



# Stimulering van Drug Rediscovery

Naar een handelsvergunning voor nieuwe toepassingen  
van bestaande geneesmiddelen

Joris Langedijk

John Lisman

Pieter Stolk

Aukje Mantel-Teeuwisse

Marie-Hélène Schutjens

Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen van ZonMw

16 januari 2012

**Drs. J. Langedijk**

*Universiteit Utrecht*

**Mr. drs. J.A. Lisman**

*Lisman Legal Life sciences*

**Dr. P. Stolk**

*Escher project*

**Dr. A.K. Mantel-Teeuwisse**

*Universiteit Utrecht*

**Prof. dr. M.D.B. Schutjens**

*Schutjens • de Bruin*



**Universiteit Utrecht**



**Lisman**  
Legal  
Life sciences



**Schutjens • De Bruin**

# Inhoudsopgave

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Begrippen</b>                                                                                    | <b>4</b>  |
| <b>Afkortingen</b>                                                                                  | <b>5</b>  |
| <b>1. Inleiding</b>                                                                                 | <b>7</b>  |
| <b>2. Werkwijze</b>                                                                                 | <b>10</b> |
| <b>3. Geneesmiddelontwikkeling</b>                                                                  | <b>11</b> |
| <b>4. Wat is Drug Rediscovery?</b>                                                                  | <b>15</b> |
| 4.1 Betekenis Drug Rediscovery                                                                      | 15        |
| 4.2 Voorbeelden van DR projecten                                                                    | 16        |
| 4.3 Verantwoording van de keuze voor de handelsvergunning als doel van DR                           | 18        |
| <b>5. De functie van octrooien en dossierbescherming</b>                                            | <b>20</b> |
| <b>6. Belemmeringen</b>                                                                             | <b>22</b> |
| 6.1 Belemmeringen voor productontwikkelaars                                                         | 24        |
| 6.2 Belemmeringen voor onderzoeksinstituten                                                         | 32        |
| 6.3 Belemmeringen voor overheid/regulerende instanties                                              | 33        |
| 6.4 Kanttekening - perceptie van belemmeringen                                                      | 34        |
| <b>7. Oplossingsrichtingen</b>                                                                      | <b>35</b> |
| 7.1 Herziening regulatoire eisen aan klinisch onderzoek en oprichting Clinical Trial dienst voor DR | 35        |
| 7.2 Invoeren speciale procedure voor Drug Rediscovery                                               | 36        |
| 7.3 Internationale vergelijking van Drug Rediscovery stimulerende initiatieven                      | 36        |
| 7.4 Beperking off-label gebruik en apotheekbereidingen tot situaties van medische noodzaak          | 37        |
| 7.5 Versnelde beoordeling en vervroegde toelating                                                   | 40        |
| 7.6 Promotiecampagne voor drug rediscovery                                                          | 43        |
| 7.7 Centrum voor Drug Rediscovery                                                                   | 44        |
| <b>8. Conclusie en samenvatting</b>                                                                 | <b>48</b> |
| <b>Literatuurlijst</b>                                                                              | <b>50</b> |
| <b>Geraadpleegde deskundigen en dankbetuiging</b>                                                   | <b>53</b> |
| <b>Over de auteurs</b>                                                                              | <b>54</b> |

## Begrippen

In het kader van dit rapport worden de onderstaande begrippen als volgt gebruikt.

| Begrip                                                                                                   | Betekenis                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apotheekbereiding                                                                                        | Is een officinale of magistrale bereiding                                                                                                |
| Drug Rediscovery                                                                                         | De ontwikkeling en registratie van een nieuwe toepassing van een bestaand geneesmiddel                                                   |
| Handelsvergunning<br><i>Synoniem: registratie</i>                                                        | Een vergunning voor het in het handelsverkeer brengen van een geneesmiddel                                                               |
| Magistrale bereiding                                                                                     | Is een apotheekbereiding op individueel recept voor bepaalde patiënten van die apotheek                                                  |
| Nieuwe toepassing                                                                                        | Een nieuwe indicatie, een nieuwe patiëntenpopulatie, een nieuwe farmaceutische vorm, een nieuwe toedieningsweg of een combinatie hiervan |
| Off-label gebruik<br><i>Synoniemen: gebruik voor niet geregi-<br/>streerde toepassing, off-label use</i> | Gebruik van een werkzame stof of een geneesmiddel voor een toepassing die niet in de officiële productinformatie is opgenomen            |
| Officinale bereiding                                                                                     | Is een apotheekbereiding op voorraad bereid door een apotheker voor eigen patiënten                                                      |
| Ongeregistreerd geneesmiddel                                                                             | Een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning in de EU is verleend                                                                    |
| Productontwikkelaar<br><i>Synoniemen: fabrikant, vergunning-<br/>houder, producent</i>                   | Een partij die geneesmiddelen (door)ontwikkelt                                                                                           |
| Registreren                                                                                              | Is het verlenen van een handelsvergunning                                                                                                |
| Variatie                                                                                                 | Wijziging van de handelsvergunning, bijvoorbeeld het toevoegen van een nieuwe indicatie                                                  |

## Afkorting

In het kader van dit rapport worden de onderstaande afkortingen als volgt gebruikt.

| Afkorting | Betekenis                                                                          |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-TG      | Thioguanine                                                                        |
| ATU       | Temporary Authorisation for Use ( <i>Autorisations Temporaires d'Utilisation</i> ) |
| CBG       | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen                                         |
| CDR       | Centrum voor Drug Rediscovery                                                      |
| CHMP      | Committee for Medicinal Products for Human Use                                     |
| CMDh      | Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human    |
| CVZ       | College voor zorgverzekeringen                                                     |
| DBC       | Diagnosebehandelcombinatie                                                         |
| DR        | Drug Rediscovery                                                                   |
| EMA       | European Medicines Agency                                                          |
| ENL       | Erythema nodosum laprosum                                                          |
| EPAR      | European Public Assessment Report                                                  |
| EU        | Europese Unie                                                                      |
| GCP       | Good Clinical Practices                                                            |
| GMP       | Good Manufacturing Practices                                                       |
| GVS       | Geneesmiddelenvergoedingssysteem                                                   |
| IGZ       | Inspectie voor de Gezondheidszorg                                                  |
| RCT       | Randomised Controlled (clinical) Trial                                             |
| R&D       | Research and Development                                                           |
| SmPC      | Summary of Product Characteristics                                                 |
| SPC       | Supplementary protection certificate                                               |
| VWS       | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport                                   |



# 1

## Inleiding

De wet- en regelgeving met betrekking tot de toelating van geneesmiddelen tot de markt heeft als doel om ervoor te zorgen dat geneesmiddelen bewezen werkzaam en van hoge kwaliteit zijn en tevens een acceptabel veiligheidsprofiel hebben. In dat kader worden geneesmiddelen namens de overheid beoordeeld door instanties als het *European Medicines Agency* (EMA) en het *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (CBG). Een handelsvergunning wordt verleend als, op basis van deze beoordeling, de voordelen van het geneesmiddel opwegen tegen de nadelen: er moet sprake zijn van een gunstige *benefit/risk ratio*. De handelsvergunning speelt tevens een belangrijke rol bij het documenteren van de eigenschappen van geneesmiddelen en het beschikbaar stellen van kennis over geneesmiddelen aan patiënten en behandelaren. De beoordeelde gegevens over het geneesmiddel worden beschreven in de *Summary of Product Characteristics* (SmPC). In de SmPC en het bijbehorende *European Public Assessment Report* (EPAR) staat beschreven welke toepassingen klinisch bewezen zijn, op welke wijze het bewijs geleverd is en welke gegevens bekend zijn over de veiligheid en het veilig gebruik van het geneesmiddel. Deze informatie is voor iedereen toegankelijk. Hoofdstuk 3 gaat in op de ontwikkeling en toelating van geneesmiddelen.

Voor veel typen producten – denk bijvoorbeeld aan auto's maar ook aan medische hulpmiddelen – geldt dat innovaties incrementeel verlopen. Een fabrikant produceert een eerste versie van het product en in de loop van de tijd worden – door dezelfde fabrikant, maar ook door anderen – steeds verbeteringen aan het product toegevoegd. Er is sprake van een evolutionair proces. Het ontwikkelproces van geneesmiddelen wordt echter vaak gekenmerkt door een 'schoksgewijs' of revolutionair verloop. Indien een geneesmiddel met een niet eerder medisch toegepaste werkzame stof tot de markt wordt toegelaten, blijft dat geneesmiddel – totdat de octrooi- en dossierbeschermingsperiode is verlopen – vaak het enige product met die werkzame stof dat op de markt is. De *innovator* heeft een dusdanig grote investering in het nieuwe geneesmiddel moeten doen, dat de geboden beschermingsperiode nodig is om deze investeringen terug te verdienen. Nieuwe investeringen, bijvoorbeeld de ontwikkeling van nieuwe indicaties of patiëntenpopulaties worden niet altijd beloond met bescherming in de vorm van een octrooi of marktexclusiviteit.<sup>1</sup> Dit is de reden dat de fabrikant zelf over het algemeen weinig meer in een geneesmiddel investeert als het al enige tijd in de handel is. Tegelijkertijd kan de genoemde bescherming tot op zekere hoogte ook de doorontwikkeling door andere partijen belemmeren.<sup>2</sup>

De indicaties waarvoor een werkzame stof in een bepaalde toedieningsvorm en dosering is geregistreerd, vormen daarom vaak slechts een *subset* van de mogelijke toepassingen van deze werkzame stof in de klinische praktijk.<sup>3</sup> Artsen passen geneesmiddelen in de praktijk voor meer indicaties toe dan waarvoor deze zijn geregistreerd. Verder kan een bepaalde werkzame stof nog andere toepassingen hebben die nog niet bekend zijn, niet in de praktijk worden toegepast of nog niet nader zijn onderzocht. Feitelijke toepassing van een werkzame stof als geneesmiddel buiten de handelsvergunning, *off-label* gebruik, vindt plaats op basis van bewijs uit klinische studies, op grond van klinische ervaring of gebaseerd op theoretische gronden.<sup>4</sup> De

<sup>1</sup> Zie hoofdstuk 5.

<sup>2</sup> *Idem*.

<sup>3</sup> Hierover eerder J.A. Lisan, 'De toelating van geneesmiddelen: Hoe effectief is ons systeem?', in: *Geneesmiddelen en Recht*, Vereniging voor Gezondheidsrecht, Den Haag: SDU uitgevers 2006, p. 106.

<sup>4</sup> Zie bijvoorbeeld C. Schoonderbeek, J. Lisan, *Off-label use of medicinal products: a legal update*; PLC *Cross-border Handbook*, Life Sciences 2007/2008,

wetenschappelijke onderbouwing van ongeregistreerde toepassingen verschilt van geval tot geval: soms is de onderbouwing voor de nieuwe toepassing robuust en vergelijkbaar met de onderbouwing voor het verkrijgen van een geregistreerde indicatie, maar vaak is de onderbouwing zwakker.<sup>5</sup>

Indien voor de benodigde werkzame stof geen juiste toedieningsvorm of dosering in de vorm van een geregistreerd geneesmiddel voorhanden is (ongeacht de indicatie), kan in de behoefte van de voorschrijver en de patiënt worden voorzien door apotheekbereidingen. Het kan gaan om een product dat uit grondstoffen (werkzame stof en hulpstoffen) wordt bereid of het kan gaan om een apotheekbereiding die gebaseerd is op of afgeleid van een geregistreerd geneesmiddel.

### Nadelen huidige praktijk

Hoewel het toepassen van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties en het gebruik van apotheekbereidingen kunnen voorzien in de klinische behoefte, hebben beide ook (deels dezelfde) nadelen. Wij noemen de volgende nadelen:

- a. Doordat het gebruik buiten de geregistreerde indicatie niet op grond van wetenschappelijke informatie is beoordeeld, is het niet zeker dat de voordelen van het gebruik van het product opwegen tegen de nadelen, dus dat de benefit/risk ratio positief is. Mogelijk is het desbetreffende geneesmiddel niet werkzaam bij de indicatie waarvoor het wordt toegepast. Ook kunnen er onbekende veiligheidsrisico's zijn;<sup>6</sup>
- b. Het gebruik is vaak niet *evidence based*, maar *opinion based*. Vaak ligt aan het voorschrijven door de arts geen gedegen bewijs uit klinische studies ten grondslag, maar is dit gebaseerd op de ervaring van de arts;<sup>7</sup>
- c. Voor off-label indicaties is er geen goedgekeurd doseringsadvies, gebaseerd op klinisch onderzoek;
- d. Bij geneesmiddelen die buiten de geregistreerde indicatie worden toegepast, ontbreekt publiek toegankelijke informatie over de werkzaamheid en veiligheid bij de desbetreffende toepassing. Specifiek voor apotheekbereidingen geldt dat deze informatie voor de voorschrijvers en patiënten geheel ontbreekt, daar waar er bij geneesmiddelen die buiten de geregistreerde indicatie worden gebruikt in ieder geval nog enige goedgekeurde informatie over de veiligheid bij een andere toepassing beschikbaar is;
- e. Toepassing van geneesmiddelen bij niet geregistreerde indicaties wordt soms niet vergoed. Dit kan een barrière zijn voor de patiënt om een geneesmiddel te gebruiken of het kan leiden tot hoge kosten voor de patiënt;
- f. Bij een apotheekbereiding zijn de garanties voor de kwaliteit van het geneesmiddel minder dan bij een geregistreerd product;
- g. Bij een apotheekbereiding wordt geen gestandaardiseerd product ter hand gesteld. Daardoor kunnen verschillen in het gebruikte geneesmiddel ook verschillen in het behandelresultaat met zich meebrengen, met mogelijk suboptimale uitkomsten voor de patiënt;
- h. Niet geregistreerde geneesmiddelen bevinden zich in een regulatorisch vacuüm: er is geen registratiedossier om op terug te vallen, en er is geen verantwoordelijke voor de gestructureerde verzameling en rapportering van bijwerkingen.

Opgemerkt moet worden dat bij verschillende soorten geneesmiddelen de nadruk op verschillende nadelen kan liggen.

p. 26; en: RIVM, *Off-label gebruik van geneesmiddelen Transparantie gewenst*; RIVM, Bilthoven 2007, p. 69.

<sup>5</sup> College voor zorgverzekeringen, *Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering*, Rapport nr. 29128439, Diemen 21 september 2010.

<sup>6</sup> R.S. Stafford, 'Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA', *N Engl J Med*. 2008, p. 1427-9.

<sup>7</sup> D.C. Radley, S.N. Finkelstein, R.S. Stafford, 'Off-label prescribing among office-based physicians', *Arch Intern Med*. 2006, p. 1021-6.

## Doelstelling

Dit rapport is geschreven in het kader van het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) in opdracht van ZonMw. De doelstelling van dit programma is de bevordering van het effectief, veilig en doelmatig gebruik van geneesmiddelen nadat deze geregistreerd zijn.<sup>8</sup>

In het kader van deze doelstelling wordt in deze *quickscan* geïnventariseerd waarom geneesmiddelen met bekende werkzame stoffen niet of slechts in beperkte mate worden doorontwikkeld en waarom deze doorontwikkelingen niet uitmonden in een nieuwe handelsvergunning dan wel in een uitbreiding van de bestaande handelsvergunning. In het kader van dit rapport wordt gefocust op een aantal varianten van deze doorontwikkeling die worden aangeduid met de term *Drug Rediscovery* (DR). Het stimuleren van het registreren van nieuwe toepassingen van een werkzame stof is gekozen als gewenst resultaat. De verantwoording voor deze keuze wordt gegeven in hoofdstuk 4, waarin ook nader wordt beschreven wat wij onder DR verstaan.

Bij dit gewenste eindresultaat past de kanttekening dat opname van een nieuwe toepassing van een werkzame stof in een handelsvergunning een complex traject is en daarom het gewenste eindpunt – namelijk registratie – niet altijd haalbaar zal zijn. De oplossingsrichtingen in dit document kunnen echter ook geschikt zijn om kennisvermeerdering over bekende werkzame stoffen te bevorderen, zonder dat dit tot registratie leidt.

In deze quickscan worden de belemmeringen voor DR beschreven en mogelijke oplossingsrichtingen aangedragen. Deze worden zoveel mogelijk gerelateerd aan het juridische en regulatoire kader waarin geneesmiddelen zich bevinden, zoals de regulering ten aanzien van het onderzoek naar geneesmiddelen, de registratieprocedure en de vergoeding/bekostiging van (het gebruik van) geneesmiddelen.

Bij de inventarisatie van de gepresenteerde oplossingsrichtingen is het uitgangspunt geweest dat deze (kunnen) passen binnen het huidige systeem van wet- en regelgeving en dat ze daadwerkelijk implementeerbaar zijn. Daarom is minder gekeken naar aanpassing van (Europese) wetgeving maar vooral naar verbeteringen in procedures en de toepassing van zogeheten 'soft law', en naar mogelijkheden voor communicatie en het faciliteren van het delen van kennis en ervaring.

## Opzet van het rapport

Dit rapport bestaat uit 7 hoofdstukken. Het accent ligt op de hoofdstukken 6 en 7, waarin de geïnventariseerde belemmeringen en oplossingsrichtingen worden besproken.

De hoofdstukken 3, 4 en 5 vormen daarop een inleiding. Het volgende hoofdstuk beschrijft de werkwijze van de totstandkoming van dit rapport. Hoofdstuk 3 beschrijft het proces en de dynamiek van de geneesmiddelontwikkeling (*Drug Discovery*). In aanvulling op hetgeen in de inleiding is besproken wordt in hoofdstuk 4 gedefinieerd wat DR is. Dit wordt geïllustreerd met voorbeelden. Omdat octrooien en andere beschermingssystemen herhaaldelijk terugkomen in dit rapport, wordt daarop in hoofdstuk 5 kort ingegaan. In hoofdstuk 6 worden de geïnventariseerde belemmeringen gepresenteerd. Het daarna volgende hoofdstuk 7 beschrijft de zeven oplossingsrichtingen. Ten slotte volgt een discussie en conclusies over de geïnventariseerde belemmeringen en de oplossingsrichtingen die voorkomen uit deze quickscan.

<sup>8</sup> ZonMw, 'Programma: Goed Gebruik Geneesmiddelen', <http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/>, laatst geraadpleegd: 13 januari 2012.

## 2 | Werkwijze

Dit rapport is de weergave van een quickscan die is gebaseerd op consultaties van deskundigen op het gebied van geneesmiddelontwikkeling en *regulatory science*, op de kennis en ervaring van de auteurs en op literatuur.

Voor de consultaties van de experts zijn drie expertmeetings georganiseerd. Op basis van een inventarisatie van voor het onderwerp relevante partijen en op basis van het netwerk van de auteurs, is daarvoor een geselecteerd aantal experts benaderd. De deskundigen hebben vooraf een toelichting op het onderzoek ontvangen. Hierbij werd tevens het verzoek gedaan na te denken over praktijkvoorbeelden, belemmeringen en oplossingsrichtingen voor DR.

In de expertmeetings werden de deskundigen op semigestructureerde wijze gevraagd naar praktijkvoorbeelden, belemmeringen en oplossingsrichtingen ten aanzien van onderzoek, registratie, vergoedingen en bekostiging, en naar overige aspecten van DR. In de tweede en derde expertmeeting werden de belemmeringen en oplossingsrichtingen die uit eerdere expertmeetings naar voren waren gekomen besproken. Van de expertmeetings zijn schriftelijke verslagen gemaakt.

De auteurs hebben uit de verslagen van de expertmeetings, aangevuld met eigen kennis en ervaring, de in figuur 3 (zie hoofdstuk 6) genoemde belemmeringen gedistilleerd.

Daarnaast is een *search* gedaan naar artikelen over DR in de wetenschappelijke literatuur. Dit is gedaan door in Pubmed te zoeken op 'off-label' en op 'drug rediscovery'. Op off-label is gezocht omdat verwacht werd dat off-label en DR vaak aan elkaar gerelateerd zijn. Voorts zijn de artikelen en rapporten bestudeerd die door de geconsulteerde deskundigen zijn aangedragen.

In november 2011 is een tussenrapportage aangeboden aan ZonMw met de geïnventariseerde belemmeringen en oplossingsrichtingen. Deze tussenrapportage is ook aan diverse eerder geraadpleegde experts voorgelegd. Tevens zijn enkele deskundigen die niet aan de expertmeetings hadden deelgenomen benaderd voor aanvullende suggesties. Het geheel van verkregen informatie is gebruikt voor verfijning van de formulering van de oplossingsrichtingen.

# 3

## Geneesmiddelontwikkeling

### Research & Development

Het geneesmiddelontwikkelingsproces loopt van een *lead* voor een farmacologisch actieve stof, die bij toediening aan de mens zijn gezondheid in positieve zin kan beïnvloeden, en gaat, idealiter, gedurende de gehele levenscyclus van een product op de markt door.

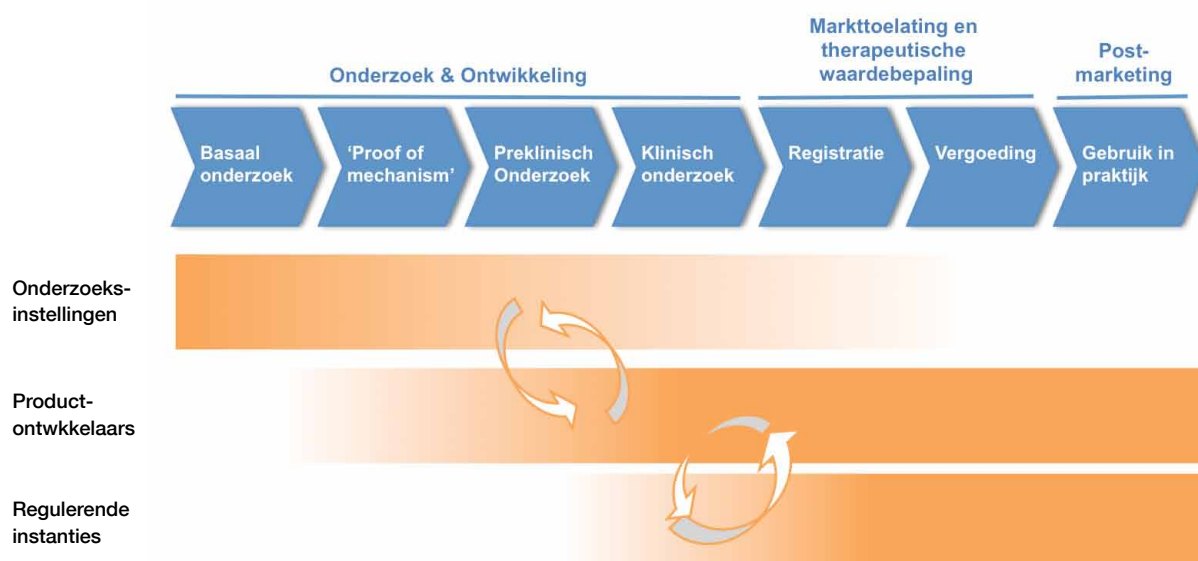
Het proces van geneesmiddelontwikkeling kenmerkt zich door hoge investeringen en grote risico's. De schattingen voor de kosten voor het ontwikkelen van één nieuw geneesmiddel lopen uiteen.<sup>9</sup> Echter, wanneer men ook de kosten voor mislukte projecten meeneemt, lopen de kosten voor het gehele ontwikkeltraject voor een productontwikkelaar tot in de honderden miljoenen euro's. Productontwikkelaars hebben behoefte aan *incentives* om dit onzekere en kostbare traject in te gaan; hun investeringen moeten voldoende rendement opleveren. Onvoldoende verwachte *return on investment* kan een reden zijn voor stagnerende innovatie, ook als het gaat om de doorontwikkeling van geneesmiddelen die reeds op de markt zijn. Een bijzonder moment hierbij is het einde van de periode dat het geneesmiddel beschermd wordt door een octrooi of dossierbescherming: dan kunnen generieke geneesmiddelen op de markt komen, die meeprofiten van de investeringen in en de beschikbare kennis en informatie over het referentiegeneesmiddel.

Veelal wordt het proces van geneesmiddelontwikkeling schematisch weergegeven als een keten met verschillende stappen (figuur 1). Bij de opeenvolgende stappen in het proces spelen diverse partijen een belangrijke rol. Voor dit rapport zijn onderzoeksinstituten, productontwikkelaars en regulerende instanties de belangrijkste spelers.

Basaal onderzoek en de ontwikkeling van fundamentele kennis vindt veelal plaats in de context van (publiek gefinancierde) onderzoeksinstituten (zoals universiteiten en kennisinstituten). Wanneer een onderzoek verder beweegt in de keten zal de leidende rol meestal worden overgenomen door productontwikkelaars, zoals farmaceutische bedrijven. Op de gehele keten van geneesmiddelontwikkeling is overheidsregulering van toepassing. Deze regulering neemt in intensiteit toe naarmate het geneesmiddel dichterbij de marktoelating komt. Op vroeg onderzoek is relatief weinig wet- en regelgeving van toepassing. Vooral bij aanvang van het onderzoek met proefdieren en vervolgens met de mens intensiveert de regelgeving. Genuanceerde regelgeving en een constructieve opstelling van regulerende instanties kan een stimulerende rol spelen bij geneesmiddelinnovatie, of althans zo min mogelijk onnodige belemmeringen opwerpen.

Een weergave als in figuur 1 betekent per definitie een vereenvoudiging van de werkelijkheid. In de praktijk moet in het bijzonder rekening worden gehouden met een tweetal constatering, die samenhangen met trends in de sector.

<sup>9</sup> S. Morgan e.a., 'The cost of drug development: a systematic review', *Health Policy* 2011, p. 4-17.



Figuur 1: Van geneesmiddelontwikkeling weergegeven met verschillende stappen waarbij de drie actoren (onderzoeksinstellingen, productontwikkelaars en regulerende instanties) ieder een rol vervullen.

### 'Circulaire' ontwikkelingsprocessen

Figuur 1 schetst geneesmiddelontwikkeling als een lineair proces. Geneesmiddelontwikkeling verloopt in de praktijk in veel gevallen meer circulair: zo zal aanvullend (pre)klinisch onderzoek (bijvoorbeeld naar nieuwe indicaties of patiëntgroepen) plaatsvinden, nadat een middel al op de markt is gebracht.<sup>10</sup> Dit zal nog worden versterkt door de verschillende vormen van *early access* tot geneesmiddelen die momenteel in ontwikkeling zijn, waarbij een deel van de onderzoeksgegevens wordt verzameld op het moment dat een product reeds op de markt is.<sup>11</sup>

### Nieuwe 'business modellen' in de farmaceutische industrie

Een andere belangrijke trend is dat farmaceutische bedrijven steeds minder zelf de hele ontwikkelingspijplijn 'in huis' hebben en veelal nauw samenwerken met kleine bedrijven en universiteiten. Dit past in een trend waarbij grote bedrijven zich omvormen van *Research and Development* (R&D) naar *Search and Development* organisaties. Deze ontwikkeling kan ook gezien worden in het licht van de trend naar *open innovatie*.<sup>12</sup> Open innovatie kan omschreven worden als een visie waarbinnen het voor bedrijven mogelijk en noodzakelijk is om zowel interne als externe ideeën te gebruiken om nieuwe producten te ontwikkelen en hun kennisbasis te verbreden. Nieuwe producten worden in een open innovatie omgeving niet noodzakelijkerwijs door één onderneming op de markt gebracht, maar bijvoorbeeld juist in de vorm van partnerships en joint ventures.

### Registratie van geneesmiddelen

Geneesmiddelen mogen in de Europese Unie (EU) uitsluitend in de handel worden gebracht nadat er een handelsvergunning voor is verleend. Het toezicht op de geneesmiddelenmarkt en het verlenen

<sup>10</sup> Al gebeurt dit bij geneesmiddelen over het algemeen minder dan bij andere producten, zie ook hoofdstuk 1.

<sup>11</sup> Price Waterhouse Coopers, 'Pharma 2020: The vision which path will you take?' 2007 [http://www.pwc.com/en\\_GX/gx/pharma-life-sciences/pdf/pharma2020final.pdf](http://www.pwc.com/en_GX/gx/pharma-life-sciences/pdf/pharma2020final.pdf), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>12</sup> H.W. Chesborough, *Open innovation: the new imperative for creating and profiting from technology*, Boston: Harvard Business School Publishing 2003.

van handelsvergunningen in de EU wordt gerealiseerd in een netwerk van bevoegde autoriteiten. Alle lidstaten 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 de EMA. Alle Europese agentschappen werken samen in een netwerksysteem. Het Europese systeem voorziet in coördinatie door de EMA. Wetenschappelijke expertise en het beoordelen van dossiers vindt grotendeels plaats door de nationale bevoegde autoriteiten, zoals de geneesmiddelenbewaking.

Binnen de EU 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 dier 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 geneesmiddelen ontwikkeld en getest worden. Het gaat dan niet om directe beïnvloeding van de werkprocessen, maar om beïnvloeding via het stellen van algemene richtsnoeren en het, op verzoek van de aanvrager, geven van zogenoemd wetenschappelijk advies. Richtsnoeren, meestal aangeduid als *guidelines*, worden vastgesteld door de Europese Commissie of door de EMA. Het gaat bij *guidelines* om *soft law*. De richtsnoeren hebben een bindend karakter, maar er kan zowel door aanvragers als door de bevoegde autoriteiten, mits gemotiveerd, van worden afgeweken. Er zijn richtsnoeren op het gebied van het chemisch-farmaceutisch dossier, op het preklinische vlak en op het gebied van klinisch onderzoek. Belangrijke vindplaatsen voor richtsnoeren zijn de websites van de Europese Commissie en de EMA.<sup>13</sup> 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 bevat de belangrijkste richtsnoeren op het gebied van de geneesmiddelenbeoordeling.

### Procedures voor het aanvragen van een handelsvergunning

In de EU bestaan thans vier procedures om een handelsvergunning aan te vragen: de gecentraliseerde procedure; de wederzijdse-erkenningsprocedure; de gedecentraliseerde procedure; en de nationale procedure. De gecentraliseerde procedure, geregeld in Verordening (EG) nr. 726/2004, leidt tot een Europese handelsvergunning. De overige procedures leiden tot één of meer nationale handelsvergunningen. De gecentraliseerde procedure, waarbij na een aanvraag bij de EMA een Europese handelsvergunning wordt verkregen, is verplicht voor veel nieuwe innovatieve geneesmiddelen.<sup>14</sup> Deze procedure vangt aan met de aanvraag van een vergunning bij de EMA. De beoordeling voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik vindt plaats door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), die vervolgens een advies (opinion) aan de Europese Commissie aanbiedt. De termijn die de EMA/CHMP heeft om tot een advies te komen bedraagt 210 dagen. Indien gedurende deze procedure blijkt dat 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 een rapporteur en een co-rapporteur aan die het concept-beoordelingsrapport opstellen met behulp van beoordelaars in de nationale bevoegde autoriteiten (in Nederland het CBG). Nadat het advies is vastgesteld, ontwerpt de Commissie een ontwerp-beschikking, die via het Permanent Comité, waarin de lidstaten zitting hebben, leidt tot een handelsvergunning die in de gehele EU geldt. Bij deze handelsvergunning is ook de officiële productinformatie (de patiëntenbijsluiter en de samenvatting van producteigenschappen) gevoegd in alle officiële

<sup>13</sup> Europese Commissie, 'EU Legislation – Eudralex', [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm), laatst geraadpleegd 13 januari 2012; en European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>, laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>14</sup> Zie artikel 3 lid 1 en de bijlage bij Verordening (EG) nr. 726/2004.

Gemeenschapstalen. Alle door de Gemeenschap afgegeven handelsvergunningen worden opgenomen in een register.

De procedure van wederzijdse erkenning<sup>15</sup> 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 volksgezondheid – start automatisch een arbitrageprocedure bij de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh).<sup>16</sup> Indien ook in deze procedure geen overeenstemming bereikt wordt, moet de CHMP ingeschakeld worden om een advies aan de Europese Commissie te geven. De uitspraak die door de Europese Commissie op grond van het advies van de EMA in een arbitrageprocedure wordt gedaan, is bindend: indien de bezwaren van de tweede lidstaat overgenomen worden, moest en moet de vergunning voor het in de handel brengen ook in het eerste land worden ingetrokken.

De gedecentraliseerde procedure<sup>17</sup> is bestemd voor geneesmiddelen die niet via de gecentraliseerde procedure toegelaten hoeven te worden en waarvoor nog geen enkele handelsvergunning in een lidstaat is verleend. Het is dus eigenlijk een combinatie van de eerste nationale procedure met de daarbij behorende wederzijdse erkenningen. In deze procedure wordt, voordat de eerste handelsvergunning wordt verleend, overlegd tussen de bevoegde autoriteiten. Meningsverschillen tussen lidstaten kunnen hierdoor opgelost worden, voordat een handelsvergunning verleend wordt. Hierdoor kan arbitrage door de CHMP worden voorkomen.

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.

<sup>15</sup> Zie artikel 28 en 29 Richtlijn 2001/83/EG, omgezet in de Nederlandse wetgeving in artikel 44 Geneesmiddelenwet.

<sup>16</sup> Coordination group for the Mutual recognition and Decentralised procedures ingesteld in artikel 27 Richtlijn 2001/83/EG.

<sup>17</sup> Zie noot 15.

# 4

## Wat is Drug Rediscovery?

### 4.1 Betekenis Drug Rediscovery

Uit de gesprekken met deskundigen is gebleken dat heel wisselend wordt gedacht over de aard en omvang van het probleem van de ontwikkeling en registratie van nieuwe toepassingen van een bestaand geneesmiddel. Ook is gebleken dat een goede definitie en afbakening ontbreken. In dit hoofdstuk wordt daarom aandacht besteed aan de afbakening van het onderzoeksterrein. Het onderwerp van dit rapport is 'het bevorderen van de registratie van ongeregistreerde toepassingen van geneesmiddelen of werkzame stoffen'. Hierbij geven wij een ruime betekenis aan 'toepassing': het kan gaan om een nieuwe indicatie, een nieuwe patiëntenpopulatie, een nieuwe farmaceutische vorm, een nieuwe toedieningsweg of een combinatie hiervan. Het kan dus gaan om het omzetten van off-label gebruik in *on-label* gebruik, doordat de ongeregistreerde toepassing onderzocht en beoordeeld wordt en in de handelsvergunning wordt opgenomen. Ook kan het gaan om het omzetten van apotheekbereidingen in geregistreerde geneesmiddelen. Omwille van de leesbaarheid is gekozen voor een gemakkelijk hanteerbare term voor de ontwikkeling en registratie van een nieuwe toepassing van een bestaand geneesmiddel: Drug Rediscovery of DR.

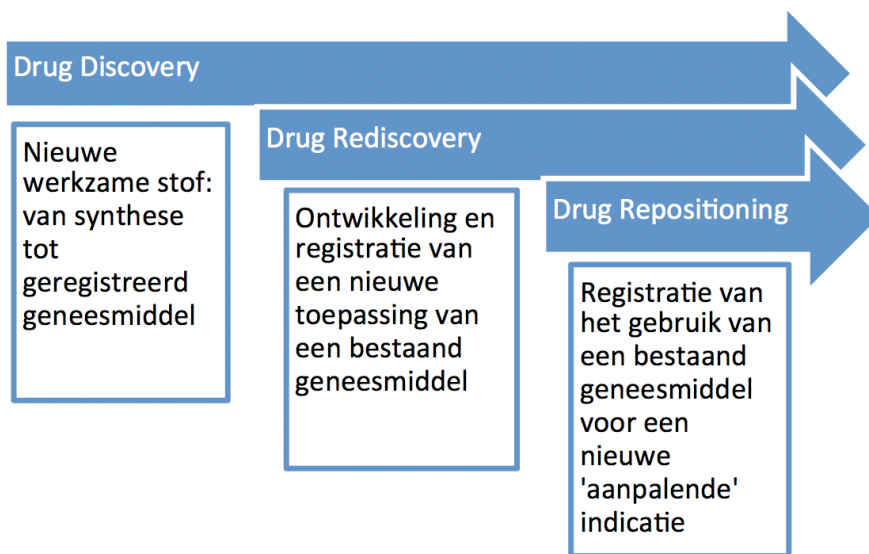
De term Drug Rediscovery komt uit de wetenschappelijke literatuur die betrekking heeft op een tweede Drug Discovery traject voor een geneesmiddel of werkzame stof die al tot een geregistreerd geneesmiddel heeft geleid. In grammaticale zin kan de term Drug Rediscovery veel breder worden opgevat als alles waarbij een geneesmiddel wordt herontdekt, ofwel alles waarbij een geneesmiddel wordt doorontwikkeld tot iets meer dan het was. Een geneesmiddel kan in deze context een product met een handelsvergunning zijn, enkel een werkzame stof of een apotheekbereiding (al dan niet grootschalig).

Er is geen passende Nederlandse definitie voor Drug Rediscovery gevonden die aansluit bij de taalkundige betekenis. Daarom wordt de Engelse term Drug Rediscovery gehanteerd. Andere – wederom Engelse – termen die een vergelijkbare betekenis hebben zijn: (*Drug*) *Repositioning*, *Redirecting*, *Repurposing* en *Reprofiling*.<sup>18</sup> Onze opvatting van *Drug Rediscovery* ten opzichte van enerzijds *Drug Discovery* en anderzijds *Drug Repositioning*<sup>19</sup> is weergegeven in figuur 2. Het gaat om de ontwikkeling van nieuwe toepassingen van een reeds toegepast geregistreerd geneesmiddel, maar blijft niet beperkt tot het toevoegen van een 'aanpalende' indicatie aan de handelsvergunning.<sup>20</sup>

<sup>18</sup> T.T. Ashburn, K.B. Thor, 'Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs', *Nat Rev Drug Discov.* 2004, p. 673-83.

<sup>19</sup> 'Redirecting', 'Repurposing' en 'Reprofiling' achten wij synoniem met *Repositioning*.

<sup>20</sup> Dit gebeurt voornamelijk in de oncologie.



Figuur 2: Relatie tussen Drug Discovery, Drug Rediscovery en Drug Repositioning.

Zo gezien kan onder Drug Rediscovery een scala van ontwikkeltrajecten vallen. Ter wille van de overzichtelijkheid is de reikwijdte van het rapport verder ingeperkt:

- Het rapport focust op geneesmiddelen zonder octrooi of andere bescherming;
- Het rapport gaat uit van doorontwikkeling op basis van een redelijke hoeveelheid bestaande kennis. Er moet een goede aanleiding zijn om het DR project te starten;
- Het rapport beperkt zich tot DR projecten met als doel het vergroten van de praktische toepasbaarheid en het breder benutten van bestaande werkzame stoffen. Het moet dus gaan om een (potentiële) verbetering of vooruitgang van de klinische praktijk.

Op basis van hiervan kunnen in het kader van dit rapport vijf vormen van uitkomsten van DR worden begrepen:

- Het toevoegen van een nieuwe indicatie aan een bestaande handelsvergunning op basis van bestaande kennis, waarbij eventueel een nieuwe dosering ten behoeve van de nieuwe indicatie wordt toegevoegd;
- Het registreren van een nieuwe indicatie bij een nieuwe toedieningsvorm van een bestaand geneesmiddel op basis van bestaande kennis;
- Het registreren van een nieuwe toedieningsvorm van een bestaand geneesmiddel;
- Het registreren van een als apotheekbereiding beschikbaar geneesmiddel;
- Het registreren van een nieuwe indicatie voor een geneesmiddel dat ooit een handelsvergunning had, eventueel met een nieuwe toedieningsvorm en dosering.<sup>21</sup>

## 4.2 Voorbeelden van DR projecten

Regelmatig wordt gepubliceerd over nieuwe indicaties voor bestaande geneesmiddelen. Soms wordt al tijdens het DR traject het roer omgegooid, vaak worden geneesmiddelen na de oorspronkelijke indicatiestelling doorontwikkeld voor nieuwe indicaties en soms krijgt een oud geneesmiddel een geheel nieuwe toepassing.

<sup>21</sup> J.K. Aronson, 'Old drugs – new uses', *Br J Clin Pharmacol*, 2007, p. 563–56.

Ook beschrijven publicaties geneesmiddelen waarvoor op enige wijze de werkzaamheid buiten de geregistreerde indicatie is aangetoond: dit zijn kandidaten voor DR.

### Geneesmiddelen met andere indicatie dan aanvankelijk gedacht

Voorbeelden van werkzame stoffen die goed toepasbaar zijn in een andere toepassing dan waarvoor ze aanvankelijk werden onderzocht zijn duloxetine en sildenafil. Hoewel dit belangrijke ontdekkingen zijn voor de wetenschappelijke praktijk, zijn dit niet de geneesmiddelen waarop dit rapport focust. Duloxetine werd aanvankelijk onderzocht als antidepressivum, maar bleek effectief bij stressurine-incontinentie.<sup>22</sup> Ook voor sildenafil (bekend onder de merknaam Viagra) was aanvankelijk een andere indicatie beoogd dan erectiele dysfunctie. Sildenafil werd onderzocht voor verwijding van de kransslagader, maar tijdens de klinische studies in 1991 en 1992 meldden de mannelijke proefpersonen de erectie als bijwerking. De indicatie werd gewijzigd tot erectiele dysfunctie en in 1998 werd een handelsvergunning verleend.<sup>23</sup> Jaren nadat de handelsvergunning voor Viagra werd verleend, werd sildenafil opnieuw geregistreerd; ditmaal voor de indicatie pulmonaire hypertensie. Als het middel niet al was geregistreerd dan was pulmonaire hypertensie waarschijnlijk een te kleine indicatie geweest voor een registratieaanvraag.<sup>24</sup> Deze laatste uitbreiding van de toepassing kan als DR geïnclassificeerd worden.

### 'Echte' DR projecten

Een tweede voorbeeld van DR is thalidomide. Thalidomide kwam in 1957 op de markt als slaapmiddel onder de naam Softenon. Het werd vooral gegeven aan zwangere vrouwen. Begin jaren zestig werd ontdekt dat het middel aangeboren afwijken veroorzaakt bij de baby's van de gebruiksters, en werd het van de markt gehaald. Bij toeval werd in 1964 ontdekt dat thalidomide toepasbaar is bij de behandeling van bij erythema nodosum laprosum (ENL). Dit werd ontdekt toen een arts thalidomide voorschreef aan een ENL patiënt omdat die patiënt niet kon slapen vanwege de pijn.<sup>25</sup> In een studie werd de werkzaamheid bij ENL bevestigd en in 1998 is in de Verenigde Staten thalidomide voor ENL geregistreerd.<sup>26</sup> Na de ontdekking van de anti-angiogenetische eigenschappen kwam thalidomide in beeld als oncolyticum.<sup>27</sup> Sinds 2008 heeft het een handelsvergunning voor multipel myeloom en heeft het de status van een weesgeneesmiddel.<sup>28</sup>

Een derde voorbeeld van DR is nifedipine als weeënremmer. Deze off-label indicatie is algemeen bekend, maar is desondanks nooit in een handelsvergunning opgenomen. Dit terwijl nifedipine samen met atosiban als eerste keuzemiddel bij dreigende vroeggeboorte door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Het niet geregistreerd zijn van nifedipine als weeënremmer wordt in de richtlijn als probleem benoemd.<sup>29</sup>

Een vierde voorbeeld van een geneesmiddel met een DR indicatie is ibuprofen, dat onder de naam Pedea is geregistreerd voor open ductus arteriosus bij pasgeborenen. Voor deze indicatie is het product aangewezen als weesgeneesmiddel.<sup>30</sup>

<sup>22</sup> T.T. Ashburn, K.B. Thor, 'Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs', *Nat Rev Drug Discov.* 2004, p. 673-83.

<sup>23</sup> *Idem.*

<sup>24</sup> A. Tabarrok, 'From off-label prescribing towards a new FDA', *Med Hypotheses* 2009, p. 11-3.

<sup>25</sup> T.T. Ashburn, K.B. Thor, 'Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs', *Nat Rev Drug Discov.* 2004, p. 673-83.

<sup>26</sup> M. Chen, S.D. Doherty, S. Hsu, 'Innovative uses of thalidomide', *Dermatol Clin.* 2010, p. 577-86.

<sup>27</sup> T.T. Ashburn, K.B. Thor, 'Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs', *Nat Rev Drug Discov.* 2004, p. 673-83.

<sup>28</sup> Website European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>, zoek op thalidomide, laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>29</sup> NVOG, richtlijn: dreigende vroeggeboorte, 2004.

<sup>30</sup> Website European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>, zoek op Pedea, laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

Ten slotte kan nog bevacuzimab, beter bekend onder de merknaam Avastin, genoemd worden. Dit geneesmiddel dat geregistreerd is bij darmkanker, wordt door oogartsen veelvuldig toegepast als behandeling van ouderdomsblindheid.<sup>31</sup>

### Lopend DR-project

Een product dat zich momenteel in een DR traject bevindt, is *thioguanine* (6-TG). Dit product wordt onderzocht voor *Irritable Bowel Syndrome* (IBS). Thioguanine is sinds 1975 onder de naam Lanvis op de markt en is momenteel geregistreerd bij bepaalde vormen van leukemie.

### DR-kandidaten

In de literatuur wordt gesuggereerd dat metformine – een diabetesgeneesmiddel – kan worden toegepast bij kanker.<sup>32</sup> Voor deze indicatie is nog veel aanvullende informatie nodig om tot een registratie te komen. Ook worden in de literatuur veel voorbeelden genoemd van stoffen die veelbelovende kandidaten voor DR zijn. Deze voorbeelden worden vaak opgenomen in lijsten of tabellen met (mogelijke) nieuwe indicaties, zoals in Chong & Sullivan,<sup>33</sup> die een tabel met voorbeelden als bijlage bij hun artikel voegden, Ashburn & Thor<sup>34</sup> en Gower.<sup>35</sup>

Ook bronnen als het kinderformularium<sup>36</sup> en behandelrichtlijnen van specialistenverenigingen kunnen kandidaten voor DR opleveren, bijvoorbeeld als ze off-label gebruik van bestaande geneesmiddelen aanbevelen.

In de literatuur wordt ten slotte de mogelijkheid genoemd om moleculen, die tijdens het preklinisch of klinisch onderzoek zijn afgefallen, voor andere indicaties te ontwikkelen. Als hulpmiddel zouden grote bibliotheken van stoffen opgezet moeten worden.<sup>37</sup> Ook worden verbeterde screeningstechnieken voor deze stoffen voorgesteld.<sup>38</sup>

## 4.3 Verantwoording van de keuze voor de handelsvergunning als doel van DR

Dit onderzoek richt zich op de bevordering van het registreren van ongeregistreeerde toepassingen van een geneesmiddel, oftewel: het verkrijgen van een handelsvergunning voor nieuwe toepassingen en toedieningsvormen van bestaande werkzame stoffen en geneesmiddelen. Het systeem van de Europese farmaceutische wet- en regelgeving is vooral gericht op de handel in industrieel bereide geneesmiddelen en veel minder op het gebruik van geneesmiddelen in de medische praktijk. In feite is er daarom sprake van twee gescheiden werelden, waartussen summiere communicatie plaatsvindt: enerzijds de wereld van de farmaceutische industrie en de regulatoire bevoegde autoriteiten en anderzijds de wereld van de behandelaren en de patiënten. In de regulatoire wereld worden geneesmiddelen op populatieniveau onderzocht en beoordeeld. In de wereld van de medische praktijk gaat het om de behandeling van een individuele patiënt. De formele communicatie tussen de twee werelden verloopt via de handelsvergunning en de daarbij behorende officiële productinformatie.

<sup>31</sup> *Natte macula degeneratie. Bij deze behandeling wordt Avastin gebruikt als grondstof voor een apotheekbereiding. Dit geneesmiddel wordt gezien als goedkoper alternatief voor het speciaal voor ouderdomsblindheid ontwikkelde en geregistreerde geneesmiddel Lucentis (ranibizumab).*

<sup>32</sup> C.R. Chong, B.A. Chabner, 'Mysterious metformin', *Oncologist* 2009, p. 1178-81.

<sup>33</sup> C.R. Chong, D.J. Sullivan Jr., 'New uses for old drugs', *Nature* 2007, p. 645-6.

<sup>34</sup> T.T. Ashburn, K.B. Thor, 'Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs', *Nat Rev Drug Discov.* 2004, p. 673-83.

<sup>35</sup> T. Gower, 'Born again', *protomag.com*, 2009: [protomag.com/assets/drug-repositioning](http://protomag.com/assets/drug-repositioning), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>36</sup> Nederlands kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen, [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>37</sup> C.R. Chong, D.J. Sullivan Jr., 'New uses for old drugs', *Nature* 2007, p. 645-6.

<sup>38</sup> L.A. Tartaglia, 'Complementary new approaches enable repositioning of failed drug candidates.' *Expert Opin Investig Drugs* 2006, p. 1295-8.

Om tegemoet te komen aan de noodzaak dat iedere patiënt de best mogelijke behandeling krijgt, bestaat een scala van mogelijkheden voor artsen om geneesmiddelen toe te passen buiten de voorwaarden van de handelsvergunning om: artsen kunnen off-label voorschrijven – dus een geregistreerd geneesmiddel voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie, zowel qua aandoening als qua doelgroep, of in strijd met de contra-indicaties in de officiële productinformatie – of artsen kunnen een ongeregistreerd geneesmiddel voorschrijven – bijvoorbeeld een apotheekbereiding. Het bestaan van deze vrijheden binnen de wereld van de medische praktijk is essentieel voor de kwaliteit van de medische behandeling. Voor off-label gebruik geldt dat de toepassing van het geneesmiddel niet is goedgekeurd door de bevoegde autoriteiten en dat dus niet – zoals voor geregistreerde toepassingen – een wetenschappelijke beoordeling van de benefit/risk ratio heeft plaatsgevonden. Hetzelfde manco is aan de orde bij behandeling van patiënten met ongeregistreerde geneesmiddelen. Hierbij komt nog dat er geen beoordeling van het *design* van het geneesmiddel heeft plaatsgevonden en dat de bereiding niet noodzakelijkerwijs onder de strikte condities heeft plaatsgevonden die gelden voor de bereiding van industrieel bereide geneesmiddelen.

Hoewel voor het opnemen van off-label indicaties in behandelrichtlijnen onderbouwing nodig is die verder gaat dan de ervaring van een individuele behandelaar, gaan wij ervan uit dat een behandelrichtlijn niet in de plaats kan en mag treden van een beoordeling door de daartoe bevoegde autoriteiten. De beoordeling voor behandelrichtlijnen is minder diepgaand en de expertise voor beoordeling van de benefit/risk balans van een indicatie is bij uitstek aanwezig bij de beoordelingsautoriteiten. Bovendien opereren de autoriteiten binnen een strikt vastgelegd kader, met waarborgen voor kwaliteit, transparantie en onafhankelijkheid. Het off-label voorschrijven van ongeregistreerde geneesmiddelen moet dan ook een uitzondering blijven voor het geval geen geschikte geregistreerde toepassing van een geneesmiddel beschikbaar is voor de patiënt. Het primaire doel van het geneesmiddelbeleid moet gericht zijn op de opname van indicatie en toedieningsvormen in een handelsvergunning.

## 5

## De functie van octrooien en dossierbescherming

In de discussies over DR komen vaak de rol van het octrooirecht, het *Aanvullend Beschermingscertificaat*, in het Engels genoemd *Supplementary Protection Certificate* (SPC), en de dossierbescherming naar voren als belemmerende factor voor DR. In dit rapport zal dat op diverse plaatsen terugkomen. In dit hoofdstuk worden deze drie vormen van bescherming kort beschreven. Voor alle vormen geldt dat bescherming van innovatie paradoxaal van aard is: enerzijds wordt door bescherming innovatie bevorderd, anderzijds kan bescherming van innovatie juist andere innovaties belemmeren. Zowel het bestaan als het ontbreken van adequate beschermingsmechanismen worden daarom als belemmering voor DR ervaren.

### Intellectuele eigendomsrechten inclusief dossierbescherming en DR

Het octrooirecht (en in het verlengde ervan, het SPC) geeft de houder een tijdelijk exclusief recht om anderen te verbieden een uitvinding<sup>39</sup> bedrijfsmatig toe te passen (bijvoorbeeld het gebruiken van de uitvinding om een product te vervaardigen, in te voeren, te gebruiken, in voorraad te hebben enzovoorts).<sup>40</sup> De octrooihouder heeft gedurende de looptijd van het octrooi (in principe 20 jaar) het alleenrecht om de geoctrooieerde uitvinding bedrijfsmatig/commercieel te exploiteren. Als tegenprestatie wordt het octrooi openbaar gemaakt. Daardoor hebben anderen toegang tot de kennis die tot de uitvinding heeft geleid en zij kunnen daarop voortbouwen. Het uiteindelijke doel van het octrooirecht is het ter beschikking stellen van kennis om daarmee innovatie te stimuleren. Deze doelstelling wordt bereikt door het bieden van een beloning in de vorm van een tijdelijk exclusief recht.

Het ontwikkelen en registreren van een geneesmiddel op basis van een nieuwe werkzame stof duurt soms meer dan tien jaar: pas nadat een nieuw geneesmiddel toegelaten wordt tot de markt levert het octrooi de houder van dat octrooi voordelen op.<sup>41</sup> Immers, een exclusief gebruiksrecht voor een geneesmiddel dat de octrooihouder niet in de handel mag brengen heeft geen waarde. Door de lange termijn die verstrijkt tussen het aanvragen van het octrooi en de daadwerkelijke marktintroduktie is de effectieve octrooiduur voor geneesmiddelen aanzienlijk korter dan 20 jaar. De Europese wetgever heeft dit onder ogen gezien en daarom een speciale voorziening getroffen voor geneesmiddelen:<sup>42</sup> het SPC. Het SPC verlengt de effectieve octrooiperiode met een periode van maximaal vijf jaar.<sup>43</sup> Het octrooi vervalt als zodanig na verloop van 20 jaar, doch als aan bepaalde voorwaarden is voldaan leidt het SPC tot een vergelijkbaar exclusief recht.

Het exclusieve recht dat voortvloeit uit een octrooi of SPC betekent echter niet dat er per definitie sprake zal zijn van een monopolie. Weliswaar voorkomt het octrooi dat er tijdens de looptijd van het octrooi en het SPC

<sup>39</sup> Deze uitvinding moet aan een aantal eisen voldoen, zie artikel 3 ROW 1005: "Vatbaar voor octrooi zijn uitvindingen op alle gebieden van de technologie die nieuw zijn, op uitvinderswerkzaamheid berusten en toegepast kunnen worden op het gebied van de nijverheid."

<sup>40</sup> Artikel 53 e.v. Rijsoctrooiwet 1995.

<sup>41</sup> Zie hoofdstuk 3.

<sup>42</sup> Het gaat om een extra bescherming voor humane en diergeneesmiddelen en voor gewasbeschermingsmiddelen.

<sup>43</sup> Verordening (EG) nr. 469/2009. Deze verordening vormt een hercodificatie van Verordening (EEG) nr. 1768/92.

exacte kopieën van het geneesmiddel op de markt komen, maar concurrentie in de vorm van geneesmiddelen met andere werkzame stoffen die dezelfde toepassing hebben is uiteraard mogelijk. Daarbij komt dat het succes van een geneesmiddel op de markt ook in grote mate afhangt van de waardering van het nut van het geneesmiddel voor de patiënt, de vraag of het geneesmiddel wordt opgenomen in professionele richtlijnen en standaarden en de vraag of het geneesmiddel wordt vergoed dan wel of de verstrekking ervan (voldoende) wordt bekostigd. Wetenschappelijke inzichten, maar ook regelgeving en economisch klimaat zijn in dat kader van groot belang. Daarnaast zijn er inperkingen op het octrooirecht, bijvoorbeeld voor het doen van onderzoek en voor apotheekbereidingen<sup>44</sup> en is het mogelijk om licenties - het recht om ondanks het octrooi toch commercieel gebruik van de uitvinding te maken - te verkrijgen en soms zelfs af te dwingen.

Naast bescherming op basis van een octrooi en SPC, is er *dossierbescherming* of *data exclusivity*. Dossierbescherming is in feite bescherming van kennis; zij beschermt de houder van de handelsvergunning voor een referentiegeneesmiddel tien jaar lang tegen het gebruik van de informatie in het registratiedossier door andere partijen. Andere (generieke) aanvragers kunnen gedurende acht jaar niet verwijzen naar de preklinische en klinische gegevens in het dossier van het referentiegeneesmiddel. Na verloop van die periode is dat wel mogelijk. Een op grond hiervan verleende handelsvergunning mag echter pas na verloop van tien jaar worden gebruikt om een (generiek) geneesmiddel op de markt te brengen.<sup>45</sup> Verlenging van deze termijn tot elf jaar is mogelijk, indien in de eerste acht jaar een (of meer) nieuwe therapeutische indicatie(s) wordt (worden) toegevoegd, die als een belangrijk klinisch voordeel ten opzichte van de bestaande behandelingen worden beschouwd.<sup>46</sup> Ook bij dossierbescherming is geen sprake van een monopolie, omdat er andere wegen zijn om een handelsvergunning te verkrijgen dan via verwijzing naar een registratiedossier.<sup>47</sup>

De genoemde vormen van bescherming zijn uiteindelijk het politieke compromis tussen twee maatschappelijke belangen: enerzijds het stimuleren van innovatie en het ter beschikking komen van nieuwe geneesmiddelen door de verlening van tijdelijke exclusiviteit aan degene die investeert in een nieuw geneesmiddel, anderzijds de openbaarmaking van kennis en de beschikbaarheid van betaalbare geneesmiddelen na verloop van een redelijke beschermingstermijn.

Omdat de investeringen in een nieuw geneesmiddel zo hoog zijn, bestaat juist in deze sector een zeer sterke focus op marktexclusiviteit door octrooi of dossierbescherming om voldoende *return on investment* te genereren. Als de periode van bescherming voorbij is, vervalt in veel gevallen de interesse in een bepaald geneesmiddel. In de laatste jaren van de commerciële *life cycle* lopen de investeringen dan ook vaak sterk terug.

<sup>44</sup> Zie artikel 53 lid 3 Rijksoctrooiwet 1995. De uitzondering voor de apotheken is echter nog steeds niet in werking getreden.

<sup>45</sup> Artikel 42 lid 4 Geneesmiddelenwet, voortgekomen uit artikel 10 lid 1 jo 2, Richtlijn 2001/83/EG.

<sup>46</sup> Toegevoegd bij de wijziging van artikel 10, Richtlijn 2001/83/EG door Richtlijn 2004/27/EG. De mogelijkheid om de beschermingsperiode met een jaar te verlengen is bedoeld als compensatie voor het niet mogelijk zijn van het verkrijgen van een nieuwe dossierbescherming voor verbeteringen van geneesmiddelen waarvoor al een handelsvergunning verleend is. Dat geen nieuwe dossierbescherming ontstaat is neergelegd in jurisprudentie (Zie HvJ EU, 3 december 1998, JGR 2001/8 (Generics-arrest) en HvJ EU 29 april 2004, JGR 2004/25 (Novartis-arrest) en werd in de wetgeving gecodificeerd door de introductie van het concept van de 'Global marketing authorisation' in artikel 6 lid 1 laatste alinea van Richtlijn 2001/83/EG.

<sup>47</sup> Zie hierover J.A. Lisman, 'De toelating van geneesmiddelen: Hoe effectief is ons systeem?', in: *Geneesmiddelen en Recht*, Vereniging voor Gezondheidsrecht, Den Haag: SDU uitgevers 2006, p. 49 e.v..

# 6

## Belemmeringen

Het ontwikkelen van geneesmiddelen is het resultaat van de vruchtbare interactie tussen drie actoren: productontwikkelaars<sup>48</sup>, onderzoeksinstituten en de overheid. Dit is niet anders voor DR. Echter, vanwege de bijzonderheden van DR is hierbij sprake van specifieke uitdagingen en belemmeringen. Dit hoofdstuk gaat in op de gesignaleerde en gepercipieerde belemmeringen voor DR.

Figuur 3 toont de meest relevante belemmeringen voor DR die uit de consultaties van experts, uit de literatuur en uit de ervaring van de auteurs naar voren zijn gekomen. De genoemde belemmeringen zijn ingedeeld in drie categorieën, naar gelang het type actor (productontwikkelaar, onderzoeksinstituut, regulerende instantie) waarbij de belemmering zich voordoet. Per categorie zullen de belemmeringen worden toegelicht.

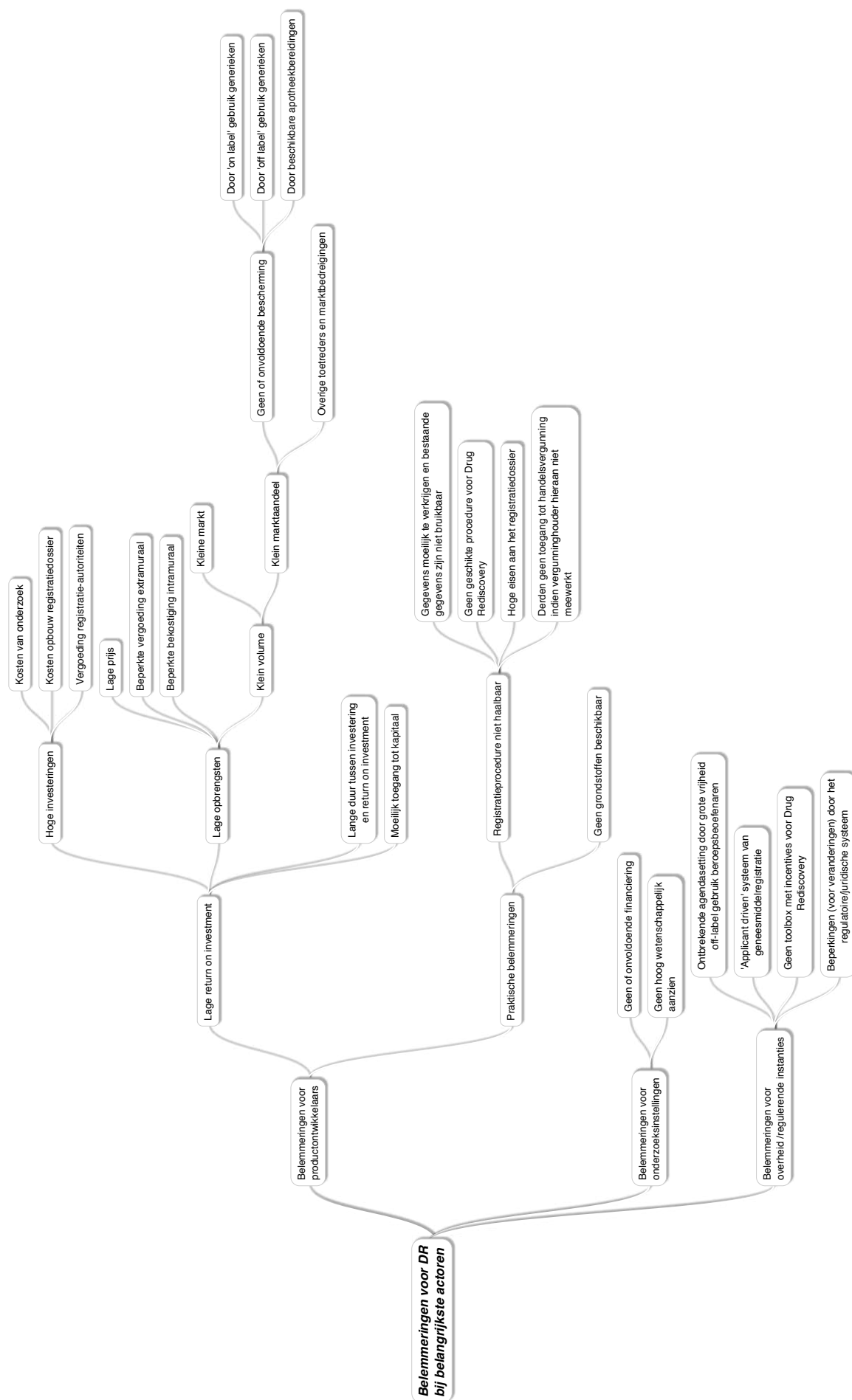
Figuur 3 moet van links naar rechts worden gelezen en heeft tot doel om de deelaspecten van de genoemde belemmeringen duidelijk te maken.

- *Voor productontwikkelaars*: de belemmeringen, die zij ervaren wanneer zij een product binnen het domein van DR willen ontwikkelen. Het gaat hierbij zowel om bedrijfseconomische overwegingen als om praktische belemmeringen;
- *Voor onderzoeksinstituten*: de belemmeringen voor het doen van onderzoek rond DR (waaronder ook inbegrepen hun rol als kennisleveranciers voor productontwikkelaars);
- *Voor de overheid en regulerende instanties*: de belemmeringen voor het stimuleren van DR.

De belemmeringen die in figuur 3 zijn genoemd, zijn niet voor alle DR ontwikkelprojecten relevant, noch spelen zij voor alle projecten en voor alle actoren in gelijke mate. Bij sommige projecten zal bijvoorbeeld de omvang van de markt geen rol spelen, maar zullen de eisen die aan de klinische data worden gesteld kritisch zijn. Bij andere projecten kan dit precies omgekeerd zijn. DR is een divers en dynamisch veld en op productniveau zal de mix van belemmeringen verschillen.

Met het in kaart brengen van de in figuur 3 genoemde belemmeringen is niet beoogd een limitatieve opsomming te geven van alle belemmeringen die moeten (dan wel kunnen) worden opgelost om DR te stimuleren. Het zijn aspecten in het huidige systeem van geneesmiddelontwikkeling die een belemmering voor DR kunnen vormen en als zodanig in dit onderzoek naar voren zijn gekomen. De waardering van de ernst van de belemmering blijkt in de praktijk niet objectief vast te stellen, omdat dat sterk afhangt van de specifieke situatie en partij.

<sup>48</sup> Onder productontwikkelaars worden zowel grote, al dan niet internationaal opererende, farmaceutische bedrijven als kleine ondernemers verstaan.



Figuur 3: Belemmeringen voor Drug Rediscovery.

## 6.1 Belemmeringen voor productontwikkelaars

### Return on investment

De belangrijkste incentive om een geneesmiddel op de markt te brengen is de verwachting van een hoog rendement op de gedane investeringen, meestal aangeduid met de term *return on investment*. Dit is niet bijzonder voor DR, immers ook bij een nieuw geneesmiddel zullen de te verwachten opbrengsten groter moeten zijn dan de investeringen. De verwachte return on investment speelt daarom een zeer belangrijke rol bij de vraag of het geneesmiddel wordt (door)ontwikkeld en geregistreerd of niet.

### Kosten van onderzoek

Geneesmiddelenonderzoek, en vooral de klinische proeven waarmee het bewijs van werkzaamheid en de benefit/risk ratio bepaald worden, is vaak duur. Het onderzoek is gebonden aan strikte Europese en nationale regels waardoor de uitvoering een professionele organisatie en grote investeringen vergt. Bij klinisch onderzoek moeten de rechten van proefpersonen op hoog niveau beschermd worden. Op de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen<sup>49</sup> van toepassing. Deze wet is als gevolg van de implementatie van Richtlijn 2001/20/EG,<sup>50</sup> de Richtlijn Klinische proeven, uitgebreid met een hoofdstuk dat specifiek betrekking heeft op geneesmiddelenonderzoek. De in dit kader belangrijkste wijzigingen betreffen de invoering van *Good Clinical Practices* (GCP), waardoor klinisch onderzoek aan strikte eisen met betrekking tot bescherming van proefpersonen en de integriteit van de gegevens wordt gebonden.<sup>51</sup>

Deze wetgeving brengt met zich mee dat voor ieder klinisch onderzoek een ‘sponsor’ beschikbaar moet zijn, waarop onder andere de volgende verplichtingen rusten:

- De sponsor dient een arts ter beschikking te hebben die niet bij het onderzoek is betrokken als contactpersoon voor de proefpersonen;<sup>52</sup>
- De sponsor dient een proefpersonenverzekering af te sluiten volgens de vereisten zoals die in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen<sup>53</sup> worden gesteld. Daarnaast dient tevens een WA-verzekering afgesloten te zijn die schade die voort zou kunnen komen uit het klinisch onderzoek dient te dekken;<sup>54</sup>
- Aan het onderzoeksgeneesmiddel worden hoge eisen gesteld: er dient een *Investigational Medicinal Product Dossier* samengesteld te worden. Het onderzoeksgeneesmiddel dient onder GMP-condities gefabriceerd te worden;<sup>55</sup>
- Er dient een systeem voor het onderkennen en beoordelen van bijwerkingen ingericht te worden.<sup>56</sup>

<sup>49</sup> Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), Stb. 1998, 161.

<sup>50</sup> Richtlijn 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 praktijk bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, PB 1 mei 2001, L 121-134.

<sup>51</sup> Zie paragraaf 5a van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

<sup>52</sup> Artikel 9 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

<sup>53</sup> Besluit van 23 juni 2003, houdende regels inzake de verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), Stb. 2003, 266.

<sup>54</sup> Artikel 7 lid 6 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

<sup>55</sup> GMP betekent: Good Manufacturing Practices. Dit betekent dat de bereiding in overeenstemming dient te zijn met Richtlijn 2003/94/EG Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik, PB L 262 van 14 oktober 2003, p. 22–26. Daarnaast zijn nog richtsnoeren van toepassing. Deze zijn te vinden in Volume 4 van de Rules governing medicinal products in the EU, te raadplegen op: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>56</sup> Zie hiervoor bijvoorbeeld: ICH guideline E2F Note for guidance on development safety update reports, EMA/CHMP/ICH/309348/2008.

Verder worden in de richtsnoeren van de EMA en de ICH nadere strikte eisen gesteld ten aanzien van de methodologische aspecten van klinisch onderzoek.<sup>57</sup> Vaak worden gecontroleerde, gerandomiseerde klinische proeven vereist (vaak aangeduid met de term *Randomised Controlled (clinical) Trials* of (RCT's) en kan niet volstaan worden met eenvoudiger onderzoek, bijvoorbeeld observationeel of retrospectief onderzoek. De uitvoering van RCT's is gecompliceerd. Uitvoering van dergelijk onderzoek is eigenlijk niet goed mogelijk zonder het inschakelen van grote professionele organisaties (*Contract Research Organisations* of CROs) wordt uitgevoerd. Het doen van klinisch onderzoek wordt hierdoor zeer duur. De hoge kosten van de uitvoering van het benodigde klinisch onderzoek hebben een negatieve invloed op de te verwachten return on investment.

#### *Kosten opbouw registratiedossier*

Een aanvraag voor een handelsvergunning of een uitbreiding van een handelsvergunning dient vergezeld te gaan van een grote hoeveelheid informatie in een gestructureerd format (het *Common Technical Document*).<sup>58</sup> In paragraaf 6.1 wordt ook ingegaan op praktische belemmeringen met betrekking tot registratieprocedures en de in dat kader benodigde informatie. Het verkrijgen en bundelen van alle informatie die nodig is voor de aanvraag is een complexe zaak, waarvoor veelal grote investeringen gedaan moeten worden. De hoogte van de kosten van het opbouwen van een registratiedossier hebben een negatieve invloed op de te verwachten return on investment.

#### *Vergoeding registratie-autoriteiten*

Voor de aanvraag van een handelsvergunning bij de bevoegde autoriteiten en voor uitbreidingen daarvan zijn vergoedingen verschuldigd. Ook de instandhouding van een handelsvergunning levert een jaarlijkse kostenpost op bestaande uit de vergoeding voor de registratieautoriteiten. Voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via de gecentraliseerde procedure zijn de tarieven opgenomen in Verordening (EG) nr. 297/95. Deze tarieven gelden voor handelsvergunningen die in de gehele EU geldig zijn. De tarieven voor registratieprocedures bij het CBG – leidend tot handelsvergunningen voor de Nederlandse markt – worden vastgesteld door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Tabel 1 geeft een overzicht van de tarieven voor de aanvraag van een nieuwe handelsvergunning met een bekend werkzaam bestanddeel en voor een zogenoemde *Type II variatie*,<sup>59</sup> de procedure die gevolgd moet worden om een nieuwe indicatie of een nieuwe gebruikerspopulatie te registreren door de houder van de handelsvergunning.<sup>60</sup> Opvallend is dat noch de EMA, noch het CBG een aangepast tarief hanteren voor aanvragen voor handelsvergunningen voor geneesmiddelen met een bekende werkzame stof die niet onder de generieke aanvraag vallen. Voor aanvragen in het kader van DR is dus veelal geen gereduceerd tarief beschikbaar en zal het hoogste tarief in rekening worden gebracht.<sup>61</sup>

Voor producten met een potentieel kleine (toename in) omzet door de toevoeging van een nieuwe indicatie kunnen deze kosten resulteren in een negatieve verwachte *return on investment*.

<sup>57</sup> Product specifieke guidelines worden gepubliceerd op de website van de EMA, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000043.jsp&mid=WCOB01ac05800240cb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WCOB01ac05800240cb), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>58</sup> Zie Bijlage 1 bij Richtlijn 2001/83/EG, Deel I en de Notice to Applicants, Volume 2 van de Rules governing medicinal products in the EU, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>59</sup> De procedure voor wijzigingen en uitbreidingen van handelsvergunningen is neergelegd in Verordening (EG) nr. 2008/1234.

<sup>60</sup> De bedragen worden genoemd om een orde van grootte aan te duiden. Hoeveel precies betaald moet worden, is afhankelijk van de specifieke kenmerken van de aanvraag. Zowel de EMA als het CBG berekenen ook een jaarlijkse vergoeding. Deze kostenpost is in het kader van de aanvraag minder relevant, maar heeft wel invloed op de uiteindelijke return on investment.

<sup>61</sup> Wel biedt Verordening (EG) nr. 726/2004 de mogelijkheid dat korting gegeven wordt op de tarieven van de EMA. Hiervoor heeft de EMA een speciaal Small and medium-sized enterprise office ingesteld.

| Soort aanvraag               | EMA       | CBG      |
|------------------------------|-----------|----------|
| Nieuwe handelsvergunning     | € 259.400 | € 43.900 |
| Generieke handelsvergunning  | € 100.700 | € 23.060 |
| Uitbreiding type II variatie | € 77.900  | -        |
| Jaarvergoeding               | € 93.000  | € 1.050  |

Tabel 1: tarieven voor de aanvraag van een nieuwe handelsvergunning met een bekend werkzaam bestanddeel en van een type II variatie.

### Lage prijs

De prijs die een productontwikkelaar verwacht te krijgen voor zijn product speelt een belangrijk rol in de overweging om tot DR over te gaan. De fabrikant heeft echter niet alle vrijheid om de prijs van het geneesmiddel vast te stellen. De Minister van VWS kan een maximumprijs voor een geneesmiddel vaststellen op grond van de Wet Geneesmiddelenprijzen.<sup>62</sup> Het systeem van de Wet Geneesmiddelenprijzen koppelt de prijs in Nederland aan de prijzen van dezelfde en vergelijkbare geneesmiddelen in Frankrijk, België, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk. Het is mogelijk dat de maximumprijs zo laag wordt vastgesteld, dat het voor een bedrijf commercieel niet verantwoord is om het geneesmiddel op de markt te brengen.

### Beperkte vergoeding extramuraal

Het is voor de fabrikant van een geneesmiddel van groot belang of, en zo ja, tot welk bedrag zorgverzekeraars het geneesmiddel zullen vergoeden. In dit kader is vooral het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) relevant.<sup>63</sup> Het vooruitzicht dat een geneesmiddel niet wordt opgenomen in het GVS dan wel wordt geplaatst in een cluster met een (relatief lage) vergoedingslimiet is een belemmering voor DR. In het eerste geval moet de patiënt het geneesmiddel (en de door de apotheker verleende zorg) volledig zelf betalen. In het tweede geval bepaalt de limiet de hoogte van de vergoeding. Indien de prijs van een geneesmiddel hoger is dan de limiet, moet de patiënt bijbetalen. Bijbetaling (of volledige betaling) door de patiënt kan een reden zijn voor een arts om het middel niet voor te schrijven. Dit kan worden voorkomen door de prijs van het geneesmiddel te verlagen (bijvoorbeeld tot de vergoedingslimiet) maar dit heeft uiteraard impact op de te verwachte return on investment. Ook het beperken van de aanspraken op vergoeding door de Minister<sup>64</sup> en door zorgverzekeraars<sup>65</sup> kan een belemmering zijn. Bovendien is de procedure om een optimale vergoeding te krijgen (door verplichte onderzoeken en dossiers en vaak inschakeling van consultants en (juridische) experts) tijdrovend en kostbaar, terwijl de uitkomst niet altijd voorspelbaar is. Ook dit is een belemmering.

### Beperkte bekostiging intramuraal

Intramuraal geldt een ander systeem van bekostiging en vergoeding dan extramuraal. Binnen het ziekenhuis is de aanspraak op geneesmiddelen onderdeel van de aanspraak op geneeskundige zorg.<sup>66</sup> Geneesmiddelen worden betaald uit het ziekenhuisbudget. De hoogte van het budget van het ziekenhuis wordt berekend

<sup>62</sup> Wet van 25 januari 1996, houdende regels omtrent de vaststelling van maximumprijzen voor geneesmiddelen (Wet geneesmiddelenprijzen), Stb. 1994, 837.

<sup>63</sup> Niet alle geneesmiddelen worden in het kader van de Zorgverzekeringswet (volledig) door zorgverzekeraars vergoed. Bij extramuraal gebruikte geneesmiddelen is de vergoeding afhankelijk van het antwoord op de vraag of het geneesmiddel is opgenomen in het GVS, en zo ja, of het geneesmiddel dan op bijlage IB wordt geplaatst dan wel opgenomen wordt in een cluster. Per cluster wordt een vergoedingslimiet bepaald. Ook kan vergoeding aan voorwaarden worden gekoppeld. In het Besluit zorgverzekering is de aanspraak op (vergoeding van) farmaceutische zorg omschreven in artikel 2.8. De uitwerking daarvan is te vinden in de Regeling zorgverzekering (artikel 2.5, 2.39-2.50).

<sup>64</sup> Artikel 2.5 Regeling zorgverzekering, en Bijlage 2 bij dat besluit.

<sup>65</sup> Artikel 2.8 lid 1 en lid 3 Besluit zorgverzekering.

<sup>66</sup> Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering. Het GVS geldt hier niet.

op grond van de ‘zorgprestaties’ die het ziekenhuis levert. De zorgprestaties worden uitgedrukt in *diagnosebehandelingcombinaties* (DBC’s) waaraan een tarief is gekoppeld. Ziekenhuizen kunnen eigen keuzes maken met betrekking tot de te gebruiken geneesmiddelen, waarbij uiteraard kwaliteit van zorg uitgangspunt (en toetsingskader) is,<sup>67</sup> en het budget de financiële mogelijkheden begrenst. Vooral voor dure geneesmiddelen, die relatief zwaar op het budget drukken, is ruimte in het budget en eventuele extra financiering van groot belang. Geneesmiddelen lopen mee in de DBC-systematiek, maar dure geneesmiddelen kunnen in de vorm van een toegevoegde prestatie (*add-on*) worden bekostigd.<sup>68</sup> De procedure en de criteria om als *add-on* te kunnen worden aangemerkt, kunnen een belemmering vormen voor DR. Zo kan het complex, tijdrovend en duur zijn om de benodigde gegevens te verzamelen, bijvoorbeeld als onderzoek moet worden uitgevoerd of inschakeling van consultants en (juridische) experts noodzakelijk is.

### *Kleine markt*

Er zijn ziektes en aandoeningen die relatief zeldzaam zijn en waarvoor de markt dus per definitie klein is. De beslissing om in die kleine markten te investeren is zeer risicovol. De kans op het terugverdienen van investeringen en het uitzicht op enige winst zijn klein.

Voor het stimuleren van de ontwikkeling van geneesmiddelen die zijn bestemd voor de behandeling van zeldzame aandoeningen<sup>69</sup> zijn incentives ontwikkeld. Het gaat hierbij om de Verordening Weesgeneesmiddelen.<sup>70</sup> Indien niet voldaan wordt aan de criteria voor een weesgeneesmiddel zijn de incentives vanzelfsprekend niet van toepassing. Zo kan de status van weesgeneesmiddel in de zin van de Verordening Weesgeneesmiddelen niet worden toegekend indien al een geneesmiddel met de desbetreffende werkzame stof in de handel is of is geweest ter behandeling van de zeldzame aandoening. In dat geval wordt namelijk niet aan het criterium voldaan dat er nog geen behandeling van de desbetreffende indicatie voorhanden is. Indien een niet voor de zeldzame aandoening geregistreerde toepassing van een geneesmiddel daarvoor wel in de praktijk gebruikt is, zou de aanwijzing als weesgeneesmiddel ook afgewezen kunnen worden. Hetzelfde geldt indien de gevraagde indicatie dicht tegen een al geregistreerde toepassing aanligt. Het bevoegde comité van de EMA, de *Committee for Orphan Medicinal Products*, hanteert dan de term *salami slicing*.

De verordening biedt – naast ondersteuning bij R&D<sup>71</sup> en andere regulatoire hulp – een speciale bescherming aan de verkrijger van de handelsvergunning, namelijk een periode van 10 jaar *marktexclusiviteit*. Deze marktexclusiviteit verbiedt de bevoegde autoriteiten een aanvraag voor een handelsvergunning voor een ander geneesmiddel voor dezelfde aandoening in behandeling te nemen, tenzij het nieuwe geneesmiddel klinisch superieur is. Marktexclusiviteit is geen zeer sterke *incentive*, omdat de markt – ook al is die exclusief – toch een kleine markt blijft. Bovendien verdampt de exclusiviteit als er een beter geneesmiddel ontwikkeld wordt. Het is de vraag of deze *incentives* DR bij zeldzame aandoeningen in voldoende mate stimuleren.

### *Geen of onvoldoende bescherming*

Het ontwikkelen en op de markt brengen van een geneesmiddel vergt investeringen; dat geldt ook voor DR.

<sup>67</sup> Artikel 2 Kwaliteitswet zorginstellingen.

<sup>68</sup> Tot 1 januari 2012 was het voor ziekenhuizen mogelijk om additionele bekostiging te krijgen voor bepaalde dure geneesmiddelen op grond van de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (BDG) Beleidsregel BR/CU-2017, Dure Geneesmiddelen. Thans geldt de NZa beleidsregel van ‘Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg’, [www.nza.nl](http://www.nza.nl) zoek op ‘Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg’, laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>69</sup> Geneesmiddelen tegen een aandoening die bij minder dan 1:2.000 inwoners van de EU voorkomt.

<sup>70</sup> Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen, PB nr. L 018 van 22 januari 2000, p. 1.

<sup>71</sup> Protocol Assistance. Deze Protocol Assistance gaat verder dan het normaal bij de EMA te verkrijgen scientific advice. Houders van een aanwijzing als weesgeneesmiddel worden als zij dat willen door de EMA bij de hand genomen gedurende de klinische ontwikkeling en krijgen ondersteuning bij de klinische ontwikkeling van hun geneesmiddel.

Als er geen of geen adequate octrooi-, SPC- en/of dossierbescherming is, bestaat de kans dat investeringen niet of in onvoldoende mate kunnen worden terugverdiend.<sup>72</sup> Er zijn dan immers geen juridische belemmeringen voor derden om het geneesmiddel na te maken, op een eenvoudige wijze te registreren, en met het innovatieve product op prijs te concurreren. Het vooruitzicht dat deze bescherming er niet of in onvoldoende mate is en dus generieke concurrentie snel en eenvoudig mogelijk is, kan een belemmering zijn om te investeren in DR.

De belemmering kan zich overigens in twee vormen voordoen: de mogelijkheden voor juridische bescherming zijn onvoldoende, dan wel er is weliswaar bescherming, maar de rechten die daaruit voortvloeien zijn in de praktijk lastig (duur,<sup>73</sup> tijdrovend, imago-beschadigend) af te dwingen.

#### *On-label gebruik generieken*

Een fabrikant kan een aanvraag indienen voor een aanvullende indicatie. In dat kader zal hij de nodige investeringen moeten doen om het dossier samen te stellen, eventueel op basis van bestaande kennis. Indien bescherming ontbreekt, kunnen andere partijen gebruik maken van de investering van de aanvankelijke vergunninghouder, door het geneesmiddel na te maken en een generieke aanvraag in te dienen onder verwijzing naar de gegevens uit het originele dossier. Dat geeft deze partijen reeds de zekerheid dat de indicatie voor de werkzame stof wordt geaccepteerd, en een voorsprong in de concurrentie. Zij hebben immers aanzienlijk minder hoeven investeren en kunnen dat in hun prijs tot uitdrukking laten komen. Dit vooruitzicht op geen of te *geringe return on investment* is een belemmering voor DR.

#### *Off-label gebruik generieken*

Geneesmiddelen kunnen concurrentie ondervinden van geneesmiddelen die niet zijn geregistreerd voor een bepaalde indicatie maar daarvoor wel (off-label) worden voorgeschreven. Dit kan zich ook bij DR voordoen, zeker wanneer het gaat om nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. In de praktijk worden geneesmiddelen vaak door diverse octrooiën beschermd (bijvoorbeeld op de stof, op de werkwijze om het geneesmiddel te bereiden en op de diverse later ontwikkelde toepassingen). Deze octrooiën kunnen op verschillende momenten aflopen. Meestal eindigt het octrooi op de stof als eerste, en blijven octrooiën op later ontwikkelde toepassingen geldig. Dit heeft tot gevolg dat derden het geneesmiddel wel mogen produceren en registreren, maar dat de geoctrooieerde toepassingen niet in de officiële gebruiksinformatie worden opgenomen. Hoewel normaal gesproken het toepassingsgebied in de officiële productinformatie van een generiek geneesmiddel identiek moet zijn aan die van het referentiegeneesmiddel, moeten de registratieautoriteiten hier bij geoctrooieerde toepassingen van afwijken.

Dit verhindert echter niet dat in de praktijk ook de generieke versies voor de nog onder octrooi vallende (en dus niet in de vergunning opgenomen) toepassingen worden voorgeschreven en ter hand gesteld. Vaak is de voorschrijver noch de apotheker zich er van bewust dat de generieke versies niet voor bepaalde indicaties zijn geregistreerd, en vindt automatische substitutie plaats van een merkgeneesmiddel door een generieke versie. De apotheker zou in theorie op de hoogte kunnen zijn van de verschillen tussen de geneesmiddelen, maar omdat in de meeste gevallen de indicatie niet op het recept staat vermeld, weet deze niet of de indicatie waarvoor de versie die hij aflevert al dan niet is geregistreerd.

Het gebruik van de generieke versie voor de niet geregistreerde indicatie wordt ook bevorderd door het beleid van het CBG om in de bijsluiter van de generieke variant een standaardpassage op te nemen.

<sup>72</sup> Zie hoofdstuk 4.

<sup>73</sup> In de praktijk zijn de kosten van het verdedigen van een octrooi zeer hoog, onder meer vanwege de hoge kosten voor juridische procedures. Hierbij moet worden ingecalculiseerd dat de partij die in een rechtszaak over IE-rechten in het ongelijk wordt gesteld niet alleen de eigen advocaatkosten moet betalen, maar ook die van de wederpartij.

Hierdoor zouden artsen en apothekers gestimuleerd kunnen worden om het geneesmiddel toch voor een geoctrooieerde indicatie voor te schrijven respectievelijk ter hand te stellen. Deze praktijk maakt de octrooibescherming voor nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen in feite illusoir. Dit kan een belemmering zijn voor het doorontwikkelen van bestaande geneesmiddelen.

#### *Apotheekbereidingen - Gedogen grootbereiding en collegiale levering*

Geneesmiddelen die voor DR in aanmerking komen, kunnen concurrentie ervaren van apotheekbereidingen. Voor het op de markt brengen van een geneesmiddel moet eerst een handelsvergunning worden verkregen. Daarop bestaat een beperkt aantal uitzonderingen. Eén daarvan is de apotheekbereiding. Aan deze uitzondering worden de volgende voorwaarden gesteld: de bereiding vindt plaats in de apotheek door of in opdracht van een apotheker, er moet sprake zijn van bereiding op kleine schaal en de apotheekbereidingen worden ter hand gesteld aan eigen patiënten van de apotheek. Indien deze uitzondering in de praktijk wordt toegepast in andere gevallen (zoals bij grootbereiding en doorlevering aan andere apotheken wanneer er een geregistreerd alternatief is, zie hierna), dan concurreert deze eigen bereiding met het geregistreerde geneesmiddel. Het vooruitzicht dat apotheekbereidingen in de praktijk op grote schaal kunnen plaatsvinden en zullen concurreren met een geregistreerd geneesmiddel kan een belemmering zijn om te investeren in de verkrijging van een handelsvergunning of de registratie van een nieuwe toepassing. Een extra probleem hierbij is dat de kwaliteitseisen die aan apotheekbereidingen gesteld worden aanzienlijk minder zwaar zijn dan de eisen die aan producten van de farmaceutische industrie gesteld worden: hierdoor wordt het nog onaantrekkelijker om als fabrikant tegen een bereidingsapotheek te concurreren.

Daarnaast heeft de *Inspectie voor de Gezondheidszorg* (IGZ) in 2007 een gedoogbeleid geïntroduceerd voor collegiale bereiding en levering. Het is mogelijk voor een apotheker om – onder strikte voorwaarden – zonder handels- en fabrikantenvergunning geneesmiddelen te bereiden en door te leveren aan andere apotheken. Dit is echter in principe beperkt tot geneesmiddelen waarvoor geen geregistreerd alternatief bestaat. Zolang deze mogelijkheid bestaat is er enerzijds geen prikkel voor apotheken om een handelsvergunning aan te vragen voor deze eigen bereidingen, en anderzijds kan het anderen weerhouden om een handelsvergunning aan te vragen omdat zij snel concurrentie kunnen krijgen van de zogenoemde *eigen bereiders* (die eventueel ook doorleveren).

#### *Overige toetreders en marktbedreigingen*

Het is mogelijk dat derde partijen snel met een ander concurrerend geneesmiddel op de markt komen. Dit kunnen generieke varianten zijn (bij geen of onvoldoende bescherming), maar ook doorontwikkelingen van bestaande geneesmiddelen. Generieke concurrentie kan tot op zekere hoogte worden beperkt door het octrooirecht, SPC of dossierbescherming, maar ontwikkelingen die voortborduren op een geneesmiddel kunnen, mits deze ontwikkelingen nieuw en innovatief zijn, ook weer bescherming verkrijgen. In dergelijke gevallen kan degene die gebruik maakt van het geoctrooieerde geneesmiddel om een nieuwe toepassing te vinden, een licentie vragen en, indien nodig, zelfs opteren voor een dwanglicentie wegens afhankelijkheid. Hoewel het strikt genomen een bedreiging is voor DR, kan DR zelf ook gebruik maken van de mogelijkheid om eventueel een (dwang)licentie te verkrijgen wanneer wordt voortgeborduurd of gebruik wordt gemaakt van een nog geoctrooieerd geneesmiddel.

#### *Lange duur tussen investering en return on investment*

Het traject van ontwikkeling van een geneesmiddel is complex en vergt investeringen in tijd en geld. Dit geldt ook – zij het soms in wat mindere mate – voor ontwikkelingen in het kader van bestaande geneesmiddelen

(nieuwe toepassing, andere toedieningsvormen of doseringen).<sup>74</sup> In hoofdstuk 3 is reeds uiteengezet welke regulatoire hindernissen moeten worden genomen alvorens een (aanpassing van de) handelsvergunning wordt verkregen en het geneesmiddel daadwerkelijk op de markt kan worden gebracht. Daar komt in veel gevallen nog een procedure bij in het kader van de vergoeding of bekostiging (zie hiervoor paragraaf 6.1 Beperkte vergoeding extramuraal en Beperkte bekostiging intramuraal). Niet alleen zijn dit langdurige trajecten; de uitkomst is ook allerm minst zeker. De juridische omgeving, het beleid en de markt wijzigen regelmatig. In toenemende mate zijn ook internationale ontwikkelingen van belang; de euro-crisis en de in het kader van de EU genomen of gedicteerde maatregelen zijn illustratief. Het vooruitzicht van een lang en onzeker traject kan eveneens een belemmering vormen voor DR.

### *Moeilijk toegang tot kapitaal*

Ook bij productontwikkelaars die zich bezighouden met DR gaan de kosten voor de baten uit. Zowel door de reële als de gepercipieerde risico's op het niet verdienen van voldoende return on investment met een DR project, is het niet eenvoudig het voor een specifiek project benodigde kapitaal te verwerven. Een en ander wordt nog versterkt door de huidige financieel-economische situatie, waardoor investeerders nog minder bereid zijn om tegen redelijke voorwaarden te investeren in DR.

### **Praktische belemmeringen**

Behalve de hierboven besproken belemmeringen om de investeringen voor DR terug te verdienen, althans een positieve verwachting deze terug te kunnen verdienen, ervaren productontwikkelaars ook praktische belemmeringen voor DR. Deze belemmeringen zijn gedeeltelijk gerelateerd aan de belemmeringen ten aanzien van return on investment, omdat praktische belemmeringen vaak kostenverhogend zijn. Er zijn echter ook belemmeringen die met hoge investeringen niet kunnen worden weggenomen. In het navolgende wordt ingegaan op de praktische belemmeringen die zijn genoemd in de consultaties van experts, de literatuur en die blijken uit eigen ervaringen van de auteurs.

### *Gegevens zijn moeilijk te verkrijgen en bestaande gegevens zijn niet bruikbaar*

Er bestaan verscheidene vormen van klinisch onderzoek die gebruikt kunnen worden om bewijs voor werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen en toepassingen van geneesmiddelen te genereren. Tot op heden is de gouden standaard voor klinisch onderzoek de gerandomiseerde placebo- of *comparator*-gecontroleerde klinisch studie, waarbij vooraf zowel de inclusie- en exclusiecriteria en de primaire en secundaire eindpunten, als de stop-criteria zijn vastgelegd. De noodzaak om deze gouden standaard te volgen is niet vastgelegd in wet- en regelgeving, maar ligt vast in ICH- en CHMP-*guidelines*.<sup>75</sup> Deze richtsnoeren worden geschreven voor toepassing op *New Chemical Entities*, maar zullen ook gehanteerd worden bij oudere moleculen.

Voor het onderzoeken van nieuwe toepassingen van bekende werkzame stoffen is dit type studies lastig op te zetten. Het idee voor de ontwikkeling van een nieuwe toepassing voor een bekende werkzame stof komt vaak voort uit de off-label behandeling van patiënten (vaak in een academische setting). De behandeling van de patiënten is dan veel meer het uitgangspunt dan het onderzoeken van het geneesmiddel. In deze situatie kan desondanks informatie over werkzaamheid en risico's van de nieuwe toepassing worden verzameld. In de

<sup>74</sup> Zie Hoofdstuk 3.

<sup>75</sup> ICH: The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Deze organisatie stelt richtsnoeren vast die onder andere in de EU, de VS en Japan worden gebruikt; CHMP: Committee on Human Medicinal Products. Dit is het wetenschappelijk comité van de EMA dat verantwoordelijk is voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. In zijn werkgroepen stelt het comité richtsnoeren voor de beoordeling van geneesmiddelen vast.

praktijk levert het opzetten van prospectieve gecontroleerde proeven grote problemen op, omdat het lastig is om proefpersonen geïnteresseerd te krijgen in deelname aan onderzoek als inclusie betekent dat de kans bestaat dat men met een placebo of vergelijkingsgeneesmiddel behandeld wordt. Bovendien zou de medisch-ethische commissie die over een RCT naar een welbekende toepassing van een bekend geneesmiddel moet oordelen, zijn gunstig oordeel kunnen onthouden, omdat niet voldaan wordt aan het vereiste dat klinisch onderzoek een bijdrage aan de wetenschap moet leveren.<sup>76</sup> Onderzoek ‘naar de bekende weg’ voldoet niet aan wettelijke eisen.

Vasthouden aan de gouden standaard van de RCT leidt er tevens toe dat de kennis die al beschikbaar is, maar die is verkregen uit retrospectief onderzoek of observationeel onderzoek niet geaccepteerd wordt.

### *Geen geschikte procedure voor DR*

De procedures voor het aanvragen van een handelsvergunning zijn geregeld in Richtlijn 2001/83/EG en in Bijlage 1 bij die richtlijn. Aanvullende regels worden gesteld in het richtsnoer de *Notice to Applicants*<sup>77</sup> dat – hoewel het de status van *soft law* heeft – desondanks verbindend geacht wordt door het Hof van Justitie van de EU.

De aanvraag van een handelsvergunning (of type II-variatie) kan gestoeld worden op een viertal juridische grondslagen: volledig dossier,<sup>78</sup> generieke aanvraag,<sup>79</sup> *informed consent*<sup>80</sup> of *well-established use*.<sup>81</sup> Geen van deze juridische grondslagen is toegesneden op aanvragen die betrekking hebben op het klinisch dossier, maar waarbij eerder ingediende dossiers als basis voor de beoordeling kunnen dienen. Dat betekent dat er voor DR geen aparte procedure is.

Indiening van een volledig dossier in het kader van een DR project miskent dat al veel informatie over het desbetreffende geneesmiddel bekend is. Bij generieke aanvragen is de kern van de aanvraag dat een generiek geneesmiddel in al zijn facetten een kopie is van het referentiegeneesmiddel. Dit geldt dus ook voor de officiële productinformatie. Hetzelfde geldt voor *informed consent*-aanvragen. Ook deze procedures zijn dus niet geschikt voor de indiening in een DR project. Voor *well-established use*-aanvragen heeft de Europese Commissie vastgelegd dat de bibliografische aanvraag geheel op gegevens in de literatuur gebaseerd dient te zijn en dat het dus niet mogelijk is om data uit de literatuur aan te vullen met eigen gegevens: als ook eigen gegevens gebruikt worden is sprake van een *mixed application* en dient een volledig dossier ingediend te worden.<sup>82</sup>

In feite ontbreekt dus een op nader gebruik van bekende geneesmiddelen (DR) toegespitste procedure.

### *Hoge eisen registratiedossier*

De wet- en regelgeving stelt hoge eisen aan het dossier dat bij de aanvraag van een handelsvergunning of een Type II variatie ingediend moet worden. Uit de expertmeetings is ons gebleken dat soms ook informatie ingediend moet worden die in feite voor de beoordeling van de benefit/risk ratio niet relevant is. Wij denken

<sup>76</sup> Vergelijk bijvoorbeeld de Verklaring van Helsinki, artikel 21: *Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.*

<sup>77</sup> Volume 2A van de Rules governing medicinal products in the EU, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>78</sup> Artikel 8 lid 3 Richtlijn 2001/83/EG, in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd in artikel 42 lid 2 Geneesmiddelenwet juncto artikel 3.7 Regeling Geneesmiddelenwet.

<sup>79</sup> Artikel 10 lid 1 en 2 Richtlijn 2001/83/EG, in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd in artikel 42 lid 5 onder a Geneesmiddelenwet.

<sup>80</sup> Artikel 10 ter (Engelse notatie 10c) van Richtlijn 2001/83/EG, in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd in artikel 42 lid 5 onder c Geneesmiddelenwet.

<sup>81</sup> Artikel 10 bis (Engelse notatie 10a) van Richtlijn 2001/83/EG, in Nederlandse wetgeving geïmplementeerd in artikel 42 lid 5 onder b Geneesmiddelenwet.

<sup>82</sup> Zie paragraaf 7 van Deel II van Bijlage 1 bij Richtlijn 2001/83/EG.

hier bijvoorbeeld aan preklinische gegevens: het doen van onderzoek met proefdieren is in feite (vaak) onzinnig (en onethisch) indien een geneesmiddel al bij de mens wordt toegepast. Ook zal veelal informatie over de risico's op bijwerkingen voorhanden zijn, omdat het geneesmiddel al in de praktijk wordt gebruikt. In algemene zin bestaat de indruk dat voor geneesmiddelen die in het kader van een DR project onderzocht worden, sommige eisen die in de *regulatoire guidelines* worden gesteld overbodig of te strikt zijn.

#### *Derden geen toegang tot bestaande handelsvergunning*

Het staat de houder van een handelsvergunning vrij om het bijbehorende geneesmiddel al dan niet in de handel te brengen of om de handelsvergunning in te trekken, waardoor het geneesmiddel niet langer beschikbaar is voor de behandeling van patiënten.<sup>83</sup> Ook is het aan de houder van de handelsvergunning om te besluiten om een nieuwe toepassing van een geneesmiddel al dan niet te registreren. In het geval dat de voor registratie van een nieuwe toepassing benodigde gegevens door derden zijn verzameld is echter de medewerking van de houder van de handelsvergunning nodig. Een andere partij heeft geen mogelijkheid om invloed uit te oefenen op de bestaande handelsvergunning.

Indien een derde partij – een andere farmaceutische onderneming of een organisatie van patiënten of behandelaren – een nieuwe toepassing wil registreren zal een eigen dossier aangelegd moeten worden waarin dan de nieuwe indicatie of dosering kan worden opgenomen.

#### *Geen grondstoffen beschikbaar*

Sommige bestanddelen van geneesmiddelen worden uitsluitend ten behoeve van de houder van de handelsvergunning geproduceerd. Voor derden kan het moeilijk zijn om de op basis van de GMP voor grondstoffen gefabriceerde werkzame stof te kopen. De nieuwe wetgeving gericht op de bestrijding van vervalste geneesmiddelen kan dit probleem nog vergroten, omdat invoer van grondstoffen uit derde landen aan strikte eisen zal moeten gaan voldoen.<sup>84</sup>

## 6.2 Belemmeringen voor onderzoeksinstellingen

Zoals in hoofdstuk 3 is beschreven spelen onderzoeksinstellingen zoals universiteiten een rol bij het genereren van fundamentele kennis die door (farmaceutische) bedrijven kan worden opgepakt en verder kan worden gebracht tot een praktische toepassing. Daarnaast vindt ook veel klinisch onderzoek plaats in universitaire medische centra. In het kader van DR is over het algemeen behoefte aan praktisch onderzoek, zoals (niet-interventioneel) klinisch onderzoek met (gegevens van) patiënten. Uit de consultaties van experts uit het veld is gebleken, dat dit momenteel weinig gebeurt. Hiervoor zijn twee redenen geïdentificeerd, namelijk het ontbreken van doelfinanciering en het relatief slechte wetenschappelijke imago van dergelijk onderzoek. Beide redenen worden hieronder toegelicht.

#### *Geen of onvoldoende financiering*

Het onderzoek dat op universiteiten wordt uitgevoerd moet gefinancierd worden. Universiteiten hebben een beperkte financiering voor onderzoek waarvan zij zelf het doel kunnen bepalen, de zogenaamde eerste geldstroom. Naast de eerste geldstroom hebben universiteiten financiering uit de tweede en derde geldstroom. Dit zijn subsidies van respectievelijk overheidsinstellingen zoals de Nederlandse Organisatie

<sup>83</sup> Behoudens de verplichting om een geneesmiddel in de handel te brengen binnen drie jaar na de verlening van de handelsvergunning: de zogenoemde *Sunset clause* (artikel 24, lid 4, 5 en 6 van Richtlijn 2001/83/EG en uitgewerkt in artikel 47, lid 4 en artikel 49, lid 5 en 6 van de Geneesmiddelenwet).

<sup>84</sup> Richtlijn 2011/62/EU van het Europees Parlement en de Raad van 8 juni 2011 tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, om te verhinderen dat vervalste geneesmiddelen in de legale distributieketen belanden.

voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), ZonMw of de Europese Commissie en van bedrijven. Omdat veel onderzoek gefinancierd wordt uit de tweede en derde geldstroom, is die financiering meestal aan een concreet onderzoeksdoel gekoppeld. Vooralsnog zijn weinig fondsen beschikbaar voor het uitvoeren van fundamenteel en praktisch onderzoek dat gericht is op DR. Bij klinisch onderzoek dient DR te concurreren met klinisch onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen, waarbij door de sponsors vaak hoge vergoedingen aan de onderzoekers en de onderzoeksinstelling worden betaald.

#### *Geen hoog wetenschappelijk aanzien*

Ook is ter sprake gekomen dat DR wetenschappelijk niet aantrekkelijk genoeg is om onderzoek naar te doen: onderzoek naar oude werkzame stoffen heeft weinig wetenschappelijk aanzien en zal minder vaak leiden tot vaak geciteerde publicaties in gerenommeerde tijdschriften dan Drug Discovery. Het vinden van een revolutionaire nieuwe indicatie voor een bestaand geneesmiddel is wetenschappelijk gezien interessant, maar DR richt zich vaak meer op het nader onderzoek nadat de grote 'ontdekkingen' al zijn gedaan.

### 6.3 Belemmeringen voor overheid/regulerende instanties

Ook de overheid als actor kent belemmeringen bij het stimuleren van DR. Voor de overheid ontbreekt een prikkel om actief te handelen ten bate van DR. Anderzijds is de overheid beperkt door de starheid van het bestaande systeem, waarin niet gemakkelijk veranderingen aangebracht kunnen worden.

#### *Ontbrekende agendasetting door grote vrijheid off-label gebruik beroepsbeoefenaren*

Beroepsbeoefenaren (artsen) hebben een grote mate van vrijheid in hun handelen. Hun professionele autonomie wordt slechts begrensd door de verplichting om kwalitatief verantwoorde zorg te leveren.<sup>85</sup> Zoals aangegeven in paragraaf 4.3 zijn artsen daarbij niet gebonden aan het toepassen van geneesmiddelen voor geregistreerde indicaties. Omdat voorschrijvers alle geneesmiddelen – on-label of off-label, handelspreparaat of apotheekbereiding – kunnen voorschrijven en de beroepsgroep bovendien van mening is zelf de geschiktheid van het voorgeschreven product te kunnen beoordelen, ontbreekt vaak de roep om handelsvergunningen voor nieuwe toepassingen. Dit beperkt de agendasetting voor DR bij de overheid. Indien voorschrijvers aan striktere eisen zouden moeten voldoen om off-label en apotheekbereidingen voor te mogen voorschrijven, werd er waarschijnlijk meer aangedrongen op de registratie van nieuwe toepassingen.

#### *'Applicant driven' systeem van geneesmiddelregistratie*

Als de bevoegde autoriteit voor de toelating van geneesmiddelen in Nederland voelt het CBG zich ook verantwoordelijk voor het gebruik van geneesmiddelen. Het CBG vervult echter in principe een lijdelijke rol.<sup>86</sup> In beginsel kan alleen de houder van een handelsvergunning wijzigingen van de handelsvergunning initiëren, die dan vervolgens door het CBG al dan niet wordt aanvaard. Met andere woorden: het systeem is *applicant driven*.<sup>87</sup> Soms is het CBG van mening dat het in het belang van de volksgezondheid zou zijn om een bepaalde toepassing (indicatie of patiëntengroep) aan de officiële productinformatie toe te voegen, maar is hij niet bevoegd om een dergelijk initiatief zelf te nemen.

Dit neemt niet weg dat de bevoegde autoriteiten soms wel maatregelen kunnen nemen wanneer belangen

<sup>85</sup> In het kader van de Wet geneeskundige behandelovereenkomst, Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg en Kwaliteitswet zorginstellingen.

<sup>86</sup> J.A. Lisman, 'De toelating van geneesmiddelen: Hoe effectief is ons systeem?', in: Geneesmiddelen en Recht, Vereniging voor Gezondheidsrecht, Den Haag: SDU uitgevers 2006, p. 32 - 33.

<sup>87</sup> Presentatie S. Krüger in de workshop 'Blijvend investeren in oude producten', 10 juni 2011, Utrecht, <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/over-ons/bijeenkomsten/20110616watisbesprokentijdensdecollegedag2011/default.htm>, laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

van de volksgezondheid in het geding zijn, maar dit beperkt zich tot negatieve besluiten die leiden tot schorsing of doorhaling van de handelsvergunning, het schrappen van een indicatie in de handelsvergunning of het opnemen van een waarschuwing in de officiële productinformatie. Deze leiden niet tot het beschikbaar komen van meer (of breder) geregistreerde geneesmiddelen.

#### *Geen toolbox met incentives voor Drug Rediscovery*

Uit het feit dat het Ministerie van VWS en ZonMw de opdracht voor het onderhavige onderzoek hebben verstrekt, blijkt enerzijds dat gezocht wordt naar mogelijkheden om de registratie van ongeregistreerde toepassingen van geneesmiddelen te stimuleren, althans dat de wens leeft om te bevorderen dat er beter gebruik gemaakt wordt van (bestaande) geneesmiddelen. Anderzijds blijkt uit de opdracht dat men geen zicht heeft op de best mogelijke aanpak van het verbeteren van dit gebruik.

#### *Beperkingen (voor verandering) door het regulatoire/juridische systeem*

Het Nederlandse regulatoire systeem voor de kwaliteit van geneesmiddelen en de geneesmiddelenvoorziening is in zeer grote mate op Europees recht gefundeerd. In het kader van de EU zijn diverse richtlijnen, verordeningen, richtsnoeren en nadere uitvoeringsregelingen tot stand gekomen die ofwel rechtstreekse werking hebben, ofwel zijn omgezet in nationale wetgeving. Slechts incidenteel staat het de Nederlandse wetgever vrij om afwijkende of additionele regelingen op te stellen. Dat betekent dat de Nederlandse overheid alleen met medewerking van de EU instituties en de andere lidstaten wijzigingen van op Europees recht gebaseerde regels kan bewerkstelligen. Dit is een langdurig traject binnen de EU, waarna meestal nog een nationaal implementatietraject volgt. Daarbij komt dat, voor zover het gaat om formele wetgeving, politieke besluitvorming nodig is. Verschillen in prioriteiten, politieke agenda's en belangen maken een dergelijk traject zowel op nationaal als internationaal niveau vaak bijzonder lastig en tijdrovend.

## **6.4 Kanttekening - perceptie van belemmeringen**

Tijdens de consultaties zijn door experts weliswaar de in dit hoofdstuk besproken (aspecten van) belemmeringen genoemd, maar is tevens duidelijk geworden dat geen overeenstemming bestaat over het belang en de invloed van de verschillende factoren. Niet iedereen ondervindt of onderkent alle genoemde belemmeringen, en ook wordt niet door iedereen hetzelfde gewicht toegekend aan bepaalde belemmeringen. Dit lijkt sterk af te hangen van de positie die een bepaalde partij heeft ten opzichte van DR, bijvoorbeeld of deze als productontwikkelaar, behandelaar of overheid is betrokken.

Er zijn niet alleen verschillen de meningen over de vraag of alle geïnventariseerde belemmeringen even reëel zijn, maar ook bestaat bij een aantal geconsulteerde deskundigen de indruk dat het gaat om *percepties* van belemmeringen. Deze zouden dan voortkomen uit onbekendheid met DR, gebrek aan kennis over de mogelijkheden die wet- en regelgeving thans reeds bieden, gebrek aan adequate communicatie én koudwatervrees.

## 7

## Oplossingsrichtingen

Hoewel in hoofdstuk 6 een aantal concrete en gepercipieerde belemmeringen voor DR is geïnventariseerd kunnen de gevonden oplossingsrichtingen niet steeds rechtstreeks aan één of meer specifieke belemmeringen worden gekoppeld. Er is daarom gekozen om een aantal oplossingsrichtingen als zodanig aan de orde te stellen, zonder dat exact is aangegeven welke belemmering door het uitvoeren van een gesuggereerde oplossing weggenomen zou worden. Dat wij deze aanpak kiezen komt voort uit de overtuiging dat het stimuleren van DR gediend is met een integrale aanpak.

### 7.1 Herziening regulatoire eisen aan klinisch onderzoek en oprichting Clinical Trialdienst voor DR

De gouden standaard voor klinisch onderzoek voor registratiedoeleinden is de gerandomiseerde placebo- of *comparator* gecontroleerde klinisch studie, waarbij vooraf zowel de inclusie- en exclusiecriteria en de primaire en secundaire eindpunten, als de stop-criteria zijn vastgelegd. De bevoegde autoriteiten zouden hun waardering voor klinische gegevens die niet volgens de gouden standaard zijn verkregen moeten herzien en aan wetenschap en industrie de gelegenheid moeten bieden om ook gegevens uit andere bronnen in een dossier te gebruiken. Belangrijk is dat daarvoor draagvlak komt en dat vervolgens regels worden vastgesteld die daarvoor de juiste basis en waarborgen bieden.

De instelling van een wetenschappelijk comité om de bruikbaarheid van observationeel en overig afwijkend medisch-wetenschappelijk onderzoek in het kader van DR te onderzoeken kan daarbij helpen. De resultaten van dergelijk onderzoek kunnen op het niveau van het EMA (Europees) worden besproken. Een en ander kan leiden tot de opstelling van specifieke richtsnoeren met betrekking tot DR. Een onderdeel van deze richtsnoeren dient te zijn dat ook gegevens die zijn verkregen uit niet-interventioneel of retrospectief onderzoek gebruikt kunnen worden in het kader van een registratieaanvraag. Voorts verdient het aanbeveling dat wetenschappelijk onderzoek (bijvoorbeeld binnen het vakgebied *Regulatory Science*) wordt verricht naar mogelijkheden om op een meer rationele wijze voor DR bruikbare klinische data te genereren.

Binnen de gemeenschap van Europese beoordelingsautoriteiten heeft de Nederlandse autoriteit een relatief hoog profiel en goede naam. Dit blijkt onder andere uit het aantal aanvragen waarvoor het CBG als 'gidsland' fungeert,<sup>88</sup> en uit het feit dat het CBG relatief veel belangrijke wetenschappelijke posities bekleedt, waaronder tot 2010 het voorzitterschap van de *Efficacy Working Party*. Het CBG zou zijn gezaghebbende positie optimaal moeten gebruiken om – ook binnen de Europese gremia – DR te stimuleren door draagvlak voor genoemde oplossingen te creëren en aanpassing van wet- en regelgeving te entameren.

<sup>88</sup> In de wederzijdse-erkenningsprocedure en de gedecentraliseerde procedure gaat het om de rol van referentielidstaat (RMS); in de gecentraliseerde procedure gaat het om de rol van rapporteur.

Aan het verrichten van klinisch onderzoek worden hoge eisen gesteld. De complexiteit van de regelgeving en de voorwaarden om aan GCP te voldoen, leiden – speciaal voor kleinere productontwikkelaars – tot relatief hoge kosten en praktische problemen om het benodigde onderzoek te doen. Om tegemoet te komen aan de belemmeringen die genoemd worden in paragraaf 6.1 stellen wij voor om een Clinical Trialdienst voor DR op te richten ten behoeve van het uitvoeren van wenselijk geacht onderzoek, waarin bijvoorbeeld via publiek-private samenwerking kostendeling en centralisatie van expertise kan plaatsvinden. Daarnaast stellen wij voor om specifieke financiering te organiseren voor nuttig geacht klinisch onderzoek in het kader van DR uit daarvoor te oormerken collectieve middelen. De op te richten Clinical Trialdienst zou onderdeel moeten uitmaken van het Centrum voor Drug Rediscovery (zie paragraaf 7.7) en vooral praktische ondersteuning aan productontwikkelaars moeten bieden.

Bij de oprichting van een Clinical Trialdienst – met medewerking van de overheid – dient, evenals bij andere vormen van overheidsondersteuning voor het doen van klinisch onderzoek, veel aandacht geschonken te worden aan het voorkomen van oneerlijke concurrentie of verboden staatssteun.

ZonMw zou samen met het CBG de mogelijkheden kunnen onderzoeken voor herziening van de eisen die aan klinisch onderzoek worden gesteld. Verder zou ZonMw – bijvoorbeeld via consultatie van betrokken belanghebbenden – de mogelijkheden en onmogelijkheden van de instelling van een Clinical Trial-dienst kunnen onderzoeken.

## 7.2 Invoeren speciale procedure voor Drug Rediscovery

In het Europese systeem voor de toelating van geneesmiddelen ontbreekt een op nader gebruik van bekende werkzame stoffen toegespitste procedure. De procedures voor een aanvraag voor nieuwe geneesmiddelen (*full dossier*) en voor de generieke aanvraag zijn minder geschikt voor DR-projecten. Wij zijn van mening dat onderzocht dient te worden of een specifieke procedure voor DR zou moeten worden ingevoerd.

Van de vier bestaande aanvraagprocedures bieden de procedures voor well-established use en/of de mixed application de meeste aanknopingspunten. Onderzocht dient te worden of er ruimte bestaat voor een gewijzigde interpretatie en uitvoeringspraktijk van de Europese wetgeving en de implementerende teksten, zodat onderzoek naar ‘off-label’-toepassingen van bestaande geneesmiddelen en onderzoek naar volledig nieuwe toepassingen van bekende geneesmiddelen gereguleerd kunnen worden. Een en ander kan aan de orde worden gesteld in de verschillende Europese fora waarin het Ministerie van VWS en het CBG participeren.

De doelstelling kan zijn dat in wet- en regelgeving dusdanige flexibiliteit wordt geïntroduceerd dat alle beschikbare gegevens – of ze nu afkomstig zijn uit eigen studies, uit studies van een derde of uit ede wetenschappelijke literatuur – gebruikt kunnen worden voor de beoordeling van de benefit/risk ratio. ZonMw zou zich samen met het CBG sterk moeten maken voor het starten van discussie over flexibilisering van de toepassing van wetgeving inzake klinisch onderzoek in het kader van DR.

## 7.3 Internationale vergelijking van Drug Rediscovery stimulerende initiatieven

De belemmeringen en oplossingsrichtingen die in dit rapport worden beschreven zijn geformuleerd vanuit een Nederlands perspectief. Weliswaar is dit rapport ook gebaseerd op Europese wet- en regelgeving, maar de aandacht lag vooral op de situatie in Nederland. Onderzoek in de literatuur kan dit niet ondervangen, omdat over de regulatoire aspecten en ondervonden belemmeringen voor DR weinig is gepubliceerd. Desondanks kunnen in andere landen, binnen en buiten de EU, initiatieven bestaan die een positieve

uitwerking hebben op DR, bijvoorbeeld specifieke stimuleringsmaatregelen of vergoedingssystemen die DR bevorderen. Een voorbeeld van een dergelijk initiatief is het nader in paragraaf 7.3 te bespreken *Temporary Authorisation for Use* (ATU) uit Frankrijk. Kennis en ervaring uit andere landen kan bijdragen aan een beter begrip van DR in Nederland en/of de EU. Omdat gedegen kennis van en inzicht in de wet- en regelgeving ten aanzien van onderzoek, registratie en vergoeding van geneesmiddelen van andere landen noodzakelijk is, vergt dit nader onderzoek.

Initiatieven in andere landen zullen waarschijnlijk niet voortkomen uit de wet- en regelgeving ten aanzien van registratie van geneesmiddelen. De beoordelingsautoriteiten in de Europese landen zijn immers gebonden aan dezelfde Europese wetgeving en richtsnoeren. Eventuele verschillen in interpretatie worden besproken in comités zoals het Farmaceutisch Comité, de CHMP, de CMDh, EMACOLEX en Heads of Medicines Agencies (HMA).

De vergoeding van geneesmiddelen en de financiering van onderzoek naar geneesmiddelen zijn daarentegen nationale aangelegenheden. Op dit terrein zijn verschillende systemen met verschillende uitkomsten mogelijk: de één mogelijk gunstiger voor DR dan de ander.

Voor het verkrijgen van kennis over initiatieven in andere landen zijn diverse mogelijkheden. De eerste optie is om een discussie voeren in internationale fora over de mogelijkheden van DR. Dit zou kunnen gebeuren in het kader van de promotiecampagne voor DR, zoals in paragraaf 7.6 wordt voorgesteld. Als tweede optie kan ZonMw, bijvoorbeeld via Nefarma, de productontwikkelaars vragen om bestaande initiatieven uit andere landen te melden. Productontwikkelaars komen – als zij internationaal opereren – met alle facetten van wet- en regelgeving in diverse landen in aanraking. Zij ervaren als geen ander welke initiatieven positief kunnen bijdragen aan DR. Ten slotte kan ZonMw een enquête uitvoeren onder bijvoorbeeld de ministeries van volksgezondheid in de EU lidstaten, waarbij bestaande initiatieven voor DR worden geïnventariseerd.

## 7.4 Beperking off-label gebruik en apotheekbereidingen tot situaties van medische noodzaak

Artikel 68 lid 1 Geneesmiddelenwet heeft betrekking op off-label gebruik van geneesmiddelen: het voorschrijven buiten de geregistreerde toepassingen. Geneesmiddelen kunnen door artsen worden voorgeschreven - en vervolgens door apothekers ter hand worden gesteld - voor aandoeningen waarvoor het betreffende geneesmiddel niet is geregistreerd. Ook kunnen ze worden voorgeschreven aan andere patiëntengroepen dan waarvoor de registratie is verkregen (bijvoorbeeld aan kinderen, terwijl het middel slechts is geregistreerd voor toepassing bij volwassenen). De wetgeving (artikel 40 Geneesmiddelenwet) staat eveneens toe dat een apotheker geneesmiddelen die niet zijn geregistreerd en waarvan dus ook geen handelspreparaten beschikbaar zijn, zelf bereidt zonder daarvoor een fabrikantenvergunning en handelsvergunning te hebben.<sup>89</sup>

Off-label gebruik en de apotheekbereiding bieden kort gezegd en negatief geformuleerd mogelijkheden om het registreren van (nieuwe toepassingen van) geneesmiddelen te omzeilen. Immers, indien artsen en apothekers langs deze weg kunnen voorzien in niet-geregistreerde (toepassingen van) geneesmiddelen, is er

<sup>89</sup> Zie artikel 3, eerste en tweede lid, van richtlijn 2001/83/EG, waarin is bepaald dat de richtlijn niet van toepassing is op magistrale en officinale bereidingen. Onder officinale bereidingen verstaat de richtlijn "geneesmiddelen die in de apotheek overeenkomstig aanwijzingen van de farmacopee worden bereid en voor verstrekking rechtstreeks aan de klanten van die apotheek zijn bestemd." De richtlijn verstaat onder magistrale bereidingen "geneesmiddelen die in de apotheek volgens medisch recept voor een bepaalde patiënt worden bereid."

geen noodzaak en dus ook geen prikkel om daar verder onderzoek naar te doen, laat staan om deze te laten registreren. Beperking van het off-label gebruik of de apotheekbereiding, kan daar wijziging in brengen.

### Off-label voorschrijven

Artikel 68 lid 1 Geneesmiddelenwet beperkt het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie tot die situaties waarin er (kort gezegd) richtlijnen of protocollen van de beroepsgroep beschikbaar zijn dan wel – wanneer deze er (nog) niet zijn – overleg tussen arts en apotheker heeft plaatsgevonden. In de motie die destijds aanleiding was voor de opname van artikel 68 lid 1 in de Geneesmiddelenwet (onder meer ingediend door de huidige minister van VWS Schippers) werd een aantal voorwaarden genoemd waaraan off-label voorschrijven zou moeten getoetst, waaronder de voorwaarde dat er sprake moet zijn van een *medische noodzaak*.<sup>90</sup> Die voorwaarde is echter niet in de wet opgenomen, hoewel de toenmalige Minister van VWS wel erkende dat off-label voorschrijven beperkt zou moeten worden tot gevallen dat er “geen alternatieve behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn”.<sup>91</sup>

Omdat de eis van medische noodzaak niet in de wetstekst is opgenomen, biedt de wet op dit punt geen prikkel om voor de ongeregistreerde toepassing een registratie aan te vragen. Bovendien bestaat er in beginsel geen controlemogelijkheid voor de apotheker om vast te kunnen stellen of het recept wel in overeenstemming is met de geregistreerde toepassingen van het geneesmiddel. Hierin is inmiddels gedeeltelijk voorzien door de invoering van de verplichting voor bij ministeriële regeling aan te wijzen geneesmiddelen, de indicatie op het recept te vermelden.<sup>92</sup> Het toestaan van off-label voorschrijven zonder medische noodzaak is niet alleen een belemmering voor DR maar ondergraaft ook het systeem van de handelsvergunning en ontmoedigt investeringen in onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen of nieuwe toepassingen daarvan.

Een oplossing is om aan artikel 68 lid 1 Geneesmiddelenwet de eis toe te voegen dat off-label voorschrijven uitsluitend toelaatbaar is indien dat medisch noodzakelijk is. Die medische noodzaak is gelegen in het feit dat er geen adequaat geregistreerd alternatief is, met andere woorden dat het voor de arts noodzakelijk is om off-label voor te schrijven, omdat een adequate behandeling met het geregistreerde arsenaal geneesmiddelen niet mogelijk is.

Dit is te realiseren door artikel 68 lid 1 te wijzigen en (alsnog) expliciet op te nemen dat het buiten de geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen uitsluitend geoorloofd is wanneer, naast aan de reeds gestelde voorwaarden, ook is voldaan aan de voorwaarde dat er geen geregistreerd alternatief beschikbaar is waarmee de patiënt op adequate wijze kan worden behandeld. Aansluiting zou kunnen worden gezocht bij de eis die de IGZ thans reeds stelt aan grootbereiding met collegiale levering: collegiale levering is niet toegestaan indien er een geregistreerd therapeutisch equivalent in Nederland of in een andere EU-lidstaat op de markt is.<sup>93</sup>

Ter ondersteuning van dit nieuwe wettelijke kader kan verder de strekking van artikel 68 lid 2 uitgebreid worden door de voorschrijver te verplichten in meer gevallen de reden voor het voorschrijven (de indicatie) op het recept te vermelden.

<sup>90</sup> Kamerstukken II 2005/06, 29359, nr. 57.

<sup>91</sup> Kamerstukken II 2005/06, 29359, nr 62, p. 14-15.

<sup>92</sup> Nieuw tweede lid van artikel 68 Geneesmiddelenwet.

<sup>93</sup> Circulaire IGZ 2007-02-IGZ van 22 augustus 2007, <http://www.igz.nl/onderwerpen/curatieve-gezondheidszorg/apotheken/gmpz/> (onder aan deze pagina), laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

## Apotheekbereidingen

Voor apothekbereidingen geldt het bovenstaande eveneens. Het huidige artikel 40 lid 3 sub a Geneesmiddelenwet bepaalt dat het verbod om geneesmiddelen zonder handelsvergunning te bereiden, niet van toepassing is op geneesmiddelen die door of in opdracht van een apotheker in diens apotheek op kleine schaal zijn bereid en ter hand worden gesteld.<sup>94</sup> Deze uitzondering wordt gerechtvaardigd door het feit dat er situaties kunnen zijn dat het geregistreerde arsenaal geen adequate oplossing biedt. Het kan daarom noodzakelijk zijn voor de patiënt dat de apotheker zelf een geneesmiddel bereidt of uitgaande van een handelspreparaat een voor een specifieke patiënt geschikte toediening maakt. Een al te stringente toepassing van het systeem van verplichte handelsvergunningen zou de zorg voor de patiënt belemmeren.

In dit kader is relevant dat IGZ in 2007 aan *grootbereiding* door apothekers strikte voorwaarden heeft verbonden. Hierdoor werden de bestaande praktijken van grootbereiding en doorlevering door apotheken zonder de onder de Geneesmiddelenwet vereiste handelsvergunning (en fabrikantenvergunning), die tot dan toe door IGZ werden gedoogd, beëindigd. IGZ heeft dit ondervangen door kort na inwerkingtreding van de Geneesmiddelenwet een aangepast gedoogbeleid te formuleren voor grootbereiding en collegiale doorlevering. De achtergrond van dit beleid was om in het belang van de patiënt een leemte te voorkomen die zou ontstaan door een strikte toepassing van de wet. De achtergrond van dit gedoogbeleid is dat in incidentele gevallen maatwerk noodzakelijk is en dus ook mogelijk moet zijn. De apothekbereiding maakt na een sterke daling ten gunste van industrieel bereide en geregistreerde geneesmiddelen tot in de jaren negentig nu weer een stijging door: kennelijk bestaat er behoefte aan bij voorschrijvers en patiënten.<sup>95</sup> Dat die behoefte er ook daadwerkelijk moet zijn, komt tot uitdrukking in het feit dat het genoemde beleid van IGZ ervan uitgaat dat collegiale levering slechts zonder vergunning mogelijk is indien er geen geregistreerd therapeutisch equivalent is. Voordat de apotheker een ongeregistreerd geneesmiddel bereidt, moet hij aantoonbaar onderzoek doen naar de aan/afwezigheid van therapeutische alternatieven.

Het koppelen van deze voorwaarde aan apothekbereidingen *zonder* doorlevering zou een prikkel kunnen inhouden voor DR. Te denken valt aan een wijziging in artikel 40 lid 3 sub a Geneesmiddelenwet, zodanig dat bereiding door de apotheek van geneesmiddelen uitsluitend geoorloofd is wanneer er geen geregistreerd alternatief beschikbaar is waarmee de patiënt op adequate wijze kan worden behandeld. Bij de formulering kan aansluiting worden gezocht bij de eerder genoemde IGZ Circulaire en bij het beleid in andere EU-landen. Dat het gedoogbeleid met betrekking tot apothekbereidingen aangescherpt dient te worden, is recent overigens door de Rechtbank Breda bevestigd.<sup>96</sup>

Er zijn – naast de bevordering van DR – overigens ook andere redenen voor een dergelijke wijziging. Als er een onder GMP-condities door de houder van een fabrikantenvergunning geproduceerd, door de bevoegde autoriteiten beoordeeld en goedgekeurd geneesmiddel is, wordt door het toestaan van een apothekbereiding miskend dat gebruikers van geneesmiddelen recht hebben op het best mogelijke product, waarop zorgvuldig toezicht is gehouden door de bevoegde autoriteiten.<sup>97</sup>

<sup>94</sup> Zie ook artikel 18 lid 5 Geneesmiddelenwet, met als uitzondering voor de verplichte fabrikantenvergunning: het op kleine schaal bereiden van geneesmiddelen ten behoeve van terhandstelling in een apotheek door of in opdracht van een apotheker of van een apothekhoudende arts.

<sup>95</sup> Sinds 2009 is het aantal doorgeleverde bereidingen gestegen van 589.000 naar 1.445.000. Het aantal verschillende producten dat als doorgeleverde bereiding wordt aangeboden is gestegen van 161 in 2009 naar 390 in 2010. Medio 2011 is het aanbod verder opgelopen naar ruim 500 verschillende producten, zie GIP peilingen CvZ oktober 2011.

<sup>96</sup> Rechtbank Breda, 23 december 2011, LJN BV0199.

<sup>97</sup> Vergelijk de preambule van Verordening Weesgeneesmiddelen (Verordening (EG) nr. 141/2000), overweging 7: personen (...) hebben recht op geneesmiddelen van hetzelfde kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidsniveau als andere patiënten. Weesgeneesmiddelen dienen derhalve te worden onderworpen aan de normale beoordelingsprocedure (...).

In beide in dit hoofdstuk beschreven situaties (off-label voorschrijven en apotheekbereidingen), is een wijziging van de desbetreffende artikelen in de Geneesmiddelenwet wenselijk doch niet noodzakelijk. De onderliggende Europese wetgeving biedt naar onze mening ruimte – en strekt er zelfs toe – om apotheekbereidingen en off-label gebruik strikt te beperken tot situaties waarin dit voor de patiënt vanuit medisch opzicht noodzakelijk is.

Denkbaar is dat IGZ haar beleid ten aanzien van collegiale levering van overeenkomstige toepassing verklaart op apotheekbereidingen en dat de Minister van VWS en/of IGZ zich (desgevraagd) openlijk uitspreekt voor een interpretatie van artikel 68 lid 1 Geneesmiddelenwet die recht doet aan het uitgangspunt dat registratie de voorkeur verdient. Slechts daar waar het medisch noodzakelijk is, zou mogen worden uitgeweken naar ongeregistreerde toepassingen van geneesmiddelen of ongeregistreerde geneesmiddelen.

Het aanpassen van beleid door IGZ en het nader duiden van genoemde artikelen door de Minister van VWS respectievelijk IGZ heeft het voordeel dat een langdurig traject van aanpassing van de formele wet wordt voorkomen. Dit geldt temeer nu net een wijziging van de Geneesmiddelenwet in werking is getreden.<sup>98</sup>

ZonMw zou kunnen (laten) onderzoeken op welke wijze en in welke vorm beleid zou kunnen worden geformuleerd en ingebed en zou in dit traject een katalyserende rol kunnen vervullen.

## 7.5 Versnelde beoordeling en vervroegde toelating

Tijdens de expertmeetings is naar voren gebracht dat één van de ondervonden problemen is dat het lang duurt voordat een DR-project leidt tot een handelsvergunning en dus tot de mogelijkheid van bekostiging en vergoeding. Dit maakt het financieren van dit traject lastig en risicovol. Een oplossing voor deze belemmering zou zijn als al vóór de registratie van de nieuwe toepassing, het geneesmiddel beschikbaar kan zijn voor de patiënt en vergoeding voor het desbetreffende geneesmiddel geboden kan worden.

In het systeem van de Europese farmaceutische wetgeving zijn verscheidene mogelijkheden voorhanden voor vervroegde toegang voor patiënten en behandelaren tot innovatieve, levensreddende geneesmiddelen. Indien een nieuw geneesmiddel ontwikkeld wordt, kan het geneesmiddel onder voorwaarden al beschikbaar gesteld worden voordat het volledige registratiedossier gereed is en/of de handelsvergunning verleend is. De (Europese) toelatingsautoriteiten kunnen een handelsvergunning onder voorwaarden verlenen voor geneesmiddelen waaraan een grote behoefte bestaat en waarvoor nog onderzoek loopt. Ook kan via nationale wetgeving een uitzondering gemaakt worden op de verplichting van een handelsvergunning: dit soort uitzonderingen wordt meestal onder de term *compassionate use* verrat.

Door de geconsulteerde deskundigen is gesuggereerd om de mogelijkheid te creëren dergelijke geneesmiddelen een voorlopige toelating te geven, naar het model van het Franse systeem van de ATU. De ATU is een voorbeeld van toelating voor *compassionate use*. In het navolgende wordt ingegaan op vervroegde toelating tot de 'markt' dan wel versnelde registratie en op voorlopige toelating tot 'het pakket'.

### Vervroegde handelsvergunning

De huidige wet- en regelgeving bevat verscheidene mogelijkheden om een geneesmiddel eerder beschikbaar te maken (in de Engelse taal: *Early Access*).

<sup>98</sup> Wet van 7 november 2011, *Stb.* 572.

In de eerste plaats kan bij de EMA het verzoek ingediend worden om versnelde behandeling van de aanvraag.<sup>99</sup> Indien de CHMP instemt met het verzoek zal de beoordelingstijd met 60 dagen worden ingekort. Voorwaarde is dat de aanvraag een belangrijke innovatie voor de patiëntenzorg met zich meebrengt. Indien er praktische belemmeringen zijn voor de indiening van een volledig dossier kan een handelsvergunning *under exceptional circumstances* worden verleend.<sup>100</sup> Deze speciale handelsvergunning kan uitsluitend worden verleend indien wordt voldaan aan de volgende voorwaarden:<sup>101</sup>

- De indicatie is zo zeldzaam dat niet kan worden verwacht dat de aanvrager volledige gegevens verstrekt; of
- De stand van de wetenschap verhindert dat de volledige gegevens worden verstrekt; of
- Het verzamelen van de gegevens zou indruisen tegen de medische ethiek.

In het kader van DR zal zich geen van deze voorwaarden vaak voordoen. Wij laten deze handelsvergunning *under exceptional circumstances* derhalve verder buiten beschouwing.

Indien een nieuw geneesmiddel dusdanig belangrijk is dat niet gewacht kan worden op de voltooiing van het dossier kan een voorwaardelijke handelsvergunning worden verleend. In dergelijke gevallen – een nieuw geneesmiddel wordt onderzocht voor de behandeling van een ernstige, levensbedreigende of anderszins onomkeerbare aandoening, en er is geen alternatieve behandeling voorhanden – kan de Europese Commissie al voordat volledig aan de eisen voor de verlening van een handelsvergunning is voldaan een handelsvergunning onder voorwaarden verlenen.<sup>102</sup>

De voorwaardelijke handelsvergunning kan echter alleen worden verleend in het kader van de gecentraliseerde procedure. Bij een dergelijke aanvraag moet het – samengevat – gaan om:

- een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij de behandeling van een ernstig invaliderende of levensbedreigende aandoening; of
- een geneesmiddel dat in noodsituaties gebruikt moet worden; of
- een weesgeneesmiddel.

Verder dient de mogelijkheid te bestaan om op grond van de beschikbare gegevens een afweging van baten en risico's te maken; dient er sprake te zijn van *unmet medical needs* en dienen de voordelen van beschikbaarheid van het geneesmiddel op te wegen tegen de risico's van het in de handel brengen van het geneesmiddel.

De voorwaardelijke handelsvergunning betreft dus eigenlijk vooral zogenoemde *break-through* geneesmiddelen die een belangrijke innovatie betreffen en waarvoor het te doorlopen ontwikkelingstraject te veel tijd kost in verhouding tot de belangen van de patiënten die nog niet behandeld kunnen worden. De voorwaardelijke handelsvergunning kan alleen verleend worden indien een substantieel deel van het dossier gereed is, zodat de bevoegde autoriteiten zich een vrijwel compleet oordeel kunnen vormen over de benefit/risk ratio van de toepassing.<sup>103</sup> Dit is een situatie die niet zo vaak voor zal komen bij DR-projecten.

<sup>99</sup> Artikel 14 lid 9 Verordening (EG) nr. 726/2004.

<sup>100</sup> Het gaat bij deze procedure niet om een tijdelijke regeling: de bijzondere omstandigheden zullen over het algemeen permanent zijn. Zie artikel 22 Richtlijn 2001/83/EG. Deze bepaling is opgenomen in artikel 45 lid 4 Geneesmiddelenwet.

<sup>101</sup> Zie Bijlage 1 bij Richtlijn 2001/83/EG, deel II, paragraaf 6.

<sup>102</sup> Zie artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) Nr. 726/2004 juncto Verordening (EG) Nr. 507/2006. De toepassing van deze bepaling komt aan de orde in artikel 3.18 Regeling Geneesmiddelenwet.

<sup>103</sup> Artikel 4 lid 1 onder a van Verordening (EG) nr. 507/2006.

## Compassionate Use

Onder de term compassionate use wordt verstaan dat een geneesmiddel beschikbaar wordt gesteld voordat een handelsvergunning wordt verleend. Dit valt in beginsel buiten de reikwijdte van de Europese wetgeving, die zich richt op de handel in geneesmiddelen en niet op situaties waarin een geneesmiddel, meestal om niet of tegen kostprijs, ter beschikking wordt gesteld.<sup>104</sup> Compassionate use is gebaseerd op nationale wetgeving voor het toestaan van aflevering van een geneesmiddel zonder handelsvergunning. De juridische grondslag voor compassionate use is artikel 5 lid 1 van Richtlijn 2001/83/EG.<sup>105</sup>

Er bestaan twee vormen van compassionate use: het kan gaan om individuele toestemming (*Named Patient*) of om cohort gebaseerde toestemming. In elk geval dient de toestemming gebaseerd te zijn op een unmet medical need: de bevoegde autoriteiten staan de aflevering van ongeregistreerde geneesmiddelen alleen toe indien er geen alternatief bestaat voor deze aflevering. De bevoegdheid om ongeregistreerde geneesmiddelen in Nederland toe te laten berust bij de IGZ. De voorwaarden waaronder (nog) niet geregistreerde geneesmiddelen afgeleverd mogen worden zijn neergelegd in artikel 3.17 van de Regeling Geneesmiddelenwet. Hierin wordt als uitdrukkelijke voorwaarde vermeld dat er geen adequaat medicamenteus alternatief voor het geneesmiddel in Nederland in de handel is of anderszins verkrijgbaar is.

Artikel 3.18 van de Regeling Geneesmiddelenwet betreft de specifieke situatie dat voor een geneesmiddel een handelsvergunning is aangevraagd in het kader van de gecentraliseerde procedure. Indien een compassionate use programma wordt voorgesteld voor een dergelijk geneesmiddel dient – in overeenstemming met artikel 83 Verordening (EG) nr. 726/2004 – overleg op het niveau van de EMA te worden gevoerd.

In het algemeen kan gesteld worden dat situaties van compassionate use zich niet voor zullen doen in het kader van DR.

## Vergoeding en bekostiging van DR

Voor ontwikkeling van DR kan het van belang zijn dat het geneesmiddel voor vergoeding in aanmerking komt, ook in de fase waarin deze toepassing (verder) wordt onderzocht.<sup>106</sup> Omdat het bij DR meestal gaat om doorontwikkelingen van bestaande geneesmiddelen, zal de vergoeding vaak afhangen van de vergoedingsstatus van dat geneesmiddel.

### Extramurale setting

Geneesmiddelen die extramuraal worden gebruikt, worden vergoed als zij zijn opgenomen op Bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering (het GVS), ongeacht aan wie en waarvoor deze worden voorgeschreven. Om doelmatige toepassing van geneesmiddelen te bevorderen, kunnen geneesmiddelen op Bijlage 2 worden geplaatst. De Minister van VWS kan voorwaarden verbinden aan het recht op vergoeding,<sup>107</sup> dit is niet nader in de wet- en regelgeving uitgewerkt. De minister heeft dus een ruime beoordelingsvrijheid.<sup>108</sup> Meestal gaat

<sup>104</sup> Vergelijk artikel 2 Richtlijn 2001/83/EG.

<sup>105</sup> Compassionate use wordt ook genoemd in Verordening (EG) nr. 726/2004, artikel 83. Hierin wordt nadrukkelijk gesteld dat de bevoegdheid tot het toestaan van compassionate use aan de lidstaten toekomt. Indien het gaat om geneesmiddelen die via de gecentraliseerde procedure worden toegelaten, dient de desbetreffende lidstaat programma's aan de EMA te melden en dienen de lidstaten hun beleid af te stemmen. Deze specifieke situatie is opgenomen in artikel 3.18 van de Regeling Geneesmiddelenwet.

<sup>106</sup> Artikel 19 van Richtlijn 2001/20/EG bepaalt dat de sponsor de geneesmiddelen voor onderzoek om niet ter beschikking dient te stellen tenzij de lidstaten in uitzonderlijke omstandigheden vergoeding toestaan.

<sup>107</sup> Artikel 2.5 lid 2 Regeling zorgverzekering.

<sup>108</sup> M.F. van der Mersch, C. Velink, 'Het recht op geneesmiddelen', in: *Geneesmiddelen en Recht*, Vereniging voor Gezondheidsrecht, Den Haag: SDU uitgevers 2006, p. 180.

het om beperkingen van de aanspraak tot (een of meer) bepaalde geregistreerde indicatie(s). Dit kan met zich brengen dat vergoeding wordt geweigerd omdat het geneesmiddel niet conform de in Bijlage 2 vermelde indicaties wordt toegepast.

In sommige gevallen wordt bij een geneesmiddel op Bijlage 2 expliciet bepaald dat ook niet-geregistreerde indicaties voor vergoeding in aanmerking kunnen komen, mits wordt voldaan aan de volgende criteria: <sup>109</sup>

- de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt;
- én de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd;
- én in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander geneesmiddel voor die aandoening.

Nu in de wet- en regelgeving niet nader uitgewerkt is hoe de voorwaarden voor opname op Bijlage 2 en de formulering van de voorwaarden tot stand moeten komen, is er ruimte om binnen het huidige wettelijke kader rekening te houden met het belang van DR. Te denken valt aan het aanpassen van de Bijlage 2-voorwaarden, wanneer vergoeding van het geneesmiddel waar de DR betrekking op heeft aan beperkende voorwaarden gebonden is.

Aanpassing van wetgeving is hiervoor niet nodig. Wel is het belangrijk dat er bij betrokkenen bij het ministerie van VWS en bij het College voor zorgverzekeringen (CVZ) bereidheid bestaat om de vergoeding te verruimen. Eventuele vrees voor oneigenlijk gebruik zou kunnen worden ondervangen door het opstellen van bepaalde eisen en voorwaarden.

Ook voor situaties waarin ten behoeve van DR een nieuw geneesmiddel met dezelfde werkzame stof wordt ontwikkeld, zou een vergoedingsregeling in het leven geroepen kunnen worden. Deze regeling zou een uitzondering zijn op de regel dat onderzoeksgeneesmiddelen gratis ter beschikking moeten worden gesteld, maar mits specifieke regels gelden, zijn lidstaten bevoegd een dergelijke uitzondering te maken.

### *Intramurale setting*

Geneesmiddelen die in een intramurale setting worden gebruikt, maken deel uit van de prestatie 'geneeskundige zorg'. Daaronder valt zorg die de behandelaren 'plegen te bieden'. Dit wordt ingevuld door de stand van de wetenschap en praktijk. Als een patiënt in een ziekenhuis wordt behandeld met een geregistreerd geneesmiddel, wordt dat geneesmiddel vergoed. Het systeem kent binnen het ziekenhuis geen beperkingen zoals Bijlage 2-voorwaarden in de extramurale setting.

Geneesmiddelen die in ziekenhuizen worden toegepast worden niet separaat vergoed maar zitten verdisconteerd in de prijs van de behandeling (vanaf 1 januari 2012 de DBC-zorgproducten). In dat kader is het niet relevant of het desbetreffende geneesmiddel al dan niet wordt toegepast voor een geregistreerde indicatie, noch of het een indicatie betreft die in ontwikkeling is in het kader van DR. Denkbaar is wel dat, als het gaat om een duur geneesmiddel dat onderwerp is van DR, bredere toepassing van dat middel budgettaire consequenties heeft voor het ziekenhuis. Vanaf 1 januari 2012 kunnen dure geneesmiddelen in ziekenhuizen in de vorm van *add-on's* worden bekostigd op grond van de Beleidsregel *Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg*.<sup>110</sup> De geneesmiddelen die als *add-on* kunnen worden gedeclareerd, staan vermeld op een limitatieve lijst (Bijlage 5), die kennelijk gebaseerd is op de oude stofnamenlijst bij de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Bij sommige geneesmiddelen staat specifiek een indicatie vermeld waarvoor de *add-on* en dus de extra financiering geldt.

<sup>109</sup> CVZ, *Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen, standpunt CFH van 4 juni 2007*, [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl), zoek op 'Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen, standpunt CFH', laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

<sup>110</sup> Beleidsregel BR/CU-2045 "Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg", [www.nza.nl](http://www.nza.nl) zoek op 'Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg', laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

De criteria voor opname op de genoemde Bijlage 5 en de continuering van plaatsing op die lijst zijn begin 2012 nog niet bekend. Denkbaar is dat ook in dat kader rekening wordt gehouden met DR, bijvoorbeeld door uitdrukkelijke verruiming van de mogelijke indicaties waarvoor de add-on geldt.

Aanpassing van formele wetgeving is niet noodzakelijk; de criteria kunnen, op aanwijzing van de Minister, worden opgesteld door het CVZ, eventueel met betrokkenheid van de Nederlandse Zorgautoriteit. Ook hier geldt echter dat er bij betrokkenen bij het ministerie van VWS en bij het CVZ bereidheid moet bestaan om de mogelijkheden voor add-on's te verruimen in geval van DR. En ook hier kan eventuele vrees voor oneigenlijk gebruik worden ondervangen door het stellen van nadere eisen en voorwaarden.

ZonMw zou genoemde oplossingen voor zowel het extra- als het intramurale kader kunnen agenderen bij het Ministerie van VWS en stimuleren dat, gezamenlijk met het veld en (met name) het CVZ, criteria voor vergoeding respectievelijk extra bekostiging worden ontwikkeld. Nu de criteria voor plaatsing op Bijlage 5 bij genoemde Beleidsregel nog moeten worden vastgesteld, ligt hier een mogelijkheid om dit punt meteen mee te nemen.

## 7.6 Promotiecampagne voor Drug Rediscovery

De oplossingsrichting 'promotiecampagne' beoogt bekendheid met en bewustwording van DR te stimuleren bij productontwikkelaars – farmaceutische bedrijven – en overheidsinstanties, zoals het CBG en de IGZ. Zoals aangegeven bij de belemmeringen voor DR, bestaat er een te negatief beeld van de kansen en mogelijkheden voor het registreren van ongeregistreerde toepassingen van geneesmiddelen; er lijkt eerder sprake te zijn van een perceptie van belemmeringen dan dat deze belemmeringen er daadwerkelijk zijn. Dit zou een van de redenen kunnen zijn voor het lage aantal initiatieven voor DR. Door meer in algemene zin informatie te geven over DR en gepercipieerde belemmeringen voor DR, en door ook de voordelen over het voetlicht te brengen, zouden meer productontwikkelaars kunnen worden gestimuleerd om zich bezig houden met DR en zouden meer DR initiatieven tot stand kunnen komen.

Ook voor de beoordelingsautoriteiten – EMA en CBG – geldt dat kennis van de achtergronden en het belang van DR een rol speelt. Beoordelingsautoriteiten kunnen de productontwikkelaars ondersteunen bij DR projecten. Hetzelfde geldt voor IGZ vanuit de toezichthoudende rol, en voor het Ministerie van VWS, de Nederlandse Zorgautoriteit en het CVZ, die betrokken zijn bij onder meer vergoeding en bekostiging van geneesmiddelen.

Het onderhavige onderzoek is een eerste stap in de positionering en promotie van DR. In aanvulling hierop kan bekendheid, aandacht en bewustwording van DR worden gestimuleerd door in diverse fora aandacht te besteden aan de kansen en mogelijkheden van DR. Wij denken hierbij aan:

- Presentaties geven in vergaderingen en conferenties van (wetenschappelijke) verenigingen en brancheorganisaties;<sup>111</sup>
- Agenderen in vergaderingen van de bevoegde autoriteiten;<sup>112</sup>
- Agenderen in vergaderingen over nationaal en internationaal beleid;<sup>113</sup>
- Contacten leggen met beroepsorganisaties, zoals Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst

<sup>111</sup> In de Annual Meeting van de Drug Information Association zal bijvoorbeeld een sessie over Drug Rediscovery worden gehouden (Juni 2012, Philadelphia). De Europese koepelorganisaties EFPIA en EGA organiseren jaarlijks regulatoire conferenties waarin presentaties over DR een plaats zouden kunnen krijgen.

<sup>112</sup> Via het CBG kan het thema DR aan de orde worden gesteld in de wetenschappelijke comités van de EMA, en in de Heads of Medicines Agencies en EMACOLEX.

<sup>113</sup> Bijvoorbeeld de Volksgezondheidsraad van de EU.

(KNMG), de Orde van Medisch Specialisten en patiëntenorganisaties. De leden van deze organisaties kunnen baat hebben bij concrete DR-projecten.

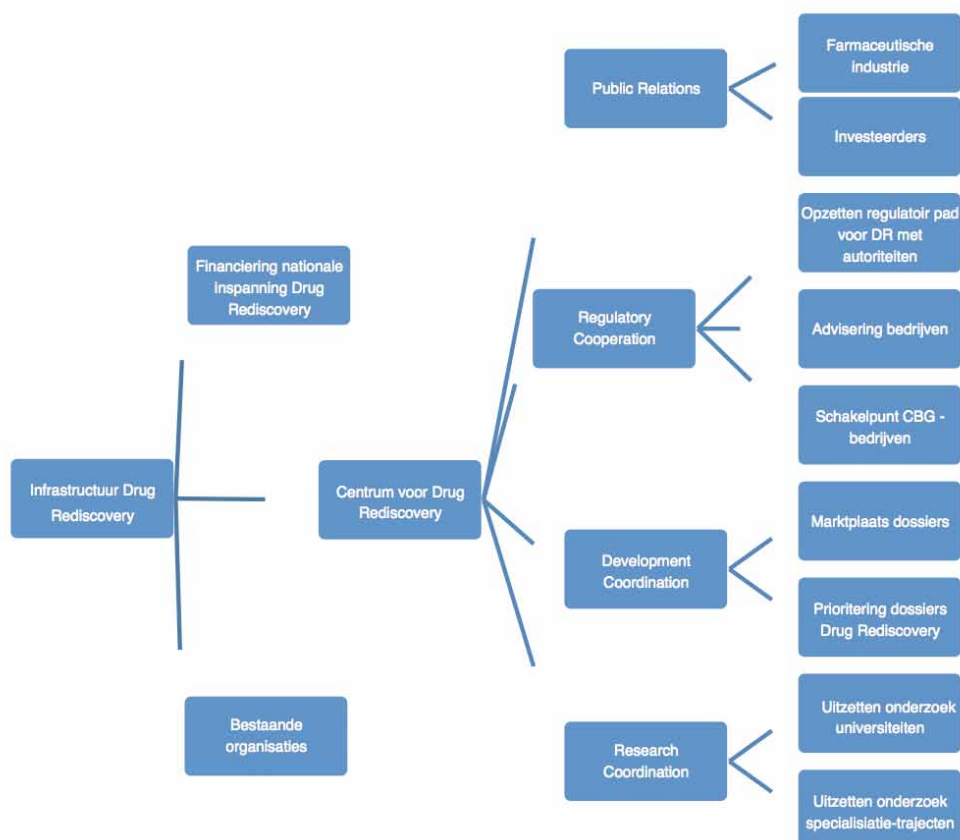
In het vervolg hierop kan een wetenschappelijke vereniging voor DR worden opgezet of aansluiting worden gezocht bij bestaande internationale verenigingen. Een lange-termijndoel kan zijn het opzetten van een wetenschappelijk tijdschrift voor DR.

ZonMw kan de hierboven genoemde organisaties vragen aandacht te besteden aan dit rapport en aan DR in het algemeen. Een rondetafelbijeenkomst of conferentie zou hiervoor een goede aftrap kunnen zijn. Hier ligt ook een rol voor het *Centrum voor Drug Rediscovery* (CDR), dat hierna zal worden besproken.

## 7.7 Centrum voor Drug Rediscovery

Veel belemmeringen voor Drug Rediscovery hangen samen met enerzijds de afwezigheid van knowhow en anderzijds gebrekkige communicatie tussen verschillende actoren die bij Drug Rediscovery betrokken zijn. Een deel van de belemmeringen die door de potentiële aanvragers wordt gepercipieerd, is in de visie van de bevoegde autoriteiten minder onoverkomelijk dan de aanvragers denken. Anderzijds hebben de bevoegde autoriteiten niet altijd voldoende begrip voor de achtergronden en redenen voor het niet indienen van bepaalde aanvragen of het niet inroepen van hun hulp. Kennelijk hebben betrokken partijen andere percepties en verwachtingen; communicatie kan daar een oplossing voor bieden.

Het is duidelijk dat er een scala aan onderwerpen is, die bespreking behoeft tussen bevoegde autoriteiten en andere betrokkenen. Hierdoor en door communicatie tussen verschillende bedrijven en wetenschappelijke instituten onderling kan de perceptie van de belemmeringen op een realistisch niveau gebracht worden,



Figuur 4: Infrastructuur Drug Rediscovery.

beter inzicht en begrip ontstaan voor de positie van de diverse partijen en vandaaruit worden gekomen tot gezamenlijke oplossingen om de echte belemmeringen weg te nemen. Om hieraan tegemoet te komen stellen wij voor een CDR op te richten dat zich tussen de partijen opstelt en als kenniscentrum en communicatieknooppunt gaat functioneren.

Het CDR wordt aldus een platform en een helpdesk voor iedereen die betrokken is bij de ontwikkeling en registratie van ongeregistreerde indicaties van geneesmiddelen. Met het instellen van het CDR kan de door sommige partijen ervaren kloof tussen overheid en veld worden gedicht. Verder kan het CDR de bestaande mispercepties van mogelijkheden en belemmeringen, zowel aan de zijde van de overheid, als aan de zijde van de mogelijke aanvragers van handelsvergunningen of aanpassingen van handelsvergunning, wegnemen, maar ook bijdragen aan het wegnemen van daadwerkelijke belemmeringen. Ten slotte kan het CDR een campagne opzetten die alle betrokkenen beweegt tot activiteit in de gewenste richting zoals besproken in paragraaf 7.6.

Een tweede belangrijke rol van het CDR is die van marktplaats: het CDR brengt partijen op de markt voor Drug Rediscovery projecten bij elkaar. Wij verwachten dat contacten tussen partijen die iets aan te bieden hebben en partijen die iets te vragen hebben, de activiteiten op het terrein van Drug Rediscovery zullen bevorderen. Het Centrum voor Drug Rediscovery gaat een scala aan activiteiten vervullen, die alle betrekking hebben op de bevordering van Drug Rediscovery. De functies van het CDR zijn weergegeven in navolgende figuur.

Het CDR vormt een belangrijke bijdrage aan de Nederlandse infrastructuur voor Drug Rediscovery door – samen met bestaande organisaties die een rol op dit terrein vervullen – de partijen met elkaar in contact te brengen. De rollen van het CDR zijn hieronder kort samengevat.

### **Public Relations**

Onder *Public Relations* wordt in het kader van het CDR verstaan het geven van voorlichting aan bedrijfsleven, patiëntenorganisaties en mogelijke investeerders over Drug Rediscovery. Op deze wijze zou bijvoorbeeld mogelijk eenvoudiger kapitaal, benodigd voor investeringen, beschikbaar kunnen komen en onderzoek kunnen worden bevorderd.

### **Regulatory Cooperation**

Binnen de functie *Regulatory Cooperation* zal het CDR een scharnierpunt kunnen worden tussen de aanvragers en de bevoegde autoriteiten (het CBG en via het CBG de EMA en andere (toezichthoudende) autoriteiten zoals IGZ). Het CDR zal zich in eerste instantie kunnen richten op verbetering van de *Regulatory Pathway* voor oude geneesmiddelen en de verbetering van de afstemming van benodigde gegevens en de op deze gegevens gebaseerde beoordeling van een geneesmiddel.

Het CDR zal zich verder kunnen profileren als een helpdesk voor bedrijven die mogelijkheden onderzoeken voor Drug Rediscovery projecten of zich al in een dergelijk project hebben begeven.

### **Development Coordination**

Onder *Development Coordination* wordt verstaan dat belanghebbenden binnen het CDR een marktplaats kunnen creëren voor het selecteren van nieuwe projecten voor Drug Rediscovery. Het CDR gaat hiervoor in samenwerking met internationale partners een databank aanleggen van mogelijkheden voor Drug

Rediscovery. Een voorbeeld van een dergelijke databank die reeds bestaat is *RedB* of *Red Bee*.<sup>114</sup> Een tweede uiterst belangrijk onderdeel is de organisatie van de beschikbaarheid van dossiers van geneesmiddelen als basis van nieuwe producten met toegevoegde nieuwe toepassingen. Deze dossiers zijn vaak in handen van bedrijven die het desbetreffende geneesmiddel in eerste instantie ontwikkelden. Dit is de reden dat ook de inbreng van de (innovatieve) farmaceutische industrie van groot belang is. In de omgeving van het CDR kunnen zij afwegingen maken over de situatie waarin één van hun producten in aanmerking zou kunnen komen voor een Drug Rediscovery project. In dat geval dient de desbetreffende onderneming zich af te vragen of zij zich in wil zetten als sponsor van het Drug Rediscovery Project en, indien dat niet het geval is, of zij door terbeschikkingstelling van het dossier – al dan niet tegen betaling – mee wil werken aan uitbreiding van de toepassingen van het desbetreffende product.

### Research Coordination

Onder de vlag van *Research Coordination* kan een marktplaats van onderzoekers, onderzoeksinstituten en mogelijke aanvragers worden gecreëerd waar het voor een Drug Rediscovery project uit te voeren onderzoek kan worden uitgezet. Naast aan de reguliere *Contract Research Organisations* kan gedacht worden aan universitaire medische centra, aan onderzoek door apothekers en artsen in hun specialisatiefase en aan eigen onderzoek van het CDR.

Verder kan gedacht worden aan het opzetten van registers waarin informatie over off-label gebruik wordt opgenomen, die van belang kunnen zijn voor dossiervorming voor Drug Rediscovery projecten.

De belangrijkste succesfactor bij deze oplossingsrichting is de wens tot participatie en daadwerkelijke samenwerking van alle betrokken partijen. In de expertmeetings is al aan de orde gekomen dat dit van het allergrootste belang is bij Drug Rediscovery, omdat de marges klein zijn en partijen het zich niet kunnen veroorloven dat dezelfde initiatieven op meerdere plaatsen tegelijk worden genomen.

Qua investeringen kunnen de inspanningen beperkt blijven door aan te sluiten bij organisaties die zich al op het terrein van Drug Rediscovery begeven, zoals ZonMw en het CBG. Desondanks zal er zeker in de aanloopfase van het CDR financiering nodig zijn. Gedacht zou kunnen worden aan een joint venture tussen de ministeries van VWS en van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie.

Om te komen tot een goed functionerend CDR is formalisering van belang. Gedacht kan worden aan de oprichting van een stichting. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van ervaring die is opgedaan bij op sommige punten vergelijkbare organisaties, zoals de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen. Voordat hiertoe overgegaan wordt, zou een conferentie gehouden moeten worden, waarin alle belanghebbenden een bijdrage kunnen leveren. De stichting dient ten minste door één persoon die deskundig is op het terrein van Drug Rediscovery bemenst te worden en kan zich in de loop der tijd ontwikkelen tot een organisatie die de hiervoor aangegeven doelstellingen bereikt.

ZonMw kan betrokkenen bij DR verzamelen en samen met belanghebbenden overgaan tot het oprichten van een Centrum voor Drug Rediscovery.

<sup>114</sup> Rediscovery Database, <http://rediscovery.bioinformatics.ucdavis.edu/>, laatst geraadpleegd 13 januari 2012.

## 8

## Conclusie en samenvatting

### Probleemstelling

Artsen beschikken over een groot arsenaal van geneesmiddelen voor de behandeling van hun patiënten. Het is echter de vraag of deze geneesmiddelen altijd optimaal worden gebruikt; het vermoeden bestaat dat veel bestaande geneesmiddelen nog andere onbekende medisch relevante toepassingen hebben. De aanleiding voor dit rapport is derhalve de aanname dat er nieuwe toepassingen zijn van reeds lang op de markt zijnde (generieke) geneesmiddelen, die niet of onvoldoende in nieuwe handelsvergunningen of aanpassingen van bestaande handelsvergunningen worden vertaald. In dit rapport staan twee vragen centraal:

- Wat zijn in de praktijk belemmeringen voor deze doorontwikkeling?
- Hoe kan de doorontwikkeling van geneesmiddelen worden gestimuleerd?

In dit rapport wordt voor het doorontwikkelen van bestaande geneesmiddelen de term Drug Rediscovery (DR) gebruikt.

### Inhoud van het rapport

Het rapport bevat de resultaten van een quickscan naar de mogelijke belemmeringen voor het registreren van nieuwe toepassingen van DR en een overzicht van mogelijkheden om die belemmeringen weg te nemen. Daarbij is vooral gekeken naar de regulatoire belemmeringen.

De eerste hoofdstukken gaan in op enige onderwerpen die voor een goed begrip van de problematiek van belang zijn, zoals een schets van de ontwikkeling van geneesmiddelen (hoofdstuk 3), de achtergrond van Drug Rediscovery (hoofdstuk 4) en de juridische en praktische aspecten van octrooi en bescherming van innovatie (hoofdstuk 5).

De essentie van het rapport is te vinden in de hoofdstukken 6 en 7. Hoofdstuk 6 bevat een overzicht van de door experts en in de literatuur genoemde belemmeringen voor DR. De belemmeringen zijn gegroepeerd naar gelang ze van belang zijn voor de drie *actoren* bij DR: productontwikkelaars, onderzoeksinstituten en de overheid. Niet alle geïnventariseerde belemmeringen zijn voor alle actoren in gelijke mate relevant en niet altijd is duidelijk of het gaat om echte belemmeringen of om percepties van belemmeringen, gebaseerd op bijvoorbeeld gebrek aan kennis of communicatie. Desalniettemin is in beide situaties (daadwerkelijke belemmeringen, of perceptie) sprake van invloed op DR.

Bij productontwikkelaars gaat het vooral om het gebrek aan vooruitzicht op *return on investment*. Of dat vooruitzicht er is, hangt af van een groot aantal factoren, zoals de mogelijkheid van bescherming (in welke vorm dan ook) tegen concurrentie en opname in het basispakket van de zorgverzekering. Een tweede categorie van belemmeringen voor productontwikkelaars is van meer praktische aard. Deze belemmeringen leiden vaak tot hoge kosten met als gevolg een daling van de verwachte *return on investment*. Bij de

onderzoeksinstellingen spelen andere zaken een rol, zoals het ontbreken van financiering en de lage wetenschappelijke waardering van onderzoek in het kader van DR. De overheid ziet zich vooral met handen en voeten gebonden aan het strikte, door Europees recht gedicteerde, regulatoire kader waarin de rol van de bevoegde autoriteiten zoals het CBG en de EMA lijdelijk is waardoor de registratie van nieuwe toepassingen – hoe wenselijk ook – niet afgedwongen kan worden.

Uit onze bevindingen blijkt dat er slechts weinig concrete voorbeelden zijn van lopende DR projecten die aanlopen tegen de in dit rapport beschreven belemmeringen en daardoor niet worden geregistreerd. Dat kan erop duiden dat de aanname dat er een probleem is niet juist is, althans moet worden genuanceerd. Hierbij is van belang dat DR-projecten waarbij problemen ervaren worden, wellicht niet altijd in de openbaarheid komen en dat vooral succesvolle registraties van nieuwe toepassingen worden vermeld in de literatuur. In elk geval lijken nog veel mogelijkheden voor DR onbenut te zijn. Nader onderzoek hiernaar is nodig.

### **Oplossingsrichtingen**

In hoofdstuk 7 is een zevental oplossingsrichtingen in kaart gebracht om DR te stimuleren. Daarbij is het uitgangspunt geweest dat zij binnen het huidige systeem van wet- en regelgeving kunnen passen of daarin redelijk eenvoudig kunnen worden ingebed en dat zij in de praktijk implementeerbaar zijn. De oplossingen zijn niet één op één gekoppeld aan de in hoofdstuk 6 geïnterpreteerde belemmeringen: de beschreven oplossingsrichtingen zullen veelal meerdere belemmeringen wegnemen of verminderen en bovendien kunnen zij elkaar versterken.

De oplossingsrichtingen hebben soms te maken met regelgeving, zoals aanpassing van formele wetgeving, of met een andere toepassing daarvan. Daarbij is de belangrijkste suggestie om in wetgeving vast te leggen dat alle uitzonderingen op de registratieplicht strikt beperkt blijven tot de situatie dat er geen adequaat geregistreerd alternatief beschikbaar is. De grootste winst zal echter te behalen zijn door meer praktische oplossingen, zoals de bevordering van kennisuitwisseling en verbetering van de communicatie tussen alle betrokken partijen. Hiervoor worden enkele concrete voorstellen gedaan, waarbij het opzetten van een Centrum voor Drug Rediscovery één van de belangrijkste is. Dit centrum kan een platform voor dialoog tussen de actoren worden alsmede een marktplaats voor kennis, dossiers, knowhow en onderzoek.

### **Aanbevelingen aan ZonMw**

Aan ZonMw worden, voor zover dat mogelijk was in het kader van deze quickscan, suggesties gedaan voor mogelijke verdere actie. Daarbij is gekeken naar de praktische (en juridische) haalbaarheid op kortere termijn. ZonMw kan een belangrijke katalyserende, faciliterende en coördinerende rol vervullen. Vervolgonderzoek, bijvoorbeeld een inventarisatie van DR-initiatieven en naar oplossingen in andere (EU) landen, is wenselijk. Het is raadzaam om de gepresenteerde oplossingsrichtingen in samenhang op te pakken en uit te voeren.

De bevindingen en conclusies in dit rapport zijn gebaseerd op input van deskundigen in diverse expertmeetings, de ervaringen van de auteurs en een scan van de beschikbare literatuur. Een uitputtend beeld wordt niet beoogd en is ook niet mogelijk gebleken. Dit komt door een, gedurende het onderzoek gebleken, gebrek aan eenduidigheid van begrippen en grote verschillen in percepties van aard, omvang en ernst van het onderzochte probleem.

## Literatuurlijst

Voor de totstandkoming van dit rapport is veel literatuur geraadpleegd. Deze literatuur betreft niet alleen gepubliceerd boeken en artikelen, maar ook rapporten en adviezen van diverse organisaties. In het onderstaande literatuur overzicht zijn uitsluitend de bronnen vermeld die in voetnoten zijn genoemd.

| Literatuur en websites                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Noot                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| J.K. Aronson, 'Old drugs – new uses', <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 2007, p. 563–56.                                                                                                                                                                                                                                                                 | 21                     |
| T.T. Ashburn, K.B. Thor, 'Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs', <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2004, p. 673-83.                                                                                                                                                                                                 | 18, 22, 23, 25, 27, 34 |
| M. Chen, S.D. Doherty, S. Hsu. 'Innovative uses of thalidomide', <i>Dermatol Clin.</i> 2010, p. 577-86.                                                                                                                                                                                                                                             | 26                     |
| H.W. Chesborough, <i>Open innnovation: the new imperative for creating and profiting from technology</i> , Boston: Harvard Business School Publishing 2003.                                                                                                                                                                                         | 12                     |
| C.R. Chong, B.A. Chabner, 'Mysterious metformin', <i>Oncologist</i> 2009, p. 1178-81.                                                                                                                                                                                                                                                               | 32                     |
| C.R. Chong, D.J. Sullivan Jr., 'New uses for old drugs', <i>Nature</i> 2007, p. 645-6.                                                                                                                                                                                                                                                              | 33, 37                 |
| College voor zorgverzekeringen, Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering, Rapport nr. 29128439, Diemen 21 september 2010.                                                                                                                                                                               | 5                      |
| CVZ, standpunt CFH van 4 juni 2007, <a href="http://www.cvz.nl">www.cvz.nl</a> , zoek op 'Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet geregistreerde geneesmiddelen en apotheek-bereidingen, standpunt CFH'.                                                                                                               | 109                    |
| European Medicines Agency, <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> .                                                                                                                                                                                                                                                        | 13, 28, 30             |
| Europese Commissie, 'EU Legislation – Eudralex', <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm</a> .                                                                                                                                                              | 13                     |
| T. Gower, 'Born again', <a href="http://protomag.com">protomag.com</a> , 2009: <a href="http://protomag.com/assets/drug-repositioning">protomag.com/assets/drug-repositioning</a> .                                                                                                                                                                 | 35                     |
| S. Krüger, Presentatie in de workshop 'Blijvend investeren in oude producten', 10 juni 2011, Utrecht, <a href="http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/over-ons/bijeenkomsten/20110616watisb-esprokentijdensdecollegedag2011/default.htm">http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/over-ons/bijeenkomsten/20110616watisb-esprokentijdensdecollegedag2011/default.htm</a> . | 87                     |
| J.A. Lisman, 'De toelating van geneesmiddelen: Hoe effectief is ons systeem?', in: <i>Geneesmiddelen en Recht</i> , Vereniging voor Gezondheidsrecht, Den Haag: SDU uitgevers 2006, p. 106.                                                                                                                                                         | 3, 47, 86              |
| M.F. van der Mersch, C. Velink, 'Het recht op geneesmiddelen', in: <i>Geneesmiddelen en Recht</i> , Vereniging voor Gezondheidsrecht, Den Haag: SDU uitgevers 2006, p. 180.                                                                                                                                                                         | 108                    |
| S. Morgan e.a., 'The cost of drug development: a systematic review', <i>Health Policy</i> 2011, p. 4-17.                                                                                                                                                                                                                                            | 9                      |
| Nederlands kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen, <a href="http://www.kinderformularium.nl">www.kinderformularium.nl</a> .                                                                                                                                                                                                                     | 36                     |
| NVOG, richtlijn: dreigende vroeggeboorte, 2004.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 29                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Price Waterhouse Coopers, 'Pharma 2020: The vision which path will you take?' 2007<br><a href="http://www.pwc.com/en_GX/gx/pharma-life-sciences/pdf/pharma2020final.pdf">http://www.pwc.com/en_GX/gx/pharma-life-sciences/pdf/pharma2020final.pdf</a> . | 11                         |
| D.C. Radley, S.N. Finkelstein, R.S. Stafford, 'Off-label prescribing among office-based physicians', <i>Arch Intern Med.</i> 2006, p. 1021-6.                                                                                                           | 7                          |
| RIVM, Off-label gebruik van geneesmiddelen Transparantie gewenst; RIVM, Bilthoven 2007, p. 69.                                                                                                                                                          | 4                          |
| C. Schoonderbeek, J. Lisman, <i>Off-label use of medicinal products: a legal update; PLC Cross-border Handbook</i> , Life Sciences 2007/2008, p. 26.                                                                                                    | 4                          |
| R.S. Stafford, 'Regulating off-label drug use - rethinking the role of the FDA', <i>N Engl J Med.</i> 2008, p. 1427-9.                                                                                                                                  | 6                          |
| A. Tabarrok, 'From off-label prescribing towards a new FDA', <i>Med Hypotheses</i> 2009, p. 11-3.                                                                                                                                                       | 24                         |
| L.A. Tartaglia, 'Complementary new approaches enable repositioning of failed drug candidates.' <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2006, p. 1295-8.                                                                                                       | 38                         |
| ZonMw, 'Programma: Goed Gebruik Geneesmiddelen', <a href="http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/">http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/</a> .                        | 8                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |
| <b>Wet- en regelgeving</b>                                                                                                                                                                                                                              |                            |
| <i>Europees</i>                                                                                                                                                                                                                                         |                            |
| Richtlijn 2001/20/EG.                                                                                                                                                                                                                                   | 50, 104, 106               |
| Richtlijn 2001/83/EG.                                                                                                                                                                                                                                   | 15, 16, 100, 83,<br>85, 89 |
| Richtlijn 2001/83/EG, bijlage 1.                                                                                                                                                                                                                        | 101, 58, 82                |
| Richtlijn 2003/94/EG.                                                                                                                                                                                                                                   | 55                         |
| Richtlijn 2011/62/EU.                                                                                                                                                                                                                                   | 84                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |
| Verordening (EG) nr. 141/2000 (Verordening Weesgeneesmiddelen).                                                                                                                                                                                         | 70, 97                     |
| Verordening (EG) nr. 726/2004.                                                                                                                                                                                                                          | 14, 61, 99, 102,<br>105    |
| Verordening (EG) Nr. 507/2006.                                                                                                                                                                                                                          | 102, 103                   |
| Verordening (EG) nr. 469/2009.                                                                                                                                                                                                                          | 43                         |
| Verordening (EG) nr. 2008/1234.                                                                                                                                                                                                                         | 59                         |
| Verordening (EEG) nr. 1768/92.                                                                                                                                                                                                                          | 43                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                         |                            |
| Verklaring van Helsinki                                                                                                                                                                                                                                 | 76                         |
| Notice to Applicants, Volume 2 van de Rules governing medicinal products in the EU.                                                                                                                                                                     | 58                         |
| ICH guideline E2F Note for guidance on development safety update reports, EMA/CHMP/ICH/309348/2008.                                                                                                                                                     | 56                         |

|                                                                                                           |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Nationaal</i>                                                                                          |                 |
| Geneesmiddelenwet.                                                                                        | 15, 83, 94, 100 |
| Kwaliteitswet zorginstellingen.                                                                           | 67              |
| Rijksoctrooiwet 1995.                                                                                     | 40              |
| Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.                                                        | 49, 52, 51, 54  |
| Zorgverzekeringswet.                                                                                      | 63              |
| Wet van 25 januari 1996, (Wet geneesmiddelenprijzen), <i>Stb.</i> 1994, 837.                              | 62              |
| Wet van 7 november 2011, <i>Stb.</i> 572.                                                                 | 98              |
|                                                                                                           |                 |
| Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), <i>Stb.</i> 2003, 266. | 53              |
| Besluit zorgverzekering.                                                                                  | 63, 65, 66      |
|                                                                                                           |                 |
| Regeling geneesmiddelenwet.                                                                               | 105             |
| Regeling zorgverzekering.                                                                                 | 63, 64, 107     |
|                                                                                                           |                 |
| Beleidsregel BR/CU-2045.                                                                                  | 110             |
| Beleidsregel BR/CU-2017 (Beleidsregel Dure Geneesmiddelen).                                               | 68              |
| Beleidsregel van 'Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg'.                                   | 68              |
| Circulaire IGZ 2007-02-IGZ van 22 augustus 2007.                                                          | 93              |
|                                                                                                           |                 |
| <i>Kamerstukken II</i> 2005/06, 29359, nr. 57.                                                            | 90              |
| <i>Kamerstukken II</i> 2005/06, 29359, nr. 62.                                                            | 91              |
|                                                                                                           |                 |
| <b>Rechtspraak</b>                                                                                        |                 |
| HvJ EU, 3 december 1998, JGR 2001/8 ( <i>Generics-arrest</i> ).                                           | 96              |
| HvJ EU 29 april 2004, JGR 2004/25 ( <i>Novartis-arrest</i> ).                                             | 96              |
| Rechtbank Breda, 23 december 2011, <i>LJN</i> BV0199.                                                     | 46              |

## Geraadpleegde deskundigen en dankbetuiging

Een groot aantal deskundigen het gebied van geneesmiddelontwikkeling heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit rapport. Wij danken hen zeer voor hun bereidheid om hun kennis en ervaring in het kader van dit onderzoek met ons te delen.

|                            |                                                                  |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Drs. Y. Bouwman-Boer       | KNMP/Laboratorium der Nederlandse Apothekers                     |
| Prof. dr. D.J.A. Crommelin | Top Institute Pharma                                             |
| Drs. B.M. van Elk          | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen                       |
| Drs. J.M.M. Hansen         | Inspectie voor de Gezondheidszorg                                |
| Prof. dr. Y.A. Hekster     | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen                       |
| Prof. dr. H.G.M. Leufkens  | Universiteit Utrecht/ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen |
| E.G.W.H. Loof              | Teva Pharmachemie                                                |
| Dr. R.W. van Olden         | GlaxoSmithKline                                                  |
| Dr. P.J. Roos              | Apotheek Erasmus MC                                              |
| F.J.T. Sinjorgo            | HLW pharma B.V.                                                  |
| Drs. Ing. A. Torqui        | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen                       |
| Drs. C.K.W. van Veldhuizen | ACE Pharmaceuticals B.V.                                         |
| Dr. R. de Vruh             | ZonMw                                                            |
| Dr. B.J. van Zwieten-Boot  | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen                       |

## Over de auteurs

### Joris Langedijk

Joris Langedijk studeerde farmacie in Utrecht en doet promotieonderzoek bij de afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie van de Universiteit Utrecht, waarbij hij zich richt op barrières in de regelgeving voor registratie van geneesmiddelen. Naast het onderzoek studeert hij Nederlands recht in Utrecht en werkt hij op de afdeling Bestuurlijke & Juridische zaken van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Zijn bijdragen aan het rapport zijn op persoonlijke titel geschreven en verwoorden niet noodzakelijkerwijs de standpunten van het CBG.

### John Lisman

John Lisman studeerde farmacie en Nederlands recht in Utrecht. Na zich vijftien jaar bij de overheid met het farmaceutisch recht beziggehouden te hebben – zeven jaar als beleidsmedewerker bij het ministerie van VWS en acht jaar als beleidsadviseur van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen – is John sinds 2007 advocaat met als specialiteit het farmaceutisch recht. In 2010 richtte hij zijn kantoor ‘Lisman Legal Life sciences B.V.’ op.

### Pieter Stolk

Pieter Stolk is zelfstandig adviseur in de life sciences sector. Veel van zijn werk vindt plaats op het snijvlak van de publieke en private sector. Momenteel is hij o.a. werkzaam als projectmanager van het Escher consortium. In dit TI Pharma consortium werken vier universiteiten en vier private partijen samen aan vragen die betrekking hebben op wegnemen van regulatoire barrières voor innovatie. Pieter studeerde farmacie aan de Universiteit Utrecht, waar hij ook zijn promotieonderzoek voltooide.

### Aukje Mantel-Teeuwisse

Aukje Mantel-Teeuwisse studeerde farmacie aan de Universiteit Utrecht, waar zij ook haar promotieonderzoek voltooide. Momenteel is Aukje als universitair docent werkzaam bij de afdeling Farmacoepidemiologie & Klinische Farmacologie van de Universiteit Utrecht. Zij is tevens Managing Director van het WHO Collaborating Centre for Pharmacoepidemiology & Pharmaceutical Policy Analysis. Tot haar onderzoeksinteresses behoren drug regulatory science, farmacovigilantie, farmaceutisch beleidsonderzoek en gebruik van geneesmiddelen in de klinische praktijk.

### Marie-Hélène Schutjens

Marie-Hélène Schutjens studeerde Nederlandse recht in Utrecht. Zij is gepromoveerd op het onderwerp ‘Octrooirecht en geneesmiddelen’ en is gespecialiseerd in het farmaceutisch recht. Zij is sinds 2000 als hoogleraar farmaceutisch recht in deeltijd verbonden aan de Universiteit Utrecht, afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie. Sinds 2006 is zij verbonden aan kantoor ‘Schutjens • De Bruin’ als juridisch adviseur op het gebied van het gezondheidsrecht, in het bijzonder het farmaceutisch recht.