

Kinderen en geneesmiddelen

*mw. prof. mr M.D.B. Schutjens en mr. drs. J.A. Lisman**

Trefwoorden: kindergeneesmiddelen, registratie, dossierbescherming, marktexclusiviteit, klinisch onderzoek, handelsvergunning

1. Inleiding

Geneesmiddelen worden niet alleen door volwassenen gebruikt. Ook aan kinderen worden regelmatig geneesmiddelen voorgeschreven. Kinderen zijn niet vaak ziek, maar als ze ziek zijn is het meestal ernstig. Medisch gezien zijn kinderen niet te beschouwen als kleine volwassenen; niet alleen de dosering van een geneesmiddel kan bij een kind heel anders zijn, ook de werkzaamheid en bijwerkingen kunnen verschillen van die van volwassenen.

Artsen en ouders hebben een probleem als een kind met een geneesmiddel behandeld moet worden, omdat de meeste geneesmiddelen niet voor gebruik door kinderen zijn geregistreerd. Een geneesmiddel zal dan off-label gebruikt moeten worden. De reden dat geneesmiddelen vaak niet geregistreerd zijn voor gebruik bij kinderen is dat die geneesmiddelen over het algemeen geen grote omzet zullen genereren: de markt is ongunstig. In veel gevallen zijn er daarom nauwelijks of geen wetenschappelijke gegevens bekend omtrent gebruik van een geneesmiddel bij kinderen, zoals over de dosering, de werking en de bijwerkingen. Als er al wetenschappelijke gegevens voorhanden

zijn, vinden deze vaak niet hun weerslag in de registratiedossiers van geneesmiddelen. Hierbij dient men ook te bedenken dat anders dan de categorie volwassenen, de categorie kinderen bestaat uit zeer verschillende subcategorieën: neonaten zijn slechter met pubers te vergelijken dan pubers met volwassenen. Naast een gebrek aan winstperspectief bij het uitvoeren van dergelijk onderzoek, geldt dat het uitvoeren van onderzoek met en bij kinderen stuit op allerlei bezwaren, onder meer van praktische en ethische aard.

Onlangs heeft de Europese Commissie een voorstel uitgebracht voor een Verordening om onderzoek naar de toepassing van geneesmiddelen en registratie van geneesmiddelen voor kinderen te stimuleren (zie de bijlage bij dit artikel op p. 46). In dit artikel zal het onderwerp 'kinderen en geneesmiddelen' worden besproken tegen de achtergrond van dit voorstel.

Het voorstel is gebaseerd op artikel 95 EG.¹ Dergelijke voorstellen worden behandeld via de zogenaamde co-decisieprocedure, waarbij zowel het Europese Parlement als de Raad (van bijvoorbeeld de Ministers van Volksgezondheid van de lidstaten) moeten instemmen. De procedure verloopt in twee en bij gebrek aan

* Marie-Hélène Schutjens is als bijzonder hoogleraar farmaceutisch recht verbonden aan de Faculteit Farmaceutische Wetenschappen (UU) en is werkzaam als manager juridische zaken bij Nefarma.

John Lisman is als beleidsadviseur werkzaam bij het College ter beoordeling van geneesmiddelen.

Hij maakt deel uit van de Nederlandse delegatie in het Farmaceutisch Comité en van werkgroepen en commissies binnen de Europese Unie en de EMEA. Beide

auteurs schreven deze bijdrage op persoonlijke titel.

1 Dit artikel is gericht op de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten die de instelling en de werking van de interne markt betreffen. De vraag is of onderzoek naar en ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen harmonisatie van wetgeving betreft en betrekking heeft op de interne markt.

overeenstemming drie termijnen. Het ontwerp ligt nu voor eerste lezing in het EP en in een Raadswerkgroep. Wellicht zou de verordening aanvaard kunnen worden in de loop van 2005 of in 2006.

2. Geneesmiddelenonderzoek en kinderen

Een van de belangrijkste pijlers van de farmaceutische regelgeving is de registratie. Alle geneesmiddelen worden uitvoerig getest. Het geneesmiddel mag pas in de handel worden gebracht wanneer de registratieautoriteiten op nationaal of internationaal niveau ervan overtuigd zijn dat de balans van werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel positief is. Deze balans kan alleen worden vastgesteld bij een bepaalde indicatie en voor een bepaalde groep patiënten. De toepassingen, indicaties en gebruikersgroepen, die zijn goedgekeurd van een geneesmiddel, worden bij de registratie vastgelegd in de officiële productinformatie.² Bij de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt natuurlijk eerst gekeken naar de belangrijkste potentiële gebruikersgroep. Klinische proeven met geneesmiddelen vinden meestal plaats in een geselecteerde groep volwassenen; op kinderen worden nieuwe stoffen zelden of nooit getest. In het kader van de registratieprocedure is het overigens ook niet verplicht om bij alle mogelijke patiëntgroepen onderzoek te doen. Afhankelijk van de door de aanvrager van registratie ingediende gegevens en het oordeel van de registratieautoriteiten hierover, zullen

de voorwaarden voor registratie worden geformuleerd. Vaak wordt in de officiële productinformatie dan vermeld dat er “geen gegevens bekend zijn voor gebruik bij kinderen”. Het geneesmiddel kan dan gewoon voor volwassenen worden geregistreerd en in de handel zijn. Hetzelfde verschijnsel doet zich overigens voor bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en bijvoorbeeld bij ouderen die een verminderde nier- en leverfunctie hebben.³

Dat geneesmiddelen zelden worden onderzocht bij kinderen heeft diverse oorzaken. Een van de belangrijkste redenen is het ontbreken van een markt. De farmaceutische industrie laat zich in zijn ontwikkeltraject vanzelfsprekend leiden door verwachte omzet en winsten. Omdat de omzet van geneesmiddelen bij kinderen gering is, zal hier niet de grootste belangstelling van bedrijven liggen.

Daarnaast is van belang dat het effect van geneesmiddelen bij kinderen veel moeilijker te voorspellen is dan bij volwassenen. Van de meeste nieuwe geneesmiddelen is relatief weinig bekend over de gevolgen van gebruik op de langere termijn. Juist bij kinderen moet men rekening houden met dergelijke langetermijneffecten, omdat zij nog in de fase van groei en ontwikkeling zijn. Gevaar voor groeivertraging of onderontwikkeling van bepaalde organen of functies kan niet worden uitgesloten.⁴ Meer kennis over toepassing van geneesmiddelen bij kinderen is dus van groot belang, maar het is een probleem om deze kennis te verkrijgen. Ouders zullen bij de overweging om hun kind deel te laten nemen aan een klinisch onderzoek

2 De samenvatting van productkenmerken, vaak afgekort met SmPC ('summary of product characteristics').

3 Zie over groepen patiënten waarvoor geneesmiddelen niet ontwikkeld en/of onderzocht worden het recente onderzoeksrapport 'Priority medicines for Europe and the World', te downloaden op de website van de WHO, <http://mednet3.who.int/prioritymeds/>.

4 Y.A. van Duivenboden, 'Geneesmiddelen en kinderen', uit: *Bundel Centrum Ethiek & Gezondheid* (Gezondheidsraad 2003), blz. 75, met verwijzingen naar diverse onderzoeken waaruit blijkt dat bepaalde geneesmiddelen die bij volwassenen worden toegediend, ernstige bijwerkingen bij kinderen kunnen veroorzaken. Zie ook de dissertatie van G. 't Jong, *Unlicensed and off-label drug use in children* (Erasmus Universiteit Rotterdam 2002).

een moeilijke afweging moeten maken, en begrijpelijkerwijs terughoudend zijn. Bij keuze tussen behandeling met een (voor kinderen) ongeregistreerd geneesmiddel of deelname aan een klinische proef, ligt de eerste keuze voor de hand. Immers, bij een klinische proef is de kans aanwezig dat het eigen kind toevallig in de placebogroep komt. Als dan toch het risico van een experimentele behandeling wordt genomen, dan maar in het kader van een behandeling en niet in een klinische studie, zo kan (en zal) worden geredeneerd.

Daar waar men proefpersonen wil beschermen, geldt dat nog veel sterker voor kinderen. Hoofdreden is dat het kind niet zelf beslist over deelname aan de klinische proef, maar wel levenslang met de gevolgen geconfronteerd kan worden. Daarom is de wetgeving, met name de WMO⁵, ook streng wanneer het gaat om medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Ouders moeten toestemming geven voor deelname van hun kinderen aan onderzoek; kinderen vanaf twaalf jaar hebben hierin ook zelf een stem (zie artikel 6 WMO). De WMO hanteert bij onderzoek met minderjarigen onder de achttien jaar het principe van 'nee, tenzij' (artikel 4 WMO).⁶ Dat wil zeggen dat wetenschappelijk onderzoek met kinderen en adolescenten in beginsel verboden is, tenzij het onderzoek de proefpersoon zelf ten

goede kan komen (therapeutisch) of wanneer het niet anders dan met die groep personen kan worden uitgevoerd (groepsgebonden). Als uitgangspunt geldt dat de risico's van een niet-therapeutisch, doch groepsgebonden onderzoek met minderjarigen verwaarloosbaar moeten zijn, en de bezwaren minimaal. Dezelfde strikte regels gelden overigens ook voor wilsonbekwame volwassenen.

Deze terechte en vanzelfsprekend strikte regels betekenen uiteraard wel dat geneesmiddelenonderzoek met kinderen niet eenvoudig op te zetten en uit te voeren is.⁷ In de praktijk leidt dit ertoe dat geneesmiddelen vaak in individuele gevallen worden 'uitgeprobeerd'. Dit kan dan ook worden beschouwd als onderzoek, maar dan met een omvang van N=1, zonder controlegroep, en zonder waarborgen voor opzet en terugkoppeling.

Natuurlijk dient ook voor een experimentele behandeling toestemming van betrokkenen verkregen te worden op grond van de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst.⁸ Behandelaars staan echter vaak met de rug tegen de muur, wanneer er geen alternatief is voor de experimentele behandeling.⁹ Naast de experimentele behandeling, komt ook off-labelgebruik op grond van wetenschappelijk bewijs dat niet in de registratiedossiers is verwerkt, veel voor.¹⁰

5 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Stb. 1999, 145. Thans ligt een wijzigingswet, ter implementatie van Richtlijn 2001/20/EG in de Eerste Kamer (wetsvoorstel 28 804), dat op grond van de richtlijn al op 1 mei 2004 in werking had moeten treden.

6 Een vergelijkbare regeling geldt in de gehele EU door Richtlijn 2001/20/EG (PB L 121, blz. 34-44), artikel 4.

7 Van Duivenboden (zie noot 4), blz. 78-79; College voor Zorgverzekeringen, Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen (CVZ rapport 125, 2002), o.a. blz. 6. Zie ook het aan het CVZ-rapport ten grondslag liggende RAND Europe rapport, dat als

bijlage bij het CVZ-rapport is opgenomen, met name blz. 23, 26.

8 Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst, Burgerlijk Wetboek, Boek 7; artikelen 450-452.

9 Van Duivenboden (zie noot 4), blz. 879-79.

10 Zie over juridische aspecten van off-labelgebruik van geneesmiddelen en experimentele behandeling: J.A. Lisman, 'Mag een geneesmiddel worden voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie?', Tijdschrift Gezondheidsrecht, 1999, blz. 150-157; Y.A. Hekster, et al, 'Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie', Geneesmiddelenbulletin 2000(34):12.

In een uitgebreid 'Impact Assessment Report' van de Europese Commissie wordt geschat dat 50 tot 90 procent van de geneesmiddelen die worden gebruikt voor kinderen, daarvoor niet zijn geregistreerd.¹¹ Dit komt aardig overeen met de gegevens uit onderzoek van Van den Anker uit 2000, die concludeert dat voor ongeveer 70 procent van de potentieel door kinderen te gebruiken geneesmiddelen geen wetenschappelijk getoetste gegevens beschikbaar zijn.¹²

3. Naar een oplossing: de concept-verordening Geneesmiddelen voor kinderen

Tegenover de terughoudendheid en bezorgdheid over geneesmiddelenonderzoek met kinderen staan de (ethische) bezwaren en de risico's voor slechte behandeling die kleven aan het gebruik op grote schaal van geneesmiddelen bij diezelfde groep, wanneer de positieve en negatieve effecten daarvan niet zijn onderzocht. In 2000 heeft de Raad van Ministers van de EU in een Resolutie de Europese Commissie daarom verzocht voorstellen te doen voor maatregelen om te bewerkstelligen dat zowel nieuwe geneesmiddelen als reeds geregistreerde geneesmiddelen volledig aan de specifieke behoeften van kinderen worden aangepast. Na uitvoerige consultaties in het veld en eveneens uitvoerige rapporten is in september 2004 een Voorstel voor een Verordening betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik door de Europese Commissie ingediend.¹³ De belangrijkste doelstelling van het voorstel

is de gezondheid van de kinderen in Europa te verbeteren door het onderzoek naar en de ontwikkeling en toelating van geneesmiddelen voor kinderen te stimuleren. Daarbij wordt van belang geacht dat onderzoek wordt geïntensiveerd, waarbij wordt gewaarborgd dat dergelijk onderzoek ook op gedegen wijze en conform de strikte eisen van de regelgeving omtrent klinisch onderzoek gebeurt, en dat er meer informatie over gebruik van geneesmiddelen bij kinderen beschikbaar komt. Bij de bespreking van het voorstel zal naar voren komen dat uiteraard gestreefd wordt naar een breed arsenaal voor kinderen geschikte geneesmiddelen, maar dat het beschikbaar zijn van informatie over het al dan niet geschikt zijn van geneesmiddelen voor deze groep, in feite het meest essentiële onderdeel van de voorgestelde regeling is.

De genoemde doelstelling wil men bereiken door (kort gezegd) bij nieuwe geneesmiddelen het onderzoek naar de toepassing bij kinderen in beginsel verplicht te stellen (uitzonderingen en opschortingen zijn mogelijk) en te belonen, en voor reeds geregistreerde geneesmiddelen onderzoek te stimuleren door daar een zekere mate van (gegevens)bescherming tegenover te stellen.

Daarnaast bevat de conceptverordening een aantal flankerende maatregelen die met name zien op de financiering van onderzoek, het geven van gratis wetenschappelijk advies en het opzetten van een Europees netwerk om pediatrisch onderzoek te coördineren.

De in de conceptverordening voorgestelde regeling geldt voor geneesmiddelen voor men-

11 'Extended Impact Assessment (EIA) of a Draft Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use' van de Europese Commissie (DG Enterprise), september 2004, blz. 1.

12 J.N. van den Anker, 'Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen', *Geneesmiddelenbulletin*, november 2000.

13 Voorstel voor een Verordening van het Europees Par-

lement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004,

zie <http://dg3.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm> en de bijlage bij dit artikel op pag. 46.

selijk gebruik, zoals gedefinieerd in Richtlijn 2001/83/EG.¹⁴

4. Samenhang met andere regelgeving

De conceptverordening heeft raakvlakken met andere regelingen, omdat het onderwerp te maken heeft met klinisch onderzoek en registratie, het in sommige gevallen zal gaan om weesgeneesmiddelen waarvoor al een aparte regeling is gemaakt, en omdat een van de stimuleringsmaatregelen te maken heeft met een verlenging van de bescherming op basis van een octrooi- of aanvullend beschermingscertificaat. Alle belangrijke maatregelen uit het concept bouwen voort op en passen in het reeds bestaande kader van regelgeving over deze onderwerpen, waarbij van bestaande instituties en (beoordelings)procedures gebruik wordt gemaakt. Concreet gaat het om de navolgende onderwerpen en regelingen:

- ten aanzien van de geneesmiddelenregulering in het algemeen: Richtlijn 2001/83/EG;
- ten aanzien van de registratieregelingen en -context: Verordening 726/2004/EG¹⁵;
- ten aanzien van klinisch onderzoek: Richtlijn 2001/20/EG;
- ten aanzien van weesgeneesmiddelen: Verordening 141/2000¹⁶;
- ten aanzien van het aanvullend beschermingscertificaat: Verordening 1768/92¹⁷.

Deze regelingen zullen in de hierna volgende bespreking van de conceptverordening dan ook regelmatig terugkomen.

5. Het systeem van de conceptverordening Kindergeneesmiddelen

Het concept voor de ontwerpverordening Kindergeneesmiddelen is gebaseerd op een systeem van 'sticks and carrots', verplichtingen en beloningen. Enerzijds worden nieuwe verplichtingen geïntroduceerd met betrekking tot het overleggen van gegevens over gebruik van het geneesmiddel bij kinderen bij het aanvragen van een handelsvergunning voor een geneesmiddel. Anderzijds wordt de aanvrager beloond met enige vorm van bescherming, die kan leiden tot (markt)exclusiviteit. Er worden verschillende systemen gehanteerd voor de beloning, naar gelang van de fase van de levensloop waarin het geneesmiddel verkeert:

- geneesmiddelen waarvoor nog geen handelsvergunning in de EU is verleend;
- geneesmiddelen die nog beschermd worden door een octrooi of aanvullend beschermingscertificaat;
- geneesmiddelen die niet langer beschermd worden door octrooi of aanvullend beschermingscertificaat.

Een speciale benadering wordt gegeven voor:

- weesgeneesmiddelen die als zodanig zijn aangewezen.

Gemeenschappelijk element van alle maatregelen is de belangrijke rol die gespeeld wordt door een nieuw in te stellen wetenschappelijk comité van het Europees Geneesmiddelenbureau EMEA: het Comité Kindergeneeskunde¹⁸. Daarnaast is er een belangrijke plaats ingeruimd voor een nieuw element van de aanvraag: het Pediatrisch Onderzoeksplan

14 EU Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, zoals in maart 2004 ingrijpend herzien bij Richtlijn 2004/27/EG, Pb EG L 137.

15 EU Verordening Nr. 726/2004 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, Pb EG L 136.

16 EU Verordening Nr. 141/2000 inzake Weesgeneesmiddelen, Pb EG L 18.

17 EU Verordening Nr. 1768/92 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen, Pb EG L 182.

18 Paediatric Committee.

(verder: PIP, paediatric investigation plan). In het navolgende deel van dit artikel worden eerst de stimuleringsmaatregelen besproken, waarna de te volgen procedures voor de verschillende productgroepen worden weergegeven.

6. Stimuleringsmaatregelen

Dat geneesmiddelen zelden voor kinderen zijn geregistreerd heeft te maken met meerdere redenen, zoals de ethische aspecten in verband met het doen van klinisch onderzoek met kinderen, maar vooral ook door het gebrek aan stimulans voor onderzoekers en bedrijven om voor een beperkte markt grote investeringen te doen.¹⁹ In feite was dat laatste probleem ook de achtergrond van de reeds genoemde EU-verordening inzake weesgeneesmiddelen. Door de introductie van tien jaar marktexclusiviteit, de mogelijkheid om zonder verdere omhaal de gecentraliseerde registratie in de Europese Unie te gebruiken, advies bij opstellen van onderzoeksprotocollen en registratieaanvragen, en de reductie van registratiekosten voor het nieuwe middel hoopte men de farmaceutische industrie te stimuleren om meer weesgeneesmiddelen op de markt te brengen. Dat is ook gelukt: in november 2004 waren er zeventien weesgeneesmiddelen geregistreerd.²⁰

In de Verenigde Staten zijn eind jaren '90 stimuleringsmaatregelen ingevoerd op het terrein van kindergeneesmiddelen²¹, en deze blijken buitengewoon succesvol te zijn geweest.²² Bij de opstelling van de conceptverordening zijn

daarom zowel de Europese en Amerikaanse weesgeneesmiddelenregeling als de Amerikaanse maatregelen ten aanzien van kindergeneesmiddelen inspiratiebronnen geweest. In feite is de gehele conceptverordening gebaseerd op de wetgeving die in de VS is ingevoerd.

De stimuleringsregelingen zien enerzijds op het verlenen van enigerlei vorm van exclusiviteit, anderzijds gaat het om maatregelen als gratis advies, minder zware eisen in het kader van de registratie, en financiering.

7. Verschillende vormen van bescherming

Het is niet eenvoudig geweest om de stimulering door middel van verlening van een bepaalde exclusiviteit vorm te geven. De conceptverordening kent uiteindelijk drie verschillende soorten: verlenging van de duur van een SPC, verlenging van marktexclusiviteit en gegevensbescherming.

Om het pakket stimuleringsmaatregelen goed te begrijpen, is het van belang onderscheid te maken tussen de hiervoor genoemde drie groepen, die elk in aanmerking komen voor een andere vorm van bescherming:

1. Geneesmiddelen die nog in ontwikkeling zijn (nog niet geregistreerd en op de markt) en geregistreerde geneesmiddelen die nog beschermd worden door een octrooi of aanvullend beschermingscertificaat (hierna: SPC, naar de meer ingeburgerde term 'supplementary protection certificate'): verlen-

19 EIA (2004), zie noot 11, blz. 3; zie tevens de verwijzingen hiervoor naar het CVZ-rapport (2002) en de Rand-studie, zie noot 7.

20 Via de site van de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen (www.weesgeneesmiddelen.nl) zijn de meest recente gegevens te verkrijgen. Meer informatie hieromtrent, inclusief een overzicht van alle als weesgeneesmiddelen aangewezen middelen, is te vinden op <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm>. Zie voor het Amerikaanse succes ook M.E. Haffner

e.a., 'Two decades of orphan product development', *Nature Review*, oktober 2002, blz. 821-825, met verwijzingen naar relevante Amerikaanse websites.

21 Deze informele maatregelen zijn uiteindelijk tot wetgeving verheven: The Best Pharmaceuticals for Children Act, P.L. 107-109 BPCA, vastgesteld op 4 januari 2002 en The Paediatric Research Equity Act, P.L. 108-155, vastgesteld op 3 december 2003.

22 EIA (2004), zie noot 11, blz. 4-5.

- ging duur SPC met 6 maanden;
2. Weesgeneesmiddelen met een indicatie voor kinderen: verlenging van de op grond van de Verordening weesgeneesmiddelen verkregen marktexclusiviteit met 2 jaar;
 3. 'Off-patentgeneesmiddelen' (geneesmiddelen gebaseerd op werkzame stoffen die geen octrooi- of SPC-bescherming meer genieten) met een nieuwe kinderindicatie: dossierbescherming van 10 jaar.

Een SPC brengt voor de houder van een octrooi een verlenging van de bescherming mee. Strikt genomen kan men echter niet spreken van octrooiduurverlenging. Het octrooi vervalt als zodanig na verloop van 20 jaar, maar het SPC neemt de bescherming over. Het exclusieve recht blijft bestaan, maar is niet altijd even breed als het (oorspronkelijke) octrooirecht. Zo komt alleen het 'voortbrengsel' zoals in het octrooirecht gedefinieerd voor bescherming in aanmerking. Dat betekent concreet dat een nieuwe werkzame stof wel voor een SPC in aanmerking kan komen (ongeacht of het gaat om een stof- of werkwijze-octrooi), maar een octrooi voor een geneesmiddel dat wordt beschermd door een octrooi op een nieuwe toepassing van een reeds bekende stof niet.²³ Marktexclusiviteit is een andere nieuwe vorm van bescherming, voor het eerst geïntroduceerd in de reeds genoemde EU-verordening over weesgeneesmiddelen. Deze marktexclusiviteit houdt in dat registratieautoriteiten gedurende 10 jaar een aanvraag voor een gelijkwaardig geneesmiddel niet in behandeling nemen. Net als de SPC en de marktexclusiviteit is ook de dossierbescherming een recht 'sui generis'. Dossierbescherming is geïntroduceerd in EG-Richtlijn 87/21/EEG, die in Nederland is

geïmplementeerd in het Besluit Registratie Geneesmiddelen. Dossierbescherming verleent de houder van het farmacologisch, toxicologisch en klinisch dossier gedurende 10 jaar het exclusieve recht om dat dossier te gebruiken. Pas na afloop van die 10 jaar mogen anderen naar dat dossier verwijzen.

Octrooi-, SPC-, dossierbescherming en marktexclusiviteit kunnen elkaar overlappen, namelijk wanneer de effectieve duur van bescherming op basis van een octrooi, eventueel nog aangevuld met een SPC, langer is dan 10 jaar. De voordelen van dossierbescherming liggen dan ook meer op het terrein waar effectieve octrooibescherming niet mogelijk is en het geen weesgeneesmiddel betreft.

7.1 Door octrooi/SPC beschermde geneesmiddelen (niet zijnde weesgeneesmiddelen)

Voordat een aanvraag voor registratie van een nieuw geneesmiddel of een aanvraag voor het toevoegen van een nieuwe indicatie aan een nieuw geneesmiddel kan worden ingediend, dient een PIP ingediend te worden bij het Comité Kindergeneeskunde. Het PIP kan pas worden ingediend nadat het geneesmiddel tot een zeker stadium is getest bij volwassenen.²⁴ Dit plan kan vergezeld gaan van een verzoek om het klinisch onderzoek bij kinderen in een later stadium van ontwikkeling van het geneesmiddel uit te voeren (artikel 21), zodat het nieuwe geneesmiddel zo snel mogelijk ter beschikking van volwassen patiënten komt. Ook kan er sprake zijn van een situatie waarbij geen gegevens over het gebruik van kinderen ingediend hoeven te worden. Als een nieuw product wordt ontwikkeld tegen de ziekte van Alzheimer, ligt onderzoek bij kinderen niet voor de hand. Ook kan er al een uitstekende

23 Zie hierover uitgebreid M.D.B. Schutjens, 'Octrooi-recht en geneesmiddelen' (Maklu - 1993), blz. 402 e.v.

24 Met name dienen de farmacokinetische studies uitgevoerd te zijn. Dit betekent dat het metabolisme en de concentraties van de werkzame stof in het bloed bij

volwassenen onderzocht moeten zijn. Pas daarna is het mogelijk om voorspellingen voor het gedrag van de stof in kinderen te maken en een inschatting van de te gebruiken dosis.

behandeling voor een bepaalde ziekte bestaan waardoor onderzoek met een vergelijkbaar geneesmiddel niet nuttig is. Het Comité kan voor klassen producten of individuele gevallen ontheffing verlenen van de plicht om een PIP in te dienen (artikel 12). Deze beslissingen zijn zeer belangrijk voor de aanvrager of houder van een handelsvergunning: enerzijds gaat het om het verplicht opzetten van klinisch onderzoek bij kinderen, anderzijds gaat het ook om het verkrijgen van een incentive.

Indien een PIP wordt goedgekeurd, dient het nauwkeuring uitgevoerd te worden en moeten de resultaten van de klinische proeven ingediend worden bij de aanvraag.

Als het gaat om een nieuw geneesmiddel dat door een octrooi (en na afloop van dat octrooi door een SPC) wordt beschermd, wordt de duur van de SPC-bescherming met 6 maanden verlengd wanneer het onderzoeksplan op correcte wijze is uitgevoerd en relevante informatie in de productinformatie is opgenomen. Het is dus niet noodzakelijk dat de uitkomsten van dat onderzoek positief zijn; de verlenging van de SPC-duur geldt ook wanneer blijkt dat het middel juist niet bij kinderen kan worden toegepast. Met andere woorden: de inspanning wordt beloond, niet zozeer het resultaat in de zin van een aanvulling op het arsenaal voor kinderen geschikte geneesmiddelen.

De relevante gegevens over het gebruik bij kinderen zullen in de productinformatie moeten worden opgenomen.

In de registratievergunning wordt een verklaring opgenomen dat de registratiehouder aan alle vereisten van artikel 36 van de verordening heeft voldaan. Deze vergunning kan door de registratiehouders worden overgelegd aan de (nationale) octrooiautoriteiten, die daarop de SPC kunnen verlengen. Verordening 1768/92 (waarin het SPC is geregeld) zal uiteraard ook moeten worden aangepast. Uit artikel 52 van

de conceptverordening kan men afleiden op welke wijze dat gaat gebeuren. Opvallend is onder meer dat de verlenging uiterlijk twee jaar voordat het SPC vervalt, moet worden aangevraagd. Het is dan wel de vraag welke stimulans wordt geboden voor fabrikanten met geneesmiddelen die korter voor het einde van hun SPC-periode zitten. Anderzijds zal er dan meestal een nieuwer geneesmiddel in dezelfde groep beschikbaar zijn, waarmee al onderzoek bij kinderen is gedaan, waardoor onderzoek in die farmacotherapeutische klasse niet altijd meer nodig zal zijn. Op deze plaats wordt verwezen naar artikel 29 conceptverordening, waarvan de bewoordingen van lid 1 zouden kunnen suggereren dat een aanvraag voor registratie van een nieuw geneesmiddel altijd een pediatrische indicatie zou moeten bevatten. Op zichzelf is dat niet juist, zoals ook volgt uit de tweede alinea van dit lid: het gaat er niet om of een pediatrische indicatie wordt ingediend of goedgekeurd, het gaat om de beschikbaarheid van de resultaten van de onderzoeken daarnaar.

Wanneer een aanvraag wordt ingediend voor bijvoorbeeld een nieuwe indicatie, farmaceutische vorm of toedieningsweg van een geneesmiddel dat al is geregistreerd en dat nog door een octrooi of SPC wordt beschermd, moeten studies met betrekking tot de toepassing bij kinderen worden overgelegd (artikel 9 conceptverordening). Zij komen dan onder dezelfde voorwaarden en op dezelfde wijze als nog niet geregistreerde geneesmiddelen voor verlenging van de SPC in aanmerking. Voor deze middelen geldt dat deze beloning ook wordt gegeven wanneer geen kinderindicatie wordt toegelaten.

In de conceptverordening wordt de beloning van 6 maanden extra bescherming aan een SPC gekoppeld. Zoals eerder is opgemerkt is het echter niet altijd mogelijk om na afloop van een octrooi een SPC te verkrijgen.²⁵ Er moet

25 Schutjens (1993), zie noot 23, blz. 410 e.v.

aan verschillende inhoudelijke en procedurele eisen worden voldaan. Een SPC kan worden geweigerd, maar ook na verlening nietig worden verklaard.²⁶ Ook kan de reikwijdte beperkter zijn, alhoewel inmiddels het Hof van Justitie wel heeft uitgemaakt dat, wanneer het basisoctrooi een actieve substantie en de onderscheiden afgeleiden ervan, zoals zouten en esters, beschermt, het certificaat dezelfde bescherming verleent.²⁷ Het is de vraag in hoeverre het redelijk is om extra bescherming op grond van de conceptverordening te ontzeggen aan de houder van een octrooi, die om bepaalde marginale redenen geen SPC heeft gekregen (of gehouden).

In het voorstel wordt uitgegaan van een verlenging van de duur van een SPC met 6 maanden. Daarmee wordt aangesloten bij de Amerikaanse regeling ten aanzien van de 'paediatric exclusivity provision'. In het reeds genoemde 'Extended Impact Assessment' wordt uitvoerig gemotiveerd waarom is gekozen voor deze periode van 6 maanden.²⁸

Waarde uitbreiding SPC-periode

De uitbreiding van de SPC-periode voor een beschermd geneesmiddel levert extra bescherming op voor de gehele markt, dus zowel voor de omzet bij kinderen als voor de markt voor volwassenen. Men verwacht dat een uitbreiding van 6 maanden voldoende interessant is om onderzoek te stimuleren en gemiddeld meer zal opleveren dan het doen van het onderzoek met kinderen zal kosten. Hierbij dient men zich uiteraard wel te realiseren dat er zeer veel verschillende scenario's zullen zijn, met uitschieters naar beide kanten. Voor sommige succesvolle geneesmiddelen zal een verlenging van de SPC van 6 maanden uitermate interessant zijn, maar voor andere geneesmiddelen zullen die 6 maanden exclusiviteit weinig extra inkomsten genereren.

Reikwijdte verplicht onderzoek?

Uit de regeling wordt overigens niet duidelijk of de verlenging van de SPC-bescherming ook geldt wanneer de studies zich alleen richten op de beperkte uitbreiding van de registratie (bijvoorbeeld op de nieuwe indicatie). Artikel 9 van de conceptverordening stelt dat voor vergunningaanvragen voor nieuwe indicaties, nieuwe farmaceutische vormen en nieuwe wijze van toepassing artikel 8 geldt, maar in dat artikel is niets te vinden over de omvang van de verplichte studies en de gewenste informatie. Stel dat een geneesmiddel reeds in de handel is voor twee indicaties, en de producent wil daar een nieuwe indicatie aan toevoegen, moet de informatie met betrekking tot het gebruik van dat middel voor kinderen zien op alle indicaties, dus ook op de reeds eerder geregistreerde indicaties? Als het antwoord bevestigend is, kan men zich afvragen of de registratiehouder een strategische en financiële afweging zal maken, omdat de inspanningen met betrekking tot de studies met kinderen veel verder zullen moeten gaan dan enkel in het kader van die (al dan niet marginale) wijziging van de registratie. Bij een ontkennend antwoord zou een registratiehouder met relevante studies over het gebruik van dat middel bij kinderen voor bijvoorbeeld die ene (nieuwe) indicatie bereiken dat ondanks die geringe toevoeging van kennis wel (de werkzame stof in) het geneesmiddel als zodanig (met alle betreffende indicaties) door een verlengd SPC wordt beschermd. Waarschijnlijk zal het pediatrisch onderzoeksplan hiervoor de kaders (en verplichtingen) scheppen.

7.2 Weesgeneesmiddelen

Geneesmiddelen die als weesgeneesmiddel in de zin van Verordening 141/2000 worden beschouwd, kunnen in aanmerking komen voor een ander soort 'bescherming'. Los van eventuele octrooi- of SPC-bescherming kunnen zij

26 Zie bijv. HvJ EG 11 december 2003, C-127/00, Hässle versus Ratiopharm.

27 HvJ EG 16 september 1999, C-392/97, FarmItalia.

28 EIA, zie noot 11, blz. 10-11.

profiteren van marktexclusiviteit gedurende 10 jaar. Dat betekent dat door de Gemeenschap en de lidstaten gedurende een periode van tien jaar geen andere aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in behandeling wordt genomen, noch een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend, noch gevolg wordt gegeven aan een verzoek tot uitbreiding van een bestaande vergunning voor het in de handel brengen van een vergelijkbaar geneesmiddel voor dezelfde therapeutische indicatie (vgl. artikel 8 Verordening 141/2000).

Artikel 37 van de conceptverordening bepaalt dat, wanneer voor een weesgeneesmiddel onderzoek naar gebruik bij kinderen wordt gedaan en gegevens daarover worden verstrekt, de periode van marktexclusiviteit wordt verlengd tot 12 jaar. Net als bij de verlenging van de SPC komt men ook voor verlenging van de marktexclusiviteit in aanmerking wanneer de onderzoeken niet leiden tot een goedgekeurde pediatrie indicatie. In artikel 36 lid 5 conceptverordening is overigens uitdrukkelijk bepaald dat een weesgeneesmiddel dat wordt beschermd door een SPC (of daarvoor in aanmerking komt), niet kan profiteren van de verlenging van deze SPC. Dit zou kunnen leiden tot een dubbele beloning, en dat werd ongewenst geacht.²⁹

7.3 Off-patentgeneesmiddelen

Voor de geneesmiddelen die niet meer worden bescherming door een octrooi of SPC bestaat het probleem dat er weinig meer te verlengen valt. Juist bij deze groep geneesmiddelen is het cruciaal dat er een zekere mate van exclusiviteit wordt gegenereerd, want deze geneesmiddelen worden verhandeld in een 'multi-sourcemarkt'. Het gaat of om originele producten met generieke concurrentie of om de generieke geneesmiddelen zelf. Wanneer een nieuwe kinderindicatie geen bescherming zou

krijgen, zouden ook alle (overige) generieke varianten deze mogen voeren. Onderzoek in Amerika had echter aan het licht gebracht dat juist deze categorie relatief oudere middelen, die uit octrooi waren, vaak off label aan kinderen werden voorgeschreven.³⁰

Er is in de discussies rond de Verordening onder meer geopperd om, net als voor weesgeneesmiddelen, een periode van marktexclusiviteit te introduceren. Hier zou men echter tegen het probleem aanlopen dat een 'off-patent-geneesmiddel' meestal al concurrentie heeft van generieke equivalente geneesmiddelen. Marktexclusiviteit voor (de kinderindicatie van) een geneesmiddel zou dan in feite moeten betekenen dat de bestaande registraties van equivalente geneesmiddelen moeten worden ingetrokken. Dat zou een novum zijn; intrekking van een registratie kan in feite alleen wanneer volksgezondheidsbelangen in het geding zijn. Marktexclusiviteit zou eventueel wel een mogelijkheid kunnen zijn bij een nieuwe afwijkende nog niet eerder geregistreerde vorm of formulering van het voor kindergebruik geregistreerde middel.³¹

Men heeft uiteindelijk gekozen voor dossierbescherming in plaats van marktexclusiviteit, die wordt gekoppeld aan een nieuw type vergunning (registratie): de handelsvergunning voor pediatrie gebruik (PUMA, naar de Engelse term 'Paediatric Use Marketing Authorization'). De aanvraag voor de PUMA moet de benodigde gegevens bevatten op basis waarvan veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit worden aangetoond, en deze gegevens moeten zijn verkregen overeenkomstig het tevoren goedgekeurde pediatrie onderzoeksplan. Veelal zullen bij de ontwikkeling van een dergelijk pediatrie geneesmiddel ook wijzigingen in dosering of farmaceutische vorm nodig zijn, omdat de werkzame hoeveelheid bij kinderen anders is. Ook kunnen sommige toedienings-

29 EIA (2004), zie noot 11, blz. 8.

30 EIA (2004), zie noot 11, blz. 8.

31 EIA (2004), zie noot 11, blz. 12.

wijzen bij bijvoorbeeld heel jonge kinderen niet worden toegepast.³²

Het pediatrische geneesmiddel krijgt door bescherming van de voor deze handelsvergunning benodigde documentatie (met name het klinisch onderzoek) een dossierbescherming van 10 jaar (artikel 38 conceptverordening). Dat wil zeggen dat derden gedurende die tijd niet kunnen verwijzen naar deze gegevens en dat er dus slechts één versie van dat voor kinderen geregistreerd geneesmiddel in de handel kan zijn.

Waarde dossierbescherming

Anders dan het geval is bij de additionele octrooi- of SPC-bescherming in de eerste twee besproken groepen geneesmiddelen, geldt de dossierbescherming alleen wanneer het onderzoek naar de toepassing bij kinderen inderdaad tot een registratie voor die toepassing leidt. Dat is ook logisch, omdat alleen dan die gegevens waarde hebben. Dat betekent overigens wel dat degene die met een niet langer door een octrooi of SPC beschermd geneesmiddel onderzoek naar toepassingen bij kinderen doet, een groter risico loopt om uiteindelijk geen enkele beloning te krijgen. Men zou kunnen betogen dat, als men waarde hecht aan het krijgen van gegevens over gebruik van geneesmiddelen bij kinderen, en die waarde tot uitdrukking laat komen in een aanvulling op het SPC bij de eerste twee groepen zelfs wanneer dat onderzoek niet leidt tot een concrete kinderindicatie, een zekere beloning of compensatie ook bij deze groep geneesmiddelen op zijn plaats is.

In de praktijk zal de prikkel tot het ontwikkelen van kinderversies van octrooi gelopen geneesmiddelen zwakker zijn dan voor de beschermde producten en de weesgeneesmiddelen. Als een geneesmiddel immers nog

door een octrooi of SPC wordt beschermd, kan een generiek geneesmiddel niet (legaal) in de handel zijn. Marktexclusiviteit voor een niet langer beschermd geneesmiddel dat een kinderregistratie krijgt, zou in de praktijk moeten leiden tot intrekking van vergunningen voor generieke equivalenten. Anders dan marktexclusiviteit of een octrooi of SPC, maakt de dossierbescherming op basis van een PUMA het in de handel zijn van generieke varianten van het geneesmiddel niet onmogelijk. Formeel kunnen deze middelen echter niet voor deze 'kinderindicatie' geregistreerd zijn, tenzij zij zelf een PUMA aanvragen en verkrijgen op basis van eigen studies en gegevens. In de toelichting bij het voorstel wordt opgemerkt dat in een PUMA-aanvraag mag worden verwezen naar gegevens in het dossier van een geneesmiddel dat reeds is toegelaten.³³ Daarmee kunnen echter alleen gegevens zijn bedoeld die niet (meer) onder dossierbescherming vallen. Dat lijkt ook te volgen uit overweging 19 van de conceptverordening, alhoewel de laatste zin de lezer op het verkeerde been kan zetten. Het is, zo volgt uit die overweging, kennelijk de bedoeling om ook fabrikanten van generieke geneesmiddelen door die verwijzingsmogelijkheid een extra stimulans te geven om geneesmiddelen voor kinderen te ontwikkelen "waarop geen octrooi rust". Het was duidelijker geweest wanneer expliciet was vermeld dat bij de mogelijkheid tot verwijzing rekening moet worden gehouden met de bescherming van dat verwijzingsdossier.

Zoals gezegd gaat de dossierbescherming minder ver dan de andere besproken vormen van exclusiviteit. Reeds op de markt zijnde generieke varianten mogen in de handel blijven, alleen de kinderindicatie mogen zij niet voeren. Dossierbescherming garandeert geen exclusivi-

32 Denk aan het toedienen van een bitter drankje aan een zuigeling of aan het inhaleren van een verneveld geneesmiddel door een peuter.

33 Toelichting bij de conceptverordening, blz. 6; zie ook overweging 18 van de Preamble bij de conceptverordening.

teit omdat het in theorie derden blijft vrijstaan een 'eigen' dossier in te dienen.³⁴ Het zal in de praktijk echter niet vaak voorkomen dat derden een volledig dossier kunnen samenstellen. Op basis van de regels die gelden voor het doen van geneesmiddelenonderzoek is het immers de vraag of onderzoek dat niet dient om nieuwe gegevens te krijgen, maar dat alleen is opgezet om een dossier compleet te krijgen, door een METC zal worden goedgekeurd.³⁵ Het herhalen van een klinisch onderzoek zonder de intentie op het verkrijgen van nieuwe wetenschappelijk inzichten is immers niet ethisch. En, zoals al eerder opgemerkt, zullen voor kinderen de ethische bezwaren nog zwaarder wegen dan voor volwassen proefpersonen. Als een derde een dossier echter compleet zou hebben, zullen registratieautoriteiten een aanvraag voor een vergunning in behandeling nemen, maar een eventuele verwijzing naar 'gesloten dossiers' niet mogen honoreren.

In de tweede plaats zij gewezen op het feit dat 'off-labelgebruik' moeilijk zal zijn tegen te gaan. Weliswaar zal een PUMA-geneesmiddel op grond van artikel 33 conceptverordening in de handel worden gebracht met een aparte aanduiding op het etiket (blauwe letter P met daaromheen een omtrek van een ster), maar in

de praktijk is (bijna) niet te controleren of bij een recept voor een P-geneesmiddel niet toch een (immers equivalent) generiek geneesmiddel wordt afgeleverd. Met name indien de farmaceutische vorm van het geneesmiddel voor volwassenen gelijk is aan de kindervariant, zou substitutie aantrekkelijk kunnen zijn. Het ligt zelfs voor de hand dat dit zal gebeuren, onder meer door de druk van overheden om meer generiek voor te schrijven en af te leveren, verplichtingen in het kader van medewerkerscontracten tussen apothekhoudenden en zorgverzekeraars, en mogelijke financiële motieven van apothekhoudenden zelf. Terecht is dan ook de opmerking in het Extended Impact Assessment: "Therefore, data protection does not guarantee market exclusivity."³⁶

Voordelen PUMA

Het geneesmiddel waarvoor een PUMA is verleend, mag overigens onder dezelfde merknaam in de handel worden gebracht (artikel 31 lid 5 conceptverordening). Ook hierin ziet de Commissie een beloning en dus een stimulans. Door die merknaam ook voor het PUMA-geneesmiddel te kunnen voeren, kan men profiteren van de bekendheid van het merk.³⁷

Het PUMA-geneesmiddel kan bovendien pro-

34 Hierop wordt uitdrukkelijk verwezen in het EIA (2004), zie noot 11, blz. 12.

35 Zie artikel 3 WMO: "Een commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven, indien: a. redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst zal leiden; b. redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek dan wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen of door het verrichten van onderzoek van minder ingrijpende aard kan geschieden; c. redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon; (...)" zie ook verklaring van

Helsinki, Paragraph 18: "Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy volunteers.", en de GCP-richtlijnen op dit punt: 2.2: "Vóór de aanvang van een klinisch onderzoek moeten de te verwachten risico's en ongemakken worden afgewogen tegen het te verwachten voordeel voor de individuele proefpersoon en de samenleving. Een klinisch onderzoek mag alleen worden opgezet en voortgezet als de te verwachten voordelen de risico's rechtvaardigen."

36 EIA (2004), zie noot 11, blz. 12.

37 Toelichting bij de conceptverordening, blz. 16.

fiteren van minder zware eisen in het kader van de registratie voor de pediatrische indicatie. Men mag voor gegevens ook verwijzen naar andere dossiers. Dat maakt het niet alleen mogelijk dat een 'generiek dossier' waarvoor een ander dossier als basis heeft gediend³⁸ eigen nieuwe additionele gegevens met betrekking tot kindertoepassing gaat bevatten, maar ook dat daardoor het dossier zelf dossierbescherming gaat genieten.

Toch lijkt de verwachting gerechtvaardigd dat het moeilijk zal zijn om de PUMA's van de grond te krijgen. Na afloop van de octrooiperiode zal de markt voor kindergeneesmiddelen nog kleiner zijn dan gedurende de looptijd van het octrooi. En de beloning richt zich, anders dan bij een uitbreiding van octrooi, SPC of marktexclusiviteit, alleen op de echt voor kinderen ontwikkelde variant. Bovendien is de beloning beperkt tot die situaties waarbij het inderdaad lukt om een kindergeneesmiddel op de markt te brengen: er is geen compensatie voor het geval dat het onderzoek niet succesvol is en dus niet tot een voor kinderen geschikt geneesmiddel leidt.

8. Bestaande nog niet openbaar gemaakte gegevens

Natuurlijk is er al veel onderzoek gedaan naar het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen. Een voorbeeld is dat een geneesmiddel zowel in de VS als in de EU geregistreerd is, en dat er op grond van de regels in de VS al onderzoeken gedaan zijn. Deze data worden niet openbaar gemaakt en in de EU 'bewaard' tot de onderhavige verordening in werking treedt. Bij deze gang van zaken zijn natuurlijk wel wat ethische kanttekeningen te zetten, en

ook juridisch valt er wat op aan te merken.³⁹ Artikel 44 van de conceptverordening verplicht de registratiehouder om binnen een jaar na inwerkingtreding van de verordening voor alle geneesmiddelen die al in de handel zijn alle gegevens betreffende onderzoek bij kinderen in te dienen bij de bevoegde autoriteiten. Deze gegevens zullen dan worden beoordeeld door het Comité Kindergeneeskunde en vervolgens zal worden besloten of zij eventueel in patiënteninformatie worden opgenomen. Het gaat dan dus niet om gegevens die op basis van een goedgekeurd pediatrisch onderzoeksplan zijn gegenereerd, maar die in feite al 'op de plank' lagen. Indien de gegevens al in een derde land – lees de VS – zijn ingediend, komen ze niet in aanmerking voor de beloningen die op grond van de verordening in het leven worden geroepen.

Ook gegevens die niet door de industrie zijn gegenereerd, maar bijvoorbeeld uit de academische wereld voortkomen, dienen verzameld te worden. Dit wordt in artikel 41 opgedragen aan de lidstaten. Het Comité Kindergeneeskunde zal daarvoor richtsnoeren leveren en de resultaten van de inventarisatie beoordelen en implementeren.

9. Overige stimulerende maatregelen

Voor off-patentgeneesmiddelen komt er de specifieke kindergereleerde PUMA-vergunning. Tevens zal er voor deze groep geneesmiddelen een apart studieprogramma worden opgezet, waaruit onderzoek naar toepassing van off-patentgeneesmiddelen voor kinderen – mede – kan worden gefinancierd. Dit programma (MICE genoemd, als afkorting van 'Medicines Investigation for the Children of Europe') wordt echter niet in de conceptverordening genoemd,

38 Toelichting bij de conceptverordening, blz. 16.

39 De houder van een handelsvergunning dient immers alle informatie over het gebruik, de werkzaamheid en de veiligheid van zijn product aan de bevoegde

autoriteiten te melden. Zie onder meer Richtlijn 2001/83/EG, artikel 8, laatste zin: Deze gegevens dienen geregeld te worden bijgewerkt.

maar zal nog nader worden geregeld. Naast het reeds genoemde MICE-programma, op basis waarvan financiële middelen zullen vrijkomen voor onderzoek naar pediatrische toepassingen, is nog in een aantal andere onderzoeksstimulerende instrumenten voorzien. Zo zal het Europees Geneesmiddelenbureau EMEA gratis wetenschappelijk advies moeten geven om sponsors te stimuleren kindergeneesmiddelen te ontwikkelen, zie artikel 27 conceptverordening. In artikel 39 is bepaald dat lidstaten binnen een jaar na inwerking-treding van de Verordening informatie zullen verstrekken omtrent eventuele stimulerende maatregelen op nationaal niveau. De Commissie zal deze verzamelen en publiceren, en uiteraard regelmatig bijwerken.

10. Rol en plaats van het Comité Kindergeneeskunde

Het Comité Kindergeneeskunde is gevestigd bij de EMEA, samen met de wetenschappelijke comités voor diergeneesmiddelen (CVMP) en geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) en speciale comités voor weesgeneesmiddelen en kruidengeneesmiddelen. Het comité is samengesteld (artikel 4) uit vijf leden van de CHMP (die dus een dubbelmandaat hebben), één lid per lidstaat behalve voor die lidstaten waarvan een CHMP-lid in het comité zit, en vijf door de Europese Commissie te benoemen leden uit kringen van patiënten en kinderartsen.

Zoals uit bovenstaande beschrijving blijkt, heeft het Comité Kindergeneesmiddelen een zeer belangrijke rol in het hanteren van de 'carrots' en de 'sticks'. Beslissingen die het Comité neemt hebben betrekking op de mogelijkheid van een nieuw geneesmiddel om op de markt te komen, op mogelijke extra bescherming,

op het (klinisch) onderzoek dat door een aanvrager wordt uitgevoerd et cetera. Ze zijn daarmee zeer belangrijk voor de farmaceutische industrie en de beslissingen hebben potentieel grote financiële gevolgen. In de ontwerpverordening is afgestapt van de normale figuur die in de Europese geneesmiddelenwetgeving wordt gehanteerd, waarbij wetenschappelijke comités advies geven aan de Europese Commissie die dit vervolgens omzet in een bindend besluit.⁴⁰ De beslissingen die op grond van de conceptverordening genomen worden, volgen de procedure van artikel 26: het Comité Kindergeneeskunde komt tot een advies. De aanvrager kan tot 30 dagen een herziening van het advies verzoeken. Daarna neemt de EMEA het besluit en deelt dit aan de aanvrager mee. Slechts in geval van klassenonthefingen wordt de beslissing gepubliceerd. Op grond van artikel 54 van de conceptverordening kunnen besluiten van de EMEA in het kader van het Comité Kindergeneeskunde voorgelegd worden aan het Hof van Justitie van de EU.

Deze procedure heeft een aantal merkwaardige aspecten. In de eerste plaats is het twijfelachtig of de Europese verdragen wel voorzien in het instellen van een nieuw lichaam dat rechts-geldige besluiten neemt. Bij de besprekingen over de herziening van de farmaceutische wetgeving Review 2001 is de mogelijkheid om de besluitvorming over handelsvergunningen over te laten aan de EMEA besproken en weer-gelegd wegens strijd met het Europese recht. Nu is men kennelijk van mening veranderd. Een tweede merkwaardig aspect betreft de mogelijkheid van beroep tegen de beslissingen van de EMEA die grote economische gevolgen kunnen hebben. Dit beroep wordt opengesteld bij het Hof, maar de beslissing wordt alleen aan de aanvrager meegedeeld. Dit betekent dat het voor andere belanghebbenden lastig is om kennis

40 Zie bijvoorbeeld de verlening van een handelsvergunning: de procedure wordt weergegeven in Verorde-

ning (EEG) nr. 2309/93 (vanaf 18 november 2005 vervangen door: Ver. (EG) nr. 726/2004), artikel 10.

te hebben van een besluit waartegen eventueel beroep mogelijk is.

11. Verhouding CHMP – Comité Kindergeneeskunde – Medisch-ethische commissies

De belangrijkste taak van het Comité Kindergeneeskunde is ongetwijfeld de beoordeling van PIP's, pediatrie onderzoeksplannen. Het gaat dus om de opzet van klinisch onderzoek dat ook door anderen beoordeeld zal moeten worden, in de eerste plaats de daadwerkelijk voorgestelde klinische proeven. Deze moeten, voordat het onderzoek kan beginnen, worden bekeken door medisch-ethische commissies en worden getoetst aan de eisen die door en krachtens Richtlijn klinische proeven (Richtlijn 2001/20/EG) worden gesteld. In Nederland wordt deze toetsing verricht door de erkende commissies, ingesteld via de WMO. Tussen het Comité Kindergeneeskunde en de medisch-ethische commissies zijn geen competentiekwesties te verwachten. Het Comité Kindergeneeskunde zal bij de beoordeling van PIP's rekening houden met de eisen die aan klinisch onderzoek met kinderen worden gesteld. De toetsing aan de eisen van onder andere de WMO en de regels van Goede Klinische Praktijken kan daarna door de medisch-ethische commissies worden uitgevoerd.

Gecomplieerder ligt de verhouding tussen de CHMP en het Comité Kindergeneeskunde. Het onderzoeksplan dat door het Comité Kindergeneeskunde is vastgesteld bevat de proeven op grond waarvan de CHMP het uiteindelijke dossier dient te beoordelen. Als een onderzoeksplan juist wordt uitgevoerd en toch niet de voor de CHMP noodzakelijk gegevens voor de beoordeling van werkzaamheid en veiligheid

van geneesmiddelen oplevert, ontstaat er een probleem. Daarnaast publiceert de CHMP ook richtsnoeren voor onder andere de klinische ontwikkeling van geneesmiddelen.⁴¹

Deze eisen dienen natuurlijk in lijn te zijn met en afgestemd te zijn op de PIP's. In de conceptverordening wordt afstemming voorzien via de directeur van de EMEA (artikel 3, derde lid) tussen het Comité Kindergeneeskunde, de CHMP en ook het Comité voor weesgeneesmiddelen. Bovendien zijn vijf leden van het Comité Kindergeneeskunde tevens lid van de CHMP.

12. Besluit

De gevolgen van de nieuwe wetgeving zullen met name van belang zijn voor enerzijds de (ouders van) kinderen en de kinderartsen en anderzijds de farmaceutische industrie. De hoop is dat door de voorgesteld nieuwe verplichtingen en de geboden beloningen meer informatie over het gebruik van geneesmiddelen beschikbaar komt en dat kinderen eenzelfde niveau van behandeling en bescherming zullen krijgen als volwassenen. De komende discussies binnen de EU zullen leren of deze hoop gerechtvaardigd is.

41 Deze richtsnoeren (CHMP Guidelines) worden op de EMEA-website gepubliceerd. Enige jaren geleden is een speciale Paediatric Expert Group (PEG) ingesteld. Deze groep is actief in de ontwikkeling van guidelines

voor klinische proeven bij kinderen. Informatie kan gevonden worden op <http://www.emea.eu.int/htmls/human/peg/pegfaq.htm>.