen. In dat geval kan een door de specialist ingezette behandeling slechts tegen hoge kosten thuis worden voortgezet. Kosten waarvan in ieder geval artsen en patiënten aannemen dat deze ten laste van de verzekering behoren te komen. Patiënten die deze kosten niet kunnen voldoen, hebben geen toegang tot het middel buiten het ziekenhuis.

Gevolg van het stelsel is ook dat patiënten binnen een instelling toegang hebben tot geneesmiddelen die buiten het ziekenhuis voor eigen rekening van de patiënt komen. Zo kan een geneesmiddel als Omacor, waarvan de minister heeft geoordeeld dat het middel niet doelmatig is en voor eigen rekening dient te komen, ten laste van de zorgverzekering worden verstrekt als het middel wordt voorgeschreven door een specialist en in het ziekenhuis wordt gebruikt.

Een ander gevolg van het duale stelsel is dat een in het ziekenhuis voorgeschreven onnodige dure behandeling daarbuiten regelmatig wordt voortgezet. Als een patiënt door de specialist een duur specialité krijgt voorgeschreven, terwijl ook een goedkoop alternatief beschikbaar was, zal de huisarts bij een eventueel vervolgrecept de patiënt niet snel omzetten op het goedkope alternatief. Omzetten van patiënten op een ander geneesmiddel stuit bij de patiënt vaak op weerstand.

3 Toelating pakket extramuraal

3.1 Inleiding

Een verzekerde heeft krachtens de met een zorgverzekeraar gesloten zorgverzekering recht op farmaceutische zorg.⁶⁴ De aanspraak op farmaceutische zorg is als een tweetrapsraket vormgegeven. De minister beslist over de toelating van geneesmiddelen tot het verzekerde pakket. De door de minister aangewezen geneesmiddelen worden geplaatst op een van de bijlagen van de Regeling zorgverzekering. Uit de door de minister vastgestelde lijst met aangewezen geneesmiddelen, wijst de zorgverzekeraar vervolgens de geneesmiddelen aan waarop de verzekerde aanspraak heeft. Van alle werkzame stoffen die voorkomen in de lijst van door de minister aangewezen geneesmiddelen dient ten minste één geneesmiddel voor de verzekerde beschikbaar te zijn.⁶⁵ Is behandeling met het door de zorgverzekeraar aangewezen geneesmiddel medisch niet verantwoord, dan heeft de verzekerde recht op een ander door de minister aangewezen geneesmiddel met dezelfde werkzame stof.⁶⁶ De aanwijzing van de zorgverzekeraar volgt uit de modelovereenkomst.⁶⁷ Een rondgang langs de verzekeraars leert dat een kwart van de zorgverzekeraars alle door de minister aangewezen geneesmiddelen heeft aangewezen. Driekwart van de verzekeraars heeft voor de werkzame stoffen simvastatine, pravastatine en omeprazol de aanspraak beperkt tot door hen aangewezen middelen.⁶⁸

Een geneesmiddel wordt door de minister aangewezen als het:

- a. is geregistreerd en onderling vervangbaar is met geneesmiddelen die in het pakket zijn opgenomen;
- b. is geregistreerd, niet onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen, maar naar het oordeel van de minister een therapeutische meerwaarde heeft en doelmatig is;
- c. niet is geregistreerd, maar als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd.

64 Zie artikel 10, aanhef onder c jo artikel 11, eerste lid Zorgverzekeringswet.

65 Zie artikel 2.8, derde lid Besluit zorgverzekering.

66 Zie artikel 2.8, vierde lid Besluit zorgverzekering.

67 De modelovereenkomst wordt in artikel 1, onder i Zorgverzekeringswet gedefinieerd als "model van een zorgverzekering, waarin een overzicht wordt gegeven van de rechten en plichten die de verzekeringnemer, de verzekerde en de zorgverzekeraar jegens elkaar zullen hebben indien een overeenkomst volgens het desbetreffende model wordt gesloten".

68 Zie hierna uitgebreid paragraaf 5.4.

3.2 *Geneesmiddelenvergoedingssysteem*

In 1991 is het geneesmiddelenvergoedingssysteem (gvs) ingevoerd. Het gvs leidt tot de vaststelling van vergoedingslimieten. De vergoedingslimiet geeft per geneesmiddel het bedrag aan dat ten hoogste ten laste van de verzekering kan worden gebracht. Het meerdere komt voor eigen rekening van de patiënt. Het gvs is in zijn opzet dan ook een eigenbijdrageregeling. Met het gvs werd beoogd de kosten van geneesmiddelen die ten laste van de ziekenfondsverzekering kwamen te beheersen.⁶⁹ Door het stellen van een vergoedingslimiet werd bovendien beoogd de verschuiving van goede goedkope geneesmiddelen naar nieuwe duurdere geneesmiddelen tegen te gaan.⁷⁰ Naast het bepalen van de eigen bijdrage, functioneert het gvs ook als systeem dat de toelating tot het pakket regelt. Nieuwe geneesmiddelen worden in het pakket opgenomen als zij kunnen worden ingedeeld in een groep van geneesmiddelen waarvoor een vergoedingslimiet kan worden vastgesteld.

Het gvs werkt als volgt. Geneesmiddelen worden zo veel mogelijk ingedeeld in groepen van onderling vervangbare geneesmiddelen. Per groep van onderling vervangbare geneesmiddelen wordt een vergoedingslimiet berekend. Als de prijs van een geneesmiddel hoger is dan de vergoedingslimiet moet de verzekerde het verschil in de vorm van een eigen bijdrage bijbetalen.⁷¹ Een eigen bijdrage kan in de meeste gevallen worden vermeden omdat in een cluster alternatieven beschikbaar zullen zijn waarvoor geen eigen bijdrage geldt. Bij de berekening van de vergoedingslimiet wordt uitgegaan van de geneesmiddelen die op een bepaalde peildatum op de markt waren en van de prijzen die op die datum in rekening werden gebracht. De peildatum is vastgesteld op 1 oktober 1998.

Geneesmiddelen zijn onderling vervangbaar indien zij:

- a. bij een gelijksoortig indicatiegebied kunnen worden toegepast;
- b. via een gelijke toedieningsweg worden toegediend;
- c. in het algemeen voor dezelfde leeftijdscategorie zijn bestemd.⁷²

Geneesmiddelen die aan de hiervoor vermelde criteria voldoen, zijn onderling vervangbaar tenzij:

- a. tussen de geneesmiddelen verschillen in eigenschappen bestaan;
- b. deze verschillen zich kunnen voordoen bij de gehele patiëntenpopulatie bij welke de geneesmiddelen kunnen worden toegepast;

69 Regeling farmaceutische hulp 1991, NvT *Stcrt.* 1991, 73.

70 Besluit tot wijziging van het Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering van 15 februari 1999, NvT, *Stb.* 1999, 109, 5.

71 Zie artikel 2.8, zesde lid Besluit zorgverzekering.

72 Zie artikel 2.40, eerste lid Regeling zorgverzekering.

- c. deze verschillen bepalend zijn voor de keuze van het geneesmiddel door de arts.⁷³

Bij de vraag of er sprake is van verschillen in eigenschappen worden alleen verschillen die met voldoende zekerheid vaststaan, in de beoordeling betrokken. Het feitelijk voorschrijfgedrag van de arts is niet doorslaggevend.⁷⁴ Onderling vervangbare geneesmiddelen zijn geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

De registratiehouder van een geneesmiddel kan een aanvraag indienen om een geneesmiddel op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering te plaatsen. De Minister van VWS hoort het CVZ over de aanvraag. Binnen het CVZ is de Commissie farmaceutische hulp (CFH) belast met de taak de minister van advies te voorzien over de toelating van geneesmiddelen tot het pakket. De CFH beoordeelt aan de hand van alle beschikbare wetenschappelijke gegevens of een geneesmiddel onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel. De minister neemt, met inachtneming van het advies van het CVZ, een beslissing op de aanvraag.⁷⁵

Nieuwe geneesmiddelen die onderling vervangbaar zijn met al in het pakket opgenomen geneesmiddelen kunnen volgens de minister zonder meer in het pakket worden opgenomen. De minister gaat ervan uit dat de al in het pakket opgenomen geneesmiddelen in 1996 kritisch zijn getoetst.

Naar aanleiding van de motie Laning-Boersma heeft de minister in 1993 de Commissie criteria geneesmiddelenkeuze opdracht gegeven criteria te ontwikkelen aan de hand waarvan het geneesmiddelenpakket kritisch zou kunnen worden doorgelicht.⁷⁶ De commissie heeft een jaar later het rapport *Verdeling door verdunning* uitgebracht.⁷⁷ In 1995 is aan de voormalige Ziekenfondsraad (thans het CVZ) verzocht aan de hand van de door de commissie ontwikkelde criteria het geneesmiddelenpakket te toetsen. De Ziekenfondsraad heeft een toetsingsmodel ontwikkeld voor extramuraal toe te passen geneesmiddelen. Dit toetsingsmodel bevat zes stappen:

73 Zie artikel 2.40, derde lid Regeling zorgverzekering.

74 Besluit tot wijziging van het Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering van 4 september 1995, Nvt Stb. 1995, nr. 430, 29.

75 De aanvraagprocedure voor de plaatsing van een geneesmiddel op een van de bijlagen van de Regeling zorgverzekering is geregeld in artikel 2.50 van de Regeling zorgverzekering.

76 *Kamerstukken II 1992/93*, 22 393, nr. 37.

77 Commissie criteria geneesmiddelenkeuze, *Verdeling door verdunning*, rapport van 29 april 1994. De criteria zijn ontwikkeld aan de hand van het rapport *Kiezen en delen* van de Commissie Keuzen in de zorg uit 1991.

1. noodzaak van medische interventie;
2. werkzaamheid;
3. effectiviteit;
4. therapeutische waarde;
5. doelmatigheid;
6. eigen rekening en verantwoording.⁷⁸

In 1996 is het gehele geneesmiddelenpakket – zowel onderling vervangbare als niet-onderling vervangbare geneesmiddelen – aan de eerste vier criteria getoetst. Deze toets heeft geleid tot verwijdering van een groot aantal geneesmiddelen uit het pakket.⁷⁹ De minister heeft besloten op een later tijdstip het pakket door te lichten aan de hand van de criteria doelmatigheid en eigen rekening en verantwoording. Tot op heden heeft die toets niet plaatsgevonden.

Nieuwe geneesmiddelen die onderling vervangbaar zijn kunnen volgens de minister zonder meer worden opgenomen in het geneesmiddelenpakket omdat deze middelen vergelijkbaar zijn met geneesmiddelen waarvan de noodzaak van medische interventie, werkzaamheid, effectiviteit en therapeutische waarde vaststaan. Bij de gedachtegang van de minister kan een kanttekening worden geplaatst. De doorlichting van het pakket heeft tien jaar geleden plaatsgevonden. De uitkomsten van die toets zijn verre van actueel. De clusters zijn dan ook niet gebaseerd op de huidige stand van de wetenschap en praktijk. Daarmee wordt afbreuk gedaan aan een optimale werking van het gvs.

Een andere reden waarom het gvs niet optimaal functioneert, is het feit dat de peildatum niet recent is aangepast. De peildatum brengt mee dat ontwikkelingen op de markt van na die datum, zoals wijzigingen in prijzen van geneesmiddelen, het op de markt brengen van generieke geneesmiddelen of het van de markt halen van geneesmiddelen, geen wijziging kunnen brengen in de hoogte van de vergoedingslimiet. De thans vastgestelde vergoedingslimieten zijn gebaseerd op het prijspeil uit 1998. Nadien hebben zich belangrijke ontwikkelingen voorgedaan. Zo zijn van een aantal veel voorgeschreven geneesmiddelen zoals Prozac, Losec en Zocor, generieke versies geïntroduceerd. Omdat tot op heden de peildatum niet is aangepast, gelden voor die geneesmiddelen nog vergoedingslimieten die zijn gebaseerd op de vaak hogere prijs van de specialités.

De kostenbesparing die de minister bij de totstandkoming van het gvs voor ogen had, is niet ten volle gerealiseerd.⁸⁰ Hoewel de substitutie van dure specialités naar goedkope generieke geneesmiddelen toenam, daalden de uitgaven niet

78 Ziekenfondsraad 1995.

79 *Stcrt.* 1996, nr. 46, p. 10.

80 Pronk 2002.

evenredig. Oorzaak hiervan was de stijging van de prijzen van generieke geneesmiddelen. Fabrikanten van generieke geneesmiddelen verhoogden hun prijs tot de vergoedingslimiet. Het verschil in prijs tussen specialités en generieke geneesmiddelen – voor invoering van het gvs een verschil van 20% – daalde naar een verschil van 4%.⁸¹ Aanvullende maatregelen waren nodig, ditmaal om de prijzen van generieke geneesmiddelen te laten dalen.⁸²

3.3 *Therapeutische meerwaarde en doelmatigheid*

Geneesmiddelen die niet onderling vervangbaar zijn met andere geneesmiddelen worden in principe niet in het pakket opgenomen. Slechts in uitzonderingsgeval- len laat de minister dergelijke geneesmiddelen toe tot het pakket. Het gaat dan om geneesmiddelen waarvan de minister in verband met de therapeutische meerwaarde en doelmatigheid van oordeel is dat het belang van de volksgezond- heid vergt dat verzekerden toegang tot dat middel hebben. Geneesmiddelen die op deze grond worden toegelaten tot het pakket worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.⁸³ Voor deze geneesmiddelen wordt geen ver- goedingslimiet vastgesteld. Er is een fabrikant dan ook veel aan gelegen zijn pro- duct op bijlage 1B geplaatst te krijgen.⁸⁴ De fabrikant kan een aanvraag indienen voor opname op bijlage 1B. De procedure verloopt nagenoeg identiek aan de pro- cedure tot opname van een onderling vervangbaar geneesmiddel op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.⁸⁵

Het uitsluiten van niet onderling vervangbare geneesmiddelen heeft zijn oor- sprong in 1994. In dat jaar is besloten tijdelijk geen geneesmiddelen meer op bij- lage 6 van de Regeling farmaceutische hulp, thans bijlage 1B, op te nemen. In die periode werd het ministerie overspoeld met aanvragen voor opname in het pak- ket van nieuwe geneesmiddelen die niet onderling vervangbaar bleken met andere bestaande geneesmiddelen. De uitgaven aan geneesmiddelen die niet onderling vervangbaar waren stegen aanmerkelijk meer dan de uitgaven aan onderling vervangbare geneesmiddelen. De als tijdelijk bedoelde maatregel is zes jaar van kracht geweest. In die periode werden niet onderling vervangbare

81 Pronk 2002.

82 Zie hierna paragraaf 6.2.

83 Voor de complexe discussies die zich kunnen voordoen bij de indeling van geneesmiddelen in het gvs, zie Vrzg. Den Haag 10 januari 2003, RZA 2003/ 4a, 151.

84 Veel juridische procedures zien op een weigering van de minister een pro- duct op bijlage 1B op te nemen, zie bijvoorbeeld Hof Den Haag 5 juli 2001, RZA 2001, 101; Vrzg. Den Haag 31 december 2004, RZA 2005, 62; Hof Den Haag 28 maart 2002, RZA 2003, 153.

85 Zie hiervoor paragraaf 3.2.

geneesmiddelen slechts verstrekt als buiten twijfel stond dat het geneesmiddel als enige geschikt was om een ziekte te genezen, een ziekteproces onder controle te houden of een verslechtering van het ziektebeeld te voorkomen.⁸⁶ Pas in 1999 werd het weer mogelijk nieuwe niet onderling vervangbare geneesmiddelen ten laste van de ziekenfondsverzekering te verstrekken. Geneesmiddelen werden echter pas tot het pakket toegelaten als zij naar het oordeel van de minister een therapeutische meerwaarde hadden en doelmatig waren.⁸⁷ Deze toets is nog altijd bepalend voor opname op bijlage 1B.

Het criterium voor de toelating tot het pakket van geneesmiddelen die niet onderling vervangbaar zijn met andere geneesmiddelen is niet opgenomen in het Besluit zorgverzekering, noch in de Regeling zorgverzekering. De minister heeft ervoor gekozen gronden om geneesmiddelen van het pakket uit te sluiten niet meer in wetgeving te verankeren. De minister heeft immers, aldus de toelichting bij het Besluit zorgverzekering, de bevoegdheid om, gemotiveerd, geneesmiddelen of groepen van geneesmiddelen niet aan te wijzen en buiten de prestatie te laten.⁸⁸ De criteria waaraan de minister toetst bij de vraag of het belang van de volkgezondheid vergt dat verzekerden toegang tot een geneesmiddel moeten hebben, zijn evenmin opgenomen in de wet- en regelgeving. De criteria zijn nader uitgewerkt in de nota van toelichting bij een wijziging van het toenmalige Verstrekkingenbesluit.⁸⁹ De minister toetst aan de door de Commissie criteria geneesmiddelenkeuze vastgestelde criteria van noodzaak van medische interventie, werkzaamheid, effectiviteit, therapeutische waarde, doelmatigheid en de vraag of het middel voor eigen rekening en verantwoording van de patiënt kan blijven.⁹⁰

Er kunnen kanttekeningen worden geplaatst bij de wijze waarop de minister zijn bevoegdheid om geneesmiddelen van het pakket uit te sluiten heeft vormgegeven. Uit oogpunt van transparantie en rechtszekerheid was het wenselijker geweest de uitsluitingsgronden en uitzonderingen daarop in de regelgeving op te nemen.

Therapeutische waarde

De therapeutische waarde wordt door het CVZ omschreven als de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel, die tezamen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen

86 NvT *Stcrt.* 1993, 120, p. 3.

87 Zie artikel 9, tweede lid, onder b Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering.

88 Zie NvT Besluit zorgverzekering, *Stb.* 2005, 389.

89 NvT *Stb.* 1999, nr. 109.

90 Ziekenfondsraad 1995.

de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.⁹¹ Een geneesmiddel heeft een therapeutische *meerwaarde* als het geneesmiddel:

- a. het enige beschikbare geneesmiddel is voor een bepaalde aandoening;
- b. voor de meeste patiënten effectiever of veiliger is dan andere behandelingsmogelijkheden en;
- c. voor een specifieke categorie patiënten effectiever of veiliger is dan andere behandelingsmogelijkheden.⁹²

De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt primair bepaald door de balans tussen de effectiviteit en de bijwerkingen van het geneesmiddel ten opzichte van die van de standaardbehandeling. De standaardbehandeling is de behandeling die in de dagelijkse praktijk wordt gezien als de eerstekeusbehandeling, waarvan de effectiviteit is bewezen.⁹³ Een geneesmiddel is effectief als het geneesmiddel werkzaam is in de dagelijkse praktijk, zonder de gecontroleerde omstandigheden van een medisch wetenschappelijk onderzoek. Het beoordelen van de effectiviteit – en daarmee de therapeutische waarde – is niet altijd eenvoudig. Goed onderzoek naar de effectiviteit van een geneesmiddel in vergelijking met andere geneesmiddelen ontbreekt veelal. De farmaceutische industrie heeft na registratie van een geneesmiddel vaak geen belang meer bij het starten van een duur onderzoek uitsluitend en alleen om een aanvraag tot toelating van een geneesmiddel tot het Nederlandse geneesmiddelenpakket te kunnen onderbouwen.

Steenhoek heeft een pleidooi gehouden om alle nieuwe geregistreerde geneesmiddelen voor een proefperiode van twee jaar volledig te vergoeden.⁹⁴ In de proefperiode kan door artsen en patiënten verder onderzoek worden gedaan naar de therapeutische waarde van het desbetreffende geneesmiddel. Na twee jaar kan dan op basis van de verkregen wetenschappelijke informatie definitief worden beslist over de aanspraak op het geneesmiddel.⁹⁵ Steenhoek is een groot voorstander van zogenaamd uitkomstenonderzoek. Door middel van uitkomstenonderzoek wordt de effectiviteit van een geneesmiddel gemeten aan de hand van ervaringen uit de dagelijkse praktijk. Steenhoek acht het van belang dat resultaten die met de geneesmiddelen worden verkregen standaard worden vastgelegd, geanalyseerd en teruggekoppeld naar de beoordelingsinstantie. Volgens Steenhoek is

91 VWS 2004-1.

92 Wijziging Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering, *Stb.* 1999, 109.

93 VWS 2004-1.

94 Uit het voorstel van Steenhoek zoals omschreven in Tent 2005, blijkt niet duidelijk of het voorstel ziet op de intramurale verstrekking van geneesmiddelen of de extramurale verstrekking. Wij gaan ervan uit dat zijn voorstel ziet op de extramurale verstrekking van geneesmiddelen.

95 Tent 2005.

dit uitkomstenonderzoek essentieel om na te gaan of eerdere aannamen bij de beoordeling en beslissingen moeten worden bijgesteld. Het voorstel van Steenhoek kan de kwaliteit van de zorg verbeteren. Patiënten hebben snel toegang tot nieuwe middelen, ook als de effectiviteit van de behandeling nog ter discussie staat. Of het voorstel een bijdrage levert aan het beheersen van de kosten is discutabel. Op dit moment komen immers nieuwe geneesmiddelen die niet onderling vervangbaar zijn met andere middelen en waarvan de effectiviteit niet middels klinisch onderzoek kan worden aangetoond of waarvan de effectiviteit niet is onderzocht, niet ten laste van de verzekering. Bovendien worden aan dergelijke geneesmiddelen uit doelmatigheidsoverwegingen in de meeste gevallen voorwaarden gesteld. De uitgaven aan nieuwe geneesmiddelen zullen dan ook sterk stijgen als uitvoering wordt gegeven aan het voorstel van Steenhoek. Nadeel van het voorstel is bovendien dat de artsen en patiënten extra worden belast. Steenhoek pleit er namelijk voor dat in de onderzoeksperiode artsen en patiënten de resultaten en werking van het geneesmiddel zullen bijhouden in een dagboek. Een ander nadeel is dat het risico bestaat dat een uiteindelijk negatieve beslissing over de vergoeding van het geneesmiddel tot maatschappelijke problemen kan leiden. Een patiënt die gedurende twee jaar met het geneesmiddel met succes is behandeld kan na twee jaar worden geconfronteerd met het feit dat het middel niet langer wordt vergoed. Niet iedere behandelend arts en patiënt zal dat als positief ervaren. Om uitvoering te kunnen geven aan het voorstel van Steenhoek zal de huidige wet- en regelgeving moeten worden aangepast. Op dit moment bestaat er geen grondslag voor het tijdelijk volledig vergoeden van nieuwe geneesmiddelen.

Doelmatigheid

Bij de vraag of een geneesmiddel doelmatig is, wordt een afweging gemaakt tussen het nut en de effectiviteit van het geneesmiddel, in verhouding tot de kosten. Bij het onderzoek naar de doelmatigheid van een geneesmiddel wordt gebruikgemaakt van de resultaten van farmaco-economisch onderzoek. Sinds 1 januari 2005 is het verplicht dergelijke resultaten te voegen bij een aanvraag om opname op bijlage 1B.⁹⁶

In een farmaco-economische evaluatie worden de effectiviteit en de kosten van twee of meer behandelingen met elkaar vergeleken. De resultaten worden via verschillende methoden verkregen. In de meeste gevallen wordt gebruikgemaakt van een kosteneffectiviteitsanalyse of een kostenutiliteitsanalyse. In beide analysevormen worden de kosten van de te vergelijken behandeling met geneesmiddelen vastgesteld. Daarbij gaat het om:

96 Zie Besluit van 8 mei 2002 tot wijziging van het Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering, *Stb.* 2002, 242, waarin die verplichting is aangekondigd.

- directe kosten binnen de gezondheidszorg: hieronder vallen alle medische kosten zoals kosten van consulten;
- directe kosten buiten de gezondheidszorg: hiertoe behoren kosten van reistijd of parkeergeld;
- de indirecte kosten binnen de gezondheidszorg: hieronder vallen medische kosten die de patiënt op latere leeftijd moet maken;
- indirecte kosten buiten de gezondheidszorg: hieronder vallen bijvoorbeeld kosten van arbeidsverzuim als gevolg van een aandoening.

Als de verschillende kostenposten verzameld zijn, worden deze afgezet tegen de effectiviteit. In een kosteneffectiviteitsanalyse wordt de effectiviteit uitgedrukt in een 'klinische effectmaat', zoals gewonnen levens, gewonnen levensjaren of voorkomen hartinfarcten. In een kostenutiliteitsanalyse wordt de effectiviteit uitgedrukt in een maat voor kwaliteit van leven, de 'quality adjusted life year' (QALY).⁹⁷ De QALY bestaat uit een getal tussen de nul en de één, waarbij de nul gelijkstaat aan de situatie dat een patiënt is overleden en de één gelijkstaat aan een situatie waarin een patiënt in perfecte gezondheid verkeert. De uitkomst van een farmaco-economische evaluatie wordt weergegeven in een 'incrementele kosteneffectiviteitsratio'. Deze ratio geeft aan hoeveel extra kosten moeten worden gemaakt om één extra eenheid effectiviteit of utiliteit te behalen. De voor de hand liggende vraag is hoe kosten en effectiviteit worden gemeten als een geneesmiddel niet voor rekening van de zorgverzekering kan worden afgeleverd. Een afzetmarkt ontbreekt in dat geval. In de kosteneffectiviteitsanalyses wordt om die reden gebruikgemaakt van aannamen en veronderstellingen die de werkelijkheid zo goed mogelijk proberen weer te geven. Dit is een beperking van deze onderzoeksmethodiek.

Door de farmaceutische industrie is bij monde van Nefarma bepleit om bepaalde drempelwaarden te hanteren voor het vaststellen van de doelmatigheid van een geneesmiddel.⁹⁸ Nefarma acht het uit oogpunt van transparantie wenselijk als tevoren vaststaat welke kosten tegenover hoeveel eenheden effectiviteit of utiliteit door de minister als doelmatig worden aangemerkt. Die wens is niet ingewilligd. De minister acht het van belang in dit verband over een ruime beoordelingsvrijheid te beschikken. De beoordelingsvrijheid van de minister is inderdaad ruim. Zo kan de minister naast de resultaten van het farmaco-economische onderzoek de kosten van een geneesmiddel in verhouding tot de kosten van het totale geneesmiddelenpakket in zijn beoordeling betrekken.⁹⁹ De minister heeft bijvoorbeeld het geneesmiddel Viagra van vergoeding uitgesloten, omdat de

97 CVZ 1999.

98 CVZ 2004-2.

99 Wijziging Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering, NvT, *Stb.* 1999, 109.

therapeutische meerwaarde niet opwoog tegen de kosten van dat geneesmiddel en het beslag daarvan op het geneesmiddelenbudget.¹⁰⁰

De ervaringen met farmaco-economisch onderzoek zijn nog beperkt. Onduidelijk is hoe de minister de resultaten van dergelijk onderzoek interpreteert en op welke wijze de resultaten in de besluitvorming worden betrokken. Als gevolg van de ruime beoordelingsvrijheid van de minister heeft de minister de mogelijkheid een gunstig resultaat verkregen uit farmaco-economisch onderzoek met een beroep op het totale beslag van het middel op het budget terzijde te stellen. Een dergelijke beslissing doet afbreuk aan de met farmaco-economisch onderzoek verkregen resultaten. De verplichting tot het overleggen van deze resultaten is ingevoerd om bij de beoordeling van de doelmatigheid van geneesmiddelen gebruik te kunnen maken van gegevens die wetenschappelijk zijn onderbouwd. Farmaco-economisch onderzoek is een bruikbare methode om gegevens over de doelmatigheid van een geneesmiddel te verzamelen.¹⁰¹

In 2005 zijn in vergelijking met voorgaande jaren beduidend minder aanvragen ingediend tot opname van een geneesmiddel op bijlage 1B. Of er een verband is met de vanaf dat jaar geldende verplichting een farmaco-economische studie in te dienen bij een aanvraag is niet zeker. Een verband zou er wel degelijk kunnen zijn. Registratiehouders die voorheen nog wel eens een gokje wilden wagen om hun product op bijlage 1B geplaatst te krijgen, zullen daar, gezien de kosten van het uitvoeren van een farmaco-economisch onderzoek, waarschijnlijk van afzien. Wellicht een onbedoeld effect, dat een efficiënte beoordeling ten goede komt. Alle aandacht wordt zodoende gericht op aanvragen die voldoende zijn onderbouwd. De kans bestaat echter dat registratiehouders door de kosten van het verrichten van dergelijke onderzoeken geneesmiddelen die bestemd zijn voor een kleine patiëntenpopulatie niet meer in Nederland op de markt zullen brengen of voor die geneesmiddelen toelating tot het pakket zullen verzoeken. Adequate geneesmiddelen kunnen daardoor aan patiënten worden onthouden.

3.4 *Transparantie*

Patiënten hebben geen recht op geneesmiddelen die niet op een van de bijlagen van de Regeling zorgverzekering zijn opgenomen. Dat heeft gevolgen voor de verkoop van die geneesmiddelen en kan de invoer belemmeren. Met een beroep op de Europeesrechtelijke bepalingen over het vrije verkeer van goederen heeft de farmaceutische industrie in de jaren tachtig getracht maatregelen die om bud-

100 Pfizer heeft tevergeefs de beslissing van de minister aangevochten, zie Pres. Den Haag 2 november 2000, *RZA* 2000, 155; Hof Den Haag 28 maart 2002, *RZA* 2003/4a, nr. 153.

101 *Kamerstukken II* 1996/97, 25 000 XVI, nr. 71, p. 5.

gettaire redenen geneesmiddelen van vergoeding uitsluiten, ongedaan te maken. Die poging is gestrand. Het Hof van Justitie oordeelde dat van strijdigheid met de bepalingen over het vrije verkeer van goederen geen sprake is zolang besluiten over de toelating tot het pakket worden gebaseerd op objectieve en controleerbare criteria.¹⁰²

In 1989 is mede naar aanleiding van de uitspraak van het Hof van Justitie de Transparantierichtlijn tot stand gekomen.¹⁰³ De richtlijn laat uitdrukkelijk de bevoegdheid van de lidstaten bij de inrichting van hun stelsels van sociale zekerheid onverlet.¹⁰⁴ De richtlijn bevat een aantal eisen van motivering en procedure die trachten te waarborgen dat alle betrokkenen kunnen nagaan dat de nationale maatregelen geen kwantitatieve beperkingen van in- of uitvoer vormen.

Lidstaten dienen op grond van de Transparantierichtlijn ervoor zorg te dragen dat een besluit over een verzoek tot opname van een geneesmiddel op een positieve lijst binnen negentig dagen na ontvangst van het verzoek wordt genomen.¹⁰⁵ Het Hof van Justitie heeft geoordeeld dat deze termijn dwingend is.¹⁰⁶ De gevolgen van overschrijding van de termijn dienen in het nationaal recht te worden geregeld. In het Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering waren geen sancties gesteld op overschrijding van de termijn.¹⁰⁷ Ook in de Regeling zorgverzekering zijn geen sancties gesteld op overschrijding van de negentigdagentermijn. Het had uit oogpunt van transparantie en rechtszekerheid op de weg van de wetgever gelegen dergelijke sancties in de nationale wetgeving op te nemen. Gedacht kan worden aan automatische opname in het pakket indien niet binnen de termijn een beslissing is genomen. Een andere mogelijkheid is de aanvraag als afgevozen te beschouwen indien de minister niet binnen de termijn heeft beslist. Hierdoor kan de registratiehouder direct juridische stappen ondernemen tegen de impliciete afwijzing en hoeft hij niet lange tijd in onzekerheid te verkeren. Hoewel deze laatste mogelijkheid niet als sanctie kan worden aangemerkt, biedt het wel een stimulans tijdig te beslissen.

102 HvJ EG 7 februari 1984, 238/82, *Jurispr.* 1984, p. 523 (Duphar). Zie uitgebreid Moss 2004.

103 Richtlijn 89/105/EG, *PbEG* 1989, nr. L040, p. 8-11.

104 Zie overeenkomstig HvJ EG 12 juli 2001, *RZA* 2001, 5a (Smits/Peerbooms); HvJ EG 28 april 1998, *RZA* 1998, 122 (Kohll).

105 Zie artikel 6, eerste lid, van de Transparantierichtlijn.

106 HvJ EG 20 januari 2005, *GJ* 2005, 30. Anders: Rb. Den Haag 15 januari 2000, *RZA* 2003/4a, 154.

107 Om die reden oordeelde de Rechtbank Den Haag dan ook dat de in artikel 11k van het Verstrekkingenbesluit opgenomen termijn van negentig dagen een termijn van orde is, zie Rb. Den Haag 15 januari 2003, *RZA* 2003/4a, 154.

Een besluit een geneesmiddel niet op de lijst op te nemen dient op grond van de Transparantierichtlijn op objectieve, verifieerbare criteria te zijn gebaseerd.¹⁰⁸ Met verwijzing naar de Transparantierichtlijn oordeelde het Hof Den Haag dat de criteria van het gvs voldoende objectief zijn. De criteria hebben volgens het hof uitsluitend betrekking op de eigenschappen van het geneesmiddel die uit oogpunt van geneeskunde van belang zijn. De criteria zijn bovendien controleerbaar en voor eenieder kenbaar. Het hof zag dan ook geen aanleiding strijd met het gemeenschapsrecht aan te nemen.¹⁰⁹

De criteria die de minister hanteert bij de beoordeling van een aanvraag tot opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering zijn minder transparant. Onduidelijk is wanneer de minister van oordeel is dat de kosten van een geneesmiddel opwegen tegen de meerwaarde van het geneesmiddel. In de wet vastgelegde criteria of drempelwaarden zijn niet voorhanden. Toch heeft het Hof Den Haag ook deze criteria voldoende objectief en verifieerbaar geacht. Doorslaggevend was het feit dat de criteria geen verband houden met de plaats van herkomst van het geneesmiddel en daardoor geen belemmering konden vormen voor het vrije verkeer van goederen.¹¹⁰

De Transparantierichtlijn ziet op overheidsbesluiten om geneesmiddelen al dan niet op te nemen in het stelsel van socialeziektekostenverzekeringen. Door de aanwijzing van geneesmiddelen deels over te laten aan zorgverzekeraars, is aan de verzekeraars een deel van de overheidstaak op dit punt overgelaten. Hoewel het niet zeker is of de Transparantierichtlijn in dat geval van toepassing is, verdient het aanbeveling dat zorgverzekeraars zich rekenschap geven van de bepalingen in de Transparantierichtlijn. De weigering een geneesmiddel aan te wijzen dient gebaseerd te zijn op objectieve en verifieerbare criteria. De meeste zorgverzekeraars hanteren voor de aanwijzing van geneesmiddelen het zogenaamde preferentiebeleid.¹¹¹ Daarin worden de kosten van een geneesmiddel doorslaggevend geacht voor het aanwijzen van preferente geneesmiddelen. Een dergelijk criterium zal aan de eisen van de Transparantierichtlijn voldoen. De prijs van een geneesmiddel is immers een objectief gegeven.

Verzekerden hebben geen aanspraak op geregistreerde geneesmiddelen die niet zijn opgenomen op een van de bijlagen van de Regeling zorgverzekering. De Centrale Raad van Beroep (CRvB), die tot 1 januari 2006 in hoogste instantie oordeelde over verstrekkingengeschillen in het kader van de Ziekenfondswet, heeft slechts in zeer bijzondere omstandigheden noodzakelijk geacht van dat uitgangs-

108 Zie artikel 6, tweede lid Transparantierichtlijn.

109 Hof Den Haag 28 mei 1998, *RZA* 1999, 41.

110 Hof Den Haag 28 maart 2002, *RZA* 2003/4a, 153.

111 Zie hierna uitgebreid paragraaf 5.4.

punt af te wijken.¹¹² Er kunnen volgens de CRvB omstandigheden zijn waarin de dwingendrechtelijke wetsbepalingen in die mate in strijd komen met regels van ongeschreven recht, dat zij op grond daarvan geen rechtsplicht meer kunnen zijn. Van omstandigheden waar de CRvB op doelt is sprake als zich zonder vergoeding of verstrekking van het geneesmiddel een levensbedreigende of medisch ernstig bedreigende situatie voordoet, met mogelijk onherstelbare gevolgen voor één of meer vitale organen.¹¹³

3.5 *Criteria toelating pakket bijzondere geneesmiddelen*

3.5.1 *Inleiding*

De prestatie farmaceutische zorg omvat niet alleen geregistreerde geneesmiddelen, maar ook dieetpreparaten¹¹⁴ en andere dan geregistreerde geneesmiddelen die op grond van de WOG mogen worden afgeleverd, althans voor zover deze geneesmiddelen als rationele farmacotherapie kunnen worden aangemerkt.¹¹⁵ Daarnaast heeft de patiënt in een aantal gevallen aanspraak op weesgeneesmiddelen en het griepvaccin.

3.5.2 *Niet-geregistreerde geneesmiddelen*

Een niet-geregistreerd geneesmiddel mag slechts in een aantal limitatief omschreven gevallen rechtmatig in de handel worden gebracht. Het gaat daarbij om geneesmiddelen die:

- a. in klinisch onderzoek worden gebruikt en voldoen aan in het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten vermelde voorschriften;
- b. door een apotheker in een apotheek worden bereid en uitsluitend worden afgeleverd aan personen die deze geneesmiddelen voor eigen gebruik aanwenden; of
- c. bij algemene maatregel van bestuur uitgezonderd zijn ter uitvoering van internationale bindende regelingen. Het gaat daarbij om geneesmiddelen die met toestemming van de hoofdinspecteur worden ingevoerd uit het buitenland.¹¹⁶

De aanspraak op niet-geregistreerde geneesmiddelen wordt beperkt door het criterium 'rationele farmacotherapie'. Onder rationele farmacotherapie wordt verstaan: "de behandeling van een aandoening met een geneesmiddel in een voor

112 CRvB 21 november 2001, *RZA* 2002, 17; CRvB 11 december 2002, *RZA* 2003, 149.

113 CRvB 29 september 2000, *RZA* 2001, 30 (CellCept); CRvB 26 november 2002, *RZA* 2003, 4; CRvB 28 januari 2004, *RZA* 2004, 40.

114 Zie artikel 2.8, eerste lid, onder c Besluit zorgverzekering.

115 Artikel 2.8, eerste lid, onder b Besluit zorgverzekering.

116 Artikel 3 WOG en artikel 54 Besluit bereiding en aflevering farmaceutische producten.

de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en de effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en die tevens het meest economisch is voor de verzekering en de patiënt".¹¹⁷

Het merendeel van de niet-geregistreerde geneesmiddelen wordt gevormd door de apotheekbereidingen. Het is aan de apotheker te bepalen of een apotheekbereiding als rationele farmacotherapie kan worden aangemerkt. De apotheker staat er niet alleen voor. Voor het oordeel over de vraag of een geneesmiddel als rationele farmacotherapie te beschouwen is, kan hij afgaan op adviezen van het CVZ. Op basis van deze adviezen worden lijsten opgesteld met middelen die naar het oordeel van het CVZ aan het criterium van rationele farmacotherapie voldoen. De lijsten en aanpassingen daarvan brengt het CVZ geregeld per circulaire aan de zorgverzekeraars ter kennis. Zorgverzekeraars en apothekers komen overeen dat zij voor de aflevering van niet-geregistreerde geneesmiddelen afgaan op de door het CVZ opgestelde lijsten. In incidentele gevallen verzoekt de minister het CVZ te adviseren over de vraag of een geneesmiddel als rationele farmacotherapie is aan te merken. Zo heeft het CVZ op verzoek van de minister beoordeeld of medicinale cannabis aan dat criterium voldoet. Het CVZ heeft onderzocht of medicinale cannabis werkzaam en effectief is. Aan beoordeling van de vraag of behandeling met medicinale cannabis het meest economisch is, kwam het CVZ niet toe. Klinisch onderzoek met medicinale cannabis was niet verricht. Uit de wel verrichte onderzoeken bleek onvoldoende dat het gebruik van cannabis leidt tot het verminderen van pijn en spasticiteit bij specifieke patiëntengroepen. Aangezien de werkzaamheid niet kon worden vastgesteld, concludeerde het CVZ dat het gebruik van medicinale cannabis niet als rationele farmacotherapie kon worden aangemerkt.¹¹⁸ De meeste zorgverzekeraars volgen het advies van het CVZ.

In de beoordelingen die het CVZ de afgelopen jaren heeft verricht komt het CVZ slechts zelden toe aan de vraag of het niet-geregistreerde geneesmiddel als meest economisch is aan te merken. De meeste geneesmiddelen worden door het CVZ als onvoldoende werkzaam beschouwd.¹¹⁹ Bij de beoordeling van het geneesmiddel Oncovax heeft het CVZ voor de eerste maal getoetst aan de vraag of het geneesmiddel effectief en als het meest economisch kan worden aangemerkt. Oncovax is een geneesmiddel dat is bestemd voor de behandeling van coloncancer, stadium II (darmkanker). Oncovax wordt toegepast na de chirurgische verwijdering van de tumor. Tumorcellen van de patiënt worden in een laboratorium van de fabrikant bestraald en bewerkt tot een vaccin. Een apotheker bewerkt het geneesmiddel tot een injectievloeistof. Een huisarts spuit het genees-

117 Zie Besluit van 8 mei 2002 tot wijziging van het Verstrekkingsbesluit, *Stb.* 2002, 242.

118 CFH 2003.

119 Zie Circulaire College voor zorgverzekeringen 03/47 van 5 november 2003.

middel vervolgens bij de patiënt in. Per behandeling kost het gebruik van Oncovax rond de € 10.000. Voor patiënten met darmkanker is geen alternatief beschikbaar. Het CVZ heeft het geneesmiddel beoordeeld en geconcludeerd dat het geneesmiddel werkzaam is. Volgens het CVZ is echter de effectiviteit van het middel onvoldoende onderbouwd. Om die reden kan geen uitspraak worden gedaan over de vraag of het product in vergelijking met de kosten het meest economisch is. Voor de vraag of een geneesmiddel effectief is, dient volgens het CVZ te worden uitgegaan van wetenschappelijk verantwoorde gepubliceerde publicaties. Dergelijke publicaties ontbraken in dit geval, of werden door het CVZ als onvoldoende wetenschappelijk verantwoord bestempeld. De fabrikant van Oncovax heeft getracht de rechter ervan te overtuigen dat het advies van het CVZ onzorgvuldig tot stand is gekomen. De voorzieningenrechter oordeelde dat aan het advies geen gebreken kleven die tot de conclusie kunnen leiden dat onzorgvuldig jegens de fabrikant is gehandeld.¹²⁰ Het hof heeft de uitspraak van de voorzieningenrechter bevestigd.¹²¹

3.5.3 Weesgeneesmiddelen

Voor geneesmiddelen die worden toegepast bij zelden voorkomende ziekten, de weesgeneesmiddelen, geldt een subsidieregeling. Deze subsidieregeling is vastgelegd in de Regeling zorgverzekering.¹²² De subsidie moet het mogelijk maken om gedurende de subsidieperiode behandelgegevens te verzamelen die meer inzicht geven in de therapeutische waarde en de doelmatigheid van het geneesmiddel. Op basis van de verzamelde wetenschappelijke gegevens kan vervolgens een beslissing worden genomen over het opnemen van het weesgeneesmiddel in het pakket.¹²³ Daarnaast maakt de subsidie het mogelijk dat een patiënt met een zeldzame aandoening wordt behandeld met het geneesmiddel.¹²⁴ De ontvanger van de subsidie kan een instelling zijn, een vereniging van behandelaren, een behandelaar of zorgverlener.¹²⁵ Een patiënt komt voor behandeling met een weesgeneesmiddel in aanmerking als hij voldoet aan de richtlijnen voor behandeling die zijn opgesteld door behandelaren en goedgekeurd door het CVZ.¹²⁶ Bij de subsidieverstrekking wordt slechts een beperkt aantal kostencomponenten in aanmerking genomen.¹²⁷ Per weesgeneesmiddel stelt de minister bovendien een

120 Vrzg. Amsterdam 9 september 2004, *JGR* 2004, 53.

121 Hof Amsterdam 30 december 2004, *JGR* 2005, 5.

122 Artikel 6.2.37 e.v. Regeling zorgverzekering.

123 In de toelichting bij de wijziging van de Regeling zorgverzekering, *Stcrt.* 2005, 203 wordt in dit verband ten onrechte gesproken over 'ziekenfondspakket'.

124 Zie artikel 6.2.37.5 Regeling zorgverzekering.

125 Artikel 6.2.37.1, onder b Regeling zorgverzekering.

126 Artikel 6.2.37.5, onder b en artikel 6.2.37.1, onder c Regeling zorgverzekering.

127 Artikel 6.2.37.3, tweede lid Regeling zorgverzekering.

maximaal subsidieplafond vast.¹²⁸ De subsidieregeling komt voort uit de in Europees verband afgesproken stimulering van de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten.¹²⁹ Als op basis van voldoende wetenschappelijk onderzoek wordt vastgesteld dat een weesgeneesmiddel een therapeutische meerwaarde heeft en doelmatig is, kan het worden opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De subsidieregeling heeft slechts tot doel het geneesmiddel te financieren in de periode waarin gegevens dienen te worden verzameld over de therapeutische waarde van het geneesmiddel. De subsidieregeling tracht een drempel weg te nemen voor de farmaceutische industrie om weesgeneesmiddelen te ontwikkelen.

3.5.4 Griepvaccinatie

Voor de uitvoering van het Nationaal programma grieppreventie verleent het CVZ ook subsidie. Deze subsidie wordt verleend aan de Stichting Nationaal Programma Grieppreventie en is bestemd voor kosten in verband met griepvaccinaties die door huisartsen worden gegeven. De subsidie kan uitsluitend worden aangewend voor de kosten van de griepvaccins, de aflevering en toediening van de vaccins en de uitgaven van de Stichting in verband met de uitvoering van het programma. Jaarlijks wordt door de Minister van VWS voor deze activiteiten een subsidieplafond vastgesteld.¹³⁰

3.6 Fricties

Bij Diederik van der Ploeg is vijf jaar geleden de ziekte van Parkinson geconstateerd. Diederik is onder behandeling bij een Duitse neuroloog. Aflopen zomer heeft Diederik van zijn neuroloog een recept voor het nieuwe geneesmiddel Azilect meegekregen. Als Diederik zich tot zijn apotheek wendt, krijgt hij te horen dat het geneesmiddel niet in het pakket zit en hij de rekening, € 125 voor een doosje van 30 tabletten, zelf dient te betalen. Naoraag bij zijn verzekeraar leert Diederik dat het geneesmiddel op 21 februari 2005 is toegelaten tot de markt. De registratiehouder heeft niet lang daarna een aanvraag tot opname in het pakket ingediend. Een beslissing is echter nog niet genomen. Tijdens een recent consult bij zijn neuroloog doet Diederik verslag van zijn bevindingen. De neuroloog reageert verbaasd. In Duitsland worden de kosten van het geneesmiddel al maanden door de verzekering gedekt.

De opname van geneesmiddelen in het pakket en de snelheid waarmee patiënten toegang krijgen tot geneesmiddelen ten laste van de verzekering, hangt af van een aantal factoren. In de eerste plaats zal de fabrikant bereid moeten zijn een

128 Artikel 6.2.37.4 Regeling zorgverzekering.

129 Zie Verordening nr. 141/2000.

130 Zie artikel 44 AWBZ jo artikel 3.1.7 van de Invoerings- en aanpassingswet Zorgverzekeringswet.

aanvraag in te dienen. Als de fabrikant een aanvraag wenst in te dienen om het geneesmiddel op bijlage 1B op te nemen, zal hij bovendien de resultaten van een farmaco-economisch onderzoek moeten overleggen. De aanvraag zal in de tweede plaats tijdig door het CVZ moeten worden beoordeeld, omdat de minister binnen de termijn van negentig dagen een besluit op de aanvraag moet nemen.

Niet moet worden uitgesloten dat fabrikanten om voor hen moverende redenen afzien van een aanvraag tot opname van hun geneesmiddel in het geneesmiddelenpakket. Hierdoor kan het voorkomen dat patiënten zelf opdraaien voor kosten van een geneesmiddel dat tot het verzekerde pakket zou behoren als wél een aanvraag zou zijn ingediend. Aan dit bezwaar kan tegemoet worden gekomen door patiënten(organisaties) of voorschrijvers de mogelijkheid te bieden een aanvraag tot toelating van een geneesmiddel tot het pakket in te dienen.¹³¹ Nadeel is dat patiënten en voorschrijvers niet altijd in staat zullen zijn de vereiste gegevens aan te dragen. Dat geldt temeer voor het verzamelen van farmaco-economische gegevens. Hieraan zou kunnen worden tegemoetgekomen door fabrikanten te stimuleren al hun onderzoeksgegevens te publiceren op hun website.¹³² De minister zou ook vaker gebruik kunnen maken van de mogelijkheid ambtshalve geneesmiddelen aan te wijzen. De minister kan het CVZ verzoeken op basis van de wel beschikbare gegevens een oordeel te geven over de opname van het middel in het pakket. Om snel te kunnen anticiperen op nieuwe ontwikkelingen in de farmaceutische zorg zou in dit verband gebruik kunnen worden gemaakt van het zogenaamde 'Early Warning systeem' dat door de Gezondheidsraad wordt ontwikkeld. Op grond van dit systeem wordt de minister in een vroeg stadium op de hoogte gesteld van nieuwe betekenisvolle technologieën.¹³³ De minister kan na een dergelijk signaal het CVZ verzoeken informatie te verzamelen zodat snel na registratie van een nieuw geneesmiddel patiënten toegang krijgen tot het geneesmiddel.

De praktijk wijst uit dat de negentigdagertermijn voor het beoordelen van een aanvraag regelmatig wordt overschreden. Overschrijding van de termijn is niet altijd te wijten aan de minister of het CVZ. Het komt regelmatig voor dat de fabrikant op het laatste moment nieuwe gegevens aandraagt die in de beoordeling moeten worden meegenomen.¹³⁴ Patiënten blijven daardoor langer versto-

131 Vgl. Toenders 2005. Toenders pleit voor de mogelijkheid tot het indienen van een aanvraag tot registratie van een geneesmiddel voor een nog niet geregistreerde indicatie door patiënten en voorschrijvers.

132 Een aantal fabrikanten publiceert thans al de lopende klinische onderzoeken op hun website. Resultaten van die onderzoeken worden in de meeste gevallen pas op de website vermeld als de resultaten zijn gepubliceerd.

133 Brief Minister van VWS van 23 augustus 2005 (geraadpleegd via: www.gezondheidsraad.nl).

134 Vgl. Rb. Den Haag 15 januari 2003, *RZA* 2003/4a, 154; Hof Den Haag 7 april 2005, *JGR* 2005, 30 (m.nt. M.D.B. Schutjens).

ken van nieuwe, wellicht betere, geneesmiddelen. De beschikbaarheid van een adequaat geneesmiddelenpakket staat of valt met een snelle en verantwoorde beoordeling. Het hanteren van een sanctie bij overschrijding van de termijn van negentig dagen zou kunnen bijdragen aan een snellere beoordeling. Bovendien kan worden gedacht aan het vaststellen van een uiterste datum voor het indienen van nieuwe gegevens door de fabrikant, bijvoorbeeld tot acht weken na indiening van de aanvraag.

4 Toelating pakket intramuraal

4.1 Inleiding

Een in een instelling verblijvende patiënt heeft recht op een geneesmiddel als het geneesmiddel gezien de stand van de wetenschap en praktijk als verantwoorde en adequate zorg kan worden beschouwd. Tot 1 januari 2006 werd het recht op geneesmiddelen binnen een instelling bepaald door het gebruikelijkheids criterium.

4.2 Het gebruikelijkheids criterium

Het gebruikelijkheids criterium zag het licht in het Verstrekkingsbesluit ziekenfondsverzekering, behorende bij de Ziekenfondswet van 1966. Hadden verzekerden tot die tijd recht op “volledige hulp op verzoek van den huisarts, te verlenen door specialisten”, vanaf 1966 hadden verzekerden recht op “hulp die naar de omvang bepaald gebruikelijk is”. Een toelichting bij de opname van het gebruikelijkheids criterium ontbrak.¹³⁵ Bij een wijziging van het Verstrekkingsbesluit in 1999 is in de nota van toelichting vermeld dat het gebruikelijkheids criterium twee functies had. Het grenst de huisartsenzorg van medisch-specialistische zorg af en daarbij bepaalt het ook de grenzen van beide zorgvormen elk voor zich.¹³⁶

De Centrale Raad van Beroep heeft eind jaren zeventig aan het gebruikelijkheids criterium een nadere invulling gegeven. Toen heeft de Centrale Raad van Beroep voor het eerst bepaald dat het gebruikelijkheids criterium niet alleen de huisartsenzorg van de medisch-specialistische zorg afgrenst, maar ook de *omvang* van de ten laste van de verzekering komende specialistische zorg afbakent. De eerste uitspraken zagen op de vraag of acupunctuur als verstrekking in de zin van de Ziekenfondswet was aan te merken. De Centrale Raad van Beroep oordeelde dat uit de houding die in de kringen van de medische wetenschap en praktijkuitoefening werd ingenomen, niet is gebleken dat een dergelijke behandeling als een in de kring der beroepsgenoten gebruikelijke behandeling kan worden aangemerkt.¹³⁷ In uitspraken van latere datum brengt de Centrale Raad een beperking

135 Van der Most is de archieven ingedoken en heeft geconcludeerd dat de toevoeging ‘naar de omvang gebruikelijk’ een oplossing bood voor een praktisch probleem ten aanzien van de taakverdeling van medisch specialisten en huisartsen, zie Van der Most 2004.

136 *Stb.* 1999, 272.

137 CRvB 12 juli 1977, *Rechtspraak ZFW en AWBZ*, nr. 77050; CRvB 21 december 1979, *RZA* 1990, 63.

aan: de houding in kringen van *Nederlandse* beroepsbeoefenaren is doorslaggevend.¹³⁸

Het gebruikelijkheids criterium speelde regelmatig een rol in geschillen over de vraag of verzekerden aanspraak hadden op een specifieke, vaak experimentele of controversiële behandeling. Dergelijke geschillen werden tot inwerkingtreding van de Zorgverzekeringswet beslecht door de bestuursrechter en in hoogste instantie de Centrale Raad van Beroep. Vanaf 1 januari 2006 worden deze geschillen beslecht door de Geschillencommissie Uitvoering Zorgverzekeringswet en vervolgens de civiele rechter. Het CVZ adviseerde de voormalige ziekenfondsen bij de besluitvorming over de aanspraak op intramurale zorg. Het CVZ adviseert thans de Geschillencommissie Uitvoering Zorgverzekeringswet.

Het merendeel van de geschillen waarin het gebruikelijkheids criterium onderwerp van geschil is geweest, ziet op niet-medicamenteuze medisch-specialistische behandelingen in het buitenland. In de Ziekenfondswet was vastgelegd dat verzekerden toestemming van het ziekenfonds nodig hadden voordat zij zich konden laten behandelen door een buitenlandse zorgverlener.¹³⁹ Toestemming werd verleend als de behandeling als verstrekking op grond van de Ziekenfondswet was aan te merken. Een behandeling werd als verstrekking aangemerkt als die behandeling gebruikelijk was. Het stellen van een toestemmingseis kan een beperking inhouden van het vrije verkeer van diensten. Het Hof van Justitie heeft het toestemmingsvereiste getoetst aan de Europeesrechtelijke bepalingen over het vrije verkeer van diensten. Het hof oordeelde dat criteria voor toestemming voor een behandeling in het buitenland objectief moeten zijn en onafhankelijk van de plaats van vestiging van de zorgverleners. Het gebruikelijkheids criterium moest dan ook, aldus het hof, zo worden opgevat dat als gebruikelijk wordt aangemerkt een behandeling die “door de internationale medische wetenschap voldoende beproefd en deugdelijk is gevonden”.¹⁴⁰

Het CVZ heeft in geschillen over de aanspraak op een behandeling in het buitenland geadviseerd over de vraag of de behandeling door “de internationale medische wetenschap voldoende beproefd en deugdelijk is gevonden”. Uit de adviezen van het CVZ komt naar voren dat het CVZ als voorwaarde hanteert dat uit ten minste twee kwalitatief verantwoorde studies van fase 3-niveau¹⁴¹ moet blijken dat een behandeling (meer)waarde heeft. De studies moeten volgens het CVZ

138 CRvB 14 maart 1997, *RZA* 1997, 98; CRvB 9 april 1999, *RZA* 1999, 110; CRvB 8 mei 2001, *RZA* 2001, 98.

139 Zie artikel 9, vierde lid Ziekenfondswet.

140 Zie HvJ EG 12 juli 2001, *RZA* 2001, 117 (Smits-Peerbooms); HvJ EG 13 mei 2003, *Jurispr.* 2003, p. I-4059 (Muller-Fauré en Van Riet).

141 Het gaat daarbij om klinische studies met mensen.

opgezet en gerapporteerd worden aan de hand van de internationaal geaccepteerde 'evidence based' methodiek. Het niveau van evidence moet daarbij minimaal klasse 1 (meta-analyse van twee of meer 'randomised clinical trials') of klasse 2 (twee gecontroleerde studies op klinische relevante uitkomstmaten) zijn. Slechts in uitzonderlijke situaties wijkt het CVZ hiervan af.¹⁴²

De toets die het CVZ hanteerde is streng. De Centrale Raad van Beroep heeft vraagtekens gezet bij het hanteren van deze toets. De toets komt volgens de Centrale Raad van Beroep niet overeen met de uitleg van het gebruikelijkheids criterium van het Hof van Justitie.¹⁴³ Het Hof van Justitie spreekt over enerzijds "de behandelingen die op nationaal grondgebied gewoonlijk worden toegepast" en anderzijds "het wetenschappelijk inzicht".¹⁴⁴ Het hof neemt de wijze waarop een geneesmiddel in de praktijk wordt toegepast dan ook mee bij de vraag of sprake is van een gebruikelijke behandeling. Uit alleen klinische studies is de toepassing van een geneesmiddel in de praktijk niet af te leiden. Het is bovendien heel goed mogelijk dat op basis van de uitkomsten van één grootschalige, goed opgezette studie een behandeling voldoende beproefd en deugdelijk wordt gevonden. Dat geldt temeer voor behandelingen waarvan, bijvoorbeeld uit ethisch oogpunt, niet kan worden gevergd dat patiënten worden onderworpen aan een tweede klinisch onderzoek.

Geschillen in het kader van de aanspraak op medisch-specialistische zorg die betrekking hebben op geneesmiddelen en die bovendien hebben geleid tot een uitspraak van de rechter, zijn op één hand te tellen. Het Hof Arnhem diende in 1995 een oordeel te vellen over de vraag of het geneesmiddel SMANCS¹⁴⁵ een in de kring der beroepsgenoten gebruikelijke behandeling is. Het hof oordeelde dat behandeling in Japan met SMANCS nog in een experimentele fase verkeerde en niet als gebruikelijk in de kring der beroepsgenoten kon worden aangemerkt. Het ziekenfonds had in dit geval dan ook terecht de patiënt toestemming geweigerd zich in Japan ten laste van het ziekenfonds onder behandeling te stellen.¹⁴⁶ De Rechtbank Utrecht boog zich in 2005 over de vraag of de FCR-combinatietherapie¹⁴⁷ die in Duitsland werd toegepast, als gebruikelijke behandeling kon worden

142 CVZ 2005-2, p. 42.

143 CRvB 30 september 2004, *RZA* 2004, 179; zie ook Rb. Utrecht 18 januari 2005, *GJ* 2005, 31.

144 Zie HvJ EG 12 juli 2001, zaak C-157/99, (Smits/Peerbooms), *RZA* 2001, 117, r.o. 96.

145 SMANCS is een vorm van chemotherapie die in Japan is geregistreerd en wordt toegepast bij leverkanker.

146 Hof Arnhem 8 juni 1995, *RZA* 1995, 128.

147 FCR-combinatietherapie bestaat uit een combinatie van de geneesmiddelen Fludarabine, Cyclofosfamide en Rituximab, die toegepast wordt bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie.

aangemerkt. De rechtbank concludeerde dat het betrokken ziekenfonds een onjuiste uitleg had gegeven aan het gebruikelijkheids criterium door slechts te toetsen of ten minste twee kwalitatief verantwoorde fase 3-studies voor handen waren en droeg het ziekenfonds op nogmaals de door de patiënt aangedragen gegevens te beoordelen.¹⁴⁸

Geneesmiddelen mogen niet op de markt worden gebracht zonder registratie. Ten behoeve van de registratie van een geneesmiddel dient een groot aantal gegevens ten aanzien van de werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van het geneesmiddel aan de beoordelingsautoriteiten te worden overgelegd. Een geneesmiddel dat eenmaal is beoordeeld en geregistreerd zal al snel als ‘voldoende beproefd en deugdelijk’ worden bevonden. Uit klinische studies is dan immers gebleken dat het middel veilig en werkzaam is. Praktijkgegevens en gegevens over de effectiviteit van het geneesmiddel zijn er op het moment van registratie vaak nog niet. Blijkbaar vormt dat geen belemmering om geregistreerde geneesmiddelen als gebruikelijke behandeling aan te merken. Geschillen ontstaan als patiënten een niet in Nederland geregistreerd geneesmiddel wensen en zich daartoe tot een buitenlandse instelling wenden. Aangezien de farmaceutische industrie internationaal is georiënteerd en geregistreerde geneesmiddelen in veel landen op de markt brengen, zijn dergelijke geschillen schaars.

4.3 *Het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk*

Geneesmiddelen die in een instelling worden verstrekt, komen, afhankelijk van de duur van het verblijf en het type instelling, op grond van de Zorgverzekeringswet of de AWBZ voor rekening van de zorgverzekering respectievelijk het Algemeen Fonds Bijzondere Ziektekosten.

Geneesmiddelen die intramuraal worden verstrekt gedurende een verblijf van minder dan 365 dagen maken deel uit van de prestatie geneeskundige zorg, zoals omschreven in de Zorgverzekeringswet. De inhoud en omvang van de geneeskundige zorg worden afgebakend door het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Dit criterium is in het Besluit zorgverzekering als volgt geformuleerd: “de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten”.¹⁴⁹ Hoewel dit criterium raakvlakken heeft met het gebruikelijkheids criterium, dekt het begrip ‘gebruikelijkheids criterium’ niet langer de lading. Het ligt meer voor de hand het criterium aan te duiden als ‘stand van de wetenschap en praktijk’.

148 Rb. Utrecht 18 januari 2005, *GJ* 2005, 31.

149 Zie artikel 2.1, tweede lid Besluit zorgverzekering.

Het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk bakent niet alleen de inhoud en omvang van de prestatie geneeskundige zorg af, maar ook de inhoud en omvang van de overige prestaties die op grond van het Besluit zorgverzekering verzekerd zijn. De wetgever heeft ervoor gekozen het criterium van de stand van de wetenschap en de praktijk in het Besluit zorgverzekering een bredere toepassing te geven dan het gebruikelijkheidscriterium in de Ziekenfondswet. In de Ziekenfondswet bepaalde het gebruikelijkheidscriterium slechts de omvang van de huisartsenzorg en de medisch-specialistische zorg. Gevolg van de bredere toepassing van het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk is dat het criterium ook ziet op de prestatie farmaceutische zorg. Deze prestatie ziet op extramuraal verstrekte geneesmiddelen. De gedetailleerde regelgeving rond de aanwijzing van extramuraal verstrekte geneesmiddelen zal naar onze mening het algemene criterium van de stand van de wetenschap en praktijk opzijzetten. Een andere uitleg ondergraaft de regelgeving rond de aanwijzing van geneesmiddelen. Extramuraal verstrekte geneesmiddelen die uit oogpunt van doelmatigheid niet door de minister of de verzekeraar worden aangewezen, kunnen immers wel degelijk voldoen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Het is merkwaardig dat in de Zorgverzekeringswet het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk ook van toepassing is op de afbakening van de inhoud en omvang van de aanspraak op extramuraal verstrekte geneesmiddelen. Dat criterium is ten aanzien van de extramuraal verstrekte geneesmiddelen irrelevant.

Opmerkelijk is dat het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk niet is terug te vinden in de AWBZ. Het recht van patiënten op geneesmiddelen binnen een AWBZ-instelling is dan ook niet aan regels gebonden. De Centrale Raad van Beroep heeft het toenmalige gebruikelijkheidscriterium wel toegepast op vormen van zorg waarop het gebruikelijkheidscriterium volgens de wet niet van toepassing is.¹⁵⁰ Er zijn echter geen uitspraken bekend waarbij het criterium wordt toegepast op de geneesmiddelenverstrekking binnen een AWBZ-instelling.

4.4 Fricties

Het geneesmiddel Melcaïne¹⁵¹ is geregistreerd voor de indicatie 'voorkoming van afstoting van organen'. Het geneesmiddel wordt echter ook toegepast bij de behandeling van zeer ernstige vormen van psoriasis. Hanneke Krol verblijft in het ziekenhuis te Middelburg in verband met een acute blindedarmontsteking. Zij lijdt aan psoriasis en haar behandeling met zware corticosteroïden wordt in het ziekenhuis voortgezet. Honderd kilometer verderop ligt Achmed Aydin in een ziekenhuis in verband met een gecompliceerde botbreuk. Ook Achmed heeft psoriasis. Op aanraden van de dermatoloog in het ziekenhuis wordt Achmed overgezet op Melcaïne. Volgens de dermatoloog verdient behandeling met Mel-

150 CRvB 20 juli 2004, GJ 2004, 30 (m.nt. G.R.J. de Groot).

151 Melcaïne is een fictief geneesmiddel.

caïne de voorkeur. De dermatoloog in het ziekenhuis waar Hanneke verblijft ziet de behandeling met Melcaïne niet als een behandeling die in zijn opvatting tot de professionele standaard behoort.

Het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk is een open norm. De specialist in het ziekenhuis bepaalt welke behandeling voor welke aandoening is aangewezen. Als een geneesmiddel is geregistreerd of het gebruik van het geneesmiddel is opgenomen in een richtlijn of protocol zal discussie over de vraag of een behandeling met een geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk veelal uitblijven. Bij het ontbreken van dergelijke richtsnoeren kan het voorkomen dat door verschillende opvattingen van specialisten patiënten met dezelfde aandoening verschillend worden behandeld. Zolang de verschillende behandelmethoden niet voor elkaar onder doen, hoeft dat niet op bezwaren te stuiten. Problemen ontstaan als patiënten geen toegang krijgen tot geneesmiddelen die een duidelijke meerwaarde hebben.

Door informatie via internet of patiëntenverenigingen zijn patiënten steeds beter op de hoogte van de verschillende behandelmogelijkheden. Duidelijkheid over de vraag of deze behandelmogelijkheden tot het verzekerde pakket behoren is er niet. Lijsten met geneesmiddelen waarop patiënten die in een ziekenhuis verblijven recht hebben, ontbreken. Hoewel het systeem ten aanzien van de vergoeding van intramuraal verstrekte geneesmiddelen de artsen veel vrijheid biedt in de keuze van het geneesmiddel, staat daar tegenover een gebrek aan rechtszekerheid en transparantie voor de patiënt.

5 Voorschriften, beperkingen en afspraken

5.1 *Inleiding*

Het recht op geneesmiddelen die binnen een instelling worden verstrekt, is ongeclausuleerd. Indien de behandeling met een geneesmiddel voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk en de patiënt voor die behandeling is geïndiceerd, heeft een patiënt recht op dat geneesmiddel ten laste van verzekering. Dat is anders indien een geneesmiddel buiten een instelling wordt verstrekt. Als een geneesmiddel tot het verzekerde pakket behoort, omdat het is opgenomen op een van de bijlagen van de Regeling zorgverzekering en is aangewezen door de zorgverzekeraar, betekent dat nog niet dat de verzekerde zonder meer recht heeft op dat geneesmiddel. Ook hier geldt de algemene eis dat de verzekerde geïndiceerd moet zijn voor de desbetreffende zorg.¹⁵² Daarnaast kunnen de minister en de zorgverzekeraar bijzondere voorwaarden en voorschriften verbinden aan de aanspraak op extramurale geneesmiddelen. Deze voorwaarden en voorschriften zien voornamelijk op beheersing van de kosten van geneesmiddelen. Tot slot kan de zorgverzekeraar afspraken maken met zorgaanbieders om te bewerkstelligen dat er sprake is van een doelmatige geneesmiddelenvoorziening.

5.2 *Voorwaarden van de minister*

Op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering zijn voor bepaalde categorieën van geneesmiddelen voorwaarden vermeld waaraan de verzekerde moet voldoen wil recht bestaan op dat geneesmiddel voor rekening van de zorgverzekering.¹⁵³ De minister besluit bij de opname van een geneesmiddel in het pakket of er voorwaarden moeten worden verbonden aan de aanspraak. De voorwaarden worden vastgesteld op advies van het CVZ. In de wet- en regelgeving zijn geen criteria opgenomen voor de vaststelling van voorwaarden. De minister heeft bij het besluit tot het stellen van voorwaarden dan ook een ruime beoordelingsvrijheid. De noodzaak voorwaarden te stellen aan de vergoeding van een geneesmiddel is vooral ingegeven door:

- a. de kans op oneigenlijk gebruik of misbruik ten laste van de zorgverzekering;
- b. kwalitatieve redenen: welke specialistische kennis en ervaring is nodig voor een optimaal gebruik; en
- c. het bevorderen van een doelmatig geneesmiddelengebruik.¹⁵⁴

152 Zie artikel 2.1, derde lid Besluit zorgverzekering.

153 Zie artikel 2.5, tweede lid Regeling zorgverzekering.

154 CVZ 2002, p. 41. Het is onduidelijk wat het CVZ bedoelt met het bevorderen van een doelmatig geneesmiddelengebruik.

Op 1 januari 2006 golden voor 41 (groepen van) geneesmiddelen nadere voorwaarden.

Tot 1 januari 2006 werd door de minister bepaald dat verzekerden toestemming van de zorgverzekeraar nodig hadden voor het tot gelding brengen van hun aanspraak. Een dergelijke toestemmingseis was opgenomen op bijlage 2 van de Regeling farmaceutische hulp.¹⁵⁵ Aanvragen om toestemming voor een aantal specifieke dure geneesmiddelen werden centraal beoordeeld door de Stichting Landelijke beoordeling aanspraak geneesmiddelen (Labag). De Stichting Labag is door de zorgverzekeraars in het leven geroepen en brengt uniformiteit in de beoordeling van aanvragen om toestemming. Thans wordt aan de zorgverzekeraars zelf overgelaten of voorwaarden aan de toegang tot de aanspraak worden gehanteerd. De meeste zorgverzekeraars hebben de reeds geldende toestemmingsvoorwaarden gehandhaafd.

Een voorwaarde die regelmatig door de minister wordt gehanteerd is dat verzekerden slechts aanspraak hebben op een geneesmiddel indien het middel wordt toegepast bij een geregistreerde indicatie. Hiermee wordt beoogd oneigenlijk gebruik of misbruik ten laste van de zorgverzekering te voorkomen. Door de aanspraak op geneesmiddelen te beperken tot de geregistreerde indicaties kan worden voorkomen dat zogenaamd off-label-gebruik wordt vergoed. Off-label-gebruik betekent dat een geneesmiddel buiten de geregistreerde indicaties om wordt voorgeschreven.¹⁵⁶ Zo heeft de minister bijvoorbeeld bepaald dat verzekerden uitsluitend recht hebben op antiretrovirale geneesmiddelen als de verzekerde voor die behandeling een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de WOG is geregistreerd.¹⁵⁷ Het stellen van nadere voorwaarden stimuleert fabrikanten om alsnog een aanvraag tot registratie in te dienen voor de niet-geregistreerde indicatie. Immers, als het middel is geregistreerd voor die indicatie, wordt aan de door de minister gestelde nadere voorwaarde voldaan en wordt het middel voor die indicatie alsnog vergoed. De door de minister gestelde voorwaarde dat een geneesmiddel geregistreerd moet zijn voor een bepaalde indicatie kan in sommige gevallen tot fricties leiden. Fabrikanten kunnen uit praktische of economische overwegingen afzien van registratie van een geneesmiddel voor een nieuwe indicatie. In dat geval kan het voorkomen dat patiënten geen toegang hebben tot een wellicht adequaat geneesmiddel ten laste van de verzekering. Het

155 Tot 1 januari 2006 waren de voorwaarden opgenomen op bijlage 2 van de Regeling farmaceutische hulp.

156 De arts zal zich bij het voorschrijven van geneesmiddelen op grond van artikel 7:453 van het Burgerlijk Wetboek moeten laten leiden door de professionele standaard. Dit geldt ook voor het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties om.

157 Zie bijlage 2 Regeling zorgverzekering, onder 8.

CVZ heeft naar aanleiding van een aantal kwesties rond de vergoeding van geneesmiddelen bij niet-geregistreerde indicaties aangekondigd de minister begin 2006 een algemeen advies te doen toekomen over het beleid rond de vergoeding van deze geneesmiddelen. Het CVZ zal onderzoeken of en in welke gevallen niet-geregistreerde indicaties door het CVZ kunnen worden beoordeeld voor opname in de nadere voorwaarden, zonder de stimulans voor de fabrikant weg te nemen een product voor een specifieke indicatie alsnog te laten registreren.

Naast het voorkomen van oneigenlijk gebruik van een geneesmiddel, kunnen voorwaarden tot doel hebben een optimaal gebruik van een geneesmiddel te bevorderen. Dat is mogelijk door bijvoorbeeld te bepalen dat een patiënt slechts aanspraak heeft op een geneesmiddel als dat geneesmiddel is voorgeschreven door een medisch specialist. Het komt voor dat de minister bepaalt dat een verzekerde slechts aanspraak heeft op een geneesmiddel als de verzekerde wordt behandeld in overeenstemming met de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroep zijn aanvaard.¹⁵⁸ Deze voorwaarde roept vraagtekens op. Artsen dienen immers altijd te handelen in overeenstemming met de op hen rustende verantwoordelijkheid die voortvloeit uit de voor hen geldende professionele standaard.¹⁵⁹ Deze standaard is onder meer verwoord in de richtlijnen van de beroepsgroep. Een dergelijke door de minister gestelde voorwaarde is overbodig en verheft richtlijnen tot vaste norm. Daarvoor zijn richtlijnen niet bedoeld. Van de richtlijn kan en moet worden afgeweken als de bijzondere omstandigheden van de individuele patiënt daartoe aanleiding geven.¹⁶⁰

De minister stelt voorwaarden aan de aanspraak op geneesmiddelen uit doelmatigheidsoverwegingen in gevallen waarin voor een specifieke indicatie of een specifieke patiëntengroep niet is aangetoond dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met andere geneesmiddelen. In die gevallen stelt de minister zich op het standpunt dat volstaan kan worden met vergoeding van het vergelijkbare middel en de patiënt geen recht heeft op het duurdere alternatief. Met dit doel heeft de minister voorwaarden gesteld aan de vergoeding van Elidel en Protopic. Dit zijn middelen die worden gebruikt bij de behandeling van eczeem. Aan de aanspraak op Elidel en Protopic is onder meer de voorwaarde verbonden dat deze middelen slechts ten laste van de zorgverzekering komen voor verzekerden van 16 jaar of ouder. De minister heeft besloten dat slechts patiënten boven de 16 jaar aanspraak hebben op Elidel en Protopic omdat onvoldoende wetenschappelijk onderzoek beschikbaar is om de meerwaarde van deze middelen bij patiënten onder de 16 jaar te bepalen. Zolang de meerwaarde van de

158 Zie bijvoorbeeld bijlage 2 Regeling zorgverzekering onder 12, 13, 15, 16, 19, 23, 28, 34, 39 en 40.

159 Zie artikel 7:453 van het Burgerlijk Wetboek.

160 HR 1 april 2005, *RvdW* 2005, 50.

geneesmiddelen bij deze patiëntengroep onduidelijk is, kan volgens de minister worden volstaan met goedkopere vergelijkbare middelen.¹⁶¹

Voorwaarden kunnen worden gesteld aan zowel de aanspraak op geneesmiddelen die zijn opgenomen op bijlage 1A, als aan de aanspraak op geneesmiddelen die zijn opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Het verbinden van voorwaarden aan de aanspraak op een geneesmiddel dat op bijlage 1A staat, betekent, gezien de onderlinge vervangbaarheid van de middelen in een cluster, dat dezelfde voorwaarden worden verbonden aan de overige geneesmiddelen in het cluster met dezelfde werkzame stof.¹⁶² Op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering zijn de voorwaarden per werkzame stof opgenomen.

Geneesmiddelen waarvan voor specifieke patiëntengroepen is aangetoond dat zij een therapeutische meerwaarde hebben, worden voor uitsluitend deze groepen van patiënten toegelaten tot het pakket. Daarmee worden kosten bespaard. Problemen ontstaan als de voorwaarden niet meer overeenkomen met de actuele stand van wetenschap en praktijk. Het is aan de registratiehouder van een geneesmiddel de minister om herbeoordeling te verzoeken van de voorwaarden die aan de aanspraak van een geneesmiddel zijn verbonden. Als de registratiehouder hierin nalatig is, vindt geen actualisatie of herbeoordeling plaats. Het instituut Beleid en Management Gezondheidszorg heeft in het najaar van 2005 onderzoek verricht naar het functioneren van bijlage 2. Een van de conclusies is dat nadere voorwaarden regelmatig dienen te worden geactualiseerd. Naar aanleiding van de uitkomsten van dit onderzoek heeft het CVZ aangekondigd op eigen initiatief eenmaal per drie jaar de nadere voorwaarden te actualiseren.¹⁶³ Op advies van het CVZ kan de minister vervolgens ambtshalve besluiten de nadere voorwaarden te wijzigen.¹⁶⁴ Onbekend is wanneer het CVZ voor de eerste maal de voorwaarden gaat herbeoordelen.

5.3 *Voorschriften van de zorgverzekeraar*

Niet alleen de minister maar ook de zorgverzekeraars beogen door het stellen van voorschriften een selectief gebruik van geneesmiddelen te bewerkstelligen. Voorbeelden van voorschriften die door de zorgverzekeraar worden verbonden aan de aanspraak zijn het recept en de machtiging.¹⁶⁵

161 Vgl. Vrzg. Den Haag 25 oktober 2004, JGR 2005, 7.

162 Vgl. Vrzg. Den Haag 25 oktober 2004, JGR 2005, 7.

163 Zie CVZ 2005-1, p. 26.

164 Zie artikel 2.50, achtste lid Regeling zorgverzekering.

165 Zie voor een uitgebreid overzicht van de diverse voorschriften Lugtenberg 1988, p. 107-115.

In veel polisvoorwaarden is opgenomen dat de verzekerde uitsluitend aanspraak heeft op de door de verzekeraar aangewezen geneesmiddelen indien deze zijn afgeleverd op recept van een arts, tandarts of verloskundige. Dit voorschrift is overbodig. Alle door de minister aangewezen geneesmiddelen die de verzekeraar kan aanwijzen zijn op basis van de WOG receptplichtig. Zonder recept van een arts, tandarts of verloskundige zijn deze middelen niet verkrijgbaar. Verzekeraars hebben dit voorschrift min of meer automatisch overgenomen in hun polisvoorwaarden omdat het voorschrift tot 1 januari 2006 was opgenomen in het Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering.¹⁶⁶ De bepaling in het Verstrekkingenbesluit was eveneens overbodig. De bepaling stamt waarschijnlijk uit de tijd dat alle zelfzorggeneesmiddelen nog in het pakket waren opgenomen en slechts de zelfzorggeneesmiddelen die op recept waren voorgeschreven, vergoed werden.

Een ander voorbeeld is de machtiging. Verzekeraars hanteren een machtigingsprocedure of toestemmingseis om vóór het gebruik van het geneesmiddel te kunnen toetsen of de verzekerde ook daadwerkelijk aanspraak heeft op het geneesmiddel. Een machtigingsprocedure wordt vaak gehanteerd indien de minister nadere voorwaarden heeft gesteld.

Dat het gebruik van een machtigingsformulier niet altijd wordt toegejuicht, blijkt uit de reacties van zowel specialisten als patiënten ten aanzien het geneesmiddel Plavix.¹⁶⁷ De meerderheid van de verzekeraars vergoedt dit geneesmiddel uitsluitend op voorwaarde dat de verzekerde middels een machtigingsformulier aangeeft dat hij niet behandeld kan worden met het goedkopere acetylsalicylzuur (aspirine). In het voorjaar van 2005 heeft een cardioloog een kort geding aangespannen tegen een aantal zorgverzekeraars dat Plavix uitsluitend nog wenste te vergoeden na een voorafgaande machtiging. De cardioloog legde aan zijn vordering ten grondslag dat een voorafgaande machtiging voor de vergoeding van Plavix niet is toegestaan en dat de verzekeraars in strijd handelden met het Verstrekkingenbesluit, de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst en de Wet bescherming persoonsgegevens. De voorzieningenrechter van de Rechtbank Utrecht oordeelde dat de verzekeraars op grond van artikel 38c van de Ziekenfondswet¹⁶⁸ gerechtigd zijn maatregelen te treffen ter voorkoming van onnodige verstrekkingen en uitgaven, welke hoger zijn dan noodzakelijk. Nu in de praktijk is gebleken dat het middel Plavix ook wordt voorgeschreven aan ver-

166 Zie artikel 10, eerste lid, van het Verstrekkingenbesluit Ziekenfondsverzekering.

167 Zie onder meer ZN 2005; Luyvendijk 2005-3; Bosch 2005; De Booy 2005; Van Amerongen 2003.

168 Artikel 38c van de Ziekenfondswet luidde:
Een ziekenfonds is verplicht zijn werkzaamheden op een doelmatige wijze uit te voeren. Het treft de nodige maatregelen ter voorkoming van onnodige verstrekkingen en uitgaven, welke hoger dan noodzakelijk zijn.

zekerden die niet voldoen aan de door de minister gestelde voorwaarden en dat het toenemend gebruik van het middel leidt tot een forse toename van in de kosten, achtte de voorzieningenrechter de machtigingsprocedure toelaatbaar. Daarnaast oordeelde de voorzieningenrechter dat de verzekeraars op grond van artikel 2a, tweede lid, van het Verstrekkingenbesluit¹⁶⁹ gerechtigd zijn aan de hand van een ingevulde machtigingsformulieren vooraf te toetsen of een verstrekking voldoet aan de door de minister gestelde voorwaarden.¹⁷⁰

Het gebruik van machtigingsformulieren heeft een administratieve lastenverzwaring van de zorgaanbieders tot gevolg. Daarbij komt dat de verschillende zorgaanbieders verschillende machtigingsformulieren gebruiken, hetgeen kan leiden tot misverstanden. Hoe meer machtigingen een zorgverzekeraar verlangt, hoe bewerklijker het verlenen van de desbetreffende zorg voor de zorgaanbieders wordt. Bovendien zal het hanteren van een machtigingsformulier met zich kunnen brengen dat een verzekerde verstoken blijft van de aangewezen zorg omdat de zorgverzekeraar eerst het machtigingsformulier dient te beoordelen alvorens de verzekerde voor rekening van de ziektekostenverzekering de desbetreffende zorg kan ontvangen. Dat het gebruik van een machtigingsformulier niet altijd even doelmatig is, wordt bevestigd door het in oktober 2005 uitgebrachte rapport van het Erasmus Competition and Regulation institute (ECRi). Het ECRi heeft onderzoek gedaan naar de vraag of het instellen van een toestemmingsvereiste wenselijk is in het licht van alle relevante kosten en baten. Het ECRi concludeerde onder meer dat het hanteren van een machtigingsprocedure voor artsen en hun patiënten tot een hoge (administratieve) lastendruk kan leiden.¹⁷¹ Opmerking verdient dat het onderzoek is gefinancierd door Sanofi en BMS, registratiehouders van respectievelijk Plavix en Iscover. Vraagtekens kunnen worden gezet bij de onafhankelijkheid van dit onderzoek.

Inmiddels hebben cardiologen, patiënten en zorgverzekeraars overeenstemming bereikt over het gebruik van een uniform machtigingsformulier voor het middel Plavix.¹⁷² Het machtigingsformulier houdt niet meer in dan dat de arts aankruist dat is voldaan aan de voorwaarden, waarna de apotheek het middel ten laste van de zorgverzekering aflevert. Ondanks het feit dat de arts alleen maar een kruisje hoeft te zetten, belemmert het machtigingsformulier het lichtvoetig voorschrijven

169 Artikel 2a, tweede lid Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering luidde: *Onverminderd hetgeen bij of krachtens dit besluit wordt bepaald, kan het ziekenfonds schriftelijk de voorwaarden vaststellen waaronder de aanspraken tot gelding worden gebracht.*

170 Vrzg. Utrecht 10 maart 2005, n.g.

171 Varkevisser 2005.

172 Zie Farma Actueel 2005-4.

van dure geneesmiddelen. Indien de arts ten onrechte aangeeft dat de patiënt aan de voorwaarden voldoet, pleegt hij valsheid in geschrifte. Door het gebruik van een eenduidig en eenvoudig machtigingsformulier wordt tegemoetgekomen aan de bestaande bezwaren tegen dergelijke machtigingsformulieren.

5.4 *Beperkingen via preferentiebeleid*

Eind jaren negentig heeft de Commissie De Vries de Minister van VWS geadviseerd over de uitvoering en effectiviteit van het geneesmiddelenbeleid. De commissie heeft onder meer aanbevolen de zorgverzekeraars een sterkere rol te laten vervullen in het proces van distributie en prijsvorming van geneesmiddelen. Volgens de Commissie moet uit oogpunt van marktwerking het zorgverzekeraars worden toegestaan in hun pakket slechts een geselecteerde groep uit de op de markt zijnde geregistreerde geneesmiddelen te vergoeden, waarbij de volle therapeutische breedte van het pakket wordt behouden.¹⁷³ De aanbevelingen van de Commissie De Vries hebben er mede toe geleid dat het geneesmiddelenbeleid vanaf 2000 gericht is op deregulering en marktwerking.

Vanaf 2002 heeft een aantal zorgverzekeraars geprobeerd middels het aanbesteden van veelgebruikte medicijnen en het voeren van een preferentiebeleid het voorschrijven en verstrekken van geneesmiddelen te beïnvloeden.¹⁷⁴ Geové Zorgverzekeraar is de initiatiefnemer van het preferentiebeleid geweest. Geové heeft het preferentiebeleid voor het eerst toegepast op fluoxetine (merknaam: Prozac). Hierna volgden andere verzekeraars, waaronder Amicon Zorgverzekeraar en De Friesland Zorgverzekeraar.¹⁷⁵

Het preferentiebeleid houdt – zeer kort weergegeven – in dat iedere maand de prijzen van de geneesmiddelen in de G-standaard¹⁷⁶ met elkaar worden vergeleken. De G-standaard vermeldt de prijzen van alle op de Nederlandse markt voorkomende geneesmiddelen zoals die door de leveranciers maandelijks worden opgegeven (de lijstprijzen of brutoadviesprijzen). Als blijkt dat er van eenzelfde geneesmiddel twee of meer producten zijn met een substantieel prijsverschil, dan wordt het goedkoopste product door de zorgverzekeraar als ‘preferent’ aangewezen. De aanwijzing als preferent geneesmiddel geldt gedurende zes maanden. Uitsluitend het preferente geneesmiddel kan voor rekening van de ziektekostenverzekeraar worden afgeleverd. Na zes maanden wordt de selectieprocedure opnieuw doorlopen.

173 Zie Begeleidingscommissie 1999.

174 Kabinetsstandpunt geneesmiddelenbeleid (middel)lange termijn, *Kamerstukken II* 2003/04, 29 200 hoofdstuk XVI, nr. 21, p. 3.

175 Zie voor een overzichtartikel Velink 2004.

176 Voorheen: Taxe.

Inkoopvoordelen vormen voor de farmaceutische industrie een belangrijk instrument in de concurrentiestrijd. Hoe groter de marge is tussen de brutoadviesprijs en de werkelijke inkoopprijs, des te meer ruimte bestaat er om apotheehoudenden aan zich te binden door het bieden van inkoopvoordelen. Met het preferentiebeleid wordt beoogd dat de leveranciers van geneesmiddelen worden gedwongen om te concurreren met de prijzen in de G-standaard in plaats van met de aan de apotheehoudenden verleende inkoopvoordelen.¹⁷⁷ Iedere leverancier heeft er immers belang bij dat zijn geneesmiddel als ‘preferent’ wordt aangewezen omdat dat tijdelijk een zekere exclusiviteit waarborgt. Tegenover het hanteren van een lage prijs staat dat de leverancier omzet verwerft. Het preferentiebeleid stimuleert dan ook de prijsconcurrentie in plaats van de margeconcurrentie.

Toepassing van het preferentiebeleid is niet zonder slag of stoot gegaan. Zowel de farmaceutische industrie als de apotheehoudenden hebben zich hevig verzet tegen het preferentiebeleid.¹⁷⁸ Apothekers die zich bij de rechter hebben verzet tegen het preferentiebeleid voerden onder meer aan dat de preferentiemaatregel in strijd is met wettelijke bepalingen over taken en verantwoordelijkheden van de apotheker. Het Hof Arnhem overwoog dat het feit dat de apotheker jegens zijn klanten verantwoordelijk is voor een juiste zorgverlening niet betekent dat door de apothekers geen afspraken met de zorgverzekeraars zouden kunnen worden gemaakt over welke generieke geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof zullen worden afgeleverd en vergoed.¹⁷⁹ Mede naar aanleiding van dit arrest is medio december 2003 het toenmalige Verstrekkingenbesluit gewijzigd.¹⁸⁰ Op grond van het gewijzigde Verstrekkingenbesluit konden verzekeraars eenzijdig de aanspraak op extramurale geneesmiddelen beperken.¹⁸¹

In het voorjaar van 2005 heeft een aantal verzekeraars voor het eerst gezamenlijk uitvoering gegeven aan de in de wet neergelegde bevoegdheid eenzijdig preferentiebeleid te voeren. Dit beleid is neergelegd in een door de deelnemende zorgverzekeraars vastgesteld document, het Beleidsdocument aanwijzing preferente geneesmiddelen.¹⁸² Besloten werd dat het preferentiebeleid vooralsnog alleen

177 Zie ook uitgebreid paragraaf 6.3.

178 Vrzg. Groningen 12 december 2002, *JGR* 2003, 8, *RZA* 2003, 156, *KG* 2003, 21; Hof Leeuwarden 23 april 2003, *JGR* 2003, 19 (m.nt. Schutjens), *RZA* 2003, 157 (m.nt. Van der Most); Vrzg. Groningen 16 september 2003, *JGR* 2003, 45 (m.nt. De Best en Schutjens), *KG* 2003, 230, *RZA* 2003, 219; Vrzg. Arnhem 30 juni 2003, *JGR* 2003, 34 (m.nt. De Best en Schutjens), *RZA* 2003, 158; Hof Arnhem 7 oktober 2003, *JGR* 2003, 44 (m.nt. De Best en Schutjens), *KG* 2003, 231, *RZA* 2003, 218.

179 Hof Arnhem 7 oktober 2003, *RZA* 2003, 218.

180 *Stb.* 2003, 523.

181 Zie artikel 9a Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering.

182 *Stcrt.* 2005, 84. Het beleidsdocument is met ingang van 1 januari 2006 gewijzigd, zie Beleidsdocument preferentiebeleid 2006, *Stcrt.* 2005, 209.

betrekking zou hebben op omeprazol (maagzuurremmer), simvastatine en pravastatine (cholesterolverlagende middelen). Dit zijn middelen met de grootste omzet in de Nederlandse markt.¹⁸³ Op 22 juni 2005 heeft de Nederlandse Mededingingsautoriteit (NMa) zich in een informele zienswijze uitgelaten over de samenwerking van de verzekeraars in het kader van het preferentiebeleid.¹⁸⁴ De NMa oordeelde dat het preferentiebeleid binnen de grenzen van artikel 6 van de Mededingingswet en artikel 81 van het EG-Verdrag lijkt te blijven, in aanmerking nemende dat de uniformering van de totale kosten van de deelnemende zorgverzekeraars medio juni 2005 nog niet zo groot is en dat de leveranciers van omeprazol, simvastatine en pravastatine elk half jaar kunnen meedingen om de exclusiviteit van de zorgverzekeraars.¹⁸⁵

Voor de periode 1 juli 2005 tot en met 31 december 2005 hebben de deelnemende verzekeraars preferente geneesmiddelen aangewezen.¹⁸⁶ Als gevolg van de aanwijzing werden er minder tot geen – doorgaans dure – specialités afgeleverd. Het financiële effect van de aanwijzing is echter beperkt gebleken. Het lijkt er op dat de leden van de Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin) hun prijzen in zoverre onderling hebben afgestemd dat de prijzen van de geneesmiddelen binnen de in het beleidsdocument genoemde bandbreedte zijn vastgesteld. Dit betekent dat het merendeel van de geneesmiddelen met de werkzame stof omeprazol, simvastatine en pravastatine als preferent is aangewezen. Het beoogde doel van het preferentiebeleid – een meer doelmatige extramurale geneesmiddelenvoorziening middels prijsconcurrentie – is dan ook (nog) niet bereikt.

Onderling afgestemde gedragingen van registratiehouders kunnen worden doorbroken door de criteria voor de aanwijzing van preferente geneesmiddelen enigszins aan te scherpen. Indien uitsluitend het laagstgeprijsde geneesmiddel en het een-na-laagst geprijsde geneesmiddel zouden worden aangewezen als preferent, heeft iedere registratiehouder afzonderlijk er immers belang bij de exclusieve positie op de markt te verwerven.

Met ingang van 1 januari 2006 is het beleidsdocument aangepast aan de nieuwe Zorgverzekeringswet.¹⁸⁷ De criteria voor de aanwijzing van preferente geneesmiddelen zijn niet wezenlijk gewijzigd ten opzichte van het tot 1 januari 2006

183 SFK 2004, p. 23.

184 Informele zienswijze NMa van 22 juni 2005 (geraadpleegd via: www.nmnet.nl).

185 Bij deze informele zienswijze is een aantal kritische kanttekeningen geplaatst, zie Meijer 2005. Ook Steyger heeft haar bedenkingen bij het standpunt van de NMa, zie Steyger 2006.

186 *Stcrt.* 2005, 98, p. 20; *Stcrt.* 2005, 110, p. 13; *Stcrt.* 2005, 126, p. 21.

187 *Stcrt.* 2005, nr. 209, p. 25.

geldende beleidsdocument. De verwachting is dat op basis van het nieuwe Beleidsdocument het beoogde doel evenmin wordt bereikt. Een goed initiatief lijkt hiermee geen lang leven beschoren.

5.5 Contractuele afspraken

Naast de initiatieven die verzekeraars ontplooiën in de relatie met verzekerden, trachten zij ook afspraken te maken over een doelmatige geneesmiddelenvoorziening met de apotheekhoudenden en voorschrijvers. Deze afspraken worden neergelegd in de overeenkomsten die de zorgverzekeraar sluit met zorgaanbieders. De overeenkomsten houden, kort samengevat, voor de zorgaanbieders de verplichting in aan verzekerden van de zorgverzekeraar die zorg te verlenen waarop de verzekerde krachtens de modelovereenkomst recht heeft. Daartegenover staat de verplichting van de zorgverzekeraar tot betaling van de honorering van de zorgaanbieders. Naast deze hoofdverplichtingen kunnen partijen aanvullende bepalingen opnemen over bijvoorbeeld kwaliteit, materiële controle en doelmatigheid. Het overeenkomen van dergelijke bepalingen gaat niet altijd zonder slag of stoot. Doelmatigheidsbepalingen in het contract met zorgaanbieders zijn vaak onderwerp van juridische strijd.¹⁸⁸

Een voorbeeld van een contractuele afspraak die de nodige discussie heeft veroorzaakt is de Module 'Rationeel voorschrijven' van zorgverzekeraar Menzis.¹⁸⁹ Met ingang van 1 september 2005 biedt Menzis aan gecontracteerde huisartsen de mogelijkheid deel te nemen aan de Module 'Rationeel voorschrijven'. De module richt zich op het voorschrijven van twee groepen geneesmiddelen: maagzuurremmers en cholesterolverlagers. Bij deelname aan de module ontvangen de huisartsen een financiële vergoeding als de huisarts aantoonbaar resultaten boekt op het gebied van kwalitatief goed en doelmatig voorschrijfbeleid. Deze financiële vergoeding is een extra vergoeding bovenop de standaard honorering. Deelname aan de module is vrijwillig. Een kwalitatief goed en doelmatig voorschrijfbeleid houdt in dit verband in dat de huisarts de patiënt die voor de eerste keer een cholesterolverlager of maagzuurremmer behoeft simvastatine respectievelijk omeprazol krijgt voorgeschreven. Daarnaast zal de deelnemende huisarts patiënten die al langer een cholesterolverlager of maagzuurremmer gebruiken omzetten naar het meest doelmatige geneesmiddel. Andere zorgverzekeraars, zoals VGZ en Achmea, hanteren vergelijkbare modules. Met de modules wordt beoogd de trend te doorbreken van het door de farmaceutische industrie op succesvolle

188 Vrzg. Leeuwarden 2 juli 2003, *JGR* 2003, 35 (m.nt. De Best en Schutjens), *RZA* 2003, 186; Vrzg. Leeuwarden 23 oktober 2003, *JGR* 2003, 46 (m.nt. De Best en Schutjens), *KG* 2003, 243, *NJ* 2004, 31, *RZA* 2003, 220.

189 Menzis wordt gevormd door Amicon, Geove, NVS, AnderZorg, Nederzorg en Confior.

wijze promoten van haar (eigen) dure geneesmiddelen terwijl er goedkopere middelen bestaan die even goed werken.

Een wandeling naar de rechter bleef ook dit keer niet uit. In kort geding vorderde een aantal fabrikanten van specialités een verbod op uitvoering en aanprijzing van de module van Menzis. De fabrikanten stelden zich daarbij op het standpunt dat Menzis onrechtmatig handelt omdat het aanbieden van de module in strijd zou zijn met het Reclamebesluit geneesmiddelen. De voorzieningenrechter van de Rechtbank Arnhem oordeelde dat een zorgverzekeraar als Menzis niet onder het bereik van Reclamebesluit geneesmiddelen valt.¹⁹⁰

Een ander initiatief op dit vlak zijn de Proeftuinen Farmaceutische Zorg. Deze proeftuinen zijn begin 2000 ontwikkeld om te komen tot een meer doelmatige en kwalitatief hoogwaardige farmaceutische zorgverlening.¹⁹¹ De nadruk bij de verschillende proeftuinen lag op het ontwikkelen van transmuraal formularia door zogenaamde FTTO's (Farmacotherapeutisch transmuraal overleg). Een FTTO is een gestructureerd overleg over farmaceutische zorg tussen apothekers en ziekenhuisapothekers, huisartsen en medisch specialisten.¹⁹² Binnen het FTTO worden afspraken gemaakt over de wijze waarop de beroepsbeoefenaren kunnen bijdragen aan een doelmatiger geneesmiddelengebruik. In de tussen zorgverzekeraar en zorgaanbieder gesloten overeenkomsten kan worden overeengekomen dat de zorgaanbieder deelneemt aan het FTTO. Een transmuraal formularium is een samenvatting van adviezen over het voorschrijven van geneesmiddelen die bij een bepaalde diagnose de voorkeur hebben.¹⁹³ Nadeel van een formularium is dat de betrokken beroepsbeoefenaren niet gehouden zijn de in het formularium opgenomen aanbevelingen te volgen. Het gebruik daarvan is geheel vrijblijvend. Bovendien wordt de apotheekhoudende niet gestimuleerd een goedkope variant van het op basis van het formularium voorgeschreven geneesmiddel af te leveren. De apotheekhoudende zal zich immers (mede) laten leiden door de hoogte van de kortingen en bonussen. Ander nadeel is dat er in de verschillende regio's

190 Vrzg. Arnhem 14 oktober 2005, LJN AU4312. Het Hof Arnhem heeft de uitspraak van de voorzieningenrechter bevestigd, zie Hof Arnhem 3 januari 2006, LJN AU9862.

191 Heemskerk-van Holtz 2001.

192 Zie ook Muijters 2005.

193 Het ontwikkelen van een formularium en het formularium zelf zijn te beschouwen als overeenkomsten dan wel als onderling afgestemde feitelijke gedragingen in de zin van artikel 6 van de Mededingingswet. Indien het formularium betrekking heeft op een klein deel van de relevante markt, slechts stofnamen bevat, regelmatig wordt herzien en er geen exclusiviteit is overeengekomen met leveranciers, is er geen sprake van een merkbare mededingingsbeperking, zie Besluit d-g NMa 23 augustus 2001 (geraadpleegd via: www.nmanet.nl).

in Nederland verschillende FTTO's bestaan waardoor de aanbevelingen in de verschillende formularia per regio kunnen verschillen. Het uniformeren van de formularia zou wenselijk zijn. Het verdient bovendien aanbeveling bij therapeutisch gelijkwaardige geneesmiddelen standaard de kosten van een geneesmiddel mee te wegen.

5.6 Voorschrijfvrijheid arts

In de verschillende procedures die zijn gevoerd over de voorwaarden, het preferentiebeleid en de contractuele afspraken vormt de voorschrijfvrijheid van de arts een terugkerend thema. Zowel artsen als apothekhoudenden hebben zich op het standpunt gesteld dat interventie door de minister of verzekeraar de voorschrijfvrijheid van de arts doorkruist.¹⁹⁴

De voorschrijfvrijheid van de arts is niet expliciet in de wet- en regelgeving opgenomen. De voorschrijfvrijheid van de arts kan worden afgeleid uit de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (Wgbo). Een arts behoort bij het voorschrijven van geneesmiddelen te handelen als goed hulpverlener, in overeenstemming met de voor hem geldende professionele standaard.¹⁹⁵ Binnen de verschillende beroepsgroepen, in het bijzonder die van huisartsen en medisch specialisten, plegen protocollen, richtlijnen of standaarden te worden opgesteld die aangeven wat, naar algemene opvatting in de beroepsgroep, de professionele standaard is. Deze protocollen, richtlijnen of standaarden geven onder andere aan welke behandelwijze, gegeven de gestelde diagnose, het beste kan worden toegepast en, als onderdeel daarvan, welke geneesmiddelen het beste kunnen worden voorgeschreven.

Uit de rechtspraak blijkt dat het door artsen en apothekers gehanteerde argument met betrekking tot de Wgbo vaak strandt. Zo beriep een cardioloog zich op het feit dat het hanteren van een machtigingsprocedure voor het geneesmiddel Plavix in strijd was met de Wgbo. Hij stelde dat de verzekeraar met het machtigingsbeleid op de stoel van de arts gaat zitten en daarmee het primaat van de behandelend arts in het voorschrijfgedrag ondergraaft. Van strijd met de Wgbo was volgens de voorzieningenrechter echter geen sprake, nu de machtigingsprocedure geenszins ingrijpt in het voorschrijfbeleid van de arts maar uitsluitend tot doel heeft voorafgaand aan de verstrekking te controleren of de verstrekking op grond van de Ziekenfondswet voor vergoeding in aanmerking komt.¹⁹⁶

194 Zie ook Legemaate 2003.

195 Zie artikel 7:453 van het Burgerlijk Wetboek.

196 Vrzg. Utrecht 10 maart 2005, *JGR* 2005, nr. 39.

Ook apothekers hebben zich in hun strijd tegen het preferentiebeleid in 2003 beroepen op de voorschrijfvrijheid van de arts. Aangevoerd werd dat het preferentiebeleid van Amicon geen rekening hield met het primaat van de voorschrijvende arts. De voorzieningenrechter oordeelde dat het preferentiebeleid onvoldoende rekening hield met de voorschrijfvrijheid van de arts.¹⁹⁷ In hoger beroep heeft het hof zich hierover niet uitgesproken. In verdere rechtspraak over het preferentiebeleid is dit punt niet meer aan de orde gekomen.

Het preferentiebeleid ziet op de vraag welk geneesmiddel voor rekening van de zorgverzekering kan worden versterkt. Het preferentiebeleid legt geen beperkingen op aan de arts. Het preferentiebeleid kan wel gevolgen hebben voor het voorschrijfgedrag van de arts. In het belang van de patiënt zal de arts immers rekening houden met de vraag of de kosten van een geneesmiddel ten laste van de zorgverzekering komen. Als men in zoverre zou willen spreken van een beperking van de voorschrijfvrijheid, houdt deze beperking in ieder geval niet in dat de arts bepaalde werkzame stoffen niet meer kan voorschrijven. Bij de aanwijzing van geneesmiddelen moet de zorgverzekeraar er immers voor zorgdragen dat van alle werkzame stoffen die door de minister zijn aangewezen, er ten minste één geneesmiddel voor de verzekerde beschikbaar is. Overigens mag ervan worden uitgegaan dat de arts die op stofnaam voorschrijft – en dus niet kiest voor een specifiek product – van mening is dat het voor de patiënt geen verschil maakt welk product met de voorgeschreven werkzame stof wordt afgeleverd. Anders zou hij immers een specifiek product hebben voorgeschreven.

Het preferentiebeleid kan invloed hebben op de voorschrijfvrijheid als de arts een specialité wil voorschrijven dat niet als preferent is aangewezen. Dat specialité kan dan niet voor rekening van de zorgverzekeraar worden afgeleverd. De voorschrijfvrijheid van de arts wordt in die situatie gewaarborgd doordat de apotheker niet zonder overleg met de arts mag afwijken van een recept.¹⁹⁸ In overleg met de arts en de patiënt kan in dat geval worden gekozen voor een geneesmiddel met dezelfde werkzame stof, dat wel als preferent is aangewezen en dus wordt vergoed. Mocht zich de situatie voordoen dat behandeling van de patiënt met een van de preferente geneesmiddelen medisch onverantwoord is, dan heeft de verzekerde recht op een ander door de arts voorgeschreven geneesmiddel.¹⁹⁹

Artsen die opkwamen tegen de Module 'Rationeel voorschrijven' van Menzis hebben ook een beroep gedaan op hun voorschrijfvrijheid. Volgens de Voorzieningenrechter Arnhem blijft het de eigen verantwoordelijkheid van de arts om eerst zelfstandig, volgens de geldende normen, een beslissing te nemen over de

197 Vrzg. Arnhem 30 juni 2003, RZA 2003, nr. 158.

198 Zie artikel 26a Besluit uitoefening artsenijsbereidkunst.

199 Zie ook Kien 2006.

vraag welk geneesmiddel hij aan een patiënt kan en moet voorschrijven. Vooral nog was niet gebleken dat artsen zozeer in strijd met hun professionele normen handelen of zullen gaan handelen dat zij van de voor hen geldende normen zullen afwijken om de keuze welk geneesmiddel aan een patiënt dient te worden voorgeschreven afhankelijk te stellen van de door Menzis in het vooruitzicht gestelde premie.²⁰⁰ Overigens is niet plausibel dat er snel strijdigheid zal bestaan tussen de professionele norm en de Module ‘Rationeel voorschrijven’, omdat de module er uitdrukkelijk op is gericht dat de arts voorschrijft conform de binnen de beroepsgroep ontwikkelde standaarden.

Vanzelfsprekend moet ertegen worden gewaakt dat interventies in het voorschrijfgedrag tot gevolg hebben dat de toegang van patiënten tot voor hen geïndiceerde middelen wordt verhinderd. Noch het preferentiebeleid noch de zojuist genoemde Module ‘Rationeel voorschrijven’ doet aan die toegang tekort. Het spreekt vanzelf dat prudentie hier steeds aangewezen blijft.

5.7 Fricties

“Anne Jonkman uit Joure dacht dat hij de medewerker van zorgverzekeraar Delta Lloyd verkeerd had verstaan. Maar toen zei de jongen aan de andere kant van de telefoon het nog een keer: “Een dokter die zo’n duur middel voorschrijft is een klote cardioloog.” De 63-jarige technicus belde zijn particuliere zorgverzekeraar over vergoeding van de bloedverdunner. Hij moet de pillen een jaar lang slikken omdat hij eind augustus is behandeld aan zijn hart – twee stents moeten de aanvoer van bloed vergemakkelijken. De cardioloog heeft voor de medicijnen een machtiging afgegeven waarin hij verwijst naar de richtlijnen van de Vereniging voor Europese Cardiologen. Maar de zorgverzekeraar is van die doktersverklaring niet onder de indruk. Jonkman kan prima af met goedkopere aspirine, schreef Delta Lloyd op 9 september, zolang de cardioloog de verzekeraar niet uitgebreid informeert; en daarvoor moet hij niet een eigen machtigingsformulier gebruiken, maar een formulier van de zorgverzekeraar. Jonkman begrijpt er nog steeds niets van. Hoezo: zijn dokter een onbekwame cardioloog? Waarom slaat Delta Lloyd medische richtlijnen in de wind? En waarom zou hij zijn leven in de waagschaal leggen omdat de verzekeraar voor doktertje speelt? “Ze zijn goedkoper uit als ze een jaar lang elke maand mijn Plavix betalen dan wanneer ik met een hartinfarct opgelapt moet worden op de intensive care.” Jonkman betaalt de bloedverdunner nu uit eigen zak, elke maand € 60, een jaar lang.”²⁰¹

Plavix, een dure bloedverdunner, wordt door cardiologen regelmatig voorgeschreven aan hartpatiënten ter preventie van trombose. Een verzekerde heeft ech-

200 Vrzg. Arnhem 18 januari 2006, LJN AU9846. Zie ook Vrzg. 14 oktober 2005, LJN AU4312.

201 Luyvendijk 2005-3.

ter pas recht op Plavix indien hij voldoet aan de voorwaarde die de minister op bijlage 2 heeft gesteld. De voorwaarde luidt: "uitsluitend voor een verzekerde die a) na een doorgemaakt myocardinfaarct of ischemisch cerebrovasculair accident of bij een vastgestelde perifere arteriële aandoening, niet behandeld kan worden met acetylsalicylzuur (aspirine) vanwege overgevoeligheid of een andere absolute contra-indicatie voor acetylsalicylzuur of b) voor de behandeling van een acuut coronair syndroom zonder ST-sigmentstijging is aangewezen op het middel in combinatie met acetylsalicylzuur".²⁰²

Cardiologen, patiëntenverenigingen en de farmaceutische onderneming die Plavix op de markt brengt, strijden al jaren om het middel voor alle hartpatiënten vergoed te krijgen. Cardiologen stellen zich op het standpunt dat het middel ook voor andere dan de geregistreerde indicaties medisch noodzakelijk is en dat de internationale medische behandelrichtlijn dit middel adviseert. De Minister van VWS daarentegen stelt zich op het standpunt dat de werkzaamheid van Plavix niet voor alle indicaties is bewezen.²⁰³

In het najaar van 2005 bereikte de machtsstrijd om de vergoeding van Plavix een hoogtepunt. In november kondigde de Nederlandse Vereniging van Cardiologen een kortgedingprocedure aan tegen de Staat. Zij voerden aan dat de door de minister vastgestelde voorwaarden opzij worden gezet door hogere regelgeving, namelijk door de Wgbo. De voorzieningenrechter is aan dit argument voorbijgegaan. De voorzieningenrechter oordeelde dat uit het Nederlandse systeem van vergoeding van geneesmiddelen volgt dat vergoeding van niet-geregistreerde indicaties is uitgesloten.²⁰⁴ De voorwaarden die de minister heeft verbonden aan de aanspraak op Plavix achtte de voorzieningenrechter niet onmiskenbaar onrechtmatig.

Het vaststellen van voorwaarden door de minister stuit op weinig weerstand. De voorwaarden die zijn gesteld aan de vergoeding van Plavix zijn daarop een uitzondering. In de praktijk ontstaan problemen omdat de voorwaarden niet overeenkomen met de professionele standaard van de beroepsgroep. Het op één lijn brengen van de voorwaarden met de professionele standaard verdient naar onze mening niet de voorkeur. In dat geval komen ook middelen voor vergoeding in aanmerking waarvan de algemene opinie is dat ze voor eigen rekening van de patiënt komen of waarvan niet is aangetoond dat ze een therapeutische meerwaarde hebben. Bij het opstellen van richtlijnen wordt het kostenaspect slechts zelden meegewogen. Dat kostenaspect is wel degelijk van belang bij de vraag of een geneesmiddel in het pakket moet worden opgenomen. Om praktische proble-

202 Zie bijlage 2, sub 22 Regeling zorgverzekering.

203 Zie ZN 2005.

204 Vrzg. Den Haag 6 januari 2006, n.g.

men te voorkomen zou de beroepsgroep meer betrokken kunnen worden bij het vaststellen van voorwaarden. Voorschriften dienen bovendien regelmatig te worden geactualiseerd.

Het vaststellen van voorschriften door de verzekeraar stuit op meer weerstand. Aan een machtigingsprocedure kleeft, naast administratieve bezwaren, een ander bezwaar. Indien de patiënt pas de beschikking krijgt over het benodigde geneesmiddel nadat de verzekeraar het machtigingsformulier heeft beoordeeld en toestemming heeft gegeven, kan een machtigingsprocedure de behandeling vertragen. Verzekeraars proberen aan dit bezwaar tegemoet te komen door de apotheker het machtigingsformulier te laten beoordelen. Op die manier wordt bereikt dat de patiënt direct beschikking krijgt over het geneesmiddel, zonder tussenkomst van de zorgverzekeraar. Een machtigingsprocedure is voor een verzekeraar een adequaat middel om vóór aflevering te toetsen of verzekerden ook recht hebben op het geneesmiddel. Verzekeraars dienen echter gezien de bezwaren die aan dergelijke procedures kleven alleen gebruik te maken van deze procedures indien dat strikt noodzakelijk is. Een machtigingsprocedure kan noodzakelijk zijn als verzekeraars aanwijzingen hebben dat bepaalde dure geneesmiddelen buiten de door de minister gestelde voorwaarden worden voorgeschreven en afgeleverd. Het verdient bovendien de voorkeur machtigingsprocedures die de verschillende verzekeraars hanteren voor dezelfde geneesmiddelen administratief gezien op elkaar af te stemmen.

6 Prijs- en tariefstelling

6.1 Inleiding

De prijsstelling van geneesmiddelen is op grond van de nationale wetgeving aan beperkingen onderworpen. Daarbij moet onderscheid worden gemaakt tussen de prijs die door producenten, importeurs of groothandels aan de apotheekhoudende in rekening wordt gebracht en de prijs die door de apotheekhoudende aan de patiënt of de zorgverzekeraar in rekening wordt gebracht.

6.2 Prijsstelling

De Wet geneesmiddelenprijzen (Wgp) is in 1996 in werking getreden en beoogt de beschikbaarheid van geneesmiddelen tegen redelijke prijzen te waarborgen en het stijgen van de prijzen van geneesmiddelen in vergelijking met de ons omringende landen te beperken. Voor elk geregistreerd geneesmiddel wordt een maximumprijs vastgesteld.²⁰⁵ Voor de vaststelling van de maximumprijs wordt uitgegaan van het gemiddelde van de prijzen van vergelijkbare middelen in België, Frankrijk, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk.²⁰⁶ Het is verboden een geneesmiddel tegen een hogere prijs dan de maximumprijs te koop aan te bieden dan wel in rekening te brengen aan een persoon die op grond van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening bevoegd is tot het afleveren van geneesmiddelen aan particuliere gebruikers.²⁰⁷

De leveranciers van geneesmiddelen zijn, binnen de vrij ruime grenzen die uit de Wgp voortvloeien, vrij in de bepaling van de brutoadviesprijzen die ten behoeve van de G-standaard worden opgegeven en die het uitgangspunt vormen voor de tarieven die uiteindelijk ten laste van de zorgverzekeraars komen. In de regel worden prijzen opgegeven die niet hoger zijn dan de Wgp toestaat en de vergoedingslimiet die in het kader van het gvs wordt vastgesteld.

In de Regeling maximumprijzen geneesmiddelen is nadere uitvoering gegeven aan de Wgp. Tegen een besluit tot vaststelling van een maximumprijs staat rechtstreeks beroep open bij de Rechtbank Den Haag.²⁰⁸ Van deze mogelijkheid is veelvuldig gebruikgemaakt bij inwerkingtreding van de Wgp.²⁰⁹ In die procedures

205 Zie artikel 2, eerste lid Wgp.

206 Zie artikel 2, tweede lid Wgp.

207 Zie artikel 4 Wgp.

208 Zie artikel 17 Wgp.

209 Zie o.a. Rb. Den Haag 1 april 1997, *RZA* 1997, 98; Rb. Den Haag 24 maart 2000, *JGR* 2000, 20; Rb. Den Haag 3 juni 1998, n.g.; Rb. Den Haag 8 december 1998, n.g.; ABRvS 9 februari 2001, *RZA* 2001, 40; ABRvS 26 mei 1998, *RZA* 1999, 169.

werd in het bijzonder een beroep gedaan op de Europeesrechtelijke bepalingen over het vrije verkeer van goederen.²¹⁰ Fabrikanten voerden aan dat er sprake was van een belemmering in het handelsverkeer omdat hun producten niet langer met redelijke winst op de markt van de invoerende staat konden worden afgezet.²¹¹ De producent zal dat moeten aantonen aan de hand van de productiekosten en de kosten en lasten die aan de invoer inherent zijn. Dat is echter niet eenvoudig, zeker gezien de bedrijfsgevoelige informatie die daarbij dient te worden verstrekt. De fabrikanten boekten met de meeste procedures dan ook geen resultaat.²¹²

In februari 2004 is tussen de Minister van VWS, Bogin, Zorgverzekeraars Nederland en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie het 'Convenant inzake het omzetten van kortingen en bonussen voor generieke geneesmiddelen in structureel prijsverlagingen' gesloten.²¹³ Met het convenant 2004 werd beoogd € 622 miljoen te besparen op de uitgaven van geneesmiddelen in 2004. In het convenant is vastgelegd dat Bogin zal bevorderen dat de leveranciers van generieke geneesmiddelen de apotheekprijzen zodanig verlagen dat er een effectieve daling van de omzetwaarde plus clawback van 40% wordt gerealiseerd ten opzichte van de omzetwaarde per 1 januari 2004.

Medio juni 2004 bedroeg de gemiddelde prijsdaling door leveranciers die zijn aangesloten bij de Bogin al 34,5% ten opzichte van de omzetwaarde per 1 januari 2004.²¹⁴ Met het convenant is bereikt dat de uitgaven voor geneesmiddelen voor het eerst sinds de Tweede Wereldoorlog zijn gedaald.²¹⁵ Met ingang van 1 januari 2005 is ook Nefarma, de belangenorganisatie van de innovatieve industrie, toegetreten tot het convenant.²¹⁶ Met de toetreding van Nefarma werden ook de prijzen van geneesmiddelen van Nefarma-leden waarvoor generieke varianten beschikbaar zijn met 40% verlaagd. Ingevolge het convenant 2005 verlaagden de Bogin-leden de prijzen van zelfzorggeneesmiddelen die met ingang van 1 januari 2005 weer in het verzekerde pakket werden opgenomen met gemiddeld 50%. Met het convenant 2005 werd beoogd € 685 miljoen te besparen op de uitgaven van geneesmiddelen in 2005.

210 Zie artikel 28 van het EG-Verdrag.

211 Vgl. Hof van Justitie van de EG 19 maart 1991, C-249/88, *Jurispr.* 1991, p. 1306 (Commissie/België).

212 Zie o.a. ABRvS 16 oktober 2002, RZA 2003, 159; ABRvS 9 februari 2001, RZA 2003, 160.

213 Geraadpleegd via: www.minvws.nl.

214 Brief Minister van VWS van 4 juni 2004 (geraadpleegd via: www.minvws.nl).

215 Zie VWS 2004-2.

216 Op 20 oktober 2004 hebben partijen het 'Convenant inzake het omzetten van kortingen en bonussen voor geneesmiddelen in structurele prijsverlagingen 2005' ondertekend, zie *Kamerstukken II 2004/05*, 28 477, nr. 5, p. 18-23.

Op 13 december 2005 hebben partijen een met voorgaande jaren vergelijkbaar convenant gesloten voor de periode 2006-2007.²¹⁷ Op grond van dit convenant wordt beoogd voor het jaar 2006 € 843 miljoen en voor het jaar 2007 € 971 miljoen te besparen.

De convenanten bewijzen dat de prijzen van geneesmiddelen veel lager kunnen worden vastgesteld dan op het niveau van de maximumprijzen op grond van de Wgp. Het sluiten van een convenant biedt echter geen structurele oplossing om de prijzen van geneesmiddelen binnen de perken te houden. De convenanten gelden slechts voor een beperkte periode. Bovendien geldt het convenant niet voor dure specialités waarvan nog geen generieke versie beschikbaar is.

6.3 *Tariefstelling apotheehoudenden*

De wijze waarop zorgaanbieders worden gehonoreerd voor de door hen verleende zorg is van grote invloed op de geneesmiddelenuitgaven in Nederland. Exemplarisch hiervoor is de tariefstelling van de apotheehoudenden.

Apotheehoudenden brengen tarieven in rekening die door het College tarieven gezondheidszorg/Zorgautoriteit i.o. (CTG/Zaio)²¹⁸ zijn goedgekeurd of vastgesteld.²¹⁹ Voor apotheehoudenden gelden maximumtarieven. De tarieven worden bepaald op grond van beleidsregels die door het CTG/ZAio zijn vastgesteld en door de Minister van VWS goedgekeurd.²²⁰ Het is verboden voor een prestatie waarvoor een maximumtarief is goedgekeurd of vastgesteld, een hoger tarief dan het maximumtarief in rekening te brengen. Een lager tarief mag wel in rekening worden gebracht.²²¹ Het CTG/ZAio heeft bij tariefbeschikkingen van 16 decem-

217 Convenant inzake het omzetten van kortingen en bonussen voor geneesmiddelen in structurele prijsverlagingen 2006/2007 (geraadpleegd via: www.minvws.nl).

218 Het College tarieven gezondheidszorg (CTG) zal samen met het College toezicht zorgverzekeringen (CTZ) opgaan in de Nationale Zorgautoriteit. De Nationale Zorgautoriteit wordt belast met het sectorspecifieke markttoezicht. Het CTG bereid zich thans voor op zijn nieuwe taak en heet vanaf 1 juli 2004 het College tarieven gezondheidszorg/Zorgautoriteit i.o., zie brief Minister van VWS van 21 november 2003, *Kamerstukken II* 29 324, nr. 1.

219 Zie artikel 2, eerste lid, onder c, van de Wet tarieven gezondheidszorg. Ten tijde van het schrijven van dit preadvies werd beoogd de Wet marktordening gezondheidszorg (Wmg) met ingang van 1 januari 2006 in werking te laten treden. Bij de inwerkingtreding van de Wmg vervalt de Wet tarieven gezondheidszorg (Wtg).

220 Zie artikelen 11-15 Wet tarieven gezondheidszorg.

221 Zie artikel 2, eerste lid, onder d Wet tarieven gezondheidszorg.

ber 2005 de maximumtarieven vastgesteld die apothekhoudenden aan zorgverzekeraars in rekening mogen brengen.²²²

De basis van de huidige tariefsystematiek wordt gevormd door de met ingang van 1 januari 1988 tot stand gebrachte uniforme tariefstructuur voor apothekhoudenden. Kenmerk van deze nieuwe structuur is dat een duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen enerzijds de vergoeding voor de dienstverlening van de apotheker en anderzijds de vergoeding voor de inkoopkosten van het afgeleverde geneesmiddel. De vergoeding voor de dienstverlening werd gesteld op een bedrag per voorschrift, de receptregel vergoeding. De receptregel vergoeding dient dekking te bieden voor redelijk geachte praktijkkosten en een redelijk inkomen. De vergoeding voor de inkoopkosten diende uitsluitend voor de dekking van die kosten.

Ten aanzien van de inkoopvergoeding werd in de tariefbeschikkingen bepaald dat de apothekhoudende de werkelijke inkoopprijs in rekening mocht brengen als deze lager was dan de prijs zoals vermeld in de officiële prijslijst, de G-standaard. Was de werkelijke inkoopprijs hoger dan de lijstprijs zoals vermeld in de G-standaard, dan mocht de lijstprijs in rekening worden gebracht. Onder werkelijke inkoopprijs werd verstaan de per geneesmiddel betaalde factuurprijs, verminderd met alle kortingen, al dan niet in natura. Deze ruime omschrijving werd gehanteerd omdat inkoopvoordelen in veel variaties voorkwamen. Het kan gaan om kortingen op de inkoopfactuur, maar ook om voordelen zoals gratis geneesmiddelen, ter beschikking gestelde praktijkapparatuur, gratis diensten, adviseursvergoedingen, praktijkfinanciering, 'schenkingen' of giften in natura. Deze zogenaamde kortingen en bonussen werden door de groothandel aan de apothekers verleend in een veelal voor derden moeilijk aantoonbare vorm.

Met ingang van 1 oktober 1991 werd de tariefstructuur voor apothekhoudenden op enkele punten aangepast. Een belangrijke verandering was dat het in rekening te brengen tarief niet langer werd gekoppeld aan de werkelijke inkoopprijs. In plaats daarvan mocht de apotheker voortaan de officiële lijstprijs in rekening brengen. Het stelsel waarin slechts de werkelijke inkoopkosten aan de apothekhoudende werden vergoed, werd dan ook losgelaten. Op de receptregel werd een forfaitaire korting toegepast, destijds f 0,55. Deze korting werd toegepast om te voorkomen dat de kortingen en bonussen geheel door de apothekhoudenden zouden worden behouden.

Op 1 juli 1998 werden op grond van de door het CTG opgestelde beleidsregels nieuwe tarieven van kracht. Evenals voorheen werd bepaald dat de apothek-

222 Zie tariefbeschikkingen 16 december 2005, nrs. 5200-1900-06-1 en 5100-1900-06-1 (geraadpleegd via: www.ctg-zaio.nl).

houdende de officiële lijstprijs in rekening mocht brengen, maar deze werd verminderd met 3,3%. Dit percentage diende ter verrekening van – althans een deel van – de kortingen en bonussen.

In 2000 is dit percentage gewijzigd in 6,82%. Dit percentage is gebaseerd op een onafhankelijk onderzoek van PricewaterhouseCoopers naar de omvang van de kortingen en bonussen in 1997. De conclusie van dit onderzoek was dat de apothekhoudenden in 1997 in totaal meer dan € 162 miljoen aan kortingen en bonussen hadden verkregen. Dit bedrag kwam overeen met 8,9% van de kosten van geneesmiddelen. Het percentage van 6,82% geldt voor alle geneesmiddelen, ongeacht de vraag of de apothekhoudende voor een geneesmiddel daadwerkelijk inkoopvoordelen kon verkrijgen. Ter voorkoming van onevenredig nadeel voor bepaalde apothekhoudenden was de korting gemaximeerd op € 6,80 per voorschrift. Zowel jegens de farmaceutische industrie als jegens de apothekhoudenden werd deze systematiek niet onrechtmatig geacht.²²³

Onderzoek heeft in het najaar van 2002 uitgewezen dat de kortingen en bonussen veel hoger lagen dan het kortingspercentage van 6,82%.²²⁴ Dit vormde voor de Minister van VWS en het CTG aanleiding om in 2003 een nieuwe tariefssystematiek in te voeren met als doel de kortingen en bonussen verder af romen. De nieuwe tariefbeschikkingen werden door het College van Beroep voor het bedrijfsleven (CBB) echter vernietigd.²²⁵ Gevolg hiervan is dat tot op de dag van vandaag de officiële lijstprijs bepalend blijft voor het tarief dat de apothekhoudende in rekening mag brengen.

Mede naar aanleiding van de uitspraak van het CBB hebben de Minister van VWS, Bogin, ZN en de KNMP in februari 2004 het al eerder genoemde 'Convenant inzake het omzetten van kortingen en bonussen voor generieke geneesmiddelen in structureel prijsverlagingen' ondertekend.²²⁶ Met het convenant werd beoogd de kortingen en bonussen voor generieke geneesmiddelen te vervangen door structurele prijsverlagingen.²²⁷ In het convenant is daarnaast vastgelegd dat

223 Zie CBB 5 juni 2001, *RZA* 2001, 103; Hof Den Haag 12 oktober 200, *RZA* 2000, 157.

224 Boston Consulting Group 2002; Deloitte & Touche 2002.

225 CBB 18 december 2003, *NJB* 2004, p. 89. Voor een uiteenzetting van de destijds door de Minister van VWS en het CTG beoogde tariefssystematiek wordt verwezen naar Van der Mersch 2003; *Vrzg.* CBB 29 april 2003, *JGR* 2003, 20 (m.nt. Schutjens), *RZA* 2003, 162; *Vrzg.* CBB 29 augustus 2003, *JGR* 2003, 37 (m.nt. De Best en Schutjens), *RZA* 2003, 238.

226 Geraadpleegd via: www.minvws.nl.

227 Zie artikel 3 van het Convenant inzake het omzetten van kortingen en bonussen voor generieke geneesmiddelen in structureel prijsverlagingen.

de Minister van VWS, KNMP en ZN zullen zorgdragen voor de invoering van een modulair tariefsysteem en van een systeem voor het monitoren van inkoopvoordelen op macroniveau.²²⁸ Hiertoe heeft de Minister van VWS in het voorjaar van 2004 het CTG verzocht de ontwikkeling van een kostendekkend modulair tariefsysteem ter hand te nemen en het daarvoor noodzakelijke onderzoek naar de praktijkkosten en de inkoopvoordelen uit te voeren.

Het nieuwe tariefsysteem zal bestaan uit een basispakket met daarnaast de mogelijkheid om met de zorgverzekeraar zogenaamde plusmodules af te spreken. Het basispakket zal bestaan uit een maximumtarief per receptregel voor de gebruikelijke farmaceutische zorg, de aflevering van geneesmiddelen gedurende de avond, nacht- en weekenddiensten en voor de magistrale afleveringen. Met de plusmodules wordt beoogd een directe bijdrage te leveren aan de verbetering van de doelmatigheid. Bij de plusmodules kan worden gedacht aan afspraken over bijvoorbeeld deelname aan farmacotherapeutisch overleg of het leveren van zogenaamde weekdoseersystemen.²²⁹

Opvallend in het voorgenomen tariefsysteem is dat apothekhoudenden de mogelijkheid krijgen ten aanzien van de dienstverlening aan patiënten bepaalde plusmodules af te spreken waarmee wordt beoogd een bijdrage te leveren aan de doelmatigheid van de geneesmiddelenvoorziening.²³⁰ Ingevolge het Besluit zorgverzekering omvat het recht op farmaceutische zorg echter uitsluitend de *aflevering* van de door de minister en zorgverzekeraar aangewezen geneesmiddelen.²³¹ Onder aflevering verstaan wij in dit verband het overhandigen van het geneesmiddel aan de patiënt en de daarbijbehorende informatieverstrekking en medicatiebewaking. In het Besluit zorgverzekering is niets geregeld over dienstverlening aan de patiënt. Verdedigbaar is dan ook dat de verzekerde helemaal geen recht heeft op dienstverlening door de apothekhoudende. En als de verzekerde geen recht heeft op dienstverlening door de apothekhoudende, waarom zou de verzekeraar – en dus voor de verzekerden die de kosten van deze dienstverlening betalen via de premies – deze dienstverlening dan vergoeden?

228 Zie artikel 8 van het Convenant inzake het omzetten van kortingen en bonus-
sen voor generieke geneesmiddelen in structureel prijsverlagen.

229 Bij een weekdoseersysteem worden de wekelijks te gebruiken geneesmid-
delen per patiënt, per dag en per moment van inname verpakt in een tray of
blisterverpakking.

230 Op grond van de huidige tariefbeschikkingen mag een apothekhoudenden
een bedrag van € 6,10 per recept in rekening brengen voor de vergoeding
van het inkomen en de praktijkkosten.

231 Zie artikel 2.8, eerste lid Besluit zorgverzekering.

De contractuele verhouding tussen apotheker en zorgverzekeraar of patiënt heeft het karakter van een gemengde overeenkomst. De overeenkomst tot het verlenen van farmaceutische zorg strekt tot het afleveren van geneesmiddelen maar ook tot het verrichten van begeleidende handelingen zoals medicatiebewaking en informatieverstrekking. De overeenkomst omvat dan ook zowel kenmerken van de koopovereenkomst als van de overeenkomst van opdracht.²³² De opdrachtnemer, in dit geval de apotheekhoudende, moet bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed opdrachtnemer in acht nemen.²³³ De vraag daarbij is of de opdrachtnemer heeft gehandeld zoals een redelijk bekwaam en redelijk handelend vakgenoot te werk zou zijn gegaan.²³⁴ Dit betekent dat de apotheekhoudende verplicht is bij zijn werkzaamheden rekening te houden met de belangen van de patiënt. Daarnaast biedt de WOG waarborgen ter bescherming van de belangen van de patiënt. Ingevolge het Besluit uitoefening artsenijsbereidkunst is de apotheker verplicht tot – bijvoorbeeld – geheimhouding van receptgegevens²³⁵ en het verstrekken van informatie aan de patiënt.²³⁶ Ook de in 1995 tot stand gebrachte Modelregeling openbaar apotheker-patiënt bevat dergelijke waarborgen.²³⁷ Deze Modelregeling heeft de status van een zwaarwegend advies.

Op dit moment is er een wetsvoorstel aanhangig waarin wordt voorgesteld handelingen op het gebied van de artsenijsbereidkunst in de zin van de WOG onder de reikwijdte van de overeenkomst inzake geneeskundige behandeling²³⁸ te brengen.²³⁹ De achterliggende gedachte van dit wetsvoorstel is in de eerste plaats dat daarmee het verschil met de ziekenhuisapotheker wordt opgeheven.²⁴⁰ In de tweede plaats wordt met de wetswijziging uitdrukking gegeven aan de feitelijke en beleidsmatige ook gewenste ontwikkeling dat apothekers zich meer toeleggen op zorgverlening.²⁴¹ De Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) staat kritisch tegenover het wetsvoorstel. De overeenkomst tot het verlenen van farmaceutische zorg, de WOG en de modelregeling

232 Ten Hoopen 2001, p. 73-74.

233 Zie artikel 7:401 van het Burgerlijk Wetboek.

234 HR 9 juni 2000, NJ 2000, 460.

235 Zie artikel 31 Besluit uitoefening artsenijsbereidkunst.

236 Zie artikel 27, vijfde lid Besluit uitoefening artsenijsbereidkunst.

237 Modelregeling openbaar apotheker-patiënt van de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 1996.

238 Zie artikel 7:446 van het Burgerlijk Wetboek e.v.

239 *Kamerstukken II* 2001/02, 28 494, nrs. 1-2.

240 De ziekenhuisapotheker valt wel reeds onder de reikwijdte van de artikelen 7:446 e.v. van het Burgerlijk Wetboek en is sinds de wijziging van artikel 13 van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening bevoegd extramurale farmaceutische zorg te leveren.

241 *Kamerstukken II* 2001/02, 28 494, nr. 3, p. 5.

bevatten reeds bepalingen die vergelijkbaar zijn met de geneeskundige behandelingsovereenkomst. Naar de mening van de KNMG heeft het onderbrengen van de apotheker bij de Wgbo geen toegevoegde waarde.²⁴² Dit standpunt onderschrijven wij. Het plaatsen van de handelingen op het gebied van de artseneijbereidkunst onder de reikwijdte van de geneeskundige behandelingsovereenkomst lijkt meer een argument voor apotheekhoudenden om een hogere vergoeding te rechtvaardigen.

Gelet op het wetsvoorstel de apotheker onder de Wgbo te brengen en het voorstel voor een modulair tariefsysteem voor apotheekhoudenden kan worden aangenomen dat het door de overheid en de apotheekhoudenden wenselijk wordt geacht de dienstverlening door de apotheekhoudende onderdeel te laten vormen van de prestatie farmaceutische zorg. Naar onze mening verdient het aanbeveling eerst te onderzoeken aan welke dienstverlening precies behoefte bestaat alvorens de dienstverlenende taken worden vastgelegd in de wet of de zorgverzekering. Het vaststellen van een vergoeding voor deze specifieke, niet uit de bestaande wet- en regelgeving voortvloeiende dienstverlening, is vers twee.

Nu het modulaire tariefsysteem niet eerder dan met ingang van 1 januari 2007 zal worden ingevoerd,²⁴³ blijft voorlopig de officiële lijstprijs bepalend voor het tarief dat de apotheekhoudende in rekening mag brengen. Daarnaast mag de apotheekhoudende een bedrag van € 6,10 per recept in rekening brengen voor de vergoeding van het inkomen en de praktijkkosten. Het behoeft geen discussie dat het huidige tariefsysteem niet bevorderend is voor een doelmatige geneesmiddelenvoorziening. De kortingen en bonussen worden in 2005 geschat op € 940 miljoen. Deze stijging wordt veroorzaakt door een stijging van het totale volume geneesmiddelen, het uit patent gaan van een aantal geneesmiddelen met veel omzet en een verhoging van de gemiddelde kortingspercentages.²⁴⁴ De opbrengsten van het Convenant 2005 wordt geraamd op € 685 miljoen. Met het convenant voor 2006 en 2007 wordt beoogd van de resterende € 255 miljoen nog eens € 156 miljoen af te romen. Er blijft echter nog steeds een aanzienlijk bedrag over dat niet ten goede komt aan de zorg, maar in de portemonnee van de apotheekhoudende verdwijnt.

242 KNMG 2002.

243 Brief Minister van VWS van 29 augustus 2005 (geraadpleegd via: www.ctg-zaio.nl).

244 Boston Consulting Group 2004, p. 4.

6.4 DBC-systematiek en ziekenhuisbudgettering

De financiering van geneesmiddelen die in een ziekenhuis worden verstrekt, vindt plaats via de ziekenhuisbudgettering of de met ingang van 1 februari 2005 ingevoerde DBC-systematiek.²⁴⁵

DBC staat voor diagnose behandelingcombinatie. Een DBC is het geheel van activiteiten en verrichtingen van ziekenhuis en medisch specialist voortvloeiend uit de zorgvraag waarmee een patiënt de specialist in het ziekenhuis consulteert.²⁴⁶ Met de invoering van de DBC-systematiek wordt een aanvang gemaakt met de introductie van marktwerking in de gezondheidszorg²⁴⁷ en wordt beoogd transparantie, kwaliteitsconcurrentie, prestatiebekostiging en loon naar werken te bewerkstelligen.²⁴⁸

Een DBC is een zorgproduct en bestaat uit vier onderdelen: een type zorg, de zorgvraag van de patiënt, de diagnose en de behandeling. Het zorgprofiel bestaat uit de verschillende handelingen en activiteiten die een ziekenhuis voor een DBC verricht. Het zorgprofiel kan per ziekenhuis variëren. De prijs van een DBC bestaat uit twee onderdelen: een kostencomponent voor de kosten van het ziekenhuis en een honorariumcomponent voor het honorarium van de betrokken medisch specialist.

Vanaf 1 februari 2005 vindt voor ongeveer 10% van de ziekenhuiszorg concurrentie plaats, het betreft ziekenhuiszorg uit het zogenaamde B-segment. In dit segment concurreren de ziekenhuizen om de gunst van de zorgverzekeraars die kunnen kiezen bij welk ziekenhuis zij welke zorg wensen in te kopen voor hun verzekerden. In het zogenaamde A-segment gaat de DBC-systematiek niet gepaard met de invoering van concurrentie. In dit segment blijft het sinds 1988 bestaande stelsel van functiegerichte budgettering bestaan en gelden er vaste prijzen.²⁴⁹ In het B-segment is de kostencomponent vrij onderhandelbaar. Dit tarief behoeft door het CTG niet te worden vastgesteld of goedgekeurd.²⁵⁰ Voor zorg uit

245 Zie voor een uitgebreide uiteenzetting van de DBC-systematiek Linders 2005.

246 Zie onderdeel 2.1 van de beleidsregel Declaratiebepalingen DBC-bedragen en overige bedragen medisch specialistische zorg door of vanwege de zorginstelling, CI-853 (geraadpleegd via: www.ctg-zaio.nl).

247 *Kamerstukken II* 2003/04, 29 248, nr. 1, p. 4.

248 *Kamerstukken II* 2005/06, 29 248, nr. 20, p. 3.

249 De aanvaardbare kosten worden verminderd met de geschatte kosten die noodzakelijk zijn voor de uitvoering van de DBC's in segment B, zie beleidsregel Opschoning FB-budget in verband met de introductie van het DBC-segment met vrije prijzen, CI-860 (geraadpleegd via: www.ctg-zaio.nl).

250 Zie artikel 11, vierde lid, onder c Wet tarieven gezondheidszorg.

het B-segment geldt niet langer de ziekenhuisbudgettering en zijn er – gedeeltelijk – vrije prijzen.

Voor ziekenhuiszorg in het A-segment brengt een ziekenhuis tarieven in rekening die door het CTG zijn goedgekeurd of vastgesteld. Voor ziekenhuizen zijn er vaste tarieven voor afzonderlijke verrichtingen, zoals neergelegd in de Beleidsregel DBC-bedragen en overige bedragen medisch specialistische zorg door of vanwege de zorginstelling A-segment.²⁵¹ Deze tarieven zijn voor alle ziekenhuizen gelijk en vormen zo veel mogelijk een benadering van de gemiddelde kostprijs van de desbetreffende verrichting. Daarnaast kent een ziekenhuis een verrekenpercentage. Dit verrekenpercentage wordt ingevolge de beleidsregels²⁵² afgeleid van het budget van het ziekenhuis. Het verrekenpercentage wordt zodanig vastgesteld dat het ziekenhuis over enig jaar exact het vastgestelde budget ontvangt. Dat gebeurt doordat méér- of minderopbrengsten via het verrekenpercentage van een volgend jaar worden verrekend.

Uitgangspunt van de budgetsystematiek is dat een ziekenhuis overleg pleegt met de ziektekostenverzekeraars over de omvang van de productie die in het komende jaar wordt verwacht. Dit overleg leidt tot productieafspraken. Die productieafspraken worden jaarlijks aan het CTG voorgelegd. Voor elke budgetparameter geldt een bepaald bedrag, neergelegd in de Beleidsregel functiegerichte budgettering algemene ziekenhuizen. Per parameter wordt de ‘overeengekomen’ productie vermenigvuldigd met het toepasselijke bedrag. Optelling van de uitkomsten daarvan leidt tot het productiegebonden deel van het budget. Het productiegebonden deel en de andere onderdelen vormen tezamen het jaarlijks budget dat wordt versleuteld via de tarieven. Een eenmaal vastgesteld budget is voor een ziekenhuis een vaststaand bedrag aan inkomsten. Heeft een ziekenhuis hogere kosten dan het budget, dan is dat voor risico van het ziekenhuis. Zijn de kosten lager, dan mag het ziekenhuis het verschil behouden.

Geneesmiddelen die in het ziekenhuis worden verstrekt en in het kader van zorg in het A-segment worden voorgeschreven, komen ten laste van het reguliere ziekenhuisbudget. De kosten voor de verstrekking van geneesmiddelen zijn verdisconteerd in de bedragen voor materiële kosten die per budgetparameter gelden. Een ziekenhuis zal er dan ook belang bij hebben de uitgaven van de geneesmiddelen te beperken. Dure vormen van zorg drukken extra op het ziekenhuisbudget. Om ervoor te zorgen dat de behandelingen met dure geneesmid-

251 Zie beleidsregel DBC-bedragen en overige bedragen medisch specialistische zorg door of vanwege de zorginstelling A-segment, CI-864.

252 Zie beleidsregel Aanvaardbare kosten, beleidsregel Functiegerichte budgettering algemene ziekenhuizen resp. academische ziekenhuizen en beleidsregel Productieafspraken (geraadpleegd via: www.ctg-zaio.nl).

delen niet in het gedrang komen, is in 2002 de beleidsregel Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen vastgesteld. Op grond van deze beleidsregel werden de geneesmiddelen die op de bij de beleidsregel behorende stofnamenlijst zijn vermeld, tot 1 januari 2006 voor maximaal 75% vergoed.²⁵³ Het vergoedingspercentage voor de dure geneesmiddelen vormde onderdeel van de onderhandelingen tussen de zorgaanbieder, het ziekenhuis, en de zorgverzekeraar. Het gemiddelde vergoedingspercentage dat verzekeraars afspraken met algemene ziekenhuizen bedroeg 64%.²⁵⁴

De bekostiging van dure geneesmiddelen in ziekenhuizen vormt al jaren onderwerp van discussie tussen de betrokken partijen. Een van de knelpunten betreft het feit dat de procedure rond de toelating van nieuwe geneesmiddelen tot de beleidsregel veel tijd vergt. Daarnaast geldt dat alleen middelen in aanmerking komen die echt zwaar op het reguliere ziekenhuisbudget drukken. Hiervoor is een financiële grens vastgesteld.²⁵⁵ Een ander knelpunt betreft het feit dat het vergoedingspercentage variabel is hetgeen kan leiden tot verschillen in de behandeling van patiënten in de verschillende ziekenhuizen.²⁵⁶

Hoewel de beleidsregel Dure geneesmiddelen juist is vastgesteld om te voorkomen dat patiënten om financiële redenen verstoken blijven van de noodzakelijke zorg, ontvangen patiëntenorganisaties regelmatig andersluidende berichten.²⁵⁷ Opmerkelijk is echter dat geen van de betrokken partijen kan of wil aangeven of, en zo ja waar en wanneer, aan patiënten bepaalde vormen van zorg worden onthouden.²⁵⁸ Hoewel er geen concrete gegevens voorhanden zijn, heeft de Minister van VWS besloten om met ingang van 1 januari 2006 de beleidsregel Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen aan te passen. Met ingang van 1 januari 2006 kunnen nieuwe dure geneesmiddelen op basis van een kostenprognose en een beoordeling van de therapeutische waarde gedurende een periode van maximaal drie jaar voorlopig op de stofnamenlijst worden toegelaten. Na een periode van maximaal drie jaar zal het CVZ definitief beoordelen of opname van het geneesmiddel op de stofnamenlijst "met het oog op de therapeutische waarde en doelmatigheid in het belang van de volksgezondheid is". Daarnaast heeft de minister besloten het vergoedingspercentage voor alle instellingen vast te stellen op 80%. Dit percentage is vanaf 1 januari 2006 niet meer onderhandelbaar.²⁵⁹

253 Zie beleidsregel Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen, I-670 (geraadpleegd via: www.ctg-zaio.nl).

254 *Kamerstukken II* 2004/05, 24 124 en 29 477, nr. 121, p. 6.

255 0,5% van het macrogeneesmiddelenbudget, zie onderdeel 2.2.1 van de beleidsregel Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen.

256 *Kamerstukken II* 2004/05, 24 124 en 29 477, nr. 121, p. 2-3.

257 Zie onder meer Luyvendijk 2005-1; Luyvendijk 2005-2; Farma Actueel 2005-2; *Aanhangsel Handelingen II* 2004/05, 1169, p. 2479-2480.

258 *Kamerstukken II* 2004/05, 24 124 en 29 477, nr. 121, p. 3.

259 Beleidsregel Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen, CI-891.

Op voorstel van het CVZ bestaat er voor de academische ziekenhuizen naast de beleidsregel Dure geneesmiddelen met ingang van 1 januari 2006 ook een beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.²⁶⁰ Weesgeneesmiddelen die onder de beleidsregel vallen worden voor 95% nagecalculeerd. De 5% van de kosten die moeten worden betaald uit het reguliere budget zijn volgens de minister bedoeld als doelmatigheidsprikkel. De bekostiging wordt aan strenge voorwaarden verbonden. Alleen universitair medische centra komen in aanmerking voor nacalculatie. Bovendien komen slechts geregistreerde weesgeneesmiddelen die op Europees niveau als weesgeneesmiddel zijn aangewezen in aanmerking voor bekostiging via de beleidsregel. Daarnaast zal het CVZ het desbetreffende geneesmiddel eerst dienen te beoordelen voordat het kan worden opgenomen op de stofnamenlijst. Ook ten aanzien van de weesgeneesmiddelen beoordeelt het CVZ of opname van het geneesmiddel op de stofnamenlijst "met het oog op de therapeutische waarde en doelmatigheid in het belang van de volksgezondheid is".²⁶¹

Op grond van de beleidsregels zal 20% respectievelijk 5% van de kosten van dure geneesmiddelen uit het reguliere budget moeten worden bekostigd. Het ziekenhuis zal daarom gebaat zijn bij een zo laag mogelijke prijs voor de geneesmiddelen. Het systeem van ziekenhuisbudgettering vormt dan ook een prikkel voor de ziekenhuizen om kritisch in te kopen en daar waar mogelijk te onderhandelen met leveranciers. Besparing op de kosten van specialités, door bijvoorbeeld generieke versies voor te schrijven, betekent dat extra budget kan worden vrijgemaakt voor nieuwe dure geneesmiddelen.

De farmaceutische industrie speelt handig in op het belang van het ziekenhuis kritisch in te kopen. Illustratief is de handelwijze van AstraZeneca. AstraZeneca biedt ziekenhuizen kortingen, oplopend tot 99%, als zij van haar maagzuurremmers (Nexium) en cholesterolverlagers (Crestor) afnemen in combinatie met een aantal andere producten. Deze kortingsmaatregel is lucratief voor de farmaceutische onderneming. Patiënten die worden opgenomen in een ziekenhuis gebruiken dikwijls maagzuurremmers en cholesterolverlagers van concurrenten of slikken de generieke varianten van de desbetreffende geneesmiddelen. Eenmaal opgenomen in het ziekenhuis zal de specialist de geneesmiddelen van AstraZeneca voorschrijven. Bij ontslag uit het ziekenhuis volgt de huisarts bijna altijd de medicatie die door de specialist is voorgeschreven. Het ziekenhuis werkt dan ook, al dan niet bewust, mee aan de omzetting van patiënten op dure geneesmiddelen.²⁶² Voor de farmaceutische industrie is deze constructie lucratief. In

260 CVZ 2003; beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen, CI-892.

261 *Kamerstukken II* 2004/05, 24 124 en 29 477, nr. 121, p. 6 e.v.

262 Bouma 2005.

2004 is bijvoorbeeld meer dan € 43 miljoen uitgegeven voor het zeer dure Nexium. Dit zonder dat, in het algemeen, sprake is van duidelijke voordelen van deze dure middelen boven de goedkopere alternatieven.²⁶³ Er is sprake van relatief hoge kosten zonder dat er sprake is van wezenlijke voordelen voor de patiënt.²⁶⁴

Omdat in het bestaande systeem de geneesmiddelen uitgaven voor wat betreft de ziekenhuiszorg uit het A-segment op het ziekenhuisbudget drukken, is het logisch dat een ziekenhuis positief reageert op een aanbod van een fabrikant waarbij het ziekenhuis bepaalde veelgebruikte geneesmiddelen gratis of voor een zeer geringe prijs kan inkopen. Enerzijds vormt de bekostigingssystematiek van geneesmiddelen in ziekenhuizen dan ook een stimulans om doelmatig in te kopen, anderzijds vormt de systematiek een gevaar voor de totale geneesmiddelen uitgaven.

De budgetteringssystematiek kan ook zogenaamde U-bochtconstructies tot gevolg hebben. Bij een U-bochtconstructie verwijst het ziekenhuis de (familie van de) patiënt naar een openbare apotheek om geneesmiddelen op recept van een specialist af te halen, en deze vervolgens in het ziekenhuis toe te passen. Dit is voor het ziekenhuis voordeliger omdat de kosten van deze geneesmiddelen niet ten laste komen van het ziekenhuisbudget.

De kosten van de geneesmiddelen die worden voorgeschreven in het kader van de ziekenhuiszorg in het B-segment maken onderdeel uit van de vrij onderhandelbare kostencomponent. Een behandeling met een geneesmiddel vormt één van de activiteiten die behoort tot het zorgprofiel. Dit zorgprofiel kan – zoals eerder opgemerkt – per ziekenhuis verschillen. Het ziekenhuis kan over de prijs van het zorgprofiel onderhandelen met de zorgverzekeraar. Het ligt voor de hand dat zorgverzekeraars voor DBC's waarbij het ziekenhuis geneesmiddelen voorschrijft die door een goedkopere variant kunnen worden vervangen, een lagere prijs zullen vragen. Gelet op het onderhandelingselement kan de DBC-systematiek bijdragen aan beheersing van de kosten.

Een eerste evaluatie van de DBC-systematiek heeft uitgewezen dat de transparantie tussen medisch specialisten, binnen maatschappen en tussen medisch specialisten en ziekenhuismanagement is toegenomen. Daarnaast zijn er signalen dat de productie in het vrije B-segment is toegenomen waardoor de wachtlijsten en -tijden zouden zijn verminderd.²⁶⁵ De DBC-systematiek zal de komende jaren

263 Ter vergelijking: Nexium kost per dertig dagen € 50,50 terwijl de kosten voor de generieke variant voor dertig dagen € 17,85 bedragen.

264 Zie ook Knoester 2005 en Farma Actueel 2005-3.

265 *Kamerstukken II 2005/06, 29 248, nr. 20, p. 2.*

stapsgewijs worden ingevoerd. Of de systematiek zal voldoen aan haar doel, moet dan ook nog worden afgewacht. De wijze waarop de specifieke dure geneesmiddelen worden geïntegreerd in de DBC-systematiek, is nog onderwerp van discussie en zal in de loop van 2006 nader worden ingevuld.

6.5 Fricties

Jan de Vries is 60 jaar en werkte 43 jaar lang als elektricien in Rotterdam. In november, hij was net met de VUT, stelden artsen asbestkanker bij hem vast. Elke maand moet hij naar het ziekenhuis en iedere keer hoort hij dat er 'nog geen geld' is voor het enige medicijn dat er is: Alimta. Het middel verlengt de levensduur en verzacht de pijn van de patiënt. Een behandeling kost gemiddeld € 15.000 per patiënt. De arts probeert Jan gerust te stellen door op te merken dat hij volgende maand misschien meer geluk heeft. De vrouw van Jan begrijpt er niets van: "Wie had kunnen bedenken dat een menswaardig einde van mijn Jan in handen ligt van een minister?"²⁶⁶

De casus van Jan de Vries staat niet op zichzelf. In 2003 heeft de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie een onderzoek gedaan onder medisch specialisten naar belemmeringen bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Uit het onderzoek bleek dat negentien ziekenhuizen in 2003 geen levensverlengende medicatie voorschreven in verband met budgettaire redenen.²⁶⁷ Uit een onderzoek van de Borstkanker Vereniging Nederland is gebleken dat in 2004 slechts 40% van de vrouwen die volgens de Nederlandse richtlijnen met het middel met de werkzame stof trastuzumab behandeld moeten worden, dit middel ook daadwerkelijk heeft gekregen.²⁶⁸ Overigens doet dit verstrekkingenprobleem zich niet alleen voor bij dure geneesmiddelen. Er zijn ook gevallen bekend waar bij ziekenhuizen weigerden bepaalde hulpmiddelen te implanteren.

De bestaande financiering van (dure) geneesmiddelen heeft als nadeel dat een ziekenhuis dat zijn budget dreigt te overschrijden, om bedrijfseconomische redenen geneigd zal zijn een dure behandeling te weigeren. Patiënten kunnen hierdoor verstoken blijven van de behandeling waar zij recht op hebben. Een ander bezwaar is dat de inzet van dure geneesmiddelen in het ziekenhuis afhankelijk is van het krachtenspel tussen medisch specialist, ziekenhuisapotheker en het management van het ziekenhuis.²⁶⁹ Gevolg hiervan is dat ieder ziekenhuis er een andere besluitvorming op na kan houden, ook wel postcodegeneeskunde genoemd. Dit komt de transparantie niet ten goede en draagt niet bij aan een gelijke behandeling van patiënten.

266 Casus ontleend aan: Luyvendijk 2005-1.

267 Kamervragen Koser Kaya, *Aanhangsel Kamervragen II* 2004/05, 1169, p. 2479.

268 Farma Actueel 2005-2.

269 Zie ook Farma Actueel 2005-1.

De vrouw van Jan de Vries wijst de minister aan als verantwoordelijke voor het lijden van haar echtgenoot Jan. Dat is niet onbegrijpelijk. De minister heeft in verschillende Kamerstukken gesteld dat de overheid verantwoordelijk is voor het goed functioneren van het systeem van de gezondheidszorg.²⁷⁰ Uit het voorbeeld blijkt dat het systeem niet goed werkt. Mevrouw De Vries heeft gezien de verantwoordelijkheid die de overheid zich toedicht gelijk. Toch dient de vraag wie verantwoordelijk is genuanceerder te worden beantwoord.²⁷¹

Indien de verzekerde met de zorgverzekeraar een naturaverzekering heeft gesloten rust op grond van die verzekering op de zorgverzekeraar jegens de patiënt een verbintenis tot zorgverlening. De patiënt heeft daarmee jegens de zorgverzekeraar een aanspraak op de ingeroepen zorg, zodra daarvoor een indicatie bestaat. De zorgverzekering legt de zorgverzekeraar in beginsel een onbegrensde, onmiddellijke leveringsplicht op. Indien de instelling de desbetreffende behandeling weigert, kan de zorgverzekeraar de hulpverlener hierop aanspreken. De instelling is krachtens de overeenkomst met de zorgverzekeraar verplicht de desbetreffende zorg te leveren. De op basis van een naturaverzekering bestaande zorgplicht van de zorgverzekeraar wordt door de jurisprudentie bevestigd. In een arrest van het Hof Den Haag oordeelde het hof dat een stelsel van financiering en budgettering spanning kan opleveren indien de werkelijk te maken kosten de gestelde budgetten zouden overschrijden en de mogelijkheid van aanpassing van die budgetten zou ontbreken, maar dat in het wettelijk systeem het risico daarvoor in de eerste plaats bij de instellingen en zorgverzekeraars is gebracht. De zorgverzekeraars zijn degenen die voor het uitblijven van zorg kunnen worden aangesproken. Het ontbreken van beschikbaar budget kunnen zij tegenover verzekerden niet als verweer aanwenden.²⁷²

Daarnaast is de instelling op grond van de geneeskundige behandelingsovereenkomst verplicht de zorg te verlenen. De geneeskundige behandelingsovereenkomst met de patiënt bepaalt de omvang van de verplichtingen van het ziekenhuis als hulpverlener. De hulpverlener moet bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht nemen en handelt daarbij in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiend uit de voor hulpverleners geldende professionele standaard.²⁷³ De professionele standaard van de

270 Zie onder meer *Kamerstukken II* 2003/04, 29 763, nr. 3, p. 3; *Kamerstukken II* 2004/05, 30 186, nr. 3, p. 2.

271 Zie uitgebreid over dit onderwerp De Groot 1996; Van der Most 1995; Sijmons 1995.

272 Hof Den Haag 23 december 1999, *RZA* 2003, 23 (m.nt. J.M. van der Most); Rb. Zutphen 28 maart 1995, *RZA* 1996, 68 (m.nt. J.M. van der Most). Zie ook HR 11 mei 2001, *RZA* 2001, 80 (m.nt. G.R.J. de Groot).

273 Zie artikel 7:453 van het Burgerlijk Wetboek.

hulpverlener verplicht tot behandeling met dure geneesmiddelen indien deze behandeling is opgenomen in de richtlijnen van de beroepsgroep en de patiënt daarvoor is geïndiceerd. De behandelingsovereenkomst brengt dan ook mee dat het ziekenhuis daartoe moet overgaan, zonder dat budgettaire aspecten daarop van invloed zijn. Als budgetproblemen van het ziekenhuis nakoming verhinderen, is dit een interne aangelegenheid tussen de zorgverzekeraar en het ziekenhuis respectievelijk tussen de verzekerde en het ziekenhuis. De patiënt met een naturalpolis kan zowel van de zorgverzekeraar als het ziekenhuis nakoming vorderen.

Indien de verzekerde een restitutieverzekering heeft gesloten, heeft de verzekerde krachtens die verzekering recht op prestaties in geld. De zorgverzekeraar is jegens de verzekerde uitsluitend gehouden de kosten van de (dure) behandeling te vergoeden. De verzekerde kan zijn aanspraak op zorg alleen ontlenuen aan de geneeskundige behandelingsovereenkomst. Als budgetproblemen van het ziekenhuis nakoming verhinderen, is dit een interne aangelegenheid tussen het ziekenhuis en de (verzekerde) patiënt.

In de situatie waarin een ziekenhuis zich gesteld ziet meer kostbare geneesmiddelen te leveren dan was voorzien en de CTG-beleidsregel Dure geneesmiddelen daarvoor geen oplossing biedt, kan de systematiek van budgettering een ziekenhuis voor problemen stellen. De patiënt onthouden van de noodzakelijke zorg komt in strijd met de professionele standaard. De juiste handelwijze van het ziekenhuis is in dat geval: of de kosten in kwestie ten laste van het geldende budget te laten komen en bezuinigen op andere onderdelen van het budget, of met een beroep op bijzondere omstandigheden een verzoek bij het CTG indienen om in afwijking van de beleidsregels een hoger budget vast te stellen.²⁷⁴ Afwijking van de beleidsregel is mogelijk als aan twee voorwaarden is voldaan. Ten eerste moet er sprake zijn van bijzondere omstandigheden. En ten tweede dienen deze met zich te brengen dat de nadelige of voordelige gevolgen van handelen overeenkomstig de beleidsregel onevenredig zouden zijn in verhouding tot de met de beleidsregel te dienen doelen.²⁷⁵ Indien het ziekenhuis voldoet aan deze twee voorwaarden zal het CTG het verzoek van het ziekenhuis dienen te honoreren. Bij dit alles dient voor ogen te worden gehouden dat het recht van de patiënt op een intramuraal geneesmiddel volledig losstaat van de vraag of het geneesmiddel al dan niet op de stofnamenlijst van de beleidsregel Dure geneesmiddelen wordt opgenomen. Het feit dat een geneesmiddel niet wordt opgenomen op de stofnamenlijst betekent uitsluitend dat het middel geheel ten laste van het ziekenhuisbudget komt.

274 Zie noot G.R.J. de Groot onder HR 11 mei 2001, RZA 2001, 80.

275 Vgl. CBB 7 oktober 2003, RZA 2004, 30.

7 Conclusies en aanbevelingen

7.1 Inleiding

In november 2005 dienden de Kamerleden Schippers c.s. een motie in, waarin zij de regering verzochten uit te spreken dat patiënten recht hebben op geneesmiddelen die door de Commissie Farmaceutische Hulp als doelmatig, effectief en met een therapeutische meerwaarde worden beoordeeld, tot de gebruikelijke zorg behoren voor die patiënten die daarvoor zijn geïndiceerd.²⁷⁶

De motie is exemplarisch voor de complexiteit van de regelgeving én de verwarring waartoe die regelgeving leidt. De motie noemt in één adem ‘gebruikelijke zorg’ met criteria als ‘therapeutische meerwaarde’ en ‘doelmatigheid’. Onduidelijk is dan ook of de motie betrekking heeft op geneesmiddelen die buiten een instelling worden verstrekt of binnen een instelling. De motie is bovendien, welbeschouwd, overbodig. Het vastleggen van het recht op geneesmiddelen ten laste van de verzekering heeft geen toegevoegde waarde ten opzichte van wat op dit moment al geldt. De motie maakt bovendien niet duidelijk jegens wie de patiënt dit wettelijke recht kan inroepen. Desondanks is de motie met algemene stemmen aangenomen.²⁷⁷

Als de juridische merites voor goed ingevoerde Kamerleden al niet duidelijk zijn, mogen we dan aannemen dat patiënten het wel allemaal begrijpen? Voordat een patiënt helder voor ogen heeft of hij op een specifiek geneesmiddel – al dan niet ten laste van de verzekering – aanspraak kan maken, moet hij zich worstelen door een brei aan criteria die niet altijd even duidelijk zijn. De verschillende criteria die worden gehanteerd voor toelating tot het pakket en tot de stofnamenlijst van de beleidsregels van het CTG, zijn in twee schema’s weergegeven (zie figuur 2 en 3).

276 *Kamerstukken II 2005/06, 30 300 XVI, nr. 51.*

277 *Handelingen II 2005/06, nr. 24, p. 1570.*

<i>Criteria toelating tot het pakket</i>	<i>Deelcriteria</i>
onderling vervangbaar ²⁷⁸	gelijksoortig indicatiegebied gelijke toedieningsweg dezelfde leeftijdscategorie geen verschillen in eigenschappen die zich voordoen bij de gehele patiëntenpopulatie en bepalend zijn voor de keuze van de arts
belang volksgezondheid ²⁷⁹	noodzaak medische interventie werkzaamheid effectiviteit therapeutische (meer)waarde doelmatigheid eigen rekening en verantwoording
rationele farmacotherapie ²⁸⁰	werkzaamheid effectiviteit meest economisch
stand van de wetenschap en praktijk ²⁸¹	stand van de wetenschap (evidence based) praktijk

Figuur 2.

<i>Criteria toelating op stofnamenlijst</i>	<i>Deelcriteria</i>
belang volksgezondheid ²⁸²	therapeutische waarde doelmatigheid

Figuur 3.

7.2 Evaluatie

Aan het begin van dit preadvies hebben wij ons de kernvraag gesteld of de wet- en regelgeving ten aanzien van het recht op geneesmiddelen bijdraagt aan een doelmatige geneesmiddelenvoorziening. Daarbij hebben wij de volgende deelvragen gesteld.

278 Zie paragraaf 3.2.

279 Zie paragraaf 3.3.

280 Zie paragraaf 3.6.

281 Zie paragraaf 4.3.

282 Zie paragraaf 6.4.

1. Zijn de geneesmiddelen die volgens de internationale medische wetenschap en praktijk noodzakelijk zijn, toegankelijk voor patiënten?
2. Wordt daadwerkelijke innovatie in de farmaceutische sector gestimuleerd?
3. Hebben patiënten gelijke toegang tot geneesmiddelen?
4. Wordt gewaarborgd dat onnodige kosten worden vermeden?

Zijn geneesmiddelen die volgens de internationale medische wetenschap en praktijk noodzakelijk zijn, toegankelijk voor patiënten?

Het huidige duale stelsel waarborgt in het algemeen dat noodzakelijke geneesmiddelen voor patiënten beschikbaar zijn. Dat is echter niet over de hele linie het geval. Soms blijven patiënten verstoken van geneesmiddelen. Dat geldt zowel voor intramuraal als extramuraal verstrekte geneesmiddelen. Binnen het ziekenhuis komt het voor dat een patiënt op grond van financiële overwegingen van het ziekenhuis geen toegang heeft tot een noodzakelijk geneesmiddel. Buiten het ziekenhuis hebben patiënten soms te laat toegang tot noodzakelijke geneesmiddelen omdat een besluit op een aanvraag tot opname in het pakket lang op zich laat wachten.

Wordt daadwerkelijke innovatie in de farmaceutische sector gestimuleerd?

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen wordt uitsluitend gestimuleerd doordat fabrikanten in staat worden gesteld hun investeringen terug te verdienen. Of investeringen kunnen worden terugverdiend hangt voor een groot deel af van de vraag of het nieuwe geneesmiddel wordt toegelaten tot het pakket. De farmaceutische industrie is wereldwijd georiënteerd. Het enkele feit dat een fabrikant een geneesmiddel niet of moeizaam op de Nederlandse markt kan afzetten, zal hem er niet van weerhouden een nieuw geneesmiddel te ontwikkelen. Risico bestaat wel dat fabrikanten voor een nieuw geneesmiddel geen aanvraag tot opname in het Nederlandse geneesmiddelenpakket indienen. De kosten die daarmee zijn gemoeid wegen in sommige gevallen niet op tegen de opbrengsten die de fabrikant op een kleine afzetmarkt als Nederland kan behalen. Het huidige stelsel kan in dat geval meebrengen dat patiënten geen toegang hebben tot innovatieve geneesmiddelen.

Hebben patiënten gelijke toegang tot geneesmiddelen?

Het stelsel heeft tot gevolg dat patiënten geen gelijke toegang hebben tot noodzakelijke geneesmiddelen. Dit probleem doet zich voor bij verstrekking van geneesmiddelen binnen een ziekenhuis. Financiële overwegingen van het ziekenhuis kunnen meebrengen dat patiënten in dat ziekenhuis een noodzakelijk geneesmiddel niet kunnen verkrijgen, terwijl in een ziekenhuis vijftig kilometer verderop het middel wordt verstrekt. Bovendien waarborgt een open norm zoals het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk niet een gelijke toegang tot geneesmiddelen.

Wordt gewaarborgd dat onnodige kosten worden vermeden?

De maatregelen die de overheid de afgelopen jaren in het kader van de geneesmiddelenvoorziening heeft getroffen, zijn voornamelijk op kostenbeheersing gericht en veelal gericht op de korte termijn. Als de maatregel niet meer het effect heeft dat met de maatregel is beoogd, treft de overheid een nieuwe kortetermijnmaatregel.²⁸³ De gesloten convenanten wijzen erop dat de bestaande wettelijke instrumenten niet toereikend zijn om de beleidsdoelinden te realiseren. De combinatie van de getroffen maatregelen heeft intussen wel een gunstig effect gehad op de totale geneesmiddelenuitgaven. In vergelijking met de ons omringende landen zijn die uitgaven in Nederland laag.²⁸⁴ In het huidige stelsel worden onnodige kosten zo veel mogelijk vermeden. Op een aantal plaatsen in de distributiekolom is misschien nog enige winst te behalen. Zo brengt de tariefstelling van de apotheekhoudenden nog onnodige kosten mee. Daarnaast is het voorschrijven van dure specialités binnen een instelling niet noodzakelijk als goedkope alternatieven beschikbaar zijn.

Het treffen van nieuwe wettelijke maatregelen om de hierboven gesignaleerde knelpunten op te lossen vinden wij niet wenselijk. Door het treffen van nieuwe maatregelen zal het huidige stelsel nog complexer en onbegrijpelijker worden. Verbeteren en vereenvoudigen van de bestaande wettelijke regelingen ligt meer voor de hand.

7.3 *Eén stelsel, eenduidige criteria*

Wij stellen voor één systeem en één set van criteria te hanteren voor zowel het recht op intramurale als extramurale geneesmiddelen.²⁸⁵ Wij denken aan een systeem dat aansluit bij het huidige systeem van extramurale toelating. In dat nieuwe systeem wijst de minister geneesmiddelen aan die worden ingedeeld in clusters van onderling vervangbare geneesmiddelen. De verzekeraar wijst binnen een cluster vervolgens de producten aan die voor vergoeding in aanmerking komen. Gelijke toegang tot de noodzakelijke geneesmiddelen wordt gegarandeerd omdat de minister de breedte van het pakket bepaalt. De verzekeraar kan onnodige kosten vermijden door het goedkoopste product aan te wijzen. Voor

283 Pronk e.a. spreken van een 26-tal maatregelen ten aanzien van alleen al de extramurale verstrekking, zie Pronk 2002.

284 OESO 2005.

285 Door de Ziekenfondsraad is eerder voorgesteld de aanspraak op geneesmiddelen in het ziekenhuis explicieter te regelen. De minister heeft dat voorstel niet overgenomen. De minister acht het onwenselijk dat een onderdeel van de ziekenhuiszorg in detail wordt geregeld, waar dit in het algemeen ook niet voor andere onderdelen gebeurt, zie *Kamerstukken II 1996/97*, 25 000 XVI, nr. 71, p. 7.

zover behandeling met het door de verzekeraar aangewezen middel medisch niet verantwoord is, dient een ander middel uit het cluster te worden vergoed.

Voordat geneesmiddelen worden aangewezen door de minister, dienen de middelen te worden getoetst aan een beperkt aantal criteria. De criteria zoals voorgesteld door de Commissie criteria geneesmiddelenkeuze zijn hiervoor goed geschikt. Aan deze criteria ligt een uitgebreid onderzoek ten grondslag en de praktijk heeft uitgewezen dat deze criteria goed bruikbaar zijn. Het gaat om de volgende criteria:

1. noodzaak van medische interventie;
2. werkzaamheid;
3. effectiviteit;
4. therapeutische (meer)waarde;
5. doelmatigheid;
6. eigen rekening en verantwoording.

De doelmatigheid van de meeste reeds in het pakket opgenomen geneesmiddelen zal redelijk eenvoudig zijn aan te tonen, nu deze middelen al een tijd toegankelijk zijn voor patiënten waardoor er voldoende praktijkgegevens voor handen zijn. Om een onevenredige belasting van de fabrikanten te voorkomen, kan worden overwogen om farmaco-economisch onderzoek uitsluitend te eisen voor dure geneesmiddelen die door grote patiëntengroepen worden toegepast.

Alleen de geneesmiddelen die voldoen aan de zes criteria worden ingedeeld in clusters van onderling vervangbare geneesmiddelen. Voor de vraag of geneesmiddelen onderling vervangbaar zijn kan aansluiting worden gezocht bij de huidige criteria:

1. gelijksoortig indicatiegebied;
2. gelijke toedieningsweg;
3. dezelfde leeftijdscategorie;
4. geen verschillen in eigenschappen die zich voordoen bij de gehele patiëntenpopulatie en bepalend zijn voor de keuze van de arts.

Uit oogpunt van kostenbeheersing stellen wij voor het goedkoopste middel uit een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen aan te wijzen als referentiemiddel. De vergoedingslimiet wordt in dat geval niet gebaseerd op de gemiddelde prijs van de geneesmiddelen in een cluster maar op de laagste prijs. Dat betekent dat de patiënt moet bijbetalen als een duurder middel wordt gewenst. Dit laatste zal er in voorkomende gevallen toe leiden dat de patiënt de arts vraagt te motiveren waarom een duurder middel noodzakelijk is. Dat lijkt ons niet onredelijk. Bij (ongeveer) gelijke werking zal het prijsmechanisme effect sorteren doordat de patiënt in de regel de voorkeur zal geven aan het goedkope middel dat zonder bijbetaling verkrijgbaar is. Het is daarnaast denkbaar dat fabrikanten, om verlies van marktaandeel te voorkomen dat vermoedelijk optreedt als patiënten moeten bijbetalen, de prijzen verlagen.

Geneesmiddelen die niet onderling vervangbaar zijn, worden eveneens aan de criteria van de Commissie criteria geneesmiddelenkeuze getoetst. De doelmatigheid van deze geneesmiddelen moet worden aangetoond met de resultaten van farmaco-economisch onderzoek. Nieuwe geneesmiddelen waarvan de effectiviteit of doelmatigheid niet kan worden aangetoond omdat voldoende gegevens ontbreken, kunnen in afwachting van de resultaten van onderzoek voorlopig – bijvoorbeeld voor een periode van twee jaar – beschikbaar worden gesteld aan patiënten.

In het door ons voorgestelde systeem wordt geen onderscheid gemaakt tussen geregistreerde geneesmiddelen en niet-geregistreerde geneesmiddelen die op grond van de WOG zijn toegelaten. Het criterium ‘rationele farmacotherapie’ dat thans wordt gehanteerd voor de beoordeling van niet-geregistreerde middelen bevat geen deelcriteria die specifiek noodzakelijk zijn voor de beoordeling van dergelijke geneesmiddelen. Er is dan ook geen reden andere criteria te hanteren voor de toelating van niet-geregistreerde geneesmiddelen tot het pakket.

Om het voorgestelde systeem actueel te houden zal het gehele geneesmiddelenpakket iedere drie of vijf jaar opnieuw moeten worden beoordeeld. Daarnaast zal er op moeten worden toegezien dat de beoordeling van geneesmiddelen snel plaatsvindt na toelating van het geneesmiddel tot de markt. Binnen negentig dagen moet een besluit over de toelating tot het pakket zijn genomen. Om de procedure te kunnen versnellen, verdient het aanbeveling fabrikanten de mogelijkheid te bieden tijdens de eindfase van de registratieprocedure reeds een aanvraag in te dienen. Om te garanderen dat nieuwe geneesmiddelen tijdig worden beoordeeld kan worden overwogen naast registratiehouders ook zorgaanbieders en patiënten(verenigingen) de mogelijkheid te bieden zelfstandig een aanvraag tot toelating tot het pakket in te dienen. Bovendien zou de minister zelf vaker kunnen gebruikmaken van zijn bevoegdheid geneesmiddelen aan te wijzen.

Het is toe te juichen dat de huidige tariefsystematiek voor apothekhoudenden met ingang van 1 januari 2007 wordt vervangen. De budgetsystematiek zal stapsgewijs worden vervangen door de DBC-systematiek, waarbij wordt onderhandeld over de prijs van de DBC. Het geneesmiddel maakt onderdeel uit van de DBC. Onderzocht kan worden of de kosten van geneesmiddelen die binnen een instelling worden verstrekt kunnen worden uitgesloten van de DBC en overeenkomstig het extramurale financieringssysteem apart kunnen worden gedeclareerd. Hierdoor wordt voorkomen dat onderhandelingen vastlopen waardoor patiënten om financiële redenen verstoken blijven van geneesmiddelen.

In het voorgestelde systeem zullen fricties ten aanzien van de transmurale zorg niet meer voorkomen. Het systeem brengt ook mee dat de (dure) geneesmiddelen die in een instelling worden voorgeschreven zijn getoetst aan transparante criteria die voor eenieder kenbaar zijn. Postcodegeneeskunde wordt voorkomen. Patiënten hebben in het hele land recht op dezelfde geneesmiddelen.

In de door ons voorgestelde systematiek worden weliswaar beperkte criteria gehanteerd, de systematiek is nog altijd gecompliceerd. Er worden strikte eisen gesteld aan de toelating tot het pakket. Hierdoor bestaat nog steeds de kans dat fabrikanten geen aanvraag zullen indienen tot opname in het pakket en hun geneesmiddel niet op de Nederlandse markt brengen. Om aan dit bezwaar tegemoet te komen zou de financiering van geneesmiddelen op basis van het stelsel van sociale ziektekostenverzekeringen op Europees niveau kunnen worden geüniformeerd. Fabrikanten hoeven in dat geval slechts eenmalig een aanvraag tot toelating in te dienen, waarbij niet per land verschillende criteria gelden en verschillende gegevens worden vereist. Het uniformeren van de toelating van geneesmiddelen stimuleert bovendien de innovatie. Een fabrikant is zeker van een grote afzetmarkt als het geneesmiddel in heel Europa wordt toegelaten. Een Europees systeem is toekomstmuziek. Gezien de verschillende stelsels van sociale-ziektekostenverzekeringen, zal het niet eenvoudig zijn alle lidstaten op een lijn te brengen.

7.4 *Tot slot*

Kostenbeheersende maatregelen hebben hun werk gedaan. Maatregelen zouden zich in de toekomst vooral moeten richten op het waarborgen van een voor iedere patiënt gelijke en snelle toegang tot een adequaat geneesmiddelenpakket. Op die onderdelen voldoet het huidige wettelijk stelsel niet. De kosten zijn de zorg gaan beheersen. Al mogen we over de kosten niet zorgeloos zijn. De wijziging van het stelsel van ziektekostenverzekering zou een goed moment zijn geweest om ook de wijze waarop de financiering van de farmaceutische zorg is vormgegeven aan een kritische blik te onderwerpen. Het is jammer dat van die mogelijkheid geen gebruik is gemaakt. Maar wat niet is, kan nog komen.

Literatuur

Van Amerongen 2003.

L. van Amerongen, 'Crisis over clopidogrel', *Medisch Contact* 2003 (geraadpleegd via: www.medischcontact.nl).

Begeleidingscommissie 1999.

Begeleidingscommissie Uitvoering Geneesmiddelenbeleid, *Een helder recept*, Den Haag: 1999.

Beleidsagenda 2004.

Beleidsagenda 2004, *Keuzes voor een houdbare en betere presterende zorg*, september 2003, Den Haag (geraadpleegd via: www.minvws.nl).

Beleidsnotitie 2005.

Beleidsnotitie 2005, *Een doelmatiger gebruik van geneesmiddelen*, april 2005 (geraadpleegd via: www.minvws.nl).

De Booys 2005.

M.A. de Booys et al., 'Machtsstrijd om vergoeding clopidogrel', *Medisch Contact* 2005, p. 1684-1687.

Bosch 2005.

W.J.M. Bosch et al., 'Discrepantie tussen behandeling en vergoeding. Economische motieven moeten het handelen van artsen niet beïnvloeden', *Medisch Contact* 2005, nr. 15, p. 614-617.

Boston Consulting Group 1999.

The Boston Consulting Group, *Geneesmiddel verzekerd*, 1999.

Boston Consulting Group 2002.

The Boston Consulting Group, *Bonussen en kortingen binnen de farmaceutische zorg*, Den Haag 2002.

Boston Consulting Group 2004.

The Boston Consulting Group, *Bonussen en kortingen binnen de farmaceutische zorg in 2003*, Den Haag 2004.

Bouma 2005.

J. Bouma, 'Ziekenhuizen geven te dure medicijnen, in ruil voor hoge kortingen farmaceuten', *Trouw* 3 oktober 2005.

Buurma 1996.

H. Buurma et al., *Het geneesmiddel*, Utrecht: Wetenschappelijk uitgeverij Bunge 1996.

Buurma 2002.

H. Buurma et al., *Het geneesmiddel*, Maarssen: Reed Business Information 2002.

CFH 2003.

Rapport CFH 03/19, *Beoordelingsrapport medicinale cannabis*, 2 september 2003.

CVZ 1999.

College voor zorgverzekeringen, *Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek*, 25 maart 1999.

CVZ 2002.

College voor zorgverzekeringen, *Herziening voorwaarden aanspraak cholesterolverlagende middelen*, 27 juni 2002.

CVZ 2003.

Rapport CVZ, *Vervolg-rapport weesgeneesmiddelen*, 30 januari 2003.

CVZ 2004-1.

College voor zorgverzekeringen, *Monitor Farmaceutische Zorg 2004*, 2004.

CVZ 2004-2.

College voor zorgverzekeringen, *Evaluatie farmaco-economie: procedure en inhoud. Stand van zaken na 10 dossiers*, 23 december 2004, nr. 205.

CVZ 2005-1.

College voor zorgverzekeringen, *Optimalisering nadere voorwaarden farmaceutische zorg*, 8 september 2005.

CVZ 2005-2.

College voor zorgverzekeringen (onder redactie van M. van der Veen-Helder), *Kennis gebundeld. Kennis over verstrekkingengeschillen*, januari 2005.

Deloitte & Touche 2002.

Deloitte & Touche, *Kortingen en bonussen Nederlandse apothekers*, Amsterdam 2002.

Farma Actueel 2005-1.

Persbericht Farma Actueel Nieuws van 27 maart 2005, 'Pillenroulette?' (geraadpleegd via: www.farmaactueel.nl).

Farma Actueel 2005-2.

Persbericht Farma Actueel Nieuws van 28 juni 2005, 'NVZA: weer geen structurele oplossing voor dure geneesmiddelen!' (geraadpleegd via: www.farmaactueel.nl).

Farma Actueel 2005-3.

Persbericht Farma Actueel Nieuws van 6 oktober 2005, 'Ziekenhuisapothekers kopen doelmatig geneesmiddelen in' (geraadpleegd via: www.farmaactueel.nl).

Farma Actueel 2005-4.

Persbericht Farma Actueel Nieuws van 28 oktober 2005, 'Overeenstemming over machtiging Plavix' (geraadpleegd via: www.farmaactueel.nl).

De Groot 1996.

G.R.J. de Groot, 'Wachlijsten in de gezondheidszorg', *TvGR* 1996, p. 58-70.

De Groot 2001.

G.R.J. de Groot, 'Geneesmiddelen zonder grenzen', in: G.R.J. de Groot, E. Steyger & R.J.M. van den Tweel (red.), *Onze Keus. Pirouettes in het gemeenschapsrecht*, Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn, 2001.

De Groot 2002.

G.R.J. de Groot, *Verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid voor tekorten in de zorg*, Vereniging voor Gezondheidsrecht 2002.

Heemskerk-van Holtz 2001.

P.R.B. Heemskerk-van Holtz, R. Eikelenboom & A.M.J.E. van Hovell, *Rapportage evaluatie proeftuinen farmaceutische zorg. Effecten na anderhalf jaar proeftuinen*, Amsterdam: 28 september 2001.

Van der Hoeven 1993.

H.C. van der Hoeven & E.W. van der Hoeven, *Om welzijn of winst*, Deventer: Kluwer 1993.

Ten Hoopen 2001.

M.M. ten Hoopen, *Zorg op recept*, Boom Juridische uitgevers 2001.

Kien 2006.

N.U.N. Kien & P.J.M. Koning, 'Goedkoop genezen. Zorgverzekeraar probeert invloed uit te oefenen op voorschrijfgedrag', *Medisch Contact* 2006, nr. 5, p. 207-209.

KNMG 2002.

Nieuwsarchief KNMG 12 december 2002, 'KNMG kritisch over wetsvoorstel "Nieuwe regels voor apotheken"' (geraadpleegd via: www.knmg.artsennet.nl).

Knoester 2005.

P.D. Knoester & P.J. Roos, *Medicijnkortingen. Dure pil noodzaak voor ziekenhuis*, 7 oktober 2005 (geraadpleegd via: www.farmaactueel.nl).

Legemaate 2003.

J. Legemaate, 'De voorschrijfvrijheid van de arts', *Medisch Contact* 2003, nr. 41, p. 1600-1601.

Linders 2005.

J.J.M. Linders & G. van Hekesen-van Bruggen, 'Juridische aspecten van DBC's', *TvGR* 2005, p. 614-633.

Lugtenberg 1988.

A.C. Lugtenberg, J.M. van der Most & J.L.P.G. van Thiel, *Het recht van de ziekenfonds- en de bijzondere ziektekostenverzekering*, Deventer: Kluwer 1988.

Luyvendijk 2005-1.

W. Luyvendijk, 'Pillenroulette', *NRC Handelsblad* 26 maart 2005, p. 35.

Luyvendijk 2005-2.

W. Luyvendijk, 'Pleidooi voor proeftijd dure pillen', *NRC Handelsblad*, 26 maart 2005, p. 2.

Luyvendijk 2005-3.

W. Luyvendijk, 'Geen dure pil, prompt hartaanval. Patiënten dupe van steekspel tussen cardiologen en verzekeraars', *NRC Handelsblad* 17 september 2005.

Meijer 2005.

C.C. Meijer, 'Concurrerende zorg, concurrerende autoriteiten', *Markt en Mededinging* 2005, nr. 7.

Van der Mersch 2003.

M.F. van der Mersch, 'Farmacie en verzekering', *RZA* 2003/4a, p. 575-578.

Moss 2004.

F. Moss, 'Duphar: vrij verkeer en vergoeding van geneesmiddelen', *RZA* 2004, p. 836-846.

Van der Most 1995.

J.M. van der Most, 'De zorgplicht en zijn grenzen', *Z&V* 1995, p. 96-108.

Van der Most 2004.

J.M. van der Most, 'Gebruikelijkheids criterium: zin en onzin', *RZA Klassiek* 2004, p. 826 e.v.

Muijers 2005.

P.E.M. Muijers, *Prescribing in primary care. Pharmacotherapy in primary care and the cooperation between general practitioners and community pharmacists*, Maastricht: Uni-grafic 2005.

OESO 2005.

OESO, *Gezondheid in vogelvlucht. OESO-indicatoren, 2005'* (zie voor een samenvatting www.minvws.nl).

Pharm. Weekbl. 2005.

Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK), 'Nederlandse geneesmiddelenuitgaven ver onder West-Europees niveau', *Pharm. Weekbl.* 2005, 140, nr. 30-31.

Pronk 2002.

M.H. Pronk, G.J. Bonsel & A. van der Kuy, 'De budgetbeheersende functie van het geneesmiddelenvergoedingssysteem', *NTG* 2002, 146 (37), p. 1730.

Pronk 2005.

M.H. Pronk, J.R.A. Schoonderbeek & G.J. Bonsel, 'Structuur geneesmiddelenvergoeding binnen dan wel buiten de ziekenhuismuren. Twee systemen op één kussen', *TSG* 2005, nr. 3, p. 145-151.

Schuurmans Stekhoven 1942.

W. Schuurmans Stekhoven, *Het nieuwe ziekenfondsrecht. Handboek voor de praktijk*, Deventer: NV Uitgeversmaatschappij AE. E. Kluwer 1942.

SFK 2004.

Stichting Farmaceutische Kengetallen, *Data en feiten* 2004, 2004.

SFK 2005.

Stichting Farmaceutische Kengetallen, *Data en feiten* 2005, 2005.

Sijmons 1995.

J.G. Sijmons, 'De civielrechtelijke hulpverleningsplicht van arts en ziekenhuis', *TvGR* 1995, p. 332-345.

Steyger 2006.

E. Steyger, 'Marktwerking in oprichting. De bevoegdheid van Zorgautoriteit en NMa en de werking in de praktijk', *TvGR* 2006, p. 7-8.

Stuurgroep PVG 2003.

Stuurgroep Prijs- en Vergoedingssysteem geneesmiddelen, *Eindrapport*, 31 oktober 2003.

Teldersstichting 1963.

Prof. mr. B.M. Teldersstichting, *Het ziekenfondswezen in Nederland. Ontwikkeling en perspectieven*, Den Haag: Martinus Nijhoff 1963.

Tent 2005.

M. Tent, 'Nieuwe geneesmiddelen ... kunnen ze er nog wel bij?', *Pharm. Weekbl.* 18 (2005), p. 613-614.

Toenders 2005.

W. Toenders, 'Een geval apart. Vergoedingsproblematiek clopidogrel: geen regel maar uitzondering', *Medisch Contact* 2005, nr. 49, p. 1970.

Varkevisser 2005.

M. Varkevisser, E. Dijkgraaf & S. van der Geest, *De maatschappelijke kosten en baten van machtigingsprocedures: de geneesmiddelen van Bijlage 2*, SEOR-ECRI Rotterdam: Erasmus University 2005 (geraadpleegd via: www.seor.nl/ecri/).

Velink 2004.

C. Velink, 'Het preferentiebeleid geneesmiddelen. Ontwikkelingen in rechtspraak en wetgeving', *Z&F* 2004, nr. 3, p. 11-23.

Vooren 2002.

P.H. Vooren, De budgetbeheersende functie van het geneesmiddelenvergoedingsstelsel, *NTG*, 2002, p. 2002-2146.

VWS 2004-1.

Ministerie van VWS en CVZ, *Procedure aanvraag vergoeding geneesmiddelen*, december 2004 (geraadpleegd via: www.cvz.nl).

VWS 2004-2.

Persbericht ministerie van VWS van 12 oktober 2004, 'Verdere verlaging prijzen geneesmiddelen in 2005' (geraadpleegd via: www.minvws.nl).

VWS 2005.

Nieuwsbericht ministerie van VWS, 'OESO vergelijkt gezondheid wereldwijd', 8 november 2005 (geraadpleegd via: www.minvws.nl).

Werkgroep Marktwerking 1999.

Werkgroep Marktwerking, deregulering en wetgevingskwaliteit, *MDW-Geneesmiddelen*, Den Haag: 1999.

Ziekenfondsraad 1994.

Ziekenfondsraad, *Advies kostenbeheersing farmaceutische hulp*, Amstelveen 23 juni 1994, nr. 630.

Ziekenfondsraad 1995.

Ziekenfondsraad, *Advies toetsing van het geneesmiddelenpakket*, 28 september 1995, nr. 680.

ZN 2005.

Persbericht ZN van 21 juli 2005, 'Lobby vergoeding Plavix zet verzekeraar onder druk' (geraadpleegd via: www.zn.nl).

PREADVIEZEN VERENIGING VOOR GEZONDHEIDSRECHT (1968-2005)

(1968 tm 2003 indien voorradig tegen kostprijs en verzendkosten beschikbaar via VGR-secretariaat, tel. 030 – 28 23 322, e-mail: vgr@fed.knmg.nl, vanaf 2004 te bestellen via Sdu Klantenservice te Den Haag, tel. 070 – 378 98 80, e-mail: sdu@sdu.nl)

- 1968 H.J.J. Leenen: Gezondheidsrecht – een poging tot plaatsbepaling.*
Verder het rapport van de Commissie herziening interne rechtspraak van de KNMG *
- 1969 C.J. Goudsmit: Voordracht over problemen rond de wetgeving van geestelijkgestoorden. Daaraan werd nog een tweede vergadering gewijd.*
- 1970 J.M.M. Maeijer: De aansprakelijkheid voor handelingen van een medisch team.*
- 1971 W.B. van der Mijn: Wetgeving medische beroepsuitoefening.*
- 1972 J.Ch. Cornelis en A.S. Frowijn: De ontwikkeling van de wetgeving op het gebied van de organisatie van de gezondheidszorg.*
- 1973 B. Sluyters: Medische aansprakelijkheid in Amerika en Nederland.*
Tijdens deze vergadering werd ook het rapport van de werkgroep juridische aspecten van de relatie ziekenfondsmedewerkers – verzekerde o.l.v. T.J.S. Postma besproken.*
- 1974 M. Rood-de Boer: De positie van de minderjarige in de gezondheidszorg.*
- 1975 J. ter Heide: Dwang en drang in de medische behandeling.*
- 1976 H.J.J. Leenen: Milieuhygiënerecht.*
- 1977 H.P. Utermark: Medisch Tuchtrecht.*
- 1978 A.E. Leuftink en N. de Jong: De rechtspositie van de keurling.*
- 1979 Advies inzake registratie van medische en psychologische gegevens en de bescherming van de persoonlijke levenssfeer (privacy) van de Gezondheidsraad, becommentarieerd door F. Kuitenbrouwer, L. Kortbeek en E. Dil-Stork.*

- 1980 Het selectievraagstuk in de gezondheidszorg; het selecteren van patiënten bij schaarste van behandelingsmogelijkheden voorbereid door vier personen, te weten S.A. de Lange, H.E. Nicolai, P.C. Sporken en H.F. Visser-'t Hooft.*
Werkgroep richtlijnen keuringen: Wat mag en wat moet bij een aanstellingskeuring.*
- 1981 M.N.G. Dukes: De toelating van geneesmiddelen in Nederland.
- 1982 P.J.W. de Brauw: Beschouwingen over samenwerking in de geneeskundige behandeling en verzorging van patiënten.
Co-referaat van een medische werkgroep bij het preadvies; Beschouwingen over samenwerking in de geneeskundige behandeling en verzorging van patiënten.
- 1983 H.A. Brasz en D.W.P. Ruiter: Het plansysteem van de Wet voorzieningen gezondheidszorg.
- 1984 H.D.C. Roscam Abbing: Overheid en het recht op gezondheidszorg.
- 1985 C. Kelk: Klagen of kwijnen. De rechten van verpleeghuispatiënten en de behandeling van hun klachten.*
- 1986 J.C.M. Leyten: Welzijn, vrijheid en dwang.
- 1987 J.K.M. Gevers: Juridische aspecten van erfelijkheidsonderzoek en -advies.
- 1988 J.P. Kasdorp: Grenzen aan het recht op gezondheidszorg.
- 1989 B. Sluyters en H.R.G. Feber: De gezondheidszorg en het strafrecht.
- 1990 F.C.B. van Wijmen: Driehoeksverhoudingen. Gezondheidsrechtelijke beschouwingen over vertegenwoordiging van meerderjarige onbekwamen.
- 1991 J.H. Hubben: Kwaliteit en recht in de gezondheidszorg.
- 1992 Jubileumcongres 25 jaar Vereniging voor Gezondheidsrecht:
J.H. Hubben en H.D.C. Roscam Abbing (red.), Gezondheidsrecht in perspectief. De Tijdstroom Utrecht 1993.*
- 1993 H.D.C. Roscam Abbing: Patiënt en gezondheidszorg in het recht van de Europese Gemeenschap.

- 1994 J. Legemaate: Goed recht. De betekenis en de gevolgen van het recht voor de praktijk van de hulpverlening.
- 1995 E.T.M. Olsthoorn-Heim en L. Bergkamp: Medisch wetenschappelijk onderzoek: Lichaamsmateriaal voor de wetenschap en het wetsvoorstel medische experimenten.*
- 1996 E.W. Roscam Abbing en J.K.M. Gevers: Voorspellend Medisch Onderzoek: Mogelijkheden, verwachtingen en toegang; Rechtsbescherming.
- 1997 H.J.J. Leenen: Recht op zorg voor de gezondheid.*
- 1998 C. Kelk: Gezondheidszorg voor gedetineerden.*
- 1999 P.J. Hustinx: Informatietechnologie in de gezondheidszorg.*
- 2000 F.C.B. van Wijmen: Richtlijnen voor verantwoorde zorg.
Over de betekenis van standaardisering voor patiënt, professional en patiëntenzorg.
- WGBO en bedrijfsarts: Advies uitgebracht aan de besturen van de Vereniging voor Gezondheidsrecht en de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde. Werkgroep WGBO en bedrijfsarts. VGR-najaarsvergadering 2000.
- 2001 Th.A.M. te Braake en L.E. Kalkman-Bogerd: Procreatietechnologie en recht.
Toelaatbaarheid en regulering van IVF-onderzoek; Van kinderwens tot ouderschap.
- 2002 H.D.C. Roscam Abbing, J. Legemaate en G.R.J. de Groot: Zorg, schaarste en recht.
– Solidariteit en individuele vrijheid; vrijheid in gebondenheid
– De (dubbel)rol van de arts
– Verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid voor tekorten in de zorg.
- Jubileumbundel: Omzien naar de toekomst, 35 jaar preadviezen Vereniging voor Gezondheidsrecht. Redactie: J.C.J. Dute, J.K.M. Gevers en G.R.J. de Groot.
- 2003 T.P. Widdershoven en K. Blankman: Psychiatrie en Recht.
– De Wet Bopz en de psychiatrie. Kanttekeningen bij een regeling
– Rechtsbescherming bij vrijheidsbeneming in de sectoren verstandelijk gehandicaptenzorg en psychogeriatric.

- 2004 E.-B. van Veen, E.J.C. de Jong en W.R. Kastelein: Het beroepsgeheim, continuïteit en verandering.
– Het beroepsgeheim in de individuele gezondheidszorg
– Het beroepsgeheim en derdenbelangen
– Het beroepsgeheim in rechte. Zwijgen: recht of plicht?
ISBN 90 12 09 999 4 (Sdu)
- 2005 W. van den Ouwelant en J.C.J. Dute: Preventieve Gezondheidszorg.
– Heilzame wetten. Historie, karakter, plaats en vorm van de publieke gezondheidszorg
– Infectieziekten, dwang en drang
ISBN 90 12 10757 1 (Sdu)

* niet meer voorradig