
vereniging voor gezondheidsrecht

"de toelating van geneesmiddelen in nederland"

pré-advies uitgebracht ten behoeve van de jaarvergadering van de vereniging voor gezondheidsrecht op 15 mei 1981 door:

Dr. M. N. G. Dukes

vereniging voor gezondheidsrecht

"de toelating van geneesmiddelen in nederland"

pré-advies uitgebracht ten behoeve van de jaarvergadering van de vereniging voor gezondheidsrecht op 15 mei 1981 door:

Dr. M. N. G. Dukes*

maart 1981

* Op persoonlijke titel

I N H O U D S O P G A V E

PAGINA

1. Inleiding	1
2. Toelating van geneesmiddelen in de Wet van 1958 en de Uitvoeringsvoorschriften	5
3. De Wet en het College, vanuit de visie van 1981	10
4. Wettelijke criteria voor de toelating van geneesmiddelen	15
5. Beroep tegen beslissingen van het College	22
6. Uitzonderingsbepalingen	23
7. Rechtszekerheid en het toelatingsbeleid	24
8. Maatschappelijk belang in de geneesmiddelenwetgeving	27
9. Geheimhouding	29
10. Veranderingen in de nationale situatie 1958-1981	32
11. Veranderingen in de internationale situatie 1959 - 1981	36
12. Aansprakelijkheid voor schade door geneesmiddelen	41
13. Randgebieden van de Wet	42
14. Geneesmiddelenwetgeving en vrijheid	43
15. De toekomst van de geneesmiddelenwetgeving	44
LITERATUUR	48

1. Inleiding

Op 28 juli 1958 kwam in Nederland een nieuwe Wet op de Geneesmiddelenvoorziening tot stand. Een nieuwe wet, want reeds sinds 1865 bestonden wetten, regelende de uitoefening der artsenijsbereidkunst resp. van de geneeskunst. Zoals mr. C.J. Goudsmit, een van de voornaamste architecten van de nieuwe Wet, in 1963 memoreerde:

"Dat er op het gebied der geneesmiddelenvoorziening een nieuwe wet moest komen, werd door niemand betwist. De bestaande wet, in 1865 een grootsse prestatie, registreerde in geen enkel opzicht het groeiproces, dat de samenleving sindsdien op dit gebied te zien had gegeven, en zeker kon zij voor dat groeiproces de motor niet zijn. De regeling van een aantal problemen werd door particuliere organisaties op privaatrechtelijke grondslag ter hand genomen, omdat de wet voor de oplossing der problemen geen basis bood. De overheid, ofschoon verantwoordelijk voor de volksgezondheid, was niet bij machte deze verantwoordelijkheid te dragen....."

Ook de Wet van 1958 was niet zonder moeite tot stand gekomen. Reeds in 1952 was die - na een openbaar debat dat reeds tientallen jaren had geduurd - ingediend door Minister Joekes en Staatssecretaris Muntendam; veel overleg en moeizame onderhandelingen met de betrokken partijen gingen vooraf aan de parlementaire behandeling in 1958, maar deze moeilijkheden weerspiegelden slechts het bestaan van menige controverse in farmaceutische en industriële kringen rondom de wettelijke regeling van de handel in geneesmiddelen. De veranderingen die zich sinds 1865 hadden voltrokken waren ingrijpend en veelsoortig, maar daarvan was de komst van de grootschalige farmaceutische industrie de meest spectaculaire. De industrialisatie van de farmaceutische productie betekende een essentiële wijziging in de taak en verantwoordelijkheid van de apothekhoudende apotheker. Zoals Winters schreef in 1963:

"Het beoefenen der artsenijsbereidkunst werd vroeger gedefinieerd in "bereiden en afleveren", de nieuwe wet spreekt van bereiden of afleveren. Alléén bereiden danwel alleen aan de verbruiker afleveren van door anderen bereide geneesmiddelen viel vroeger niet onder deze definitie, en Nederland was een der weinige landen waar geen enkele wettelijke regeling bestond voor bijv. het bereiden en in omloop brengen van geneesmiddelen in het groot".

Met de komst van de industrie was echter veel meer veranderd dan alleen de plaats van de bereiding van het geneesmiddel. Het wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe farmaca was in belangrijke mate terechtgekomen

in de laboratoria van deze industrie, en het waren de grote farmaceutische bedrijven die nu, en vooral sinds de jaren dertig, een constante stroom nieuwe - geheel nieuwe - geneesmiddelen afleverden, nieuwe chemische stoffen met een ongekend potentieel voor goed en soms kwaad; reeds voor 1958 was in brede kring de overtuiging ontstaan dat de gemeenschap toezicht moest uitoefenen op deze ontwikkelingen en waarborgen moest trachten te scheppen voor de werkzaamheid en de onschadelijkheid van deze nieuwe chemische stoffen; het getuigt van een vooruitziendeblik dat de Wet van 1958 de grondslag voor deze waarborgen leverde, reeds twee jaar voordat de wereld werd opgeschrikt door het drama van thalidomide (Softenon), de tragedie die in zoveel andere landen de prikkel vormde tot het totstandbrengen van een nieuwe wetgeving (Sjöström & Nilsson, 1972). Ook de informatiestroom had zich gewijzigd; in toenemende mate was de arts afhankelijk geworden van de informatie over het geneesmiddel welke verstrekt werd door vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie; voor de juistheid en volledigheid van deze informatie zocht men waarborgen.

Sinds de totstandkoming van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening zijn thans 23 jaar verstreken, een periode gedurende welke de maatschappelijke, industriële, commerciële en wetenschappelijke ontwikkeling zich krachtig heeft voortgezet; onder andere hebben zich veranderingen voorgedaan die in 1958 geheel niet te voorzien waren. En zoals mr. Cannegieter eens schreef:

"Een wet is het einde en het begin van een ontwikkeling, zij is het product van ervaring in het verleden en bevat een programma voor de toekomst..... Zij is statisch maar het leven is dynamisch. Op een bepaald ogenblik is iedere wet onherroepelijk verouderd en moet dan door een nieuwe wet worden vervangen....." (Geciteerd door Goudsmit, 1968)

Zonder te stellen dat de Wet van 1958 reeds verouderd is kan men wel constateren dat zich op diverse fronten de noodzaak tot wijziging heeft voorgedaan; voor een deel is reeds aan die behoefte tegemoet gekomen, voor een deel zal dat nog moeten geschieden. Bij het terugblikken - waarbij wij ons nadrukkelijk beperken tot die facetten van de wetgeving welke rechtstreeks van belang zijn voor het toelatingsbeleid - zal men er goed aan doen, steeds weer de vraag te stellen, welke doeleinden de wetgever van 1958 voor ogen had, vooral toen hij voor het eerst de criteria vastlegde waaraan geneesmiddelen in Nederland zouden moeten voldoen. Vervolgens kunnen wij trachten na te gaan in hoeverre het mogelijk is gebleken, in het kader van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening van 1958, een basis te vinden voor het oplossen van een reeks geheel nieuwe

eigentijdse problemen. Drie van dergelijke problemen zouden wij voorop kunnen laten staan:

a. Verschuivingen in het industrieel en commercieel patroon van de geneesmiddelenvoorziening sinds 1958 (Zie ook hoofdstuk 10)

23 Jaar geleden berustte nagenoeg de gehele welvaart van de farmaceutische industrie op het ontwikkelen, het bereiden en het in de handel brengen van het "specialité", geoctrooieerd en van een merknaam voorzien - het "verpakte geneesmiddel", zoals de nieuwe Wet het noemde. Voor de stoffen die reeds lange tijd in de geneeskunde in gebruik waren gold, dat deze nog vaak in de apotheek tot geneesmiddel werden omgewerkt, d.w.z. in het kader van de magistrale receptuur. Sinds 1958 zijn in deze verhoudingen veranderingen ontstaan. Van talrijke "nieuwe" geneesmiddelen, variërende van de meest bekende orale anticonceptiva tot de als kalmerend middel zo populair geworden benzodiazepines" zijn de octrooien in de loop van twee decennia grotendeels verlopen; naast de onderzoekbedrijvende industrie is daardoor een tweede industrie ontstaan welke deze (en nog oudere) stoffen bereidt en in het groot tot geneesmiddel opwerkt, soms onder alternatieve handelsnaam, nog vaker onder algemeen aanvaarde "generische" namen; het "farmaceutisch preparaat" heeft dan ook zijn plaats ingenomen naast het "farmaceutisch specialité" en de rol van de magistrale bereiding in de apotheek is in veel sterkere mate teruggedrongen dan in 1958 had kunnen worden voorzien.

Verder is, met het wegvallen van belangrijke douanebarrières, de verleiding ontstaan om farmaceutische specialités niet bij de Nederlandse vergunninghouder te betrekken, maar rechtstreeks uit die landen te halen waar de groothandelsprijs laag ligt; aangezien echter een specialité, internationaal gezien, vaak een cameleonachtig bestaan leidt, waarbij één naam in diverse landen diverse ladingen dekt, kan "parallelimport" wel eens gevolgen hebben voor de patiënt.

b. De opkomst van de "alternatieve geneeskunde". (Zie ook hoofdstuk 10)

De geneeskunst van 1958 was nog, gezien vanuit de visie van 1981, autoritair. Er was een bepaalde traditie in de farmacotherapie, opgegroeid onder auspiciën van de erkende geneeskunst, welke in Nederland nagenoeg een monopolie genoot. Zulke verschijnselen als homeopathie en antroposofische geneeskunde hadden in dit land betrekkelijk weinig te betekenen; de overige vormen van niet erkende farmacotherapie, waaronder de kruidengeneeskunde,

konden gemakkelijk als kwakzalverij worden bestempeld en verder buiten beschouwing gelaten. Vooral sinds 1980 is daar - terecht of ten onrechte - verandering in gekomen. In de samenleving als geheel wordt steeds nadrukkelijker geargumenteed dat naast de "orthodoxe geneeskunst" ook andere volwaardige behandelingsmethoden bestaan, welke ten onrechte door de wetenschappelijke geneeskunde worden genegeerd of verworpen. Uitgaande van de fundamentele vrijheid van het individu om zijn eigen geneeswijze te kiezen wordt gesteld dat erkenning van deze alternatieve behandelingsmethoden geboden is, ook waar deze niet systematisch en kritisch in de kliniek zijn onderzocht; lange ervaring in het succesvol gebruik van deze geneeswijzen moet, aldus het argument, beschouwd worden als een adequaat vervangingsmiddel voor wetenschappelijk onderzoek. Het is evident dat in deze situatie niet iedereen genoeg zal nemen met de uitgangspunten welke in 1958 werden gekozen voor het al of niet aanvaarden van de werkzaamheid van een farmacon.

c. Internationale ontwikkelingen. (Zie ook hoofdstuk 12)

In 1968 konden de grenzen van Nederland nog in belangrijke mate gesloten worden gehouden voor alles op farmaceutisch gebied dat niet uitdrukkelijk in Nederland was toegestaan. Toen reeds wist men echter dat deze toestand niet zou voortduren. De Benelux Economische Unie dateerde reeds van 1949, in zijn kielzog kwam het Verdrag van Rome, handvest van de Europese Gemeenschap. Beide overeenkomsten zouden de basis leggen voor het vrije verkeer in goederen en diensten over de grenzen heen, en tot die goederen behoorden ook geneesmiddelen. Het bestaan van onderlinge tegenstrijdigheden in de letter van de nationale geneesmiddelenwetten in de betrokken landen, en het nemen van uiteenlopende beslissingen ten aanzien van het al of niet toelaten van een bepaald geneesmiddel was strijdig met dat principe. Onvermijdelijk deed de vraag zich voor, in welke mate een land tot compromissen bereid zou moeten zijn om Europese idealen te dienen en in hoeverre dergelijke compromissen, indien aangegaan, het prijsgeven zou betekenen van principes welke nationaal uit overwegingen van volksgezondheidsbelang waren aanvaard; er zijn immers nog steeds belangrijke verschillen van land tot land waar het de distributie, het gebruik en het misbruik van geneesmiddelen betreft. De Wet van 1958 was een wet voor de Nederlandse situatie; mocht die opgeofferd worden op een internationaal altaar?

2. Toelating van geneesmiddelen in de Wet van 1958 en de Uitvoeringsvoorschriften

Zoals reeds gesteld stond in de Wet van 1958 het "verpakt geneesmiddel" (het farmaceutisch specialité", voorzien van een merknaam) in feite centraal. Strikt genomen werd het specialité nergens in de oorspronkelijke tekst van de Wet genoemd, maar de definitie van geneesmiddelen bevatte diverse elementen waaruit opgemaakt kon worden dat aan het specialité in kleinverpakking was gedacht ("Zelfstandigheden, welke zich bevinden in een verpakking of voorwerp, en kenmerkend bestemd zijn om in die verpakking of in dat voorwerp aan de gebruiker te worden afgeleverd, en welke op enigerlei wijze worden of werden aangeduid of aangeprezen als zijnde geschikt of als zouden zij geschikt zijn ter genezing, leniging, of voorkoming van enige aandoening, ziekte, ziekteverschijnselen, pijn, verwonding of gebrek bij de mens....." Artikel 1 onder e. (3)).

Voortaan, of althans na het inwerkingtreden van de Wet, zou een dergelijk produkt slechts in de handel mogen worden gebracht wanneer geconstateerd kon worden dat het aan een aantal basale eisen voldeed. Produkten welke aan deze eisen voldeden, zouden ingeschreven moeten worden in het "Register van Verpakte Geneesmiddelen". De eisen in kwestie, vervat in Artikel 3, eerste lid, van de Wet en in diverse artikelen van het Besluit Verpakte Geneesmiddelen van 16 juli 1963, waren in wezen vier in getal:

a. Kwaliteit

Voor elk produkt zou nagegaan moeten worden of de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling overeenkwam met de door de leverancier te verstrekken gegevens en monsters.

b. Werking

Het middel zou "naar redelijkerwijs mag worden aangenomen" de aangeprezen werking moeten bezitten.

c. Onschadelijkheid

Het geneesmiddel zou "bij gebruik overeenkomstig het bijgevoegd voorschrift" niet schadelijk mogen zijn voor de gezondheid.

d. Teksten

Aan een aantal specifieke eisen, gesteld aan de naamgeving, de verpakking en het verpakkingsmateriaal (etiketten, bijsluiters) zou moeten zijn voldaan.

De beoordeling van verpakte geneesmiddelen volgens deze uitgangspunten werd toevertrouwd aan het door Artikel 29 van de Wet geschapen College ter Beoordeling van Verpakte Geneesmiddelen, bestaande uit een voorzitter, tevens lid, en ten minste negen en ten hoogste vijftien andere leden. De voorzitter en de

andere leden zouden door de Kroon worden benoemd, en wel voor perioden van vier jaren, met de mogelijkheid van verlenging. Volgens Artikel 8 van het "Besluit op het College" van 21 juni 1963 kon het College zich door deskundigen doen bijstaan en volgens Artikel 7 kon de bestudering van bepaalde onderwerpen worden opgedragen aan uit de leden van het College gevormde commissies. Hoewel uit Artikel 12 van ditzelfde Besluit bleek, dat althans een deel van de leden niet-ambtenaren zouden zijn, en hoewel de zelfstandigheid van het College een essentieel uitgangspunt voor de wetgever was geweest, was het reeds vanaf het begin evident dat het College zijn werkzaamheden onmogelijk zou kunnen verrichten zonder bijgestaan te worden door een aantal in vaste dienst zijnde wetenschappelijke deskundigen. Voordat het College voor het eerst bijeen kwam werd bepaald dat het chemisch en biologisch onderzoek zou worden opgedragen aan het Rijksinstituut voor Geneesmiddelenonderzoek en het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (Beschikking van 15 juli 1963, nr. 63111), terwijl tevens tijdig werd voorzien in het aantrekken van medische deskundigen bij de Hoofdinspectie van Volksgezondheid voor de Geneesmiddelen. Voorstudie door deze deskundigen en instituten van de te verwachten omvangrijke documentatie zou de basis moeten vormen voor de beraadslagingen in het voltallige College.

De bewijslast op alle punten berustte zonder meer bij de aanvrager. Het College zou, uit de door hem over te leggen rapporten en literatuur, zijn oordeel moeten vormen. Indien het College van oordeel was dat de ingezonden documentatie te weinig inlichtingen gaf kon het om nadere informatie vragen. Maakte het College van deze bevoegdheid gebruik binnen een termijn van dertig dagen na de datum van ontvangst van de aanvrager, dan begon de termijn binnen welke het College zijn beslissing moest nemen (120 dagen) pas te lopen vanaf de datum waarop het College datgene ontving waarom het had gevraagd.

De eerste dertig dagen waren dus van groot belang. In die periode moest reeds als het ware een zeer globale visie op het ingediend dossier worden opgebouwd, niet zozeer wat betreft zijn wetenschappelijke merites als wel zijn volledigheid. Kwam het College binnen die periode tot de conclusie dat de aanvraag in bepaalde opzichten onvolledig was, en vroeg het de aanvrager om "nadere inlichtingen" dan werd de termijnklok stilgezet tot het moment dat die nadere inlichtingen werden verstrekt. Op deze wijze kon het College zich beschermen tegen de verplichting, gedurende de volgende 120 dagen een volledige wetenschappelijke evaluatie te verrichten van een dossier dat materiële gebreken vertoonde; zinloos en repetitief werk kon op deze wijze worden vermeden.

Het systeem van korte termijnen, iets waar de farmaceutische industrie op aangedrongen had, hoewel op zich redelijk, hield beloften en verplichtingen in waarvan men in 1958 onmogelijk kon weten of zij in de praktijk zouden kunnen worden nagekomen. Met de toenemende "sophistication" van de farmacologische en medische wetenschappen mocht men nu eenmaal verwachten dat de overgelegde documentatie in de loop van de jaren steeds omvangrijker zou worden, waardoor beoordeling door het College binnen deze krappe termijnen wel eens problemen zou kunnen opleveren. Het pleit voor het College dat gedurende de eerste tien jaar van zijn bestaan, d.w.z. voordat een reeks internationale afspraken zijn activiteiten bemoeilijkten, de wettelijke termijnen geen enkele keer werden overschreden.

Het College mocht een inschrijving niet weigeren, of een reeds verleende inschrijving niet doorhalen, dan nadat de aanvrager was gehoord; in feite betekende dit dat, aangezien geheel onvoorwaardelijke inschrijvingen tot de zeldzaamheden behoorden - gewoonlijk stonden tenminste enkele vragen de inschrijving in de weg - nagenoeg elke aanvraag op een gegeven moment onderwerp was van een hoorzitting. Indien bij die hoorzitting mocht blijken, dat de aanvrager aan de bezwaren van het College tegemoet dacht te kunnen komen, en het College deze mening deelde, dan zou het College hem daartoe binnen een bepaalde termijn in de gelegenheid stellen. Zowel uit de voorbereidende discussiestukken als uit de Wet zelf valt op te maken dat deze procedure voor het inleveren van aanvullend bewijsmateriaal na een hoorzitting in wezen slechts bedoeld was om "schoonheidsfouten" in de oorspronkelijke aanvraag op te vangen, en vragen van secundaire betekenis te beantwoorden. Aangezien de omvangrijke basisbeoordeling reeds op de oorspronkelijke aanvraag zou zijn gebaseerd kon het nooit de bedoeling zijn om grote aantallen onrijpe aanvragen in behandeling te nemen en deze steeds weer te laten bijlappen door het overleggen van aanvullende gegevens totdat een aanvaardbaar niveau was bereikt.

De beoordeling verliep dus in wezen in drie fasen, waarvan de laatste bij uitzondering herhaald mocht worden:

- a. Globale visie op dossier; verzoek om aanvullend materiaal om de aanvraag te voltooien (30 dagen)
- b. Basisbeoordeling door deskundigen; discussie in het College; beslissing ofwel positief (leidende tot inschrijving) of voorwaardelijk negatief (leidende tot hoorzitting) (120 dagen)
- c. Eventueel overleggen van aanvullende informatie binnen de op een hoorzitting vastgestelde ter-

mijn; beoordeling van deze informatie en definitieve beslissing door het College. (geen beoordelingstermijn).

Verder was de farmaceutische industrie voortaan niet meer vrij om zonder meer wijzigingen aan te brengen in een reeds ingeschreven en in de handel zijnde produkt. Voor een aantal wijzigingen moest door het College toestemming worden verleend; dit was het geval waar het wijzigingen betrof in de kwantitatieve samenstelling van de werkzame bestanddelen, de "aangeprezen" werking of het indicatiegebied, en de wijze van toediening of de dosering. Voor andere aan te brengen, minder belangrijke, wijzigingen kon worden volstaan met hiervan direct aan het College kennis te geven.

Een inschrijving in het Register van verpakte Geneesmiddelen kon te allen tijde worden doorgehaald indien bleek dat een geneesmiddel niet voldeed aan de eisen ten aanzien van de aangeprezen werking of de onschadelijkheid; verder indien bleek dat wijzigingen waren aangebracht waartoe het College geen toestemming had gegeven, of waarvan het College niet op de hoogte was gesteld.

Hetzelfde gold indien de door de Wet ingestelde jaarlijkse vergoeding niet tijdig was betaald. Tenslotte kon de fabrikant of importeur op eigen verzoek een inschrijving laten doorhalen. Indien later bij hercontrole van een verpakt geneesmiddel afwijkingen in de samenstelling werden geconstateerd konden deze worden opgevat als aangebrachte wijzigingen waarvoor het College geen toestemming had verleend of waarvan het College niet in kennis was gesteld, en kon een doorhaling volgen.

Hierbij zij opgemerkt, dat de duur van een eenmaal verleende registratie onbeperkt was, tenzij op grond van bovengenoemde overwegingen tot doorhaling zou worden overgegaan. In dit opzicht week de Nederlandse Wet van 1958 enigszins af van een aantal soortgelijke wetten in het buitenland waar een handelsvergunning slechts voor een beperkte periode gold, waarna herbeoordeling zou kunnen plaatsvinden. Terugblikkend met de kennis van 1981 is het de vraag of deze onbeperkte registratieduur terecht in de Wet werd ingevoerd, een punt waarop wij straks terug zullen komen. (Zie hoofdstuk 7 (a)).

Tegen beslissingen terzake van inschrijvingen in het Register, van doorhaling van een ingeschreven verpakt geneesmiddel alsmede van wijzigingen kon de belanghebbende binnen 30 dagen na dagtekening der beslissing bij de Minister (in die tijd: de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid) in beroep komen. Alvorens een beslissing te nemen in een dergelijke beroepszaak zou de Minister het College horen. Reeds voordat het College zijn eerste weigering had

uitgesproken werd deze beroepsmogelijkheid echter gewijzigd; voortaan zouden belanghebbenden in beroep gaan bij de Kroon, hetgeen in feite betekent dat alle beroepszaken behandeld zouden worden door de afdeling Geschillen van Bestuur van de Raad van State (Zie: Toelichting op de Wet, uitgave 1973, Sectie V)

Tenslotte werd een regeling getroffen voor de ongeveer 5000 reeds in Nederland in 1964 in de handel zijnde verpakte geneesmiddelen, waarvan de ouderdom varieerde van enkele maanden tot meer dan 300 jaar. Om Artikel 31 van het Besluit Verpakte Geneesmiddelen van 1963 letterlijk te citeren:

" Een verpakt geneesmiddel dat op het tijdstip van inwerkingtreding van dit Besluit reeds in Nederland in de handel is en waarvoor binnen 6 maanden na genoemd tijdstip een aanvraag tot inschrijving.....is ingediend wordt als een geregistreerd verpakt geneesmiddel beschouwd tot de datum waarop de aanvrager een kennisgeving van inschrijvingdanwel een kennisgeving van de weigering tot inschrijvingvan het College heeft ontvangen. In het geval van beroep tegen een beslissing tot weigering der inschrijving wordt het verpakt geneesmiddel als een geregistreerd verpakt geneesmiddel beschouwd tot de datum waarop de aanvrager der inschrijving kennis heeft gekregen van de door Onze Minister in beroep genomen beslissing waarbij het beroep wordt afgewezen."

Deze belangrijke bepaling heeft sinds 1964 een basis verschaft voor het legaal voortbestaan van menig "oud produkt". In de jaren na 1964 heeft het College ongeveer twee-derden van deze "oude" verpakte geneesmiddelen beoordeeld en definitief in het Register ingeschreven danwel terugtrekking ervan bewerkstelligd of een weigering uitgesproken. Begin 1981 moesten ongeveer 1200 oude geneesmiddelen nog door het College worden beoordeeld.

Deze op zich redelijke en uitvoerbare regeling werd enigszins ondermijnd door de bepaling dat, waar belanghebbende beroep aantekende tegen een negatieve uitspraak van het College, het oude geneesmiddel in kwestie nog in de handel zou mogen blijven totdat over het beroep was beslist. Gezien de lange looptijd van beroepszaken op dit terrein (zie later) betekent dit in feite dat zelfs een oud geneesmiddel dat door het College schadelijk wordt geacht in theorie nog jarenlang in Nederland in de handel kan blijven; in de praktijk hebben echter alle beroepszaken betrekking op kwesties van werkzaamheid; waar het College met een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid heeft moeten constateren dat een "oud" geneesmiddel in ernstige mate schadelijk is wordt dit probleem ge-

woonlijk langs een andere weg dan die van een formele weigering benaderd.

Naast deze vele essentiële punten welke men wel aantreft in de Geneesmiddelenwet van 1958 en zijn uitvoeringsvoorschriften is het zinvol hier even aandacht te wijden aan twee veelbesproken facetten van de toelating welke in de Nederlandse wet ontbreken, hoewel zij vaak onderwerp vormen van maatschappelijke discussie.

Ten eerste valt het op dat de prijs van het geneesmiddel geheel buiten beschouwing werd gelaten. Mits het geneesmiddel aan de vier basale - wetenschappelijke - eisen voldeed die in de wet waren genoemd (kwaliteit, werkzaamheid, onschadelijkheid, waarheid) zou inschrijving in het Register plaatsvinden zonder dat ook maar enige uitspraak was gedaan inzake de prijs tegen welke dat geneesmiddel in de handel zou worden gebracht. Informatie over de prijs kwam niet eens bij het College terecht. Met de visie van 1981 kunnen wij stellen dat deze scheiding tussen wetenschappelijke en economische beslissingen gezond is geweest; het zou zeer te betreuren zijn wanneer in de toekomst - b.v. als gevolg van ter discussie staande maatregelen in de Economische Gemeenschap - deze twee zaken met elkaar zouden worden vermengd. De basale vraag van de samenleving is in eerste instantie of een geneesmiddel bruikbaar is, en om een uitspraak in dezen te doen is een evenwichtige medisch-wetenschappelijke beoordeling nodig. Pas in tweede instantie, b.v. bij het Ziekenfonds, kan worden nagegaan of de samenleving de kosten kan opbrengen, waarbij dan de reeds verrichte beoordeling ten aanzien van de medische bruikbaarheid als één van de uitgangspunten voor de beantwoording van deze tweede vraag kan worden gebruikt.

Ten tweede is het belangrijk aan te tekenen dat het College niet mocht stilstaan bij de vraag of er wel of geen behoefte aan het nieuwe preparaat bestond. Een nieuw aangeboden geneesmiddel dat aan de basale eisen voldeed mocht in de handel worden gebracht ook al betekende het in geen enkel opzicht een verrijking van het medisch-therapeutisch arsenaal. Op dit punt komen wij in onze slotbeschouwingen terug.

3. De Wet en het College, vanuit de visie van 1981

a. De Wet

Gezien de datum van zijn totstandkoming, d.w.z. 1958, is de oorspronkelijke tekst van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening als een uitzonderlijk vooruitstrevend document te beschouwen. Ondanks de relatieve vertraging in zijn totstandkoming welke vanwege de controversiële aard van

het wetsontwerp was ontstaan, bevatte het essentiële elementen welke op dat tijdstip nog nauwelijks terug te vinden waren in soortgelijke wetten elders in de wereld. Slechts hier en daar waren zelfs enigszins vergelijkbare systemen geschapen. Zo was reeds in 1928 een op moderne leest geschoeide wet tot stand gekomen in Noorwegen, terwijl in 1953 een soortgelijke wet in Zweden ontstond en in 1938 de basis werd gelegd voor de huidige toelatingsprocedures in de Verenigde Staten; daarna had de tweede wereldoorlog alle verdere ontwikkelingen gedurende lange tijd onmogelijk gemaakt. In het Verenigde Koninkrijk werd pas in de jaren zestig een enigszins overeenkomstige (maar privaatrechtelijke) regeling tot stand gebracht voor de keuring van nieuwe geneesmiddelen ("Committee on Safety of Drugs") waarbij vooral de veiligheidsaspecten werden benadrukt; niet eerder dan 1973 zou in Groot Brittannië een overheidsinstantie met de toelating van geneesmiddelen worden belast. In de meeste landen van Europa was voor 1960 en zelfs voor 1970 in het geheel geen voorziening getroffen voor de kritische evaluatie van nieuwe geneesmiddelen.

Ook wat betreft de in de Wet opgenomen toelatingsnormen liep Nederland in West Europa voorop door te bepalen dat men bij de beoordeling van een nieuw geneesmiddel niet slechts de kwaliteit in overweging moest nemen maar tevens de klinische werkzaamheid, de onschadelijkheid, de betrouwbaarheid en de volledigheid van de bijgeleverde informatieteksten. Hoe vanzelfsprekend deze bepalingen anno 1981 mogen lijken, het besef dat ze nodig waren had in 1958 in weinig landen wortel geschoten.

Evenzeer vooruitstrevend was de wijze waarop de wetgever voorzag in het aanstellen van een adequate staf om een zelfstandig College ter Beoordeling van Verpakte Geneesmiddelen in zijn werkzaamheden bij te staan. Op deze wijze kon men er zeker van zijn, niet alleen dat de werkzaamheden op efficiënte en deskundige wijze zouden worden verricht, maar tevens dat een reëel inzicht zou worden verkregen in de kosten van de hele operatie. Nu nog ziet men in vele landen dat de beoordeling van geneesmiddelen toevertrouwd wordt aan een Commissie van reeds zwaarbelaste hoogleraren die geacht worden, zonder professionele hulp, een oordeel te vormen over de vele honderdduizenden pagina's documentatie die jaarlijks op een dergelijke beoordelingsinstantie afkomen. Terecht heeft de Nederlandse wetgever echter ingezien, dat de wetenschappelijke deskundigen die zouden worden aangesteld om de voorbereidende evaluatie op zich te nemen, niet tevens de verantwoordelijkheid zouden mogen dragen voor de eindbeslissingen.

Voor dit laatste doel moest er een College zijn. De problemen welke sinds 1960 in de Verenigde Staten zijn ontstaan, waar de uiteindelijke verantwoordelijkheid wel in belangrijke mate bij deze wetenschappelijke ambtenaren berust zijn overbekend; in deze situatie komen beschuldigingen van partijdigheid of verdenkingen van politieke druk bij het nemen van beslissingen gemakkelijk naar voren en zijn zij moeilijk te ontzenuwen. Het is vooral het Amerikaans voorbeeld dat de juistheid van de in Nederland gekozen constructie onderstreept.

b. Het College

Toen het College ter beoordeling van Verpakte Geneesmiddelen voor het eerst in 1964 bijeenkwam stond het, zoals reeds gesteld, voor een reeks van ongeveer 5000 "oude" geneesmiddelen welke te zijner tijd kritisch zouden moeten worden beoordeeld. Vanaf die datum begonnen ook nieuwe aanvragen binnen te stromen; in de daarop volgende jaren zouden tussen 150 en 250 nieuwe produkten per jaar bij het College worden aangemeld. Van deze produkten is in de loop van de jaren 50 à 60% door het College aanvaard, vaak nadat aanvullend werk is overgelegd. Vele aanvragen zijn ofwel ingetrokken na een negatieve beoordeling van het College, danwel formeel door het College geweigerd. Daarnaast mag men aannemen, dat er talrijke produkten zijn die wel in Nederland in de handel zouden zijn gekomen wanneer er geen College was geweest, maar die, gezien de bekende kritische instelling van het College niet eens zijn aangemeld. Het feit dat het College bestaat, is dus op zich voldoende om bepaalde preparaten te weren die beneden de maat zijn.

Het verloop van het aantal verpakte geneesmiddelen in Nederland sinds 1964 wordt globaal aangegeven in tabellen 1 en 2:

Tab. 1. Drugs on the market

year (31st December)	total	old drugs	new drugs
1964	4931	4912	19
1965	4748	4624	124
1966	4452	4238	224
1967	4305	3948	357
1968	4188	3706	482
1969	3766	3127	639
1970	3620	2849	771
1971	3548	2617	931
1972	3539	2477	1062
1973	3547	2374	1173
1974	3524	2231	1293
1975	3451	2036	1415
1976	3480	1955	1525

Tab. 2. Cumulative date on the old drugs on the market

year (31st December)	total on the market	uneval- uated	ap- proved
1971	2617	2116	501
1972	2477	1949	528
1973	2374	1781	593
1974	2231	1600	631
1975	2036	1411	625
1976	1955	1329	626

Wijzigingen in reeds bestaande produkten brengen een veel grotere belasting van het beoordelings-apparaat met zich mee dan vaak wordt beseft; tussen 15 en 25 wijzigingen per week moeten door het College worden geëvalueerd, en sommige hiervan eisen diepgaand onderzoek, b.v. waar een geheel nieuwe indicatie voor een produkt wordt aangevraagd, welke soms berust op een klinische documentatie van enige honderden pagina's.

Bij de uitvoering van de taken, die aan het College werden opgedragen door de Wet van 1958, heeft het College geen onoverkomelijke problemen ontmoet. Aan de criteria van kwaliteit, werkzaamheid, onschadelijkheid en waarheid is het gewoonlijk mogelijk geweest een zinvolle interpretatie te geven, welke aan de realiteit is aangepast. De beslissingen van het College worden door zegslieden van de farmaceutische industrie beschreven als streng maar over het algemeen redelijk.

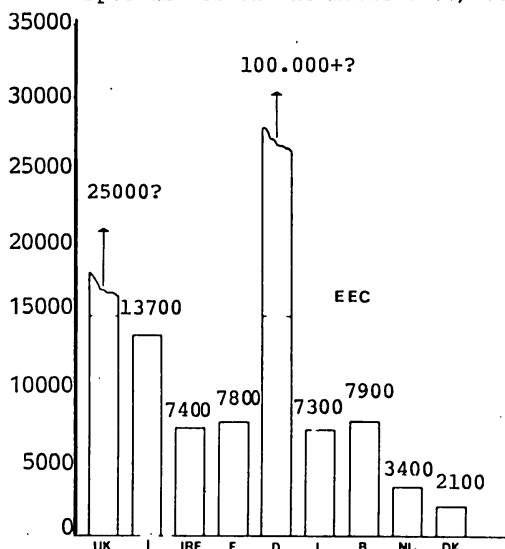
In het algemeen heeft het College zich zoals reeds gesteld aan de in de Wet gestelde beoordelingstermijnen gehouden, hoewel dit streven sinds 1973 in toenemende mate is belemmerd door een reeks internationale afspraken welke het beoordelingproces compliceren; verder moet gesteld worden dat de in een latere wetwijziging ingevoerde termijnen voor de beoordeling van aanvullend materiaal niet in alle opzichten reëel blijken te zijn.

Het aantal farmaceutische specialités dat thans in de handel is komt min of meer overeen met hetgeen men elders in Noord Europa aantreft.

(Afbeeldingen 1 en 2)

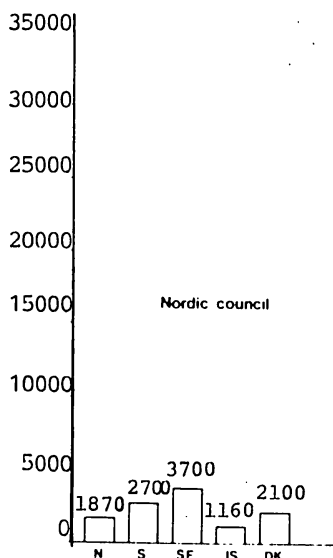
Afb. 1.

Specialties on the market: '77/'78



Afb. 2.

Specialties on the market: '77/'78



In Midden- en Zuid-Europa zijn aanzienlijke grotere aantallen geneesmiddelen verkrijgbaar.

Er is alle reden om aan te nemen dat de letter van de wet en de interpretatie welke door het College aan die wet wordt gegeven een geneesmiddelenvoorziening in Nederland waarborgen welke overeenkomt met de reële behoefte van de praktiserende arts, en zelfs aan de genereuze kant is. Dukes en Lunde (1981) hebben in het kader van het lopende onderzoek op dit gebied welke door de Wereldgezondheidsorganisatie is ingesteld een vergelijkende studie gemaakt van de toelating van de zogenaamde niet-steroidale anti-inflammatoire stoffen (vaak als "anti-reumatica" bekend) in diverse Europese landen. Het aantal dergelijke geneesmiddelen dat thans verkrijgbaar is varieert van 7 in Noorwegen tot 50 in Italië; Nederland, met 22 producten van dit type, volgt de gulden middenweg (Tabel 3):

Tabel 3						
Numbers of non-steroidal anti-inflammatory agents licenced for marketing or on sale in selected European countries						
Group	Norway	Netherlands	Czechoslovakia	Great Britain	Germany (FRG)	Italy
Salicylic acid derivatives	2	4	3	7	5	7
Pyrazolone derivatives	2	3	3	5	9	13
Indole acetic acid group	1	2	1	2	2	5
Arylcarboxylic acid group	2	7	3	10	7	13
Anthranilic acid derivatives	-	3	1	2	5	4
Miscellaneous	-	3	-	1	3	8
Totaal	7	22	11	27	31	50

(Bron: Dukes & Lunde 1981)

Bij een door deze auteurs verrichte enquête onder Nederlandse en Noorse reumatologen werd de indruk verkregen, dat voor een adequate behandeling van een aan chronische reuma lijdende bevolking het gewenst is dat tussen 10 en 15 verschillende geneesmiddelen ter beschikking staan van de arts.

4. Wettelijke criteria voor de toelating van geneesmiddelen

a. Het begrip "werkzaamheid"

Volgens Artikel 4, eerste lid, onder (b) van het Besluit Verpakte Geneesmiddelen van 1963 schrijft het College een geneesmiddel in het Register in wanneer onder meer "het geneesmiddel naar redelijkerwijze mag worden aangenomen de aangeprezen werking bezit."

Werkzaamheid in de farmacotherapie is echter een relatief begrip. Geen enkel geneesmiddel is 100% werkzaam, d.w.z. geen enkel farmacon werkt bij 100% van de patiënten en ook de mate van succes in het individueel geval is vaak minder dan 100%. Hiertegenover staat dat zelfs een placebo, b.v. een suikertablet of een gekleurde vloeistof, vanwege zijn suggestieve werking in staat is menig symptoom te lenigen; zelfs het verloop van de genezing kan door een placebo gunstig worden beïnvloed, ondanks het ontbreken van een farmacologisch effect. Bij bepaalde aandoeningen, zoals alledaagse hoofdpijn, kan het "genezingspercentage" na gebruik van een placebo zelfs 50 of meer bedragen. Tegen deze achtergrond is het duidelijk dat het College, bij het hanteren van de term "werking" in de Wet zorgvuldig te werk moet gaan; aan dit woord moet een betekenis worden toegekend welke aan de klinische realiteit is aangepast. Een fabrikant zal moeilijk kunnen verwachten dat een produkt dat bij hoofdpijn niet werksamer is dan een placebo door het College zal worden ingeschreven, ook al beschikt hij over enthousiaste getuigschriften van artsen en patiënten; het produkt zal in klinisch merkbare mate meer effectief moeten zijn dan een indifferente stof wil men van werkzaamheid spreken. Het klinisch onderzoek naar werkzaamheid moet ook zodanig zijn dat de mogelijkheid van een toevallige of spontane genezing van de aandoening geen verklaring kan bieden voor gemelde therapeutische successen. Het is het College geleidelijk aan gelukt, een aantal praktijkregels te ontwikkelen, welke, hoewel zij eerder in medisch dan in juridisch opzicht bevredigend zijn, hun bruikbaarheid hebben bewezen. Zo zal het College gewoonlijk eisen dat een nieuw geneesmiddel een zodanige werkzaamheid bezit dat het klinisch bruikbaar is volgens de verwachtingen van 1981 (en niet bijvoorbeeld van 1931). In de praktijk betekent dit vaak dat een nieuw geneesmiddel in ieder geval niet aanzienlijk minder werkzaam mag zijn dan de meest gangbare van de bestaande middelen, tenzij een mindere mate van werkzaamheid gecompenseerd wordt door een uitzonderlijk grote mate van veiligheid of door andere voordelen (b.v. een langdurig effect). Verder zal het College zich gewoonlijk niet verplicht achten, tot inschrij-

ving over te gaan waar werkzaamheid slechts in een theoretisch model is aangetoond, of in de dierproef, evenmin wanneer het verschil tussen produkt en placebo slechts met behulp van verfijnde statistische technieken aan te tonen is, en geen reële betekenis heeft.

De denkwijze van het College in dezen is in de loop van de jaren geleidelijk aan tot stand gekomen. Gedurende de eerste jaren van zijn bestaan heeft het College wel een aantal geneesmiddelen aanvaard die volgens hedendaagse maatstaven niet of nauwelijks als werkzaam kunnen worden beschouwd. Gezien echter de geïsoleerde plaats die het College in de jaren zestig innam, zonder dat goede toegankelijke buitenlandse voorbeelden bestonden, waaruit het College lering kon trekken, kan men wel begrijpen dat het College zijn beleid en zijn interpretatie van de wet wel met vallen en opstaan moest ontwikkelen. Uiteindelijk hebben zowel het College als een aantal zusterinstanties in het buitenland hun visie in dezen in het openbaar gebracht; daarbij is gebleken, dat er tussen de benadering van vele noord-europese en noord-amerikaanse toelatingsinstanties een grote mate van overeenstemming bestaat: alle gaan ervan uit, dat de letter van de wet op een zodanige wijze moet worden vertolkt dat het eindresultaat op de medische realiteit aansluit.

Dat de medische en de strikt juridische zienswijze hier en daar uiteen zullen lopen is evident. Twee voorbeelden van dit probleem mogen hier naar voren worden gebracht:

1. Enkele jaren geleden ontdekte een farmaceutisch bedrijf dat het gunstig effect van een door zijn researchafdeling ontwikkelde huidcreme niet uitsluitend aan het daarin opgenomen corticosteroid (d.w.z. een krachtig werkzaam farmacon) te wijten was, maar ook aan de gunstige fysische eigenschappen van de creme-basis, d.w.z. aan de zgn. "onwerkzame bestanddelen". Niet onnatuurlijk was de gevolgtrekking dat vele patiënten baat zouden kunnen hebben bij de toepassing van de basis alleen, zonder farmacon; in bepaalde situaties zou die adequaat zijn, en vanzelfsprekend veiliger dan het gebruik van het corticosteroid-bevatend produkt. Dientengevolge diende het bedrijf een tweede aanvraag in voor registratie van de basis sec. Na juridisch advies te hebben ingewonnen moest het College concluderen dat niet tot inschrijving kon worden overgegaan, aangezien de basis, volgens een enge interpretatie van de wettelijke normen, geen "werkzaam bestanddeel" had, al waren de gunstige therapeutische eigenschappen van de basis ontegenzeggelijk. Het gevolg van een dergelijke interpretatie is onge-

twijfeld dat er thans Nederlandse patiënten zijn die met een farmacon behandeld worden die zij in feite niet nodig hebben, want de basis heeft geen erkenning en komt dientengevolge niet voor ziekenfondsvergoeding in aanmerking. Een strakke interpretatie van de wet heeft het belang van de patiënt hier niet gediend.

2. Een tweede geval betreft een type produkt dat thans enkele malen bij het College is aangemeld waarin niet alleen werkzaam bestanddeel "A" is opgenomen maar tevens een stof "B" die, hoewel op zich onwerkzaam in therapeutisch opzicht, in staat is de kinetiek, de werkzaamheid of de veiligheidsmarge van de primaire "werkzame substantie" te verbeteren. In zulke situaties ontstaat de vraag, of het College zal kunnen toestaan dat een firma tevens een produkt in de handel zal mogen brengen dat uitsluitend stof "B" bevat, die vervolgens door de arts in elke gewenste verhouding aan elke gewenste primair farmacon zal kunnen worden toegevoegd om de werking van laatstgenoemde stof te verbeteren. Aangezien stof "B" geen eigen therapeutische werkzaamheid bezit, maar zijn nut te danken heeft aan een gunstig effect op de eigenschappen van andere stoffen zal het antwoord op deze vraag vermoedelijk negatief luiden, althans indien de wet strikt formeel wordt toegepast. Het is wel te hopen dat in zulke situaties een praktisch-medische interpretatie aan de wettelijke normen zal worden gegeven, waardoor een produkt uitsluitend op stof "B" gebaseerd aan de arts ter beschikking zal kunnen worden gesteld, omringd met alle garanties welke een officiële erkenning met zich meebrengt.

Het reeds eerder genoemd feit dat de duur van registratie in wezen onbeperkt is maakt het voor het College uitzonderlijk moeilijk, terug te komen op positieve uitspraken inzake werkzaamheid welke gedurende de eerste jaren van zijn bestaan zijn genomen. Hoewel de gronden voor een doorhaling sinds 1963 enigszins zijn verruimd door een zeer subtiële wijziging in Artikel 11 van het Besluit Verpakte Geneesmiddelen ("indien alsnog blijkt dat het desbetreffende farmaceutische produkt niet voldoet.....") zal het feit alleen dat medische opvattingen veranderd zijn onvoldoende basis zijn om de inschrijving van een geneesmiddel ongedaan te maken; het College zal eerst een positief bewijs moeten leveren dat een middel onwerkzaam is om aan zijn bestaan een einde te maken. Dit klinkt billijk, maar klinisch gezien is het leveren van een dergelijk bewijs nagenoeg onmogelijk, zeker aan de hand van de literatuur, want negatieve bevindingen, hoe overtuigend ook, worden zelden gepubli-

ceerd; het College beschikt ook niet over de middelen om, ingeval van ernstige twijfel, dergelijk onderzoek zelf te entameren. Mogelijk is, dat de steeds nauwere samenwerking tussen de toelatingsinstanties van diverse landen uiteindelijk de mogelijkheid zal scheppen voor coöperatief onderzoek naar de eigenschappen van een aantal oude produkten waarvan de werkzaamheid thans aan ernstige twijfel onderhevig is.

b. Het begrip "schadelijkheid"

Krachtens artikel 4 van het Besluit Verpakte Geneesmiddelen, lid 1 onder (b) mag een geneesmiddel niet schadelijk zijn voor de gezondheid "bij gebruik overeenkomstig het voorschrift op of gevoegd bij de verpakking".

Het begrip "schadelijk" is echter, evenals het begrip "werkzaamheid", relatief.

Geen enkel werkzaam geneesmiddel is zonder bijwerkingen; strikt genomen is dus geen enkel werkzaam geneesmiddel onschadelijk, ook niet bij juist gebruik. In de praktijk is het College ervan uitgegaan, dat de wetgever in feite "onevenredige schadelijkheid" wenste uit te sluiten, d.w.z. een zodanige ernst of frequentie van bijwerkingen dat deze in geen verhouding staan tot de therapeutische merites van het produkt. In feite betekent dit dat aan het evenwicht "werkzaamheid/schadelijkheid", een concept dat als zodanig nergens in de wet wordt genoemd, grote betekenis wordt gehecht. Een eenvoudig hoofdpijntablet zal onaanvaardbaar zijn indien dit zelfs bij één op de vijfduizend patiënten een ernstige bloeddyscrasie veroorzaakt; een dergelijke bijwerking zal echter zonder meer op de koop toe worden genomen bij een anti-kanker-middel.

De beoordeling van de mogelijke schadelijkheid van een geneesmiddel berust niet uitsluitend op humane gegevens maar tevens op de vaak zeer omvangrijke onderzoeken bij proefdieren, met name de chronische toxiciteitsstudies. Voor bepaalde doeleinden, b.v. het opsporen van mogelijke kankerverwekkende eigenschappen bij zeer langdurig gebruik, is men op het moment van de beoordeling in feite geheel op de dierproef aangewezen.

Dit neemt echter niet weg dat de betrouwbaarheid van de dierproef voor dit specifiek doel nog altijd omstreden is. Zeker is, dat waar zowel humane als dierfarmacologische gegevens beschikbaar zijn, en deze geen identieke aanduiding geven van mogelijke risico's, de humane gegevens in het algemeen zwaarder zullen moeten wegen.

Hier wreekt zich echter opnieuw het feit dat de registratie in Nederland onvoorwaardelijk is en in principe van onbeperkte duur. Sinds 1958 is het

maar al te duidelijk geworden dat een belangrijk deel - vaak het allergrootste deel - van het geldig bewijsmateriaal voor mogelijke bijwerkingen pas te voorschijn komt, nadat een geneesmiddel in de handel is gekomen en op grote schaal in gebruik is genomen. Er zijn fabrikanten die in deze post-introductie-fase niet aarzelen in overleg met het College hun bijsluiters en hun informatie aan de arts aan te passen aan deze nieuwe ontwikkelingen, al betekent dit het opnemen van bijverschijnselen en waarschuwingen die ongunstige repercussies voor de omzet kunnen hebben; helaas zijn er andere vergunninghouders die allerminst genegen zijn dit te doen. Juist op zulke momenten komt de betrekkelijke machteloosheid van het College naar voren; zonder te dreigen met de onevenredig zware doorhalings-procedure (in een situatie waarin doorhaling bovendien zeer ongewenst kan zijn) kan het College geen effectieve druk op de fabrikant uitoefenen om de arts adequate informatie te verstrekken omtrent deze nieuwe bijwerkingen en interacties; en aangezien aan het College zelf slechts een zeer beperkte voorlichtingstaak is toegewezen (in artikel 14, derde lid, van het Besluit Verpakte Geneesmiddelen) kan het College deze onaangename situaties niet oplossen door zich rechtstreeks tot de arts te wenden.

In het bovenstaande is het feit even gememoreerd dat de inschrijving van een geneesmiddel in het Register onvoorwaardelijk is. Juist gezien het feit, dat op het moment van de primaire beoordeling een aantal vragen omtrent mogelijke schadelijkheid niet zijn opgelost is het zeer de vraag of de mogelijkheid van voorwaardelijke inschrijving niet zou moeten worden overwogen. In de huidige situatie is het College soms genoodzaakt, de inschrijving van een geneesmiddel uit te stellen totdat alle essentiële vragen inzake zijn mogelijke schadelijkheid zijn beantwoord; het in de handel brengen van een op zich nuttig geneesmiddel kan om deze reden grote vertraging ondervinden. Reëler is de constructie welke in het Verenigde Koninkrijk wordt toegepast: volgens welke op het moment van de inschrijving de fabrikant de verplichting kan worden opgelegd, bepaalde aanvullende onderzoeken alsnog te verrichten (vooral t.a.v. de aard en frequentie van bijverschijnselen bij gebruik in de praktijk) en de toelatingsinstantie op de hoogte te stellen van de verkregen resultaten; op grond van deze resultaten kan de inschrijving/registratie zo nodig worden aangepast of ongedaan gemaakt.

Dit principe van "voorwaardelijke inschrijving", hoewel door een deel van de farmaceutische industrie bestreden en tot nog toe door de E.E.G. verworpen, zou in feite een zinvolle verruiming van het toela-

tingsbeleid met zich kunnen meebrengen. Problematische geneesmiddelen, welke het College onmogelijk onvoorwaardelijk kan inschrijven (d.w.z. vóór toepassing door elke arts en met een onbeperkte registratieduur) zouden wel kunnen worden ingeschreven op voorwaarden. Dergelijke voorwaarden zouden onder meer betrekking kunnen hebben op:

- de categorie artsen die deze middelen mogen voorschrijven
- de distributie - b.v. uitsluitend naar ziekenhuizen
- de registratieduur (b.v. 12 maanden, met daarna herevaluatie)
- het verplicht stellen van een door de fabrikant te verrichten nader onderzoek, b.v. naar bijwerkingen, zoals in het Verenigde Koninkrijk.

c. Het begrip "kwaliteit"

Het onderzoek naar de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van een aangemeld produkt is, hoewel vaak arbeidsintensief, in wezen het minst problematisch en het minst conventionele onderdeel van de beoordelingstaak van het College. In tegenstelling tot vele farmacologische en klinische kwesties kan hier vaak gebruik worden gemaakt van internationaal erkende wetenschappelijke methoden, standaarden en beschrijvingen, b.v. zoals aangegeven in de diverse farmacopëen.

Wel erg problematisch is de vraag, in hoeverre in Nederland thans adequate waarborgen bestaan dat het geneesmiddel zoals dit in de handel wordt gebracht altijd aan de eisen voldoet welke door het College ten tijde van de registratie zijn gesteld. Het College besteedt veel aandacht aan de bereidingsvoorschriften en aan het controleren van de kwaliteit van de tegelijk met de aanvraag ingestuurde monsters. Mocht de aanvrager echter na het in de handel brengen van het produkt van de vastgestelde normen afwijken, dan zal dit slechts ontdekt worden wanneer bij herhaling handelscharges worden onderzocht. In het buitenland (b.v. in België, Marocco en Tsjechoslowakije) wordt bij het onderzoek naar kwaliteit dan ook meer de nadruk gelegd op het handelsprodukt dan op de pre-registratiemonsters. Het is thans de vraag, of ook in Nederland een verschuiving van activiteiten naar onderzoek van het handelsprodukt gewenst is. Ook hier betekent dit een wijziging in het patroon dat in 1958 door de wetgever is vastgelegd, een wijziging die dan ook slechts zou kunnen worden bewerkstelligd wanneer zou blijken dat met een dergelijke verschuiving de beschikbare middelen beter en doelmatiger

worden aangewend in het belang van de volksgezondheid dan thans het geval is.

d. Het begrip "waarheid"

Het begrip "waarheid" komt in de Wet niet voor, maar de wetgever heeft wel degelijk aandacht besteed aan de verplichting van een farmaceutisch bedrijf, juiste en volledige informatie over zijn produkt te verstrekken. Krachtens artikel 4, eerste lid onder (e) van het Besluit Verpakte Geneesmiddelen zal de aanvrager een omschrijving moeten overleggen van de "aangeprezen werking en het indicatiegebied van het geneesmiddel, de wijze van toediening, en de dosering van het geneesmiddel, alsmede ter zake dienende bijzonderheden". In feite betekent dit dat de aanvrager een uitvoerig geschrift moet overleggen waarin alle essentiële informatie over het geneesmiddel wordt opgenomen, die van belang zou kunnen zijn voor het juist gebruik ervan. Het geschrift zal tevens als basis dienen voor de bijsluiters en (krachtens een recentere bepaling) voor de aanprijzing.

Bij nagenoeg elke aanvrager wordt, vaak drastisch, ingegrepen in deze basistekst voordat dit als onderdeel van de goedkeuring in het Register van Verpakte Geneesmiddelen wordt opgenomen. De betekenis van dit geschrift (het zgn. "Aanhangel IB") is sterk toegenomen sinds het inwerkingtreden van het herziene Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten van 8 september 1977. Hierin wordt onder meer gesteld (Artikel 53, 1e lid) dat de aanprijzing van een geneesmiddel voorzover gericht tot de artsen en andere beroepsbeoefenaren, een aantal basale elementen moet bevatten, waaronder:

"...de voornaamste indicaties, alsmede de contra-indicaties en de belangrijkste bijwerkingen...

... waarschuwingen, verband houdende met het gebruik van het farmaceutisch produkt ..."

Deze bepalingen samen met andere welke bedoeld zijn om te voorkomen dat de aanprijzing de grenzen van datgene overschrijdt welke door het College is goedgekeurd, betekenen dat de schriftelijke aanprijzing van geneesmiddelen, wanneer deze gericht is op de beroepsbeoefenaren, thans in belangrijke mate afgeleid moet zijn van hetgeen in het Register is opgenomen. Voorzover de aanprijzing langs schriftelijke weg geschiedt kan gesteld worden dat deze bepalingen van grote betekenis zijn, zij het dat de nuchtere citaten uit het geschrift wel eens in het niet verdwijnen bij de zeer nadrukkelijke presentatie van commerciële argumenten.

5. Beroep tegen beslissingen van het College

Er is reeds op gewezen, dat degene die in beroep wenst te gaan tegen een beslissing van het College zich thans tot de Kroon moet wenden, hetgeen betekent dat het beroep behandeld wordt door de afdeling Geschillen van Bestuur van de Raad van State. De jurisprudentie is nog steeds gering, aangezien gebleken is dat het vele jaren kan duren voordat de Raad in dergelijke zaken advies aan de Kroon uitbrengt. De nogal geruchtmakende zaak rondom het produkt Vasolastine moge als voorbeeld dienen. Het negatief besluit van het College inzake dit "oud" produkt is gedateerd 7 april 1966. De firma Enzypharm ging binnen de door de wet vastgestelde termijn in beroep. Bij Koninklijk Besluit werd het beroep uiteindelijk ongegrond verklaard, maar dit geschiedde pas op 21 november 1978, d.w.z. meer dan 12 jaar later.

Het is evident dat een dergelijke gang van zaken zowel maatschappelijk als juridisch uiterst ongewenst is. Waar het College een geneesmiddel negatief beoordeelt dat reeds in 1964 in de handel was, mag dat middel tijdens de behandeling van een beroepszaak in de handel blijven, al zou het College terecht hebben besloten dat het middel onwerkzaam of schadelijk was; dit druist direkt tegen het belang van de volksgezondheid in. Waar daarentegen het College een geheel nieuw geneesmiddel negatief beoordeelt, en mag worden aangenomen dat het College wel eens ten onrechte tot een dergelijk negatief besluit zal komen, betekent dit dat een goed geneesmiddel gedurende vele jaren buiten de grenzen zal worden gehouden terwijl de Raad van State deliberiert. Ook hier wordt de zaak van de volksgezondheid slecht gediend, terwijl bovendien aan een bedrijf ten onrechte schade wordt berokkend. De "levensduur" van een geneesmiddel is vaak niet langer dan tien jaar, want binnen die periode komen gewoonlijk nieuwere middelen ter beschikking; uitstel van de introductie van een produkt gedurende 10 jaar of meer zal dus in feite een doodvonnis voor dat geneesmiddel kunnen betekenen, en mogelijk schade voor patiënten die er baat bij zouden kunnen hebben.

De situatie welke in dit verband in Nederland is ontstaan, is voorzover bekend, uniek. In de meeste landen met een goed ontwikkelde toelatingsprocedure voor geneesmiddelen bestaat een efficiënte beroepsprocedure die ervoor zorgt, dat uitspraken binnen enkele maanden kunnen worden gedaan; dit is o.m. de situatie in het Verenigde Koninkrijk, waar de "Medicines Commission" als beroepsinstantie optreedt. Een praktisch probleem bij dat geheel betreft de vraag in hoeverre het uitvoerbaar is het principe van vol beroep tegen beslissingen van het College te hanteren zonder dat grote vertraging optreedt. Het zou zonder meer mogelijk zijn, een louter administratief beroep, (waarbij slechts nagegaan zou worden of het College

overeenkomstig de principes van behoorlijk bestuur en de bepalingen van de Wet heeft gehandeld) binnen enkele weken of maanden te behandelen. Het kan ook echter bij gelegenheid gewenst zijn de wetenschappelijke merites van een zaak opnieuw te onderzoeken, waarbij (zoals bij de Raad van State) geheel nieuw en later ter beschikking komend bewijsmateriaal kan worden aangevoerd. Wil men dit doen, dan moet een oplossing worden gevonden voor een aantal reële praktische moeilijkheden. Een hiervan is dat een geneesmiddel bestemd voor specialistisch gebruik een beoordeling door zeer gespecialiseerde deskundigen vereist. Het kan gebeuren, dat op een dergelijke termijn slechts een handjevol deskundigen in een land zoals Nederland te vinden zijn; van dezen zullen sommigen reeds als adviseur bij het bedrijf zijn ingeschakeld, anderen als externe deskundigen van het College. Voor de Raad van State is het dan nagenoeg onmogelijk, adviseurs te vinden die zowel deskundigen als geheel onbevooroordeeld zijn. De oplossing ligt vermoedelijk in het zoeken buiten de landsgrenzen naar personen die de beroepsinstanties kunnen adviseren. Het bedrijfsleven maakt vaak van deze mogelijkheid gebruik, ook bij beroep tegen beslissingen van het College; ook het College schakelt buitenlandse deskundigen bij herhaling in waar in Nederland de nodige ervaring of onafhankelijkheid ontbreekt. Het is moeilijk in te zien dat het inschakelen van buitenlandse deskundigen door een beroepsinstantie strijdig zou zijn met enig wezenlijk belang. Tevens zou overwogen kunnen worden een meer passende beroepsinstantie dan de Raad van State aan te wijzen, zeker waar het eerder wetenschappelijke dan administratieve en juridische zaken betreft.

6. Uitzonderingsbepalingen

Krachtens Artikel 26 onder (f) van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening van 1958 kunnen "bij of krachtens Algemene Maatregelen van Bestuur voorschriften worden gegeven voor de registratie van verpakte geneesmiddelen." Daarbij kunnen een of meer van die voorschriften niet van toepassing worden verklaard op een verpakt geneesmiddel indien deze toepassing in het belang van de volksgezondheid niet nodig wordt geacht, of van toepassing wordt verklaard op enige zelfstandigheid indien dit in het belang van de volksgezondheid nodig wordt geacht." Het is ongetwijfeld juist dat in een Wet, zoals die op de Geneesmiddelenvoorziening, waarin niet alle mogelijke complicaties en toekomstige ontwikkelingen kunnen worden voorzien een dergelijke uitzonderingsbepaling is opgenomen, vooral gezien het probleem van de "randgebieden". Zeker niet voorzien kon worden echter, dat deze uitzonderingsbepaling, na een onomstreden en rustig bestaan van 22 jaar, in september

1980 zou worden gebruikt om het oude farmaceutische specialité "Vasolastine" als handelsprodukt te aanvaarden nadat dit reeds in 1966 negatief was beoordeeld en nadat het beroep tegen deze beslissing in 1978 door Koninklijk Besluit ongegrond was verklaard. De merites van de zaak Vasolastine moet hier buiten beschouwing blijven. Het feit echter, dat de uitzonderingsbepaling in de wet is gebruikt om het voortbestaan mogelijk te maken van een geneesmiddel dat ook in beroep negatief is beoordeeld als zijnde onwerkzaam, en waarvan de samenstelling reeds enige malen (ook na de oorspronkelijke beslissing van het College) is gewijzigd, werpt de vraag op, of een dergelijke handeling overeenkomstig de bedoeling van de wetgever van 1958 is, en wat de precedentuitwerking van het "Vasolastinebesluit" van 5 september 1980 zal zijn. Tevens moet de vraag worden gesteld of deze handeling niet in strijd is met de richtlijnen van de E.E.G. die voor het criterium "werkzaamheid" geen uitzonderingen kennen. Dat een deel van de bevolking gehecht is aan oude traditionele geneesmiddelen stammend uit de volksgeneeskundige traditie is begrijpelijk, en voorzover dergelijke middelen onschadelijk zijn zal het billijk zijn ze te laten voortbestaan zolang er spontaan vraag naar is; het is echter moeilijk in te zien dat hetzelfde principe kan gelden voor een commercieel ontwikkeld produkt van wisselende samenstelling.

7. Rechtszekerheid en het toelatingsbeleid

a. De duur van Registratie

Van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen mag men redelijkerwijze verlangen dat het een zo consequent mogelijk beleid voert, dit in het belang zowel van de geneeskunde als van het bedrijfsleven; hetzelfde College vertegenwoordigt echter een groep van wetenschappen die constant in beweging zijn, waardoor aan de lopende band wijzigingen van inzicht en verdieping van kennis tot stand komen; deze kunnen tot beleidsombuigingen nopen. Zoals reeds in hoofdstuk 4(a) aangeduid zijn er verscheidene voorbeelden van geneesmiddelen die door het College werden ingeschreven op een moment dat zij nog werkzaam bleken te zijn, maar die volgens hedendaagse inzichten niet meer als effectief kunnen worden beschouwd. Wanneer anno 1981 een identiek geneesmiddel wordt aangemeld zal dit dan ook -strikt genomen- moeten worden geweigerd; het kan echter zo zijn, dat het College, om redenen welke reeds besproken werden, geen kans ziet om het reeds eerder ingenomen produkt van de markt te doen verdwijnen. Op een dergelijk moment staat het College voor een nagenoeg onoplosbaar dilemma;

indien het oude produkt in de handel blijft en het nieuwe wordt geweigerd ontstaat jegens het bedrijfsleven een onbillijke situatie en is de rechtszekerheid ver te zoeken; schrijft het College het nieuwe geneesmiddel terwille van billijkheid en rechtszekerheid in, dan aanvaardt het willens en wetens een produkt dat volgens de huidige inzichten onwerkzaam is, hetgeen in strijd is met zijn primaire taak. Ook in dit opzicht ware een systeem te prefereren waarbij elke inschrijving na een aantal jaren door het College opnieuw onder de loep zou kunnen worden genomen om de toelaatbaarheid van verlenging te beoordeelen. De thans in de Nederlandse wet geïncorporeerde richtlijnen van de EEG gaan inderdaad uit van een registratieduur van vijf jaar, maar de verlenging van de registratie na deze periode is slechts als administratieve handeling bedoeld; het is te betwijfelen of de EEG-bepaling voldoende basis levert voor een kritische herbeoordeling na vijf jaar van een reeds verleende handelsvergunning.

b. Gebruik van nationale richtlijnen

In de loop van de jaren heeft het College baanbrekend werk gedaan bij het opstellen van nationale richtlijnen als basis voor een consequent beleid inzake bepaalde groepen van geneesmiddelen of terugkerende problemen. De eerste richtlijnen werden opgesteld om de beoordeling te vergemakkelijken van talrijke "oude" geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en onschadelijkheid, algemeen waren erkend en die geen belangrijke problemen met zich meebrachten ten aanzien van kwaliteit of bereiding. Het zou volslagen zinloos zijn geweest, al deze geneesmiddelen aan een totale beoordeling de novo te onderwerpen, zoals in de wet voorzien voor nieuwe produkten; het College kon zijn tijd en middelen beter gebruiken. Daarom werd met het bedrijfsleven afgesproken dat, mits de fabrikanten in kwestie bereid waren, hun informatieteksten en bijsluiters aan te passen aan bepaalde voorschriften van het College, waarvan ieder voor een groep verwante produkten zou gelden, (b.v. antihistaminica, corticosteroiden) inschrijving zou worden verleend zonder beoordeling van een volledig literatuuurdossier; wel werd bepaald, dat dergelijke inschrijvingen later ter discussie zouden kunnen worden gesteld indien zich farmaceutische problemen zouden voordoen. Deze afspraken zijn doelmatig gebleken; de richtlijnen zijn niet als een verlengstuk van de wetgeving te beschouwen maar als een reeks overeengekomen spelregels die voor alle partijen aanvaardbaar zijn (en daarom op basis van vrijwilligheid kunnen worden toegepast) en die slechts

gelden voor groepen produkten waarvan bekend is dat zij aan de wettelijke criteria voldoen.

In latere jaren heeft het College, vooral ten behoeve van een consequent toelatingsbeleid voor geheel nieuwe stoffen, andere richtlijnen opgesteld waarin een omschrijving wordt gegeven van de eisen die gewoonlijk aan bepaalde typen geneesmiddelen zullen worden gesteld, hetzij wat het klinisch onderzoek betreft, hetzij met betrekking tot de bijgeleverde teksten. Ook dit type richtlijn heeft zijn doel bereikt; het College is meer rechtlijnig te werk gegaan bij de evaluatie van produkten van verwante aard, en het bedrijfsleven heeft, doordat het beter geïnformeerd is omtrent de normen die het College toepast, zijn aanvragen beter kunnen voorbereiden. Evenmin als het eerste type richtlijn is dit tweede type bindend; op basis van bijzondere gegevens kunnen van geval tot geval uitzonderingen worden gemaakt. Beide typen Nederlandse richtlijnen hebben een belangrijke rol gespeeld bij het opstellen van overeenkomstige documenten in het kader van het werk van de Europese Economische Gemeenschap.

c. Extrapolatie van bewijsmateriaal

Strikt genomen gelden de door de wetgever vastgestelde eisen voor elk aangemeld geneesmiddel afzonderlijk; voor iedere aanvraag zal specifiek bewijsmateriaal moeten worden overlegd, voordat conclusies getrokken kunnen worden ten aanzien van het geneesmiddel in kwestie. In de praktijk is dit uitgangspunt echter niet geheel reëel. Talrijke geneesmiddelen zijn chemisch en/of qua farmacologische eigenschappen nauw aan elkaar verwant. Nadat aangetoond is dat een nieuw produkt X qua eigenschappen zeer nauw verwant is aan een bestaand geneesmiddel Y zal men dan ook vaak van het postulaat mogen uitgaan dat de verwantschap ook voor de nog niet in detail bestudeerde facetten van het nieuwe geneesmiddel geldt. Dit betekent onder meer dat het wel eens mogelijk zal zijn, voor het produkt X al die indicaties te aanvaarden die voor het oudere produkt Y gelden, al zijn slechts enkele hiervan voor het nieuwe produkt bestudeerd; een dergelijke benadering kan voor alle partijen werk besparen en de introductie van het nieuwe produkt bespoedigen.

Bij het kiezen van deze praktische benadering zal men echter tevens enkele voorwaarden in acht moeten nemen. Ten eerste, zal men alert moeten zijn op de mogelijkheid dat het postulaat niet in alle opzichten opgaat; zodra blijkt dat er wel degelijk verschillen zijn tussen X en Y zal men deze zorgvuldig moeten bestuderen en erkennen. Verder geldt

dat toepassing van deze benadering wel evenwichtig moet zijn. Gaat men ervan uit dat X in wezen identiek is aan Y wat betreft zijn gunstige eigenschappen, dan zal men dit postulaat ook moeten aanvaarden voor zijn negatieve eigenschappen. De wens van een fabrikant, te mogen profiteren van een positieve extrapolatie (b.v. inzake het bewijs van werkzaamheid) maar de gevolgen van een negatieve extrapolatie (b.v. inzake te verwachten bijverschijnselen) te vermijden, heeft wel eens tot conflicten met het College geleid. Wanneer zulks geschiedt kan het College in feite weinig anders doen dan het gehele extrapolatieprincipe voor het produkt in kwestie laten varen en eisen dat de aanvrager op alle gebieden specifiek bewijsmateriaal overlegt.

8. Maatschappelijk belang in de geneesmiddelenwetgeving

Er is een oude stelregel dat een geneesmiddel welk het belang van de bevolking dient ook een winstgevend geneesmiddel zal zijn, dat het belang van de gemeenschap daarom parallel loopt aan dat van het bedrijfsleven. In vele opzichten gaat de regel wel op, maar wij kennen ook belangrijke uitzonderingen. Zo kan een commercieel hoogst onaantrekkelijk produkt toch nog van levensbelang zijn voor een kleine minderheidsgroep. Verder kan een medisch waardeloos produkt een lang en lucratief leven leiden dankzij suggestieve en krachtige reclame; de individuele arts is lang niet altijd in staat, het effect van een geneesmiddel te peilen. Het meest omstreden aspect van het toelatingsbeleid betreft echter die geneesmiddelen welke zo nauw verwant zijn aan reeds bestaande produkten dat zij niets nieuws aan het therapeutisch armentarium toevoegen. Deze produkten zijn vaak uitsluitend ontwikkeld om een octrooi te omzeilen, of om nieuwe octrooien te verkrijgen op gebieden waarop de oude zijn verlopen. Met de komst van dergelijke produkten, die aan de wettelijke normen voldoen en daarom door het College moeten worden ingeschreven, wordt de keuze van de arts kwantitatief maar niet kwalitatief verruimd. Het komt zelfs voor dat het nieuwe middel in bepaalde opzichten minder goed en minder bruikbaar is dan de reeds bestaande produkten op hetzelfde gebied. Was dit de bedoeling van de wetgever?

Het is evident dat in de wet van 1958 het belang van de volksgezondheid centraal stond. Economische en industriële belangen werden echter niet geheel uit het oog verloren. Zo werd de Farmaceutische Industrie vertegenwoordigd in de door de Wet geschapen Geneesmiddelencommissie (Artikel 27), een orgaan dat diverse taken moest uitvoeren maar dat niet betrokken was bij het beoordelen van individuele produkten,

geen toegang had tot de dossiers van het College, en op de handelingen van het College geen invloed kon uitoefenen. De mogelijkheid van een conflict tussen volksgezondheidsbelangen en economische belangen kwam ook even om de hoek kijken in de oorspronkelijke beroepsprocedure, want in Artikel 30 van de Wet van 1958 stond dat de Minister (van Sociale Zaken en Volksgezondheid) zich niet zou uitspreken in beroepszaken tegen beslissingen van het College "dan nadat hij overleg heeft gepleegd met Onze Minister van Economische Zaken". In de dagelijkse praktijk van het College speelt het economische element echter geen enkele rol. Economisch potentieel belangrijke produkten kunnen geweigerd worden, en worden dan ook geweigerd, wanneer zij niet aan de basiseisen van de wet voldoen. Het feit, dat het College niet belast is met de beoordeling van de prijs van een geneesmiddel, of van zijn aanvaardbaarheid voor opname in het Ziekenfondspakket betekent dat het College zijn beslissingen uitsluitend op wetenschappelijke gronden baseert. (zie hoofdstuk (2)), betekent dat een minderwaardig of marginaal produkt niet vanwege zijn lage prijs zal worden aanvaard, zoals wel eens in ontwikkelingslanden gebeurt.

Het ontbreken van een "behoefteclausule" in de Nederlandse wetgeving betekent dan ook inderdaad, dat flinke aantallen zeer verwante geneesmiddelen tot de markt (moeten) worden toegelaten, ook waar deze volgens velen "overbodig" of zelfs minderwaardig zijn. Het achterwege laten van het behoefte-element in de lijst van toelatingsnormen weerspiegelt de gedachte dat de overheid niet paternalistisch moet optreden waar dit niet strikt noodzakelijk is, en dat in de strijd om het bestaan, de kritische zin van arts en apotheker, er uiteindelijk voor zullen zorgen dat de beste produkten de grootste toepassing vinden. Tegenstanders van deze gedachte wijzen erop, dat op sommige fronten het aantal geneesmiddelen zodanig is dat bij de arts verwarring ontstaat, en dat promotionele druk in feite een veel grotere rol speelt in de geneesmiddelenkeuze van de individuele arts dan de wetenschappelijke merites van de beschikbare produkten. Tevens wordt door kritici van het huidige systeem gewezen op het kostenverhogend aspect; wanneer een octrooi verloopt en de kosten van het geneesmiddel in kwestie door vrije concurrentie zouden kunnen worden verlaagd zorgt de promotie ervoor dat de voorschrijvend arts overschakelt op een nieuw en geotrooieerd middel dat niet beter is, maar wel duurder.

Het klassieke voorbeeld van een "behoefteparagraaf" vindt men in de Noorse Geneesmiddelenwetgeving (Jøldal, 1974) waarin wordt bepaald, dat een geneesmiddel kan worden geweigerd wanneer het niet in een

medische behoefte voorziet. Bij de nog steeds gaande discussie rondom de eventuele wenselijkheid van een dergelijke bepaling in Nederland verdienen verschillende punten de aandacht:

- a. De vrijheid die de Nederlandse wetgever in 1958 zou hebben gehad om een dergelijke eis in de wet op te nemen heeft hij thans niet meer; de EEG-richtlijnen sluiten een dergelijke bepaling in de landen van de Gemeenschap uit.
- b. Het is allerm minst gemakkelijk, medische behoeften te peilen op het moment dat een nieuw geneesmiddel wordt geïntroduceerd. Hoewel in sommige gevallen met een grote mate van waarschijnlijkheid kan worden voorspeld dat een nieuw produkt niets nieuws tot de geneeskunde zal bijdragen, zijn verrassingen geenszins uitgesloten. Zo vertonen de diverse "niet-steroidale anti-reumatica" een grote verwantschap, maar telkens weer blijkt dat de gevoeligheid van de patiënt voor de diverse produkten sterk van individu tot individu verschilt; een schijnbaar "overbodemig" produkt kan dus wel degelijk van nut zijn voor bepaalde personen (Dukes en Lunde, 1981)
- c. Tenslotte dient aangetekent te worden, dat waar, zoals in Noorwegen, produkten worden afgewezen omdat er geen behoefte aan zou zijn, dit vaak dezelfde produkten zijn welke in Nederland worden afgewezen wegens een ongunstige verhouding tussen schadelijkheid en werkzaamheid (Lunde & Dukes, 1980); het ziet er dus naar uit dat de zorgvuldige toepassing van de thans in de Nederlandse Wet opgenomen toelatingsnormen soms tot een resultaat leidt dat niet in belangrijke mate verschilt van dat in een land waar ook "behoefte"-overwegingen een rol spelen.

9. Geheimhouding

Het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is een geheimhoudingsplicht opgelegd. Om artikel 29, derde lid, van de Wet van 1958 te citeren:

"De leden en de secretaris van het College zijn verplicht tot geheimhouding van hetgeen hun bij het verrichten van hun taak is bekend geworden omtrent de samenstelling of de bereiding van of de handel in verpakte geneesmiddelen....."

Het is volkomen evident welk belang de wetgever hoopte te dienen bij het opnemen van deze bepaling. De fabrikant die een nieuw geneesmiddel heeft ontwikkeld kan slechts in beperkte mate bescherming verkrijgen voor de vruchten van zijn arbeid door de werkzame

stof (resp. de synthese van de stof) of bepaalde farmaceutische bereidingsmethodes te octrooieren. Hij moet zichzelf daarom tevens verder beschermen door bepaalde aspecten van zijn werk geheim te houden, opdat anderen niet ten onrechte van zijn inspanningen zouden profiteren. Het zou zeer onjuist zijn wanneer informatie hieromtrent die hij in verband met een aanvraag bij het College zou overleggen via dat College naar zijn concurrenten zou doorsijpelen.

Dit neemt niet weg, dat er enkele curieuze elementen zijn in deze op zich zeer juiste bepaling, alsmede in de wijze waarop dit tot nog toe is geïnterpreteerd.

Wat het artikel zelf betreft: het is merkwaardig dat "de samenstelling" van een geneesmiddel als een geheim wordt beschouwd. Geheimhouding is gerechtvaardigd tijdens de beoordelingsfase en vóórdat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, maar daarna is het in het belang van de volksgezondheid dat niet alleen de naam en hoeveelheid van de werkzame bestanddelen bekend worden (hetgeen trouwens door de Wet wordt vereist) maar tevens de aard van de hulpstoffen (bijvoorbeeld omdat deze tot overgevoelighedsreacties kunnen leiden); in sommige landen wordt zelfs de kwantitatieve samenstelling van de hulpstoffen op de verpakking opgenomen.

Wel is het redelijk dat het College zijn kennis van "de handel in verpakte geneesmiddelen" geheim dient te houden, want ook het feit dat een bepaald product in aantocht is kan als een "geheim" worden beschouwd dat de aanvrager in verband met zijn commerciële tactieken niet wenst prijs te geven. De interpretatie van dit artikel als geheel is echter tot nog toe wel zeer ruim geweest. Het College zelf is er, op grond van ingewonnen adviezen, van uitgegaan dat nagenoeg alles in verband met een aanvraag als vertrouwelijk dient te worden beschouwd, en dat deze geheimhouding zonder beperking in de tijd is. Verder is men ervan uitgegaan dat, behalve voorzover de Wet zelf een uitzondering kent ("...Deze verplichting geldt niet jegens de hoofdinspecteur en de inspecteurs") deze geheimhouding jegens alle partijen geldt. Een curieus gevolg hiervan is dat, in een tijd waarin nauwe contacten tot stand zijn gekomen tussen gelijkdenkende toelatingsinstanties in diverse landen, het College niet vrij wordt geacht, enige mededeling te doen tegenover dergelijke instanties inzake zijn niet-gepubliceerde handelingen, zijn beoordelingen, of zijn contacten met aanvragers. Het is zeer de vraag of het ooit de bedoeling van de wetgever is geweest, een dergelijk obstakel tot de internationale samenwerking te scheppen. Deze ruimte interpretatie van Artikel 29, derde lid, wordt wel over het algemeen door het bedrijfsleven voorgestaan, vermoedelijk uit een zekere vrees dat wanneer de Colleges van diverse landen een grote mate van openheid

jegens elkaar betrachten, zij al te zeer geneigd zullen zijn, elkaars negatieve beslissingen te volgen. Het is echter de vraag of een dergelijke vrees gerechtvaardigd is; het is evenzeer denkbaar dat een College dat in een problematische beoordelingssituatie verkeert eerst de moed zal opbrengen een produkt in te schrijven na kennis genomen te hebben van de positieve instelling van toelatingsinstanties elders.

Een zeer omstreden aspect van de geheimhoudingsplicht betreft hetgeen men de "interne geheimhouding" zou mogen noemen, d.w.z. het gebruik van kennis welke bij de beoordeling van één bepaalde aanvraag is opgedaan om een tweede aanvraag beter te kunnen evalueren. Uitgaande van het reeds besproken principe dat elke aanvraag in feite moet steunen op de door de aanvrager geleverde bewijsvoering zou het bedrijfsleven kunnen argumenteren (en zo wordt er ook wel eens geargumenteed) dat de tweede firma welke een produkt aanmeldt niet mag profiteren van het werk dat reeds eerder door een ander bedrijf is verricht en overlegd. Hoe begrijpelijk dit argument ook is, de architecten van de Geneesmiddelenwet hebben deze nooit als een verlengstuk van de Octrooiwet gezien, en het integraal aanvaarden van het argument zou het College in zeer grote moeilijkheden brengen. Het zou bijvoorbeeld betekenen dat wanneer anno 1981 een bedrijf een produkt zou aanmelden op basis van het bekende propranolol, waarop het octrooi reeds enige tijd is verlopen, het College zou moeten staan op het herhalen van het toxiciteitsonderzoek (bij enige honderden of duizenden ratten, muizen of andere dieren) ondanks het feit dat dit werk reeds in de jaren zestig werd uitgevoerd door Imperial Chemical Industries. Het herhalen van dergelijke dierfarmacologisch onderzoek om aan een formele verplichting te voldoen en om industriële belangen te beschermen zonder dat daartoe een wetenschappelijke noodzaak bestaat, zou als onethisch kunnen worden beschouwd en zou in ieder geval kostenverhogend werken.

Gelukkig biedt de wetenschappelijke literatuur in dit geval uitkomst; anno 1981 bevindt zich in de literatuur zo veel algemene toegankelijke informatie omtrent de werkzaamheid en mogelijke schadelijkheid van propranolol bij de mens dat bedrijfsgeheimen op dit terrein geen rol meer spelen, en de uitkomsten van het dierexperiment thans van weinig meer dan historische betekenis zijn.

Dit neemt echter niet weg, dat het College bij herhaling wordt geconfronteerd met gevallen die veel minder duidelijk zijn, en waarbij het zeer de vraag is, of men de gegevens van het ene bedrijf mag gebruiken om de aanvraag van een ander te beoordelen; het probleem doet zich in een bijzondere vorm voor waar het de "parallelimport"-produkten betreft, die in een later hoofdstuk van dit pre-advies ter sprake komen.

Een laatste aspect van het geheimhoudingsprobleem moge hier genoemd worden. Reeds jaren na het in de handel brengen van een geneesmiddel kunnen nieuwe verdenkingen van bijwerkingen ontstaan, welke tot discussie in het openbaar leiden. Op dat moment kan het zinvol zijn, na te gaan of voor dergelijke complicaties aanwijzingen te vinden zijn in het oorspronkelijk toxiciteitsonderzoek. Dit onderzoek ligt echter afgesloten in het archief van het College en bij het bedrijf dat het produkt in eerste instantie heeft ontwikkeld. Men kan zich afvragen of de gemeenschap na verloop van tijd niet het recht heeft op het openbaar maken van zulke gegevens voor een dergelijk doel, ook waar het bedrijf in kwestie zich hiertegen zou verzetten; het is onwaarschijnlijk dat het vrijgeven van deze informatie op dit late tijdstip voor enige partij werkelijk nadelig kan zijn (Dukes 1977).

10. Veranderingen in de nationale situatie 1958-1981

Sinds de totstandkoming van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening in zijn oorspronkelijke vorm hebben zich diverse veranderingen in de geneesmiddelenmarkt voorgedaan die niet of nauwelijks te voorzien waren bij de parlementaire behandeling in de jaren vijftig. Deze hebben geleid tot diverse aanpassingen van de wetgeving.

a. "Generische produkten" (Farmaceutische preparaten)

Zoals reeds in de inleiding tot dit pre-advies gesteld ging de wetgever van 1958 er van uit dat de wettelijke regeling van de toelating van geneesmiddelen vooral betrekking moest hebben op de "farmaceutische specialités" welke sinds de tweede wereldoorlog de ruggegraat vormden van de geneesmiddelenmarkt. Naast deze "specialités" bestonden de oudere geneeskrachtige stoffen welke nog lange tijd in de apotheek magistraal tot geneesmiddel werden omgewerkt; hiervoor werd een toelatingsprocedure overbodig geacht. Deze farmaceutische bereiding werd echter in de daaropvolgende jaren in steeds grotere mate overgenomen door de geneesmiddelenindustrie, waardoor het "farmaceutisch preparaat" ontstond, een geneesmiddel dat, evenals het "specialité" in het groot werd bereid, maar zonder merknaam of speciale aanduiding werd afgeleverd. Reeds in 1970 kwam een Besluit tot stand krachtens welke deze "farmaceutische preparaten" zonder specialiténaam bij de Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid voor de Geneesmiddelen dienden te worden aangemeld; enkele jaren later, mede als gevolg van het inwerkingtreden van de Europese Richtlijnen werd in de Wet van 29 Augustus 1975 (stb. 505) de taak van het College in deze gewijzigd en

uitgebreid: voortaan zou het College zowel "farmaceutische specialités" als "farmaceutische preparaten" beoordelen, en de twee soorten geneesmiddelen werden gezamenlijk onder de noemer "farmaceutisch produkt" gebracht.

Dat zowel farmaceutische specialités als farmaceutische preparaten thans door het College op gelijke wijze kunnen worden behandeld, is zeer toe te juichen, want tussen de twee groepen bestaat in wezen geen absolute scheiding. Het moge waar zijn dat de "farmaceutische preparaten" gewoonlijk worden samengesteld op basis van oude, reeds lang bekende stoffen, en daarom vooral farmaceutisch (en nauwelijks klinisch of toxicologisch) beoordeeld behoeven te worden, hetzelfde geldt echter tevens voor menig specialité; omgekeerd geldt dat sommige farmaceutische preparaten wel op basis van geheel nieuwe stoffen zijn samengesteld en eenzelfde beoordeling moeten ondergaan als specialités. Sinds het intwerking-treden van de wetswijziging op 1 januari 1978 kan het College elk aangemeld produkt beoordelen op de voor dat produkt meest toepasselijke wijze, ongeacht de vraag of het een merknaam draagt, of in groot- of kleinverpakking wordt afgeleverd. Vanaf die datum verviel dan ook het woord "Verpakte" in de titel van het College. Het College is dus thans belast met de beoordeling van "farmaceutische produkten", omvattende zowel de "farmaceutische specialités" als de "farmaceutische preparaten".

b. "Alternatieve geneeskunst"

Tot de vormen van "alternatieve geneeskunst" welke reeds ten tijde van de parlementaire behandeling van de Wet ter discussie stonden behoorde de homeopathie. Uitgangspunt van deze leer, welke in de 19e eeuw door Hahnemann werd gesticht, is de opvatting dat stoffen welke in hoge concentratie bepaalde symptomen veroorzaken, bij toediening in zeer lage concentraties in staat zijn deze zelfde symptomen te lenigen of genezen. De in de homeopathie toegepaste verdunningen zijn zo hoog, dat in "orthodoxe" medische kringen de opvatting wordt gehuldigd dat homeopathische geneesmiddelen geen enkel effect, schadelijk of onschadelijk, kunnen hebben. Het is vooral de algemeen veronderstelde onschadelijkheid van het homeopathisch geneesmiddel welke de mogelijkheid schiep, voor deze produkten een bijzondere regeling te treffen. Wil men de aanhangers van de homeopathie vrij laten, hun leer te beoefenen, dan is het noodzakelijk het homeopathische produkt uit te zonderen van de bepalingen van de Wet, want anders zouden deze middelen, waarvan de

toepassing grotendeels op opgedane ervaring en theoretische beschouwing berust, alle uitvoerig klinisch moeten worden onderzocht en beoordeeld volgens normen welke door aanhangers van deze leer worden bestreden. De uitzondering welke reeds bij het inwerkingtreden van de Wet is gemaakt (zie Bijlage II, Besluit Verpakte Geneesmiddelen) is dezelfde welke voor diverse andere oude en zeer onschuldige medicamenten is gemaakt. Strikt genomen geldt die niet voor die homeopathische produkten welke parenteraal moeten worden toegediend, maar in de praktijk zijn tot nog toe geen maatregelen genomen om deze homeopathische produkten te registreren.

Voor de kruidenprodukten geldt, dat zij buiten de werkingssfeer van de Wet vallen zolang geen medische claims in de zin van Artikel 1(1)(e) van de Wet worden gesteld. Wel is het de vraag, of de wijze waarop menig kruidengeneesmiddel anno 1981 wordt gepropageerd dit niet binnen de definitie van een geneesmiddel brengt; het Inspectiebeleid in dezen getuigt tot nog toe van een zeer grote tolerantie. Steeds vaker verschijnen echter berichten met betrekking tot bijwerkingen en interacties welke aan kruidengeneesmiddelen toe te schrijven zijn; gezien de samenstelling van sommige kruidenpreparaten kan men moeilijk argumenteren dat deze slechts een vorm van onschuldige "spielerei" vertegenwoordigen. Hoewel het klinisch onderzoek en de beoordeling van de vele duizenden kruidenprodukten een taak is welke onmogelijk binnen de landsgrenzen zou kunnen worden verricht (mogelijk wel in het kader van de internationale samenwerking) is te verwachten dat de komende tijd steeds meer feiten naar voren zullen komen welke een kritische benadering tot deze produkten rechtvaardigen.

Voor de andere vormen van "alternatieve geneeskunde" gelden soortgelijke overwegingen. Uit recente ontwikkelingen is duidelijk geworden dat de Nederlandse samenleving een grote mate van tolerantie jegens de "alternatieve geneeskunde" voorstaat. Uitgaande van de principes welke ten grondslag lagen aan de Geneesmiddelenwet van 1958 moet echter wel gesteld worden dat respect voor de individuele vrijheid en de wens, traditionele opvattingen te respecteren, niet zo ver mogen gaan dat het individu het slachtoffer wordt van ge-commercialiseerde kwakzalverij, ondeskundigheid of andere schadelijke invloeden welke hij zelf niet kan onderkennen.

c. Parallelimport

De potentiële problemen welke geschapen worden door het "parallel"-importeren van farmaceutische produkten zijn reeds in de inleiding tot dit pre-advies kort aangeduid. Zolang de gemiddelde geneesmiddelenprijs in Nederland relatief hoog ligt zal het voor een handelaar aantrekkelijk blijven, een in Nederland bekend staande specialité niet bij de Nederlandse vergunninghouder te betrekken, maar bij een buitenlandse leverancier. Ondanks het feit dat zij over de gehele wereld onder dezelfde naam worden verkocht kunnen specialités qua samenstelling van land tot land verschillen. Deze verschillen zijn vaak zonder betekenis, soms echter van essentieel belang voor de patiënt, zo kan een bedrijf een bepaalde hulpstof in sommige landen vervangen vanwege economische of klimatologische factoren, en de vervanging kan er b.v. toe leiden dat het werkzaam component langzamer of in mindere mate in het lichaam vrijkomt. Toen in 1975 het Europese Hof van Justitie te Luxemburg in de zaak "Centrapharm" zijn uitspraak deed, een uitspraak welke de Nederlandse overheid ertoe dwong, het principe van de parallelimport te aanvaarden, ging het in casu om het "parallel" importeren van een benzodiazepine, d.w.z. een betrekkelijk onschuldig kalmeringsmiddel waarvan de werking slechts in geringe mate wordt beïnvloed door kleine wijzigingen in de farmaceutische samenstelling en bereiding. Het is nog altijd de vraag, of het Hof deze zelfde uitspraak zou hebben gedaan wanneer het geneesmiddel in kwestie digoxine was geweest, een potent en toxisch geneesmiddel voor de behandeling van hartaandoeningen, waarvan de werkzaamheid en onschadelijkheid in hoge mate afhangen van de bereidingswijze.

Hoe het ook zij, de uitspraak van het Hof liet de Nederlandse wetgever weinig ruimte over voor een kritisch beleid inzake de parallelimporten. Na overleg met vertegenwoordigers van de Commissie der Europese Gemeenschap werd in paragraaf 7 van het "Besluit bereiding en aflevering" van farmaceutische produkten van 8 september 1977 een regeling opgenomen. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is thans ook met het beoordelen van deze produkten belast, maar is verplicht deze te aanvaarden indien zij "gelijk of nagenoeg gelijk" zijn aan de overeenkomstige in Nederland bestaande specialités. Het essentiële probleem is echter dat de parallelimporteur geen gedetailleerde analytische of farmaceutische gegevens kan overleggen over het door hem in het buitenland aan te kopen produkt; het is dus aan het College te bewijzen dat een parallelimportpro-

dukt niet "gelijk of nagenoeg gelijk" is aan het Nederlandse specialité. Gezien de zeer krappe tijdslimieten binnen welke het College zijn uitspraak moet doen is diepgaand onderzoek uitgesloten; de beslissing van het College moet vaak op indrukken worden gebaseerd. Het is zeer te hopen dat de bres die door het Hof van Justitie te Luxemburg is geslagen in de dijk welke minderwaardige produkten buiten de landsgrenzen van Nederland moet houden, geen al te ernstige gevolgen voor de volksgezondheid zal hebben.

11. Veranderingen in de internationale situatie 1959-1981

Reeds in 1958 was te voorzien dat binnen enkele jaren de grote vrijheid welke de Nederlandse wetgever genoot om regelingen te treffen op het terrein van de geneesmiddelenvoorziening ingeperkt zou worden door het totstandkomen van regionale overeenkomsten. Er is reeds op gewezen, dat de wetgeving in Nederland in belangrijke mate was geïnspireerd door Noord-Europese en Noord-Amerikaanse voorbeelden. Het is interessant even stil te staan bij het feit dat, toen in 1968 een wijziging in de Wet werd voorgesteld, de Memorie van Toelichting met een zekere trots constateerde dat de normen van de Nederlandse Wet "nagenoeg gelijk zijn, aan die, gehanteerd bij de beoordeling van verpakte geneesmiddelen in de Verenigde Staten van Noord-Amerika, Canada, Zweden, Groot-Brittannië en Australië". Wanneer Nederland vrij was geweest, juist met deze landen verder te gaan in het ontwikkelen van gemeenschappelijke normen was ongetwijfeld veel te bereiken geweest. Helaas mocht dit niet zo zijn, want gedurende de periode na 1958 zouden economische betrekkingen zwaarder wegen bij het totstandbrengen van internationale regelingen dan wetenschappelijke banden. Nederland is dus gedwongen geweest, in zee te gaan met een aantal landen in sommige waarvan de geneesmiddelenwetgeving aanzienlijk minder ver ontwikkeld was dan hier te lande. Dat uit deze vreemde kameraadschap toch nog enkele positieve ontwikkelingen te voorschijn zijn gekomen mag een geluk bij een ongeluk heten.

a. Benelux

Per 1 januari 1973 ontstond, krachtens een Beschikking van het Comtié van Ministers van de Beneluxlanden gedateerd 18 oktober 1972, de Gemeenschappelijke Beneluxdienst voor Registratie van Geneesmiddelen te Brussel. Voortaan zou elk farmaceutisch bedrijf, welke een geneesmiddel in alle drie de Beneluxlanden in de handel wenste te brengen, verplicht zijn, dit aan te melden bij de Gemeenschappelijke Dienst, in plaats van bij de nationale toelatingsinstanties. De dienst werd

onder meer voorzien van een kleine administratieve staf en van een beoordelingscomité waarin vanaf het begin ook leden van het Nederlandse College waren opgenomen. Het reglement op basis waarvan de Beneluxdienst moest opereren kwam in belangrijke mate overeen met de bepalingen van de Nederlandse Wet, ook wat betreft de termijnen binnen welke een uitspraak moest worden gedaan.

Met de Beneluxdienst in deze vorm werd slechts een beperkte ervaring opgedaan. Reeds gauw bleek dat bij de farmaceutische industrie de Beneluxdienst een slechte reputatie genoot. Terecht of ten onrechte kwam het bedrijfsleven tot de conclusie dat aanvragen traag werden afgehandeld en dat de beoordelingsnormen strenger waren dan bij de nationale instanties, mogelijk als gevolg van het "optellen" van alle nationale toelatingseisen. Zeker is, dat de Dienst met ernstige administratieve moeilijkheden te kampen kreeg, waardoor vertraging ontstond; verder is het ontegenzeggelijk zo dat bij de Dienst een (loffelijke) poging werd gedaan, fouten uit het nationaal verleden te corrigeren, waardoor een in sommige opzichten strenger toelatingsbeleid ontstond. Aangezien een bedrijf vrij gemakkelijk aan de verplichting tot aanmelding in Brussel kon ontkomen door introductie in het kleine Luxemburg achterwege te laten werd steeds minder gebruik gemaakt van het Beneluxsysteem.

Per 1 januari 1978 werd de Beneluxdienst dan ook in zijn oorspronkelijke vorm opgeheven, hoewel die in naam bleef voortbestaan. Daarmede kwam voortijdig een einde aan een mislukt maar desalniettemin buitengewoon interessant experiment, want voor het eerst was een poging gedaan om de toelating van geneesmiddelen toe te vertrouwen aan een internationale en zelfs in zekere zin supranationale instantie. Het mocht wel zo geweest zijn dat de nationale wetgeving nooit werd aangepast aan die situatie van 1977, in wezen hadden die drie landen zich reeds in 1972 moreel verplicht om de beslissingen van de Beneluxdienst te respecteren en uit te voeren.

Sinds 1978 bestaat de "Benelux" in een nieuwe vorm. Het Comité - het meest geslaagde element in de Beneluxconstructie - is bewaard gebleven. Geneesmiddelen worden thans weer uitsluitend nationaal aangemeld, maar de drie landen hebben zich thans verplicht, al die aanvragen welke betrekking hebben op nieuwe chemische substanties voor te leggen aan het Beneluxcomité, en de uitspraken van het Comité als bindend te beschouwen. De juridische en administratieve complicaties van de Beneluxverplichtingen zijn sinds de totstandkoming van de nieuwe

regeling in 1978 aanzienlijk verminderd, en het Comité is zijn waarde als overlegorgaan blijven bewijzen. Desalniettemin blijft het moeilijk binnen de gestelde termijnen een dubbele beoordeling (nationaal én op Beneluxniveau) te verrichten. Dit feit, alsmede de thans gaande ontwikkelingen op Europees vlak, hebben twijfel doen ontstaan aan de plaats van de Beneluxdienst in de jaren tachtig; op het moment dat dit preadvies wordt opgesteld staat de toekomst van de Gemeenschappelijke Beneluxdienst opnieuw ter discussie.

b. De Europese Economische Gemeenschap

In een serie van drie Richtlijnen ("Directives") welke tussen 1965 en 1975 in de EEG tot stand kwamen werd de basis gelegd voor harmonisatie van de geneesmiddelenwetgeving op West-Europees niveau. In een van de meest omvangrijke van deze richtlijnen (75/318) worden de wetenschappelijke eisen welke aan een nieuw geneesmiddel dienen te worden gesteld in detail vastgelegd. Deze directieven zijn inmiddels in de Nederlandse wetgeving opgenomen, vooral in de Wet van 29 augustus 1975 (Stb. 519) en het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten van 8 september 1977. Gezien echter de geavanceerde wetgeving welke Nederland reeds kende op dit gebied en de belangrijke inbreng van dit land bij de totstandkoming van de Europese normen is het niet verrassend wanneer men constateert dat de aanpassing geen ingrijpende gevolgen heeft gehad voorzover het de toelatingseisen betreft. De meest vergaande bepalingen - of althans die welke gedurende de jaren tachtig van de grootste betekenis zouden kunnen zijn voor alle Europese landen, zijn te vinden in een aantal artikelen van de richtlijn 75/319. Artikel 8, eerste lid, van deze richtlijn luidt als volgt:

"Teneinde het aannemen van een gezamenlijke houding der Lid-Statens inzake het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen te vergemakkelijken, wordt er een "comité voor farmaceutische specialiteiten" ingesteld, hierna genoemd "Comité", samengesteld uit vertegenwoordigers van de Lid-Statens en de Commissie....."

In de daaropvolgende artikelen van de richtlijnen worden een aantal taken aan dit Comité toegewezen, dat onder meer als forum kan dienen voor het uitwisselen van informatie en het voeren van overleg over lopende problemen inzake geneesmiddelen. Van bijzondere betekenis is Artikel 9, waarvan het eerste lid als volgt luidt:

"Indien een lid-Staat een vergunning voor het in de handel brengen heeft verleend zendt deze Lid-Staat een dossier inhoudende een afschrift van deze vergunning en van de in Artikel 4, tweede alinea, van Richtlijn nr. 65/65/EEG genoemde inlichtingen en de documenten toe aan het Comité, indien degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen de toezending heeft gevraagd aan ten minste vijf andere Lid-Staten.

Deze passage vormt de inleiding tot hetgeen in feite door velen wordt beschouwd als de basisprocedure voor het scheppen van een toekomstige "Europese Registratie". Zoals uit Artikel 9, eerste lid blijkt kan een bedrijf gebruik maken van deze procedure mits zijn produkt reeds in één van de Lid-Staten is aanvaard; aan de toelatingsinstantie in dat land kan dan gevraagd worden, door tussenkomst van het Comité Brussel, registratie-aanvragen door te spelen aan een aantal andere Lid-Staten, waarvan het aantal minstens vijf moet bedragen. De richtlijn bepaalt hoe deze Lid-Staten na de ontvangst van deze documenten dienen te handelen, op welke wijze het Comité hen kan adviseren, en binnen welke termijn nationale beslissingen moeten worden genomen.

Deze regeling is duidelijk bedoeld om de toelatingsinstanties in de Lid-Staten te bewegen, een eenvormig beleid te voeren en voorzover mogelijk goede voorbeelden te volgen. De tekst suggereert duidelijk dat waar een geneesmiddel reeds in één van de Lid-Staten is toegelaten, dit feit op zich van invloed zou kunnen zijn op de beoordeling van het geneesmiddel door andere Lid-Staten, ondanks het feit dat zij in deze hun zelfstandigheid behouden.

Het is nog te vroeg om een indruk op te doen van de wijze waarop het systeem functioneert, want slechts enkele geneesmiddelen zijn tot nu toe op deze wijze aangemeld. Gezien de heterogeniteit van toelatingstradities binnen de Gemeenschap is niet te verwachten dat de opvattingen altijd parallel zullen lopen; het is ook mogelijk dat de uitspraken van bepaalde nationale toelatingsinstanties in de Gemeenschap zwaarder zullen wegen dan die van andere.

Het is onwaarschijnlijk dat de EEG gedurende lange tijd genoeg zal nemen met deze beperkte stap in de richting van een gemeenschappelijke markt voor geneesmiddelen. Reeds nu wordt gesproken over een systeem van wederzijdse erkenning van nationale beslissingen, maar het is reeds voor velen duidelijk dat een dergelijke constructie slechts zal kunnen functioneren wanneer de nationale toelatingspraktijken veel meer op elkaar zijn afgestemd dan tot nog toe het geval is. Het harmoniseren van

de wetgeving in tien landen is slechts een kleine stap in de richting van het harmoniseren van de denkwijzen in die landen, en zolang die van land tot land verschilt zal ook de interpretatie van Wet verschillen.

c. Nationale versus internationale belangen

De vraag - welke uit bovenstaande overwegingen voortvloeit - in hoeverre er werkelijk nationale belangen bestaan inzake het toelatingsbeleid voor geneesmiddelen is niet gemakkelijk te beantwoorden. Nationale economische belangen zijn er zeker, maar deze hebben bij de toelating van geneesmiddelen in Nederland nooit een rol gespeeld. Binnen Europa zal men ook nauwelijks zodanige klimatologische, genetische of epidemiologische verschillen aantreffen dat deze op zich een basis zouden kunnen vormen voor belangrijke verschillen in het toelatingsbeleid van land tot land. Wel kan men constateren dat de farmacotherapeutische tradities van de naties onderling sterk uiteenlopen en dat het toelatingsbeleid van ieder land op deze eigen tradities is afgestemd; beide weerspiegelen in zekere mate het cultuurpatroon en de mentaliteit van het volk (Dukes en Lunde, 1979), en tegen ingrijpende wijzigingen in het toelatingsbeleid in een bepaald land is daarom weerstand te verwachten; de Italiaanse arts zal hevig protesteren indien het aantal geneesmiddelen dat hem ter beschikking staat drastisch wordt verminderd en aangepast wordt aan een Scandinavische norm, terwijl een verruiming van de Scandinavische geneesmiddelenmarkt door het toelaten van talrijke Italiaanse produkten als een bedreiging zou worden beschouwd door de noorderling; een gulden middenweg zal nauwelijks te vinden zijn, zolang de nationale tradities niet nader tot elkaar groeien, en hiervoor is tijd nodig.

Van belang is in ieder geval dat elk land, ook op langere termijn, het recht behoudt, zelfstandig op te treden waar een acute situatie dit noodzakelijk maakt. Zo zal het plotseling optreden van een bepaalde bijwerking van ernstige aard het bij gelegenheid noodzakelijk maken dat de nationale inschrijving van een geneesmiddel tijdelijk wordt geschorst terwijl een onderzoek naar de oorzaken en ernst van het verschijnsel wordt ingesteld; een dergelijke maatregel kan niet altijd wachten totdat in Europees verband overleg is gepleegd. Het is nu eenmaal een feit dat dergelijke problemen zich soms uitsluitend in één enkel land voordoen, een eigenaardig verschijnsel dat zich niet altijd laat verklaren.

12. Aansprakelijkheid voor schade door geneesmiddelen

In de loop van de 23 jaar welke verstreken zijn sinds de Nederlandse Wet tot stand kwam is een veel duidelijker besef ontstaan van de omvang en aard van de schade welke door geneesmiddelen kan worden veroorzaakt. Alledaagse bijverschijnselen worden gewoonlijk door patiënt en arts op de koop toe genomen; de meer wezenlijke problemen - die bij herhaling aansprakelijkheidskwesties oproepen - hebben eerder te maken met zeldzame maar ernstige complicaties welke zich vooral op lange termijn voordoen, en vaak niet of onvoldoende zijn onderkend. Zo is reeds vanaf 1961 bekend dat de anticonceptionele "pil" in zekere mate met de bloedstolling kan interfereren, en dat dit effect op den duur bij een minderheid van de gebruiksters tot trombo-embolische complicaties kan leiden en zelfs dodelijk kunnen zijn.

Wanneer het slachtoffer (of diens nabestaanden) de schade tracht te verhalen op een andere partij wordt gewoonlijk tegen de fabrikant geprocedeerd, een enkele maal tegen de voorschrijvende arts. De mate waarin deze partijen voor de geleden schade aansprakelijk zijn is een kwestie welke buiten het bestek van dit pre-advies ligt; er is erg weinig Nederlandse jurisprudentie, des te meer van Duitsland, Zweden en de Verenigde Staten. Wel relevant in het kader van deze beschouwing is de vraag, of een toelatingsinstantie, zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen of zijn buitenlandse zusterinstellingen - aansprakelijk zou kunnen worden gesteld voor het door een geneesmiddel veroorzaakt letsel. Geargumenteerd zou kunnen worden dat een toelatingsinstantie wel eens in gebreke blijft door een schadelijk middel te registreren, danwel door de mogelijke schadelijkheid onvoldoende tot uitdrukking te laten komen in de bijsluiters.

Nederlandse jurisprudentie met betrekking tot deze specifieke kwestie is niet voorhanden, maar twee enigszins relevante buitenlandse uitspraken mogen hier worden geciteerd.

- a. In de Japanse zaak van SMON Patients versus the State eisten ettelijke honderden patiënten een schadeloosstelling voor oog- en zenuwletsel welk werd toegeschreven aan het geneesmiddel clioquinol (onder meer bekend als Entero-Vioform). Het Tokyo District Court concludeerde onder meer in zijn uitspraak van 6 augustus 1979 dat:

"....in view of the nature of administrative supervisory authority and all other relevant circumstances, the Government stands in a position of quasi joint-and-several liability with the other defendants (d.w.z. de producenten van het geneesmiddel- Red.) who are the direct offenders and therefore should bear one-third of the total

cost of the compensation that the court determines the defendants should pay....."

In dit geval was de Japanse overheid, aldus de rechter, als het ware in gebreke gebleven door het instellen van een adequate toelatingsprocedure voor geneesmiddelen achterwege te laten.

- b. Hiertegenover staat het onder meer in de Verenigde Staten gehuldigde principe dat de overheidsdiensten welke belast zijn met het bevorderen van de volksgezondheid niet aansprakelijk kunnen worden gesteld voor de mogelijke schadelijke gevolgen van hun handelingen. Dit principe is recentelijk bevestigd in een uitspraak van The Supreme Court of Oklahoma (Curren, 1980) waar schadeloosstelling tevergeefs werd gezocht voor blijvend letsel aan een kind als gevolg van vaccinatie in een "public health clinic".

Geen van beide uitspraken heeft rechtstreeks betrekking op de hier gestelde vraag; de praktijk van de komende jaren zal ongetwijfeld hierop een antwoord leveren. Mocht besloten worden dat een toelatingsinstantie wel aansprakelijk kan worden gesteld voor de gevolgen van zijn handelingen, dan zal dit op diverse fronten repercussies kunnen hebben; zo zou een fabrikant compensatie kunnen eisen voor verlies van inkomsten als gevolg van een te trage beslissing; tevens zou de volkenrechtelijke vraag kunnen ontstaan waar de aansprakelijkheid ligt indien een gewraakte beslissing terug te voeren is op een bindende uitspraak van een internationale of supranationale toelatingsinstantie.

13. Randgebieden van de Wet

Hoewel de gemeenschap bij het scheppen van een toelatingssysteem voor geneesmiddelen deze zodanig moest definiëren dat zij duidelijk konden worden onderscheiden van alle andere vormen van handelswaar is het onderscheid tussen een geneesmiddel en een ander type produkt in feite lang niet altijd scherp en duidelijk. Zal men een multivitaminepreparaat ter aanvulling van het normaal dieet als een geneesmiddel beschouwen, of moet men eerder van een voedingssupplement spreken en het preparaat binnen de werkingssfeer van de Warenwet brengen? Is een cosmeticum, aangeprezen tegen "jeugdpuistjes", en gebaseerd op dezelfde werkzame stoffen als menig dermatologisch preparaat, soms niet als een geneesmiddel te beschouwen? Wat moet men denken van een "gezondheidsthee" ter verhoging van vitaliteit, een afrodisiacum in een sexwinkel, of een sinasdrank, aangeprezen als een bron van vitamine C? Wanneer zulke problemen zich incidenteel voordoen is het niet onmogelijk om ad hoc administratieve oplos-

singen te bieden, maar daarmee is het essentiële probleem voor de samenleving niet opgelost; het feit is dat vele van de risico's waartegen de gemeenschap zich wilde beschermen door een geneesmiddelenwetgeving te scheppen zich ook bij verwante soorten industriële produkten voordoen. De normen die voor het geneesmiddel gelden behoren dan ook vaak in zekere mate tevens voor deze verwante produkten te gelden; de wetgeving en de interpretatie van de wetgeving op het terrein van de geneesmiddelen behoren dan ook parallel te lopen met een overeenkomstige benadering van bepaalde cosmetica, levensmiddelen en andere "gezondheidsprodukten." Zo heeft het weinig zin voor het College, zich uit te spreken voor weglating van de kleurstof "tartrazine" uit geneesmiddelen, uit vrees voor overgevoelighedsreacties, wanneer nog veel grotere hoeveelheden tartrazine in levensmiddelen worden verwerkt. Een vloeiende overgang tussen geneesmiddel en niet-geneesmiddel is juridisch niet haalbaar, maar in de praktijk zal een zorgvuldige coördinatie van de wetgeving en van de praktijk op deze verwante gebieden van essentieel belang zijn, wil men een consequent en effectief normstelsel hanteren.

14. Geneesmiddelenwetgeving en vrijheid

Een fundamentele vraag, welke ontstaat zodra men een discussie wijdt aan de wijdere strekking van de geneesmiddelenwetgeving, betreft de mate waarin deze wetgeving de vrijheid en verantwoordelijkheid van de industrie, de arts, of de apotheker aantast. Wat de industrie betreft: het is ongetwijfeld zo, dat talrijke farmaceutische bedrijven er in slagen hun normen zodanig te kiezen en deze zo consequent in acht te nemen dat zij zelden of nooit onwerkzame of in onredelijke mate schadelijke geneesmiddelen te koop zullen aanbieden, of voorlichting zullen bedrijven welke als onverantwoord zou kunnen worden beschouwd. Hiertegenover staat, dat de uitzondering de regel bevestigt en dat bij bepaalde farmaceutische bedrijven er nog altijd een zekere roekeloosheid te bespeuren valt; dit blijkt uit het feit dat elke toelatingsinstantie bij herhaling onjuiste en misleidende informatie in de door zulke bedrijven aangeboden dossiers aantreft. Gezien de omvangrijke schade welke kan voortvloeien uit het in de handel brengen van zelfs een enkel schadelijk geneesmiddel (thalidomide !) moet de overheid wel een universeel bewakingssysteem hanteren; de gewetensvolle meerderheid wordt noodzakelijkerwijze aan dezelfde regels onderworpen als de minder voorzichtige minderheid. Wat de arts betreft: zoals reeds opgemerkt kan de individuele prakticus in zijn dagelijks werk onmogelijk een oordeel vellen over de werkzaamheid en onschadelijkheid van de middelen die hij hanteert; hij kan

evenmin de juistheid van de door industrie aangeboden informatie over geneesmiddelen beoordelen. De in sommige kringen geuite beschuldiging dat een instantie zoals het College de arts betuttelt en de arts-patiënt relatie stoort kan nauwelijks au sérieux worden genomen. Juist door zijn beoordelingswerk treedt het College als het ware namens de arts op, en zorgt het dat de medicus practicus nagenoeg uitsluitend geneesmiddelen in handen krijgt die, "naar redelijkerwijze mag worden aangenomen", voldoende werkzaam, voldoende veilig en voldoende gedocumenteerd zijn. De arts blijft vrij om tussen deze geneesmiddelen een keus te maken, en deze producten op de wijze te gebruiken die hij zelf kiest ook wanneer dit afwijkt van de adviezen van het College, indien hij meent daar de verantwoordelijkheid voor te kunnen dragen. Niet geregistreerde geneesmiddelen kunnen zelfs uit het buitenland worden ingevoerd waar de arts van mening is dat zijn patiënt deze nodig heeft, en redelijke gronden voor zijn overtuiging aanvoert.

Wat de apotheker betreft kunnen wij kort zijn: de Wet heeft de vrijheid van de apotheker ten aanzien van zijn traditionele taak, d.w.z. de magistrale bereiding, in geen enkel opzicht verminderd; dat de betekenis van deze taak in de loop van de jaren sterk is afgenomen is geenszins een gevolg van wettelijke maatregelen maar van een maatschappelijke en wetenschappelijke verschuiving, die wel in de Wet werd weerspiegeld maar niet door de Wet werd teweeggebracht. Slechts wanneer de apotheker als importeur of producent in het groot gaat optreden zal hij zich - terecht - aan de bepalingen van de Wet moeten conformeren die voor alle importeurs en fabrikanten gelden.

15. De toekomst van de geneesmiddelenwetgeving

De toekomst van de geneesmiddelenwetgeving in Nederland zal in zeer belangrijke mate afhangen van internationale ontwikkelingen, in het bijzonder binnen de Europese Gemeenschap. Bij elke discussie over het toelatingsbeleid hier te lande staat dat feit voorop; nieuwe nationale initiatieven van enige betekenis op dit gebied zijn niet meer mogelijk, want de voorschriften van de EEG zijn omvangrijk, gedetailleerd en bindend voor de Lid-Staten. Voor een land zoals Nederland dat in dit deel van Europa vooropliep bij het opbouwen van een goed functionerend toelatingssysteem, en in bepaalde opzichten nog steeds vooroploopt, kan dat een rem op de vooruitgang betekenen, mogelijk zelfs een geleidelijke achteruitgang. Velen zijn van mening dat in Nederland een gezond evenwicht is ontstaan tussen de expansieve drang van het farmaceutisch bedrijfsleven en de matigende invloed van het toelatingssysteem; in die evenwichtssituatie behoudt de researchplegende industrie vol-

doende armslag, terwijl de arts adequate garanties heeft voor de waarde van de geneesmiddelen waaruit hij kan kiezen. Noch de Nederlandse patiënt, noch zijn arts, noch de industriële research zouden gebaat zijn bij het openen van de sluisdeuren voor talrijke produkten van twijfelachtige allure, afkomstig van plagiaatplegende bedrijven in Zuid-Europa. Het is echter wel een feit dat in de Economische Gemeenschap een sterke invloed uitgaat van een aantal landen waar dergelijke bedrijven welig tieren, waar de consumptie van geneesmiddelen aanzienlijk hoger ligt dan in Nederland, en waar men allerminst genegen is om een inkrimping van dit alles, met zijn repercussies voor de nationale economie, te accepteren. Wanneer dan ook gesproken wordt over een verdergaande ontwikkeling van het vrije handelsverkeer in geneesmiddelen binnen de Gemeenschap is het evident dat men niet in eerste instantie van Nederlandse normen uitgaat. De meeste ambitieuze voorstellen voor "wederzijdse erkenning" van handelsvergunningen voor geneesmiddelen zouden, indien integraal aanvaard, voor Nederland een toevloed van uitheemse middelen betekenen, en een prijsgeven van veel dat de wetgever van 1958 voor ogen had. Gelukkig kan Nederland in deze Europese ontwikkelingen een actieve en creatieve rol spelen en tot nog toe is van een overrompeling door vreemde invloeden geen sprake. De grote ervaring welke in Nederland sinds 1964 is opgedaan betekent wel dat in de Gemeenschap serieus naar de Nederlandse stem wordt geluisterd.

Met dit algemeen probleem duidelijk voor ogen kan men trachten een aantal knelpunten en zwakheden in het bestaande Nederlandse toelatingssysteem aan te geven, die de aandacht van de jurist vragen. Tot die zaken behoren onder meer:

1. De huidige toelatingscriteria

Waar de interpretatie van de Wet in dit opzicht door het College zodanig is geweest dat door de "jurisprudentie" van dit lichaam de wettelijke normen in belangrijke mate zijn uitgediept en verfijnd kan er reden zijn om op basis van deze praktijkuitspraken de normen op meer gedetailleerde wijze aan te geven in de Wet. Dit zou onder meer kunnen betekenen:

- a. Een duidelijker definitie van het begrip "werkzaam"
- b. Een aan de klinische realiteit aangepaste definitie van de term "schadelijk"
- c. Het opnemen in de Wet van het begrip "balans werkzaamheid/schadelijkheid".

2. Nieuwe toelatingscriteria

Overwogen zou kunnen worden, een gekwalificeerd behoeftecriterium in de Wet op te nemen in die zin, dat het College niet langer verplicht zou zijn, die nieuwe geneesmiddelen in het register op te nemen welke slechts als een achteruitgang te beschouwen zijn ten opzichte van degene die reeds in de handel zijn, ook al wordt in andere opzichten aan de toelatingscriteria voldaan.

3. De geheimhoudingsplicht van het College

De doelstelling van deze plicht behoort duidelijker te worden uitgewerkt; in een herziene Wet zou, op grond van deze uitwerking, een uitvoerig en aan het doel aangepaste definitie van de geheimhoudingsplicht moeten worden opgenomen.

4. De beroepsprocedure

De huidige procedure inzake beroep tegen beslissingen van het College is vooral vanwege zijn traagheid zowel onrechtvaardig als ondoelmatig. Overwogen zou kunnen worden, twee typen beroep te onderscheiden:

- a. Administratief beroep bij de Kroon (afd. Geschillen van bestuur van de Raad van State)
- b. Beroep tegen het wetenschappelijk oordeel van het College dat als basis heeft gediend voor een weigering resp. een doorhaling; bij voorkeur bij een instantie welke de nodige uitrusting heeft om op dit gebied gezaghebbende uitspraken te doen.

5. De randgebieden

Voor een aantal gebieden welke aan dat van het geneesmiddel grenzen is het gewenst de bestaande toelatingssnormen te bezien, om de eisen welke aan geneesmiddelen worden gesteld en die welke aan enigszins analoge handelsprodukten worden gesteld beter op elkaar af te stemmen. Het betreft hier vooral de handel in medicinale kruiden, bepaalde cosmetica en huidverzorgingspreparaten en levensmiddelen. Op deze gebieden is een integraal toelatingssysteem vermoedelijk overbodig; er is echter wel behoefte aan een geharmoniseerde benadering van de regels inzake het gebruik van mogelijke toxische stoffen en het stellen van claims inzake een genezend of gezondheidsbevorderend effect.

Naast dergelijke detailpunten zullen echter ook de grote lijnen van de geneesmiddelenwetgeving de komende jaren kritisch onder de loep moeten worden genomen. De wetgever van 1958 moest uitgaan van verwachtingen en algemene principes; thans kan met uit een ruime ervaring opmaken waar de werkelijke problemen, voordelen en nadelen liggen. De onlangs ingestelde "European Studies of Drug Regulation" van de Wereldgezondheidsorganisatie kunnen een indruk geven van de repercussies van de geneesmiddelenwetgeving voor de samenleving; het is zeer te hopen dat toekomstige ontwikkelingen in het toelatingsbeleid eerder op dergelijke wetenschappelijk onderzoek zal worden gebaseerd dan op politieke overwegingen of de uitkomst van een belangenconflict.

LITERATUUR

- Curran W.J. (1980)
Health Department Legal Liability for Injuries
in Vaccination Programs.
Am. J. Publ. Health., 70, 1215-6.
- Dukes M.N.G., (1981)
Lunde I. The Regulatory Control of Non-Steroidal Anti-
Inflammatory Agents
Eur. J. Clin. Pharmacol., 19, 3-10.
- Dukes M.N.G. (1980)
Ethical and Legal Problems in Medicinal Thera-
peutics.
Paper presented to the World Conference on
Clinical Pharmacology and Therapeutics,
August 1980. (in press).
- Goudsmit C.J. (1963)
De totstandkoming van de Wet op de Geneesmidde-
lenvoorziening in: De Wet op de Geneesmiddelen-
voorziening: Beschouwingen, tekst van de Wet,
Uitvoeringsbesluiten. KNMP, Den Haag.
- Winters J.H.M. (1963)
1 Oktober 1963 - een nieuw begin.
in De Wet op de Geneesmiddelen-
voorziening: Beschouwingen, tekst van de Wet, Uitvoerings-
besluiten. KNMP, Den Haag.
- Sjöström H., (1972)
Nilsson R. Thalidomide and the Power of the Drug Companies.
Harmondsworth.
- Dukes M.N.G., (1979)
Lunde I. Controls, Common Sense and Communities.
Pharm. Weekblad, 114, 1283-1294.
- Jøldal B. (1974)
Norwegian Drug Control, Organization and Tasks.
in Moe M. (ed), Report from the Norwegian Drug
Monopoly, Oslo, at pp. 32-43 (in het Noors).
- Lunde I., (1980)
Dukes M.N.G. Les repercussions du contrôle administratif
des médicaments.
Ind. Santé (Parijs), 49, 37-57.
- Dukes M.N.G. (1977)
The Moments of Truth.
in Side Effects of Drugs Annual, 1, Amsterdam-
Oxford.

ADDENDUM

"Cassis de Dijon"

Een recent arrest van het Europees Hof dat eventueel belangrijke gevolgen zou kunnen hebben voor de vrije circulatie van geneesmiddelen binnen de E.E.G. - en daardoor voor nationale registratiesystemen - betreft het produkt "Cassis de Dijon". Onderstaande aantekening naar aanleiding van dit arrest verscheen in de Pharmaceutical Journal, London, van 28 maart 1981.

"CASSIS DE DIJON"

We understand that Cassis de Dijon is a French concoction of blackcurrant juice and white wine. Because of its potential ill effect upon juveniles, the product was rejected in West Germany. The French took the matter to the European Court with found in their favour. Following the decision, the European Commission has written to member states (Official Journal of the European Communities, dated October 3, 1980) on the consequences. The communication points out that as a result of the decision, any product lawfully produced and marketed in one member state must, in principle, be admitted to the market of any other member state. Technical and commercial rules which act as a barrier to trade will only be accepted by the Court if they are necessary and not excessive to satisfy such requirements as public health and protection of consumers. The Commission points out that where a product "suitably and satisfactorily" fulfils the legitimate objective of a member state's own rules, the importing country cannot justify prohibiting its sale in its territory by claiming that the way it fulfils the objective is different from that imposed on domestic products.

What, it may be asked, will be effect of the Cassis de Dijon judgment upon the movement of pharmaceuticals within the European community? One conclusion that may well be drawn is that if a product secures registration in a number of European Community states, it would be difficult for a single state to have its refusal of registration of the same product upheld by the European Court. What the judgment must do, therefore, is to jog member countries into harmonising their medicines standards before they land themselves in trouble in the European Court. It will, indeed, reinforce the Commission's current policy of a system of mutual recognition of national standards rather than the setting up of a centralised bureaucratic system of standards in Brussels. The latter development would take altogether too long to achieve. Various Council Directives have, of course been published over the years aimed at facilitating free movement of pharmaceuticals within the community. The latest proposed directive on proprietary medicinal products was submitted to the Council of Ministers by the Commission on December 4, 1980. The text of the directive was published in the Official Journal of the European Communities dated December 31, 1980. The intention is that the directive will come into force of January 1, 1983. The same issue of the Official Journal included a proposal for a Council recommendation concerning tests relating to the placing on the market of proprietary medicinal products. One would think that the Cassis de Dijon case can only speed the adoption of the directive by the member states of the EEC.

DISKUSSIESTELLINGEN naar aanleiding van het pre-advies van Dr M.N.G. Dukes inzake "De toelating van geneesmiddelen in Nederland".

1. *In de nabije toekomst zal er steeds minder ruimte zijn voor een autonoom Nederlands beleid met betrekking tot de toelating van geneesmiddelen.*

Toelichting

De jongste voorstellen van de Europese Commissie om te komen tot wederzijdse erkenning van de registratie¹⁾ en vooral ook recente uitspraken van het Hof van Justitie in Luxemburg²⁾ zullen de Nederlandse autoriteiten in toenemende mate dwingen produkten toe te laten die elders in de EEG aan de daar bestaande - overigens goeddeels geharmoniseerde - geneesmiddelenwetgeving zijn getoetst. Een gevolg daarvan zal zijn dat produkten zullen worden toegelaten die het College onder andere omstandigheden waarschijnlijk niet of met aanzienlijke vertraging zou hebben geregistreerd. Deze situatie wordt ook bevorderd doordat het College in toenemende mate in een positie komt te verkeren waarin de bewijslast wordt omgekeerd, in die zin dat het aan het College is om waar te maken dat een elders getoetst en geregistreerd geneesmiddel toch niet aan de eisen beantwoordt die daaraan op grond van de geneesmiddelenwetgeving mogen worden gesteld.

2. *De prijs behoort geen element te zijn bij de registratie van een geneesmiddel.*

Toelichting

Bezien in de kontekst van andere toelatingswetgevingen die (mede) ter bescherming van de belangen van de volksgezondheid in het leven zijn geroepen (de toelating van gewasbeschermingsmiddelen, veevoeder-toebegingen, diergeneesmiddelen, milieugevaarlijke stoffen etc.) is er geen enkele reden om bij de registratie van geneesmiddelen een uitzondering te maken, in die zin dat de prijs op enigerlei wijze zou moeten worden meegewogen bij de toetsing op de toelaatbaarheid van een geneesmiddel.

-
- 1) Rapport over een aanpassing van wetgevingen inzake farmaceutische specialiteiten, COM(80) 789 d.d. 28 november 1980, ingediend bij de Raad van de Europese Gemeenschappen op 8 december 1980.
 - 2) - Hof van Justitie in de zaak 120/78 (Cassis de Dijon) d.d. 20 februari 1979.
- Hof van Justitie in de zaak 788/79 (wijnazijn) d.d. 26 juni 1980.
- Hof van Justitie in de zaak 53/80 (Eyssen B.V./nisine) d.d. 5 februari 1981.
- Hof van Justitie in de zaak 130/80 (Kelderman B.V./brioche) d.d. 19 februari 1981.

Mededeling van de Commissie over de gevolgen die uit het arrest van het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen van 20 februari 1979 in de zaak 120/78 zijn te trekken: Publikatieblad nr. C 652 d.d. 3 oktober 1980.

De Commissie van de Europese Gemeenschappen is met haar voorstel¹⁾ om bepaalde economische gegevens (publieksprijzen, dagbehandelingskosten, positie ten opzichte van de ziektenkostenverzekering) aan het registratiedossier toe te voegen dan ook een dubieuze weg ingeslagen. Onwillekeurig zouden deze economische gegevens toch een overweging kunnen gaan vormen bij de beslissing omtrent de toelaatbaarheid van een geneesmiddel.

Indien het al nodig is prijzen van geneesmiddelen te toetsen bestaan daarvoor andere wegen (in Nederland o.a. de Prijzenwet en de Wet Economische Mededinging; in EEG-verband o.a. de artikelen 85 en 86 van het Verdrag).

- 1) *De prijs van een geneesmiddel mag voor ziekenfondsen resp. door hen daartoe aangewezen centrale instanties (bijv. de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie) geen aanleiding zijn de verkrijgbaarheid daarvan voor ziekenfondspatiënten te beperken of zelfs geheel uit te sluiten.*

Toelichting

De toetsing - binnen de grenzen van het Verdrag - van prijzen van geneesmiddelen is een taak van de centrale overheid. Tegen die achtergrond is het niet aan de ziekenfondsen om - hoe dan ook - bindend aan medewerkers (artsen en apothekers) voor te schrijven of een middel al dan niet aan ziekenfondsverzekerden mag worden afgeleverd. Het hanteren van zogenaamde positieve en negatieve lijsten is in strijd met de bepalingen van het Verdrag van Rome²⁾.

Relevant in dit verband is een passage uit eerdergenoemd rapport van de Commissie³⁾ waarin over dit onderwerp onder meer het navolgende wordt opgemerkt:

Prijzen

"Vraagstukken in verband met de prijzen van geneesmiddelen en de terugbetaling daarvan door de ziekenfondsen vormen belangrijke hinderpalen voor het vrije verkeer. Het vaststellen van te lage prijzen of de uitsluiting van een medicament van de terugbetaling vormen een even doeltreffende barrière als de weigering van een vergunning voor het in de handel brengen. Ten aanzien van het toezicht zijn de doctrine van de Commissie en de jurisprudentie van het Hof ten aanzien van de toepassing van de artikelen 30 t/m 36 van het Verdrag duidelijk. Het Verdrag tast in beginsel het recht van de lidstaten in het geheel niet aan om maatregelen te treffen die zij nodig achten op het gebied van de prijsvaststelling; er is echter sprake van inbreuk op artikel 30 wanneer een prijsregeling het een producent of een importeur in de Gemeenschap onmogelijk maakt op de markt van die lid-

1) Rapport over een aanpassing van wetgevingen inzake farmaceutische specialiteiten, COM(80) 789 d.d. 28 november 1980, ingediend bij de Raad van de Europese Gemeenschappen op 8 december 1980.

2) "Vereinbarkeit von Preisregelungen auf dem Arzneimittelmakrt mit dem Recht der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft" (Prof. Dr. Ernst-Joachim Mestmäcker), Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 1979.

"Staatliche Interventionen Arzneimittelmakrt und EWG-Vertrag (Prof. Dr. Volker Emmerich), Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 1980.

3) Zie noot 1 (pag. 5).

staat tegen winstgevende prijzen te verkopen. Er werden reeds maatregelen getroffen en andere zijn nog in studie. Even noodzakelijk is het echter zich los te maken uit de huidige dichotomie, waarbij geneesmiddelen en sociale voorzieningen, consumentenbescherming en opvoering van de consumptie door overkoepelende en begeleidende maatregelen ter verbetering van de concurrentie op basis van de prijzen, tegenover elkaar staan. Sterkere concurrentie kan de reorganisatie van de systemen voor sociale voorzieningen slechts in de hand werken. In dit verband mag worden herinnerd aan het voorstel voor een richtlijn dat op 2 juni 1980 aan de Raad is voorgelegd en tot doel heeft te komen tot een geharmoniseerd systeem voor registratie door parallelimporteurs van farmaceutische specialiteiten. In het bijzonder wordt voorgesteld kunstmatige verschillen tussen produkten in de afzonderlijke lidstaten te verbieden wanneer deze verschillen berusten op een therapeutisch niet verantwoorde wijziging van de samenstelling of op ongewettigde wijziging van de benaming. De Commissie zal blijven werken aan het tot stand komen van een duidelijke en overzichtelijke markt waarop de prijs de hem eigen regulerende rol kan spelen."

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

Toelichting

Nu het Hof van Justitie bij diverse gelegenheden heeft vastgelegd dat de parallelimport van geneesmiddelen niet mag worden belemmerd, is het niet meer van belang op welke wijze een lidstaat parallelgeïmporteerde geneesmiddelen tot zijn markt toelaat. Dit geldt temeer nu in het voorgestelde artikel 22 bis, 1e lid onder a¹⁾ een procedure wordt geïntroduceerd die tot een onaanvaardbare administratieve overbelasting van de nationaal bevoegde instanties kan leiden. Hier is met recht sprake van een "procedure die het normaal functioneren van de administratie te boven gaat", een van de uitgangspunten in het Centrafarm-arrest.

De voorgestelde regeling verplicht bovendien tot het verstrekken aan parallelimporteurs van de zogenaamde controleverslagen, waardoor deze kennis kunnen krijgen van strikt vertrouwelijke, bedrijfsgebonden gegevens. Het verstrekken van deze controleverslagen aan de parallelimporteur is volstrekt niet noodzakelijk in het kader van de toelating van de parallel geïmporteerde geneesmiddelen; kennisneming van de inhoud van deze controleverslagen is slechts noodzakelijk voor de bevoegde instantie in de lidstaten die na ontvangst van deze verslagen en na verificatie van de gegevens de parallel geïmporteerde produkten zonder meer kan vrijgeven.

Hoogst merkwaardig is voorts dat aan artikel 5, 1e alinea van richtlijn 65/65 EEG een weigeringsgrond wordt toegevoegd, die inhoudt dat een registratie moet worden geweigerd, indien de kwalitatieve

1) Voorstel voor een richtlijn van de Raad tot wijziging van de richtlijnen 65/65 EEG en 75/319 EEG. Publikatieblad nr. C 143 d.d. 12 juni 1980.

en kwantitatieve samenstelling van een produkt ten opzichte van die, waarvoor in een andere lidstaat vergunning is verleend zonder therapeutische rechtvaardiging is gewijzigd. Zoals de Commissie elders uiteenzet¹⁾ wordt hiermee voorgesteld kunstmatige verschillen tussen produkten in de afzonderlijke lidstaten te verbieden wanneer deze verschillen berusten op een therapeutisch niet verantwoorde wijziging van de samenstelling of op ongewettigde (?) wijziging van de benaming.

De Commissie gaat hier volkomen voorbij aan het feit dat er talloze, legitieme redenen kunnen zijn waarom eenzelfde geneesmiddel in de diverse lidstaten op ondergeschikte punten toch kan verschillen. Deze verschillen beïnvloeden het vrije verkeer geenszins, met name niet wanneer die verschillen therapeutisch van geen enkele invloed zijn (zie het Centrafarm-arrest). Tegen die achtergrond gaat de Commissie te ver door alle, therapeutisch niet gemotiveerde verschillen maar simpelweg te verbieden.

Aangetekend mag nog worden dat ook het Economisch en Sociaal Comité de noodzaak van de betrokken voorstellen in hoge mate in twijfel heeft getrokken²⁾. In nog kritischer zin heeft zich recentelijk het House of Lords in Engeland uitgelaten³⁾.

Bij de registratie van geneesmiddelen (generics) die chemisch identiek zijn aan reeds geregistreeerde farmaceutische specialité's, dient het "gesloten dossier" te worden gehanteerd.

Toelichting

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

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

1) Rapport over een aanpassing van wetgevingen inzake farmaceutische specialiteiten, COM(80) 789 d.d. 28 november 1980, ingediend bij de Raad van de Europese Gemeenschappen op 8 december 1980 (pag.

2) Advies van het Economisch en Sociaal Comité. Publikatieblad nr. C 348 van 31 december 1980.

3) Financial Times d.d. 25 maart 1981, "EEC drugs proposal condemned".

Aangetekend moet worden dat het hier niet gaat om een vraagstuk dat zich specifiek voordoet bij de registratie van geneesmiddelen; de kwestie van de toepassing van het open of gesloten dossier doet zich overal voor waar sprake is van toelating of registratie van produkten door de overheid.

Hantering van het gesloten dossier betekent overigens geenszins dat sprake is van een absolute bescherming van de eerste registratiehouder. Er zijn voorts redenen aan te voeren om de geslotenheid van het dossier in de tijd te beperken, terwijl het gesloten dossier ook alleen zou behoeven te gelden voor die gegevens uit het dossier waarvoor de eerste registratiehouder de zogenaamde "intellectuele eigendom" kan claimen.

Het "vol" beroep tegen beslissingen van het College ter beoordeling van geneesmiddelen inzake schorsing, weigering of intrekking van een registratie dient onverminderd te worden gehandhaafd.

Toelichting

Beperking van het bestaande beroep op de Kroon tot de formele (procedurele) kant van de registratie komt neer op een soort erkenning van de onfeilbaarheid van het College waar het de medisch/farmaceutische aspecten betreft. Dit is onaanvaardbaar, zeker nu het vaak gaat om zeer specialistische kennis op terreinen waarvoor in Nederland maar een of enkele deskundigen beschikbaar zijn.

Er moet in dit verband op worden gewezen dat ook de overige toelatingwetgevingen (Bestrijdingsmiddelenwet, de toekomstige Diergeneesmiddelenwet en de Wet Milieugevaarlijke Stoffen) een "vol" beroep tegen schorsing, weigering of intrekking van toelatingen kennen. Er is geen enkele reden om voor geneesmiddelen hiervan af te wijken.

Wèl zou gedacht kunnen worden aan een betere stroomlijning van de bestaande beroepsprocedure.

10 april 1981

L/TV