

# Nieuwe Europese wetgeving over geneesmiddelenbewaking. Wat verandert er eigenlijk voor de betrokkenen?

*dr. mr. Hanneke Later-Nijland, mr. drs. John Lisman & prof. mr. Marie-Hélène Schutjens<sup>1</sup>*

## 1. Inleiding

### 1.1 Geneesmiddelenbewaking

Bijwerkingen van geneesmiddelen kosten naar schatting 197.000 mensen per jaar in de Europese Unie het leven. Vijf procent van alle Europese ziekenhuisopnamen houdt verband met de schadelijke effecten van geneesmiddelen en bijwerkingen zijn de vijfde doodsoorzaak in ziekenhuizen.<sup>2</sup> Geneesmiddelenbewaking, ofwel farmacovigilantie, is door de Wereldgezondheidsorganisatie gedefinieerd als de wetenschap en activiteiten die horen bij het opsporen, beoordelen, begrijpen en voorkomen van schadelijke effecten (bijwerkingen) van geneesmiddelen en problemen gerelateerd aan geneesmiddelen.<sup>3</sup> Het gaat om het bewaken en verbeteren van de balans tussen de werkzaamheid en de bijwerkingen van een geneesmiddel.

Deze activiteiten worden gezamenlijk verricht door farmaceutische bedrijven, overheden en beroepsbeoefenaren. Het doel is duidelijk: geneesmiddelenbewaking moet het aantal patiënten en consumenten dat slachtoffer wordt van de ongewenste effecten van een geneesmiddel, terugdringen.

Farmacovigilantie is sinds 1993 een belangrijk onderdeel van de Europese geneesmiddelenwetgeving.<sup>4</sup> Omdat de verlening van een handelsvergunning voor een geneesmiddel altijd een momentopname is en de kennis over de balans tussen werkzaamheid en risico's van geneesmiddelen op dat moment nog niet volledig is, wordt het volgen van de bijwerkingen nadat het geneesmiddel in de handel is, steeds belangrijker gevonden. Inmiddels is het continu monitoren van de balans van voor- en nadelen van geneesmiddelen een algemeen aanvaard concept geworden.

1 Dr. mr. Hanneke Later-Nijland is advocaat bij Bird & Bird in Den Haag, mr. drs. John Lisman is advocaat bij Lisman Legal Life sciences B.V., prof. mr. Marie-Hélène Schutjens is juridisch adviseur bij het kantoor Schutjens De Bruin en hoogleraar farmaceutisch recht aan de Universiteit Utrecht.

2 Presentatie van Peter Arlett, hoofd van de afdeling Pharmacovigilance and Risk Management van de European Medicines Agency (EMA)  
Zie: [http://www.pharmacoepi.org/meetings/28ICPE/](http://www.pharmacoepi.org/meetings/28ICPE/presentations/WS3-06_Peter_Arlett.pdf)

[presentations/WS3-06\\_Peter\\_Arlett.pdf](http://www.pharmacoepi.org/meetings/28ICPE/presentations/WS3-06_Peter_Arlett.pdf).

3 WHO, *The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of medical products*, Genève: WHO 2002.

4 Richtlijn 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993 tot wijziging van de Richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG en 75/319/EEG inzake geneesmiddelen, PB L 214 van 24 augustus 1993, p. 22-30. Deze richtlijn introduceerde een nieuwe titel 'Geneesmiddelenbewaking' in Richtlijn 75/319/EEG.

## 1.2 Aanleiding voor nieuwe wetgeving

In het eerste decennium van deze eeuw heeft zich een aantal voorvallen met geneesmiddelen voorgedaan die veel publieke belangstelling hebben gekregen. Wij wijzen bijvoorbeeld op de terugtrekking van Vioxx (rofecoxib, 2004) en Lipobay (cerivastatine, 2005), de bijwerkingen van de derde generatie orale contraceptiva en de bijwerkingen van paroxetine bij minderjarigen. De Europese Commissie heeft, onder andere vanwege deze incidenten, een onderzoek laten uitvoeren naar het functioneren van het systeem van geneesmiddelenbewaking. Het Fraunhofer Instituut<sup>5</sup> publiceerde een uitgebreid rapport waarin diverse voorstellen voor verbetering waren opgenomen.<sup>6</sup> Geconstateerd werd dat er problemen waren in de samenwerking tussen de bevoegde autoriteiten, omdat de bevoegdheden om actie te nemen verdeeld waren tussen enerzijds de lidstaten en anderzijds de European Medicines Agency (EMA) en de Europese Commissie. Ook werd geconstateerd dat behoefte bestond aan een strikter toezicht op de geneesmiddelenbewaking.

Het Fraunhofer-rapport heeft – na bespreking in de betrokken comités en instituties – geleid tot de indiening van Commissievoorstellen voor nieuwe wetgeving die gericht zijn op versterking van de (effectiviteit van de) geneesmiddelenbewaking.

## 1.3 Nieuwe wetgeving

In oktober 2010 is binnen de EU een omvangrijke set nieuwe regels op het gebied van geneesmiddelenbewaking aangenomen: Verordening (EU) nr. 1235/2010<sup>7</sup> en Richtlijn 2010/84/EU.<sup>8</sup> Verder behoort bij de herziening van de wetgeving nog een uitvoeringsverordening van de Commissie. Deze verordening – die zich met name richt op de houders van handelsvergunningen – is vastgesteld op 19 juni 2012.<sup>9</sup> Ten slotte wordt, naast de wetgeving of *hard law*, ook de *soft law* met betrekking tot de geneesmiddelenbewaking integraal herzien. De *Notice to Marketing Authorisation Holders*,<sup>10</sup> meestal aangeduid als Volume 9A, wordt vervangen door het richtsnoer *Good Vigilance Practices* (GVP). Dit richtsnoer GVP zal bestaan uit veertien modules. De eerste zeven modules zijn op

5 Voluit: Fraunhofer Institute for systems and innovation research, Karlsruhe, Duitsland.

6 *Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance*, 25 januari 2006 (ISBN: 978-3-8167-7233-0).

7 Verordening (EU) nr. 1235/2010 van het Europees Parlement en de Raad van 15 december 2010, tot wijziging, wat de geneesmiddelenbewaking van geneesmiddelen voor menselijk gebruik betreft, van Verordening (EG) nr. 726/2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau, en Verordening (EG) nr. 1394/2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, *Pb EG* van 31 december 2010, L 348/1.

8 Richtlijn 2010/84/EU van het Europees Parlement en de Raad van 15 december 2010 tot wijziging, wat de geneesmiddelenbewaking betreft, van Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, *Pb EG* 31 december 2010, L 348/74.

9 Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 van de Commissie van 19 juni 2012 betreffende de uitvoering van werkzaamheden op het gebied van geneesmiddelenbewaking als bepaald in Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad en Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad.

10 The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 9A, Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use.

25 juni 2012 vastgesteld. De overige zeven modules zullen in de loop van 2012 volgen.<sup>11</sup>

Tijdens de discussies over deze nieuwe regels kwam de ‘Mediator-affaire’ in het nieuws. Mediator – een anorecticum met ernstige bijwerkingen dat in de gehele EU van de markt was gehaald – had in Frankrijk zijn handelsvergunning behouden. Hierdoor zouden mogelijk patiënten zijn overleden. Naar aanleiding van de op grond daarvan uitgevoerde *Mediator stress test* heeft de Europese Commissie op 10 februari 2012 nieuwe wijzigingen van de Geneesmiddelenrichtlijn en de Geneesmiddelenverordening voorgelegd aan het Europees Parlement en de Raad.<sup>12</sup> De nieuwe wijzigingen hebben vooral betrekking op de situatie dat de houder van een handelsvergunning een product terugtrekt. In dat geval dient de reden voor die terugtrekking gemeld te worden, zodat ook in de andere lidstaten passende maatregelen ter bescherming van de volksgezondheid genomen kunnen worden – meer Europese communicatie en coördinatie dus.

Op 2 juli 2012 is Verordening (EU) nr. 1235/2010 formeel in werking getreden en kort daarna, op 21 juli 2012, dienden de lidstaten de bepalingen van Richtlijn 2010/84/EU in hun nationale wetgeving geïmplementeerd te hebben, zodat zij deze bepalingen kunnen toepassen. De Verordening en de Richtlijn wijzigen respectievelijk Verordening (EG) nr. 726/2004 (de ‘Geneesmiddelenverordening’) en Richtlijn

2001/83/EG (de ‘Geneesmiddelenrichtlijn’). De Geneesmiddelenverordening geeft regels voor geneesmiddelen die via de zogenoemde ‘gecentraliseerde procedure’ zijn toegelaten. De gecentraliseerde procedure verschaft toegang tot de gehele Europese markt. Deze registratieprocedure is verplicht voor geneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van een bepaald biotechnologisch procedé, voor zogenoemde ‘nieuwe werkzame bestanddelen’ voor bijvoorbeeld hiv/aids, diabetes of kanker en voor weesgeneesmiddelen<sup>13</sup> en kán worden gebruikt voor andere geneesmiddelen. In de praktijk wordt voor geneesmiddelen met een nieuw werkzaam bestanddeel vrijwel uitsluitend de gecentraliseerde procedure gebruikt. De regels voor ‘nationaal geregistreerde’ geneesmiddelen, dus door de lidstaten geregistreerd door middel van een gedecentraliseerde procedure, de procedure van wederzijdse erkenning, of de nationale procedure, zijn opgenomen in de Geneesmiddelenrichtlijn.

Op 20 maart 2012 is het wetsvoorstel gepubliceerd dat Richtlijn 2010/84/EU in de Geneesmiddelenwet omzet.<sup>14</sup> Inwerkingtreding van dit wetsvoorstel zal naar verwachting op zijn vroegst eind 2012 of wellicht later plaatsvinden, aangezien de plenaire behandeling van het wetsvoorstel door de Tweede Kamer is uitgesteld tot na de verkiezingen die op 12 september 2012 plaatsvonden.<sup>15</sup> Voor de duidelijkheid, dit wetsvoorstel is *niet* controversieel verklaard.

11 Zie de website van de EMA onder ‘Good Vigilance Practices’.

12 ‘Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council amending Regulation (EC) No 726/2004 as regards pharmacovigilance’ en ‘Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance’ (COM/2012/051 final - 2012/0023 (COD) resp. COM(2012) 52 final 2012/0025 (COD)).

13 Bijlage bij Verordening 726/2004/EG.

14 *Kamerstukken II* 2011/12, 33 208 (Wijziging van de Geneesmiddelenwet ter implementatie van Richtlijn 2010/84/EU ter verbetering van de publieke gezondheid door het systeem van de geneesmiddelenbewaking van humane geneesmiddelen efficiënter te maken). Hierna zal in de voetnoten verkort verwezen worden naar ‘Wetsvoorstel 33 208’.

15 Mondelinge communicatie griffier Tweede Kamer, 24 juli 2012.

#### 1.4 Doelstelling van de nieuwe wetgeving

Deze bijdrage spitst zich toe op de implicaties van de nieuwe Europese wetgeving voor alle betrokkenen bij geneesmiddelenbewaking. Daarbij zal vooral worden gekeken naar de veranderingen die de nieuwe regels zullen hebben voor de farmaceutische industrie en voor overheidsinstanties, zoals het Europese geneesmiddelenbureau (verder: 'EMA'), en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ('CBG').

In algemene zin beoogt de nieuwe Europese regelgeving het systeem van geneesmiddelenbewaking in de Europese Unie op meerdere wijzen te versterken door:

1. meer **transparantie** over veiligheid van geneesmiddelen voor het publiek. Zo zullen onder andere veiligheidsinformatie over geneesmiddelen en de voorwaarden voor de hiervoor genoemde voorwaardelijke handelsvergunning beter toegankelijk worden gemaakt voor het publiek op een webportaal. Bovendien zal een zwart symbool worden opgenomen in de informatie bij een (nieuw) geneesmiddel indien de autoriteiten van mening zijn dat aanvullende geneesmiddelenbewaking bij dat geneesmiddel nodig is;
2. meer **bevoegdheden** voor de overheidsinstanties om a) een *voorwaardelijke* handelsvergunning af te geven of b) houders van handelsvergunningen te verplichten om bepaalde onderzoeken vóór of zelfs ná markttoelating uit te voeren;
3. meer **coördinatie** van veiligheidsinformatie en **samenwerking** tussen lidstaten, Europese Commissie en EMA (o.a. via EudraVigilance, het verplichte basisdossier voor geneesmiddelenbewaking, en uitwisseling van bepaalde inspectieresultaten tussen de lidstaten, de Europese Commissie en EMA);

4. meer **verplichtingen** voor de houders van handelsvergunningen en een versterkt toezicht op de geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

Als een handelsvergunning voor een geneesmiddel wordt verleend, bereikt het in korte tijd veel patiënten. Hierdoor komen bijwerkingen aan het licht, die tijdens de klinische fase van het geneesmiddelenonderzoek nog niet bekend waren geworden. De doelstelling van de Europese wetgever is om op geharmoniseerde wijze de risico's van geneesmiddelen die in de Unie in de handel worden gebracht verder te verkleinen, vooral door een nog meer proactieve geneesmiddelenbewaking te bewerkstelligen. De nieuwe Europese wetgeving moet hiervoor gaan zorgen.

#### 1.5 Opbouw van het artikel

Hierna zullen de meest in het oog springende en relevante wijzigingen van de Europese geneesmiddelenwetgeving nader worden toegelicht. In paragraaf 2 zal aandacht worden besteed aan de gewijzigde definitie van bijwerking en aan de nieuwe instantie die op Europees niveau wordt geïntroduceerd: het Risicobeoordelingscomité (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*; 'PRAC'). Vervolgens worden achtereenvolgens de onderwerpen besproken die verband houden met en/of mogelijk raken aan de handelsvergunning voor een geneesmiddel (paragraaf 3). Daarna volgen de wijzigingen die de overheid raken (paragraaf 4) en vervolgens de wijzigingen die andere partijen zoals artsen, apothekers en patiënten regarderen (paragraaf 5). In paragraaf 6 volgt een korte beschouwing over naleving en toezicht van de nieuwe regelgeving. In paragraaf 7 worden enkele onderwerpen aangesneden waarop deze nieuwe regelgeving mogelijk haar weerslag heeft. Paragraaf 8 geeft onze conclusies weer.

Bij elk onderwerp zal worden besproken op welke wijze de Nederlandse wet zal worden aangepast. Daarbij past de kanttekening dat op 1 januari 2012 de Geneesmiddelenwet is gewijzigd.<sup>16</sup> Voor zover deze wetswijziging betrekking had op geneesmiddelenbewaking, zal dit ook worden besproken.

## 2. Wijzigingen in definities en instelling PRAC

### 2.1 Gewijzigde definitie van 'bijwerking'

Een wijziging die juridisch gezien van belang is, is de verruiming van de definitie van 'bijwerking' in de Europese regelgeving. De definitie is gewijzigd in die zin dat deze nu óók schadelijke en onbedoelde effecten ten gevolge van *off-label* gebruik, medicatie- of gebruiksfouten<sup>17</sup> en misbruik omvat.<sup>18,19</sup> Dit betekent een aanzienlijke verruiming van de definitie van bijwerking. Het gaat dus niet alleen om schadelijke en on-

bedoelde effecten van een geneesmiddel, maar ook om medicatiefouten en gebruik dat niet in overeenstemming is met de SmPC-tekst, zoals *off-label* gebruik, maar zelfs verkeerd gebruik en misbruik.

De verruiming van de definitie zou de indruk kunnen wekken dat er een stijging van het aantal meldingen van bijwerkingen te verwachten is. Wij verwachten echter dat dit niet het geval zal zijn. De reden hiervoor is dat, hoewel de definitie van bijwerking in de Geneesmiddelenrichtlijn beperkt was, de houders van een handelsvergunning op grond van het eerdergenoemde Volume 9A reeds de nieuwe, ruime definitie moesten hanteren bij het rapporteren van de bij hen bekende meldingen.<sup>20</sup> Het gevolg van de nieuwe definitie kan wél zijn dat beroepsbeoefenaren en patiënten zich realiseren dat ook ongewenste gevolgen van gebruik buiten de termen van de handelsvergunning gemeld moeten worden. Hoewel er juridische vraagtekens gezet kunnen worden bij het gebod

16 Wet van 7 november 2011 tot wijziging van de Geneesmiddelenwet in verband met de noodzaak enige technische verbeteringen aan te brengen in die wet, alsmede houdende wijziging van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg in verband met de registratie in het BIG-register van verpleegkundigen die bevoegd zijn UR-geneesmiddelen voor te schrijven, *Stb.* 2011, 572.

17 Gebruik dat niet in overeenstemming is met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, waaronder verkeerd gebruik en misbruik van geneesmiddelen.

18 Overweging (5) van Richtlijn 2010/84/EU.

19 Artikel 1 eerste lid sub ss wordt hierop aangepast, zie Wetsvoorstel 33 208, nr. 2, Wijziging van de Geneesmiddelenwet ter implementatie van Richtlijn 2010/84/EU ter verbetering van de publieke gezondheid door het systeem van de geneesmiddelenbewaking van humane geneesmiddelen efficiënter te maken, Vergaderjaar 2011/12, Tweede Kamer der Staten-Generaal.

20 Volume 9A geeft de volgende definitie: 'Adverse reaction, synonym: "Adverse drug reaction (ADR), Suspected adverse (drug) reaction": A response to a medicinal product which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease or for the restoration, correction or modification of physiological function (Article 1,11. of Directive 2001/83/EC). Response in this context means that a causal relationship between a medicinal product and an adverse event is at least a reasonable possibility (according to the ICH E2A Guideline, this means that a causal relationship cannot be ruled out, meaning that there is evidence or arguments to suggest a causal relationship). Adverse reaction also includes adverse clinical consequences associated with use of the product outside the terms of the Summary of Product Characteristics or other conditions laid down for the marketing and use of the product (including prescribed doses higher than those recommended, overdoses or abuse).'

aan artsen en apothekers om iedere bijwerking te melden,<sup>21</sup> levert de nieuwe definitie wel een verruiming op van de meldingsplicht.

## 2.2 Bevoegdheidsverdeling en het PRAC

Een van de grootste problemen met betrekking tot de geneesmiddelenbewaking die door het Fraunhofer Instituut<sup>22</sup> werden gesignaleerd was de verdeling van bevoegdheden om handelend op te treden bij de bevoegde autoriteiten. Als een nieuwe bijwerking aan het licht kwam voor een geneesmiddel dat via de gecentraliseerde procedure was toegelaten, was het aan de EMA en de Commissie om op te treden. Het verantwoordelijke comité van de EMA, het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (verder 'CHMP'), verantwoordelijk voor de beoordeling van geneesmiddelen in de gecentraliseerde procedure, had een werkgroep voor geneesmiddelenbewaking ingesteld: de *Pharmacovigilance Working party* ('PhVWP'). Voor nationaal toegelaten geneesmiddelen waren deze organen niet bevoegd. Geneesmiddelenbewaking voor deze geneesmiddelen lag op het niveau van de lidstaten. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten bespraken farmacovigilantiezaken op het niveau van de coördinatiegroep<sup>23</sup> (verder: 'CMD(h)', die als taak heeft vraagstukken met betrekking tot handelsvergunning te onderzoeken en bestaat uit een vertegenwoordiger uit elke lidstaat) en in een informele samenwerking onder auspiciën van de *Heads of Medicines Agencies* ('HMA'). Er bestond echter geen formele relatie tussen de enerzijds de CMD(h) of de lidstaten en anderzijds de CHMP en de PhVWP. Om dit probleem op te lossen is een nieuw we-

tenschappelijk comité bij de EMA opgericht, dat specifiek verantwoordelijk is voor geneesmiddelenbewaking voor alle geneesmiddelen, ongeacht de procedure waarmee ze zijn toegelaten: het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*: 'PRAC').<sup>24</sup> Het PRAC bestaat uit een door iedere lidstaat aangewezen deskundige op het gebied van geneesmiddelveiligheid en uit zes door de Commissie aangewezen onafhankelijke wetenschappelijke deskundigen plus één vertegenwoordiger van beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en één vertegenwoordiger van de patiëntenorganisaties.<sup>25</sup> Voor ieder lid dat een lidstaat, beroepsbeoefenaars of patiënten vertegenwoordigt, wordt ook een plaatsvervanger benoemd. Bijzonder bij dit comité is dat de samenstelling van het comité moet worden goedgekeurd door de Raad van Beheer van de EMA.<sup>26</sup> De Raad moet ervoor zorgen dat de noodzakelijke expertise in het comité aanwezig is. In de andere comités van de EMA – CHMP, CVMP (diergeneesmiddelen), COMP (weesgeneesmiddelen) en HMPC (kruidengeneesmiddelen) – worden de vertegenwoordigers van de lidstaten zonder bemoeienis van deze Raad van Beheer benoemd.

Het PRAC zal onder meer aanbevelingen gaan geven in het kader van elke centrale toelating, onder andere over frequentie van indiening van periodieke veiligheidsrapporten. Zowel de CHMP als de CMD(h) zullen bij de besluitvorming rekening moeten houden met het advies van het PRAC. Omwille van consistentie en continuïteit van veiligheidsbeoordeling blijft de CHMP echter eindverantwoordelijk voor het uitbrengen van advies over de verhouding

21 Artikel 78 Geneesmiddelenwet. De verplichting geldt alleen voor ernstige bijwerkingen.

22 Zie noten 4 en 5.

23 Artikel 27 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

24 Artikel 56 lid 1, onder a bis van Verordening (EG)

nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

25 Artikel 61 bis lid 1 van Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

26 Artikel 61 bis lid 3 van Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

tussen de voordelen en risico's van centraal toegelaten geneesmiddelen.<sup>27</sup> Overige taken van het PRAC – die voortkomen uit de nieuwe wetgeving – betreffen onder meer de beoordeling van periodieke veiligheidsrapporten (*Periodic Safety Update Report*, verder: 'PSUR'), de beoordeling van uitkomsten van veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken (*Post Authorisation Safety Studies*, 'PASS', respectievelijk *Post Authorisation Efficacy Studies*, 'PAES'). De houder van de handelsvergunning zal overigens een vergoeding moeten gaan betalen voor de werkzaamheden van het PRAC.

De Commissie is een consultatie gestart met een discussiestuk over de hoogte van die vergoedingen.<sup>28</sup> De voorgestelde tarieven voor de werkzaamheden van het PRAC liggen in de orde van grootte van € 80.300 voor de beoordeling van een PSUR, de beoordeling van de uitkomsten van een PASS of een eenvoudige farmacovigilantiearbitrage en kunnen oplopen tot het viervoudige. Het is nu al duidelijk dat vooral de generieke industrie, gekenmerkt door het houden van grote aantallen handelsvergunningen in een sterk concurrerende markt, moeite heeft met de hoogte van de tarieven.<sup>29</sup>

In samenhang met de bevordering van transparantie kan hier nog worden opgemerkt dat het PRAC openbare hoorzittingen zal gaan organiseren, zodat belanghebbenden én het publiek de discussies kunnen bijwonen en er zelfs aan kunnen deelnemen.

### 3. Wijzigingen die raken aan de handelsvergunning

In deze paragraaf worden de wijzigingen besproken die op enigerlei wijze raken aan de

handelsvergunning. Eerst komt de aanvullende monitoring, voor geneesmiddelen die na markttoelating extra gevolgd moeten worden, aan de orde. Daarna bespreken wij de verplichting om veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken uit te voeren. Vervolgens gaan wij in op de voorschriften die aan de handelsvergunning kunnen worden verbonden en op de voorwaardelijke handelsvergunning. Tot slot komen het risicomanagementsysteem en de rapportage van meldingen van bijwerkingen aan bod.

#### 3.1 *Aanvullende monitoring en zwart symbool*

Er wordt een systeem ingevoerd waarbij bepaalde geneesmiddelen na marktintroductie extra intensief moeten worden gevolgd. Deze aanvullende monitoring is van toepassing op geneesmiddelen waarvan de werkzame stof op 1 januari 2011 nog niet in een toegelaten geneesmiddel aanwezig was en voor biologische geneesmiddelen die na 1 januari 2011 zijn toegelaten. Verder kunnen de Europese of nationale bevoegde autoriteiten andere geneesmiddelen aanwijzen die aanvullend gemonitord moeten worden.<sup>30</sup> De aanvullende monitoring zal in principe gedurende een periode van vijf jaar moeten plaatsvinden. Geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring nodig is zullen worden gekenmerkt door een zwart symbool in de bijsluiters en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC), ieder voorzien van een passende standaardtoelichting.<sup>31</sup> De EMA zal een openbare lijst bijhouden van de geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring geldt. In de bijsluiters zal de zinsnede worden

27 Overweging (9) van COM 2008/668 final COD 2008/0257 van 10 december 2012.

28 Zie: [http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2012-06\\_concept\\_paper\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/2012-06_concept_paper_en.pdf).

29 Press release European Generic medicines Association,

14 September 2012, Pharmacovigilance fees unjustifiably high, [www.egagenerics.com](http://www.egagenerics.com), geraadpleegd op 19 september 2012.

30 Artikel 9 lid 4 onder c Verordening (EG) nr. 726/2004.

31 Artikel 23 Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

opgenomen: ‘Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.’<sup>32</sup> Enerzijds leidt deze maatregel uiteraard tot transparantie over hetgeen bekend, en belangrijker, hetgeen *niet* bekend is over geneesmiddelen, anderzijds zal dit wellicht ook onrust en eventueel therapieontrouw tot gevolg kunnen hebben. Voor geneesmiddelen die reeds op de markt zijn worden de aanvullende monitoring en het symbool alleen in bijzondere gevallen ingevoerd. Er is niet voorzien in een ‘inhaalslag’ van alle recent geregistreerde geneesmiddelen, ook al zou daar wellicht aanleiding toe zijn in verband met de aard van het geneesmiddel.

### 3.2 *Verplichte uitvoering veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken*

Uitvoering van PASS- en PAES-onderzoeken kon al worden opgelegd als voorwaarde voor het op de markt brengen van een geneesmiddel, maar door de nieuwe wetgeving kan de houder van de handelsvergunning ook daartoe worden verplicht *nadat* het geneesmiddel is toegelaten indien de autoriteiten bezorgd zijn over mogelijke verslechtering van de balans van voordelen en risico’s.<sup>33</sup>

Indien deze bezorgdheid meerdere geneesmiddelen betreft, kan de EMA, na overleg met het PRAC, alle betrokken houders van een handelsvergunning aanmoedigen om een dergelijk onderzoek *gezamenlijk* uit te voeren. De verplichting om een PASS- of PAES-onderzoek te verrichten wordt schriftelijk en behoorlijk gemotiveerd opgelegd en ook worden er doelstellingen en tijdsaanduidingen meegegeven.

De houder van de handelsvergunning kan schriftelijke opmerkingen indienen bij ofwel de Commissie (in geval van een centraal verleende handelsvergunning),<sup>34</sup> ofwel de nationale bevoegde autoriteit (in geval van een nationale, decentrale of wederzijds erkende handelsvergunning).<sup>35</sup> Op grond van deze schriftelijke opmerkingen (in het geval van een centrale handelsvergunning: het advies van de EMA) wordt de verplichting ingetrokken of bevestigd. Indien de verplichting wordt bevestigd, wordt deze als voorschrift aan de handelsvergunning verbonden en worden de vergunning en het risicomanagementsysteem dienovereenkomstig gewijzigd. Feitelijk wordt het nu dus mogelijk voor de bevoegde autoriteiten om, op basis van geneesmiddelenbewakingsgegevens, ook *na* verlening van de handelsvergunning voorschriften aan een handelsvergunning te verbinden.<sup>36</sup>

In het kader van de PASS – de *Post Authorisation Safety Studies* – maakt de nieuwe wetgeving een onderscheid tussen interventionele en niet-interventionele studies. Op interventionele studies is Richtlijn 2001/20/EG van toepassing, zodat een dergelijk onderzoek alleen uitgevoerd kan worden na voorafgaande beoordeling door een medisch-ethische toetsingscommissie (verder: ‘METC’), zoals in Nederland een erkende commissie, en toestemming van de bevoegde autoriteiten. Het systeem gaat er dus van uit dat een PASS of PAES óf door het PRAC wordt beoordeeld, óf door een METC.

Een typisch Nederlands probleem betreft het feit dat de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

32 Wetsvoorstel 33 208, artikel 71 lid 4 Geneesmiddelenwet.

33 Artikel 10 bis Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd en artikel 21 bis en artikel 22 bis Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

34 Artikel 10 bis lid 3 Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

35 Artikel 22 bis Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

36 Wetsvoorstel 33 208, nr. 2, artikel 45a Geneesmiddelenwet.



(Wmo), waarmee Richtlijn 2001/20/EG<sup>37</sup> in de Nederlandse wet is geïmplementeerd, niet gelijk loopt met de definitie van niet-interventionele studies zoals deze in de farmacovigilantiewetgeving wordt gehanteerd. De Wmo beperkt zich tot onderzoek waarbij proefpersonen aan een handeling worden onderworpen of een bepaalde gedragwijze wordt opgelegd.<sup>38</sup> Of een studie niet-interventioneel is in de zin van de Europese wetgeving wordt bepaald op grond van de criteria in artikel 2 van Richtlijn 2001/20/EG onder c): 'proef zonder interventie: onderzoek waarbij de geneesmiddelen worden voorgeschreven op de gebruikelijke wijze, overeenkomstig de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde voorwaarden. De indeling van de patiënt bij een bepaalde therapeutische strategie wordt niet van tevoren door een onderzoeksprotocol bepaald, maar maakt deel uit van de gangbare medische praktijk en het besluit om het geneesmiddel voor te schrijven staat geheel los van het besluit om een patiënt te laten deelnemen aan het onderzoek. De patiënt in kwestie hoeft geen extradiagnostische of controleprocedure te doorlopen en voor de analyse van de verkregen resultaten worden epidemiologische methoden gebruikt.' Het gaat dus om observationeel onderzoek. Indien een geneesmiddel in een onderzoekssetting *off-label* wordt toegepast, is er geen sprake van niet-interventioneel onderzoek in de hiervoor gedefinieerde zin, gaat het dus om interventioneel onderzoek en valt het onder Richtlijn 2001/20/EG. Echter, een dergelijk on-

derzoek kan buiten de reikwijdte van de Wmo vallen als er geen sprake is van het opleggen van een gedragwijze of een handeling. Daarvan is bijvoorbeeld geen sprake als slechts één urinemonster wordt genomen. Dit betekent dat noch een oordeel van het PRAC, noch een oordeel van een METC verkregen kan worden. Omgekeerd zijn ook gevallen denkbaar waarin de Wmo *wel* van toepassing is op een onderzoek dat in het kader van de Europese wetgeving als niet-interventioneel beschouwd wordt, bijvoorbeeld indien een zeer uitgebreide vragenlijst ingevuld dient te worden. Onderzoeksprotocollen voor verplichte niet-interventionele veiligheidsstudies na markttoelating moeten van tevoren worden goedgekeurd door het PRAC, behalve indien het slechts om een verplichting van één bevoegde autoriteit in één lidstaat gaat.<sup>39</sup> Het protocol van vrijwillige niet-interventionele veiligheidsonderzoeken hoeft *niet* aan de autoriteiten voorgelegd te worden. Het reikwijdteprobleem dat hiervoor werd beschreven, kan ertoe leiden dat een veiligheidsstudie die door de bevoegde autoriteiten verplicht is gesteld en goedgekeurd, in Nederland ook nog door een METC beoordeeld moet worden. Theoretisch zou de weigering van toestemming ertoe kunnen leiden dat de houder van de handelsvergunning daardoor niet aan zijn regulatoire verplichtingen kan voldoen. Anderzijds kan de situatie ontstaan dat een studie die door de Europese autoriteiten als interventioneel wordt gezien, niet door een METC (erkende commissie) beoordeeld wordt, omdat deze niet onder de

---

37 Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk ge-

---

bruik, PB L 121 van 1 mei 2001, p. 34, zoals laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 596/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 18 juni 2009.

38 Artikel 1 onder b van de Wmo.

39 Artikel 107 quinquies Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

Wmo valt. Ook dan kan de studie in Nederland niet uitgevoerd worden.<sup>40</sup>

Met betrekking tot niet-interventionele PASS-studies wordt verder een groot aantal regels gegeven. Een opvallende bepaling beoogt te voorkomen dat veiligheidsonderzoek als ‘*seeding trial*’ wordt ingezet: niet-interventioneel veiligheidsonderzoek mag niet worden uitgevoerd als dit het gebruik van een geneesmiddel zou bevorderen.<sup>41</sup> Dit sluit aan bij de ‘Nadere uitwerking art. 16 Gedragscode inzake niet-WMO-plichtig onderzoek’ van de Stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR) in Nederland.<sup>42</sup>

Het is verder de vraag of het PRAC de uitvoering van een PAES op kan leggen bij geneesmiddelen die, bijvoorbeeld uit het oogpunt van kostenbesparing, vaak *off-label* worden voorgeschreven. Met andere woorden: kan de houder van een handelsvergunning verplicht worden om zijn geneesmiddel te onderzoeken voor een toepassing op grond van het algemeen belang? Wij zijn van mening dat dat niet het geval is, vanwege de vrijheid die een ondernemer heeft om te beslissen over zijn eigen belangen. Bovendien is het maar zeer de vraag of dergelijk onderzoek in voorkomend geval geen conflict zal opleveren met mogelijk bestaande octrooirechten van derden.

### 3.3 Voorschriften aan de handelsvergunning

In de nieuwe wetgeving wordt een duidelijker kader gecreëerd voor het stellen van voorwaarden aan de houder van de handelsvergunning.<sup>43</sup> Dit betreft:

- het nemen van maatregelen die voor veilig gebruik moeten zorgen, die ook in het risicomanagementsysteem (zie verderop paragraaf 3.5) moeten worden opgenomen;
- het naleven van extra verplichtingen inzake de registratie of melding van bijwerkingen naast de verplichtingen op grond van de titel geneesmiddelenbewaking<sup>44</sup> van de Richtlijn;
- het ter beschikking hebben van een adequaat geneesmiddelenbewakingssysteem;
- het uitvoeren van PASS of PAES, laatstgenoemde in het geval er bedenkingen zijn over bepaalde aspecten van de effectiviteit van het geneesmiddel, die alleen nader onderzocht kunnen worden wanneer het geneesmiddel op de markt wordt gebracht;
- andere voorwaarden of beperkingen met betrekking tot veilig en doeltreffend gebruik van een geneesmiddel.

In de handelsvergunning kunnen termijnen worden vastgesteld waarbinnen aan deze voorschriften voldaan moet zijn; deze voorschriften en termijnen worden openbaar gemaakt.<sup>45</sup> Toch

40 Inmiddels heeft de Europese Commissie in het kader van de herziening van Richtlijn 2001/20/EG nieuwe wetgeving gepresenteerd (COM(2012) 369 final 2012/0192 (COD), Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, te raadplegen via [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012\\_07\\_proposal/2012\\_07\\_proposal\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07_proposal/2012_07_proposal_en.pdf)). Indien een verordening tot stand komt, zullen geen verschillen in

definities meer bestaan.

41 Artikel 107 quaterdecies lid 3 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd; zie in dit kader ook de CGR-regels inzake niet-WMO-plichtig onderzoek, [www.cgr.nl](http://www.cgr.nl).

42 Zie [www.cgr.nl](http://www.cgr.nl).

43 Artikel 21 bis, 22 bis en 22 ter Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

44 Titel IX, Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

45 Artikel 21 bis jo artikel 21 lid 3 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

zijn deze voorschriften op zijn zachtst gezegd enigszins onhandig geformuleerd; de Geneesmiddelenwet en de Geneesmiddelenrichtlijn verplichtten de houder van de handelsvergunning reeds tot het verzamelen en registreren van gegevens over vermoedelijke bijwerkingen. In Volume 9A werden deze verplichtingen al verder uitgewerkt. In die zin is deze verplichting dus niet nieuw, en wellicht zelfs verwarrend omdat het zo gelezen zou kunnen worden dat géén adequaat geneesmiddelenbewakingssysteem benodigd is voor geneesmiddelen die zonder voorschriften tot de markt worden toegelaten.

### 3.4 De voorwaardelijke handelsvergunning

Artikel 22 van de Richtlijn bevatte reeds de mogelijkheid om een handelsvergunning te koppelen aan bepaalde voorwaarden. Deze voorwaardelijke handelsvergunning wordt slechts in uitzonderlijke omstandigheden verleend. De voorwaardelijke handelsvergunning is bedoeld voor geneesmiddelen met een grote medische noodzaak waarvoor nog geen volledig dossier kan worden samengesteld. De handelsvergunning wordt alvast verleend en aanvullend onderzoek wordt na de toelating verricht. Dit kan bijvoorbeeld bij weesgeneesmiddelen het geval zijn, omdat het bij geneesmiddelen bij zeldzame aandoeningen lastig is om voldoende proefpersonen voor klinisch onderzoek te vinden.<sup>46</sup> De aanvrager dient aan te tonen dat hij om objectieve en controleerbare redenen geen volledige gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel kan verschaffen.<sup>47</sup> Voorheen was slechts bepaald dat de voor-

waardelijke handelsvergunning kon worden toegekend om objectieve en controleerbare redenen. De gronden voor het toekennen van de voorwaardelijke handelsvergunning zijn opgenomen in bijlage I van de Richtlijn,<sup>48</sup> maar door de wijziging van de Richtlijn en de Verordening is expliciet gemaakt dat het de aanvrager is die dient aan te tonen dat aan deze voorwaarden wordt voldaan. De houder van de voorwaardelijke handelsvergunning moet bijvoorbeeld binnen een bepaalde termijn een onderzoeksprogramma voltooien, zodat op basis van de resultaten hiervan het batenrisicoprofiel van het geneesmiddel opnieuw kan worden beoordeeld. Verwacht wordt dus dat de verplichting een PAES en een PASS uit te voeren vaak aan de voorwaardelijke handelsvergunning gekoppeld zal worden.

In het geval van de voorwaardelijke handelsvergunning lijkt de Europese wetgever de bewijslast voor veiligheid van het geneesmiddel na de verlening van de handelsvergunning terug te willen leggen bij de houder van de handelsvergunning. Dit is opvallend, omdat in de uitspraken *Anorectics I*<sup>49</sup> en *Anorectics II*<sup>50</sup> het Hof van Justitie nu juist had bepaald dat de bewijslast voor een beslissing als schorsing of intrekking van de handelsvergunning omdat het geneesmiddel niet veilig zou zijn, op de bevoegde autoriteit rustte. In het ontwerp van wijziging van de Geneesmiddelenwet wordt de bepaling rondom de voorwaardelijke handelsvergunning slechts in algemene zin verduidelijkt.<sup>51</sup> Jaarlijks wordt herbeoordeeld of de houder van de handelsvergunning nog aan de eisen van de voorwaardelijke handelsvergunning voldoet en

46 Wetsvoorstel 33 208, nr. 6 (nota naar aanleiding van het verslag).

47 Artikel 22 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd en artikel 14 lid 8 Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

48 Bijlage I, Deel II onder 6 van de Richtlijn 2001/83/EG.

49 «JGR» 2003/13.

50 «JGR» 2003/32.

51 Wetsvoorstel 33 208, nr. 2, artikel 45 b Geneesmiddelenwet.

52 Wetsvoorstel 33 208, nr. 2, artikel 45b lid 2 Geneesmiddelenwet.

of deze kan worden omgezet in een reguliere handelsvergunning.<sup>52</sup>

De uitwerking van de voorschriften voor zowel de handelsvergunning als voor de voorwaardelijke handelsvergunning zullen in Nederland worden opgenomen in ministeriële regelingen.<sup>53</sup>

### 3.5 *Risicomanagementsysteem (RMS)*

Sinds de invoering van de geformaliseerde geneesmiddelenbewaking zijn de autoriteiten zich steeds meer gaan realiseren dat bij de introductie van een nieuw geneesmiddel nog weinig bekend is over de risico's die een geneesmiddel bij grootschalig gebruik met zich meebrengen. Vanuit andere branches is het begrip 'risk management' overgewaaid naar de geneesmiddelensector. Onder risicomanagement wordt verstaan dat te allen tijde wordt bijgehouden welke risico's bekend zijn, maar ook welke risico's nog niet bekend zijn. Een vergunninghouder is verplicht een risicomanagementsysteem te hebben voor elk nieuw toe te laten geneesmiddel. Onder de oude wetgeving kon de verplichting om een risicomanagementsysteem te hebben, opgelegd worden indien daarvoor aanleiding bestond, maar deze verplichting zal nu voor meer geneesmiddelen gaan gelden. Een risicomanagementsysteem wordt beschreven als het geheel van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden en -interventies ter vaststelling en typering en verkleining van risico's van een geneesmiddel, met inbegrip van de beoordeling van de doeltreffendheid van deze werkzaamheden en

interventies.<sup>54</sup> Dit moet in redelijke verhouding staan tot vastgestelde en potentiële risico's en de behoefte aan veiligheidsgegevens na vergunningverlening.<sup>55</sup> Zo zal het systeem verdergaand moeten zijn voor een nieuw biologisch geneesmiddel dan voor een geneesmiddel waar al jarenlange ervaring mee is. Het risicomanagementsysteem zal bijvoorbeeld ook moeten aangeven of onderzoeken die na markttoelating worden uitgevoerd, worden gedaan op vrijwillige basis dan wel om te voldoen aan verplichtingen die door de nationale autoriteiten, EMA of Commissie zijn opgelegd.<sup>56</sup>

Aan een handelsvergunning kan de voorwaarde worden verbonden dat bepaalde maatregelen genomen moeten worden om te zorgen voor veilig gebruik van het geneesmiddel: deze maatregelen worden opgenomen in een *Risk Minimisation Plan*. Ook zulke maatregelen maken deel uit van het risicomanagementsysteem. Een voorbeeld van *risk minimisation* is dat gezorgd wordt voor extra informatie over zwangerschapspreventie aan patiënten die geneesmiddelen (gaan) gebruiken die mogelijk schadelijk zijn voor de ongeboren vrucht of zelfs een verbod op aflevering indien een vrouw niet tevoren heeft bewezen anticonceptie te gebruiken.<sup>57</sup> Eerder waren voorschriften met betrekking tot *Risk Minimisation Plans* opgenomen in het richtsnoer Volume 9A,<sup>58</sup> nu krijgen deze voorschriften dus een wettelijke basis.

### 3.6 *Periodieke veiligheidsrapporten*

De houder van de handelsvergunning moet periodieke veiligheidsrapporten ('PSUR') elektro-

53 Wetsvoorstel 33 208, nr. 3, memorie van toelichting, p. 16.

54 Wetsvoorstel 33 208, artikel 1 sub ww3 Geneesmiddelenwet.

55 Artikel 8 lid 3 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

56 Artikel 30 lid 3 Uitvoeringsverordening (EU) nr. 520/2012 van de Commissie van 19 juni 2012.

57 Zie bijvoorbeeld de productinformatie van Thalidomide Celgene, geraadpleegd op de website van de EMA: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Conditions\\_imposed\\_on\\_member\\_states\\_for\\_safe\\_and\\_effective\\_use/human/000823/WC500037051.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/000823/WC500037051.pdf).

58 Notice to Applicants, Volume 9A, onder 3.9 en verder.

nisch indienen bij de EMA.<sup>59</sup> Alle bijwerkingen die in nationale en internationale periodieke veiligheidsverslagen worden gemeld worden via de EMA ingevoerd in een Europese databank, de eerdergenoemde EudraVigilance-database. Dat geldt ook nu al. Nieuw is dat houders van de handelsvergunningen van generieke geneesmiddelen<sup>60</sup> – tenzij er sprake is van bijzondere vereisten<sup>61</sup> – geen PSUR's meer in hoeven te dienen. De achtergrond daarvan is dat de desbetreffende werkzame bestanddelen meestal al vijftien jaar in de handel zijn, zodat de kans dat nieuwe bijwerkingen worden gevonden zeer klein is. Vanzelfsprekend dienen de bijwerkingen wel geregistreerd te worden; overtreding van deze verplichting is in de Geneesmiddelenwet bestuurlijk beboetbaar gesteld.<sup>62</sup> Het nalaten om periodieke veiligheidsrapporten bij de EMA in te dienen is eveneens bestuurlijk beboetbaar gesteld.<sup>63</sup>

Het CBG beoordeelt periodieke veiligheidsverslagen om vast te stellen of er sprake is van nieuwe of gewijzigde risico's en neemt de uitkomst mee in de afweging van de voordelen en risico's van geneesmiddelen. Op grond van een beoordeling van periodieke veiligheidsverslagen kan het CBG zo nodig maatregelen treffen betreffende de handelsvergunning van het betrokken

geneesmiddel.<sup>64</sup> Een belangrijk onderdeel van de PSUR's vormde de zogenaamde *line listings* waarin alle bijwerkingen waarvan de houder van de handelsvergunning op de hoogte was, werden opgesomd. Dit onderdeel van de PSUR verdwijnt met de nieuwe wetgeving, hoewel bevoegde autoriteiten de line listings natuurlijk altijd nog op kunnen vragen.

### 3.7 *Rapportage van bijwerkingen*

Alle meldingen van (mogelijke) bijwerkingen moeten aan de bevoegde autoriteiten gerapporteerd worden. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen ernstige<sup>65</sup> en niet-ernstige bijwerkingen. Meldingen van ernstige bijwerkingen moeten binnen vijftien dagen nadat ze de registratiehouder bekend zijn geworden worden gerapporteerd. Hierbij wordt van de houder van de handelsvergunning verwacht dat hij een voorlopige beoordeling van de causaliteit verricht en aangeeft welke reactie nodig is. Dit was al zo en wijzigt dus niet door de nieuwe wetgeving. Niet-ernstige bijwerkingen werden onder de oude wetgeving opgenomen in de eerstvolgende PSUR. Omdat uiteindelijk iedere melding gerapporteerd moet worden, moesten voor ieder

59 Artikel 107 ter Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd. Bijlage II van de Uitvoeringsverordening 520/2012 van de Commissie van 19 juni 2012 geeft aan aan welk formaat elektronische PSUR's moeten voldoen.

60 Het gaat hier alleen om geneesmiddelen die zijn toegelaten op grond van artikel 10 lid 1 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd ('echte generieken') of artikel 10 bis Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd ('bibliografisch dossier') en niet om hybride aanvragen (artikel 10 lid 3 van Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd) of *biosimilars*.

61 Bijvoorbeeld, als dit als voorschrift aan de handelsvergunning is gesteld, zie Wetsvoorstel 33 208, nr. 3 (memorie van toelichting), p. 23, onder toelichting artikel 78a en 78b Geneesmiddelenwet.

62 Wetsvoorstel 33 208, artikel 77a jo 101 Geneesmid-

delenwet.

63 Wetsvoorstel 33 208, artikel 78a jo 101 Geneesmiddelenwet.

64 Wetsvoorstel 33 208, artikel 78b lid 1 en 2 Geneesmiddelenwet.

65 Artikel 1 lid 1 sub tt Geneesmiddelenwet definieert een ernstige bijwerking als volgt: 'Een bijwerking die tot de dood leidt, levensgevaar oplevert, opname in een ziekenhuis of verlenging van het verblijf in een ziekenhuis vereist, blijvende invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt dan wel zich uit in een geboorteafwijking of -misvorming.' Deze definitie is zo goed als gelijk maar niet identiek aan de definitie uit artikel 1 sub 12 van de Geneesmiddelenrichtlijn (Richtlijn 2001/83/EG, zoals gemeendeerd).

geneesmiddel PSUR's ingediend worden.<sup>66</sup> De nieuwe wetgeving voorziet in rapportage van *alle* niet-ernstige bijwerkingen binnen negentig dagen na kennisgeving van de bijwerking door de houder van de handelsvergunning.

De huidige meldingsvoorschriften verplichten tot het melden van bijwerkingen bij verschillende autoriteiten als een geneesmiddel in meerdere lidstaten is toegelaten. Dit zou tot dubbele meldingen en dubbele beoordelingen van de bijwerkingen kunnen leiden. Daarom zal de rapportage onder de nieuwe wetgeving plaatsvinden door alle meldingen van bijwerkingen rechtstreeks in het EudraVigilance-systeem in te voeren: deze elektronische rapportage is sinds 7 februari 2012 al verplicht voor de rapportage van meldingen van ernstige bijwerkingen. Sinds de inwerkingtreding van de nieuwe Europese farmacovigilantiewetgeving moeten alle meldingen, ongeacht welke procedure is gevolgd bij de verlening van de handelsvergunning voor het geneesmiddel, rechtstreeks in EudraVigilance worden ingediend.<sup>67</sup> Echter, EudraVigilance zal naar verwachting pas in 2015 op zodanige wijze aangepast zijn dat alle meldingen ontvangen en verwerkt kunnen worden. In de tussentijd geldt een overgangstermijn, gedurende welke de lidstaten de meldingen van niet-ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die zich buiten de EU hebben voorgedaan kunnen invoeren. De lidstaten kunnen verschillende systemen hanteren. De EMA heeft een handleiding voor de overgangstermijn op zijn website geplaatst.<sup>68</sup>

#### 4. Taken en verplichtingen voor overheden

Ook voor overheden zal de nieuwe regelgeving wijzigingen met zich brengen. Deze liggen

vooral op het terrein van verbetering van de samenwerking en coördinatie tussen de bevoegde autoriteiten (EMA en nationaal), informatievoorziening en transparantie.

#### 4.1 Webportaal

In het kader van de transparantie over geneesmiddelenbewaking en bijwerkingen, zullen er zowel een Europees webportaal als een nationaal opgezet webportaal komen.<sup>69</sup> In de praktijk zullen de bestaande websites van de EMA en de nationale bevoegde autoriteiten hier door enige aanpassingen in gaan voorzien. Op deze plaatsen zullen onder andere de openbare beoordelingsverslagen, de samenvattingen van risicomangementplannen en bijsluiters, de lijst met geneesmiddelen die onderworpen zijn aan aanvullende monitoring en informatie over het melden van bijwerkingen door beroepsbeoefenaars en patiënten, bij elkaar worden gebracht en samen toegankelijk worden gemaakt voor het publiek. Beoordelingsrapporten zullen overigens – evenmin als nu het geval is – niet integraal openbaar worden gemaakt; commercieel vertrouwelijke gegevens zullen worden weggelaten.<sup>70</sup>

Als er op basis van geneesmiddelenbewakingsgegevens bedenkingen ontstaan over de veiligheid van een geneesmiddel, moet de houder van de handelsvergunning het algemeen publiek hierover informeren.<sup>71</sup> Voor deze mededeling gedaan wordt, moeten de nationale bevoegde autoriteiten, de EMA en de Commissie daarvan in kennis zijn gesteld teneinde deze te coördineren. De mededeling moet objectief gepresenteerd worden en mag niet misleidend zijn.<sup>72</sup> Bij werkzame stoffen die in meer dan één

66 Na verloop van enige jaren is de PSUR-frequentie drie jaar.

67 Zie [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl) voor verdere instructies.

68 Zie [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/05/WC500127657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf).

69 Artikel 106 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

70 Artikel 21 lid 4 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

71 Artikel 106 bis van Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

72 Artikel 106 bis lid 1 van Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

lidstaat zijn toegelaten, zal de EMA verantwoordelijk zijn voor de coördinatie van veiligheidsmededelingen tussen nationale bevoegde autoriteiten. Alle commercieel vertrouwelijke gegevens of persoonsgegevens worden wegelaten, tenzij openbaarmaking noodzakelijk is om de volksgezondheid te beschermen.<sup>73</sup> Vergeleken met de Nederlandse Wet openbaarheid van bestuur ('WOB') betreft dit een ruimere uitzondering voor (actieve) openbaarmaking (zie hieronder).

#### 4.2 Signaaldetectie

Signaaldetectie heeft als doel om uit meldingen van bijwerkingen conclusies te trekken over de risico's van geneesmiddelen. Niet alle door een patiënt of een beroepsbeoefenaar ingediende meldingen van een onverwachte *adverse event* leiden tot de ontdekking van een bijwerking van een geneesmiddel. De nieuwe wetgeving stimuleert dat de bijwerkingen in de EudraVigilance-databank proactief gemonitord worden teneinde tijdig nieuwe of gewijzigde risico's op te sporen en de uitwisseling van potentiële veiligheidsproblemen en signalen tussen autoriteiten van de lidstaten te bevorderen. Het PRAC zal een belangrijke rol spelen bij het analyseren en prioriteren van signalen voor nieuwe of gewijzigde risico's. Aan de hand daarvan kunnen op nationaal of Europees niveau risicobeperkende maatregelen worden genomen.<sup>74</sup> De nationale autoriteiten, de houders van vergunningen voor het in de handel brengen en de EMA bepalen de bewijskracht van een signaal door middel

van een erkende methodologie waarbij rekening wordt gehouden met onder andere de klinische relevantie en de aard en kwaliteit van de gegevens.<sup>75</sup>

In het ontwerp voor de wijziging van de Geneesmiddelenwet is slechts een dynamische verwijzing naar deze bepaling in de Richtlijn opgenomen. Dit houdt in dat er direct verwezen wordt naar de desbetreffende bepalingen<sup>76</sup> in de Richtlijn.<sup>77</sup>

#### 4.3 Opleggen en coördineren van verplichte uitvoering veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken

De EMA of de nationale bevoegde autoriteit – dit hangt ervan af of het geneesmiddel centraal of decentraal is toegelaten – krijgen meer bevoegdheden om de houder van een handelsvergunning te verplichten werkzaamheids- en veiligheidsstudies uit te voeren.<sup>78</sup> (Zie ook paragraaf 3.2.)

De balans tussen veiligheid en werkzaamheid van een bepaald geneesmiddel kan slechts goed worden beoordeeld als alle bestaande informatie voor deze afweging beschikbaar is. Daarom is coördinatie van de informatievoorziening tussen de verschillende lidstaten en de EMA van groot belang. De nieuwe wetgeving voorziet in deze behoefte, onder andere door het instellen van het PRAC en verder door verbeteringen aan de EudraVigilance-database. Ook zal informatie die wordt verkregen door inspecties van nationale inspectieautoriteiten beter met

73 Artikel 106 bis lid 4 van Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

74 Artikel 107 nonies Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd en artikel 28 bis Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd en Wetsvoorstel 33 208, nr. 3, memorie van toelichting, onder Signaaldetectie en Unie-spoed-procedure.

75 Artikel 20 lid 1 Uitvoeringsverordening nr. 520/2012 van de Commissie van 19 juni 2012.

76 Artikel 107 nonies, lid 1 en 3 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

77 Wetsvoorstel 33 208, artikel 81a Geneesmiddelenwet.

78 Artikel 10 bis Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd en artikel 21 bis en artikel 22 bis Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

elkaar worden gedeeld, waardoor een geharmoniseerd optreden door de EU mogelijk is als veiligheidsinformatie over geneesmiddelen hiertoe aanleiding geeft.

#### 4.4 *EudraVigilance-databank*

De nieuwe wetgeving vereenvoudigt meldingsvoorschriften aanzienlijk. Nu is wettelijk vastgelegd dat vergunninghouders en bevoegde autoriteiten alle gegevens over bijwerkingen rechtstreeks in de EudraVigilance indienen. Hierdoor zijn geen verschillende meldingsvoorschriften meer nodig naar gelang het geneesmiddel betreft die volgens de gecentraliseerde procedure zijn toegelaten of geneesmiddelen die decentraal of nationaal zijn toegelaten.<sup>79</sup> De EMA, de Commissie en alle bevoegde autoriteiten van de lidstaten krijgen tegelijkertijd toegang tot EudraVigilance en kunnen de informatie in de databank delen. Ook de vergunninghouder heeft toegang tot het voor hem van belang zijnde deel van EudraVigilance, zodat hij aan zijn geneesmiddelenbewakingsverplichtingen kan voldoen. Voor beroepsbeoefenaren (artsen, apothekers) en het algemeen publiek zal passende toegang georganiseerd worden. Inmiddels is een website in het leven geroepen waar informatie over gemelde bijwerkingen is te vinden.<sup>80</sup>

#### 4.5 *Geneesmiddelenbewakingssysteem*

In de Geneesmiddelenwet is bepaald dat het CBG een geneesmiddelenbewakingssysteem moet toepassen om haar taken op dit gebied te vervullen en aan de geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden van de EU deel te nemen.<sup>81</sup> De houder van de handelsvergunning moet

eveneens beschikken over een geneesmiddelenbewakingssysteem dat aansluit op het geneesmiddelenbewakingssysteem van het CBG. Het ontbreken van een dergelijk systeem zal bestraft worden met een bestuurlijke boete.<sup>82</sup> Zie verder over bestuurlijke boetes paragraaf 6.3. Bij ministeriële regeling zullen nadere regels worden gesteld over de geneesmiddelenbewakingstaken van beide partijen. In de memorie van toelichting bij eerdergenoemd wetsontwerp is aangegeven dat het CBG wetenschappelijke beoordelingen van gemelde risico's van geneesmiddelen zal moeten uitvoeren en bevoegdheden zal krijgen om de houder van de handelsvergunning te verplichten om op elk aangewezen moment het risicomanagementsysteem ten uitvoer te leggen.

#### 4.6 *Unie-spoedprocedure*

Indien dringend optreden noodzakelijk wordt geacht als gevolg van de beoordeling van geneesmiddelenbewakingsgegevens kan een lidstaat of, zo nodig, de Commissie een zogenoemde spoedprocedure inleiden.<sup>83</sup> Dit optreden kan noodzakelijk zijn in situaties waarin:

- wordt overwogen een handelsvergunning te schorsen of in te trekken;
- wordt overwogen de aflevering van een geneesmiddel te verbieden;
- wordt overwogen de verlenging van een handelsvergunning te weigeren;
- de houder van de handelsvergunning de handel heeft onderbroken of voornemens is dit te doen in verband met bedenkingen over de veiligheid van het geneesmiddel;
- een nieuwe contra-indicatie, verlaging van de dosering of beperking van de indicaties,

79 EESC document, COM 2008/665, onder 5.10.

Overigens is ook het criterium 'expectedness' van de bijwerking als categorie verlaten.

80 Zie [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu).

81 Wetsvoorstel 33 208 nr. 2, artikel 76 lid 1 Genees-

middelenwet.

82 Wetsvoorstel 33 208, artikel 76a jo 101 Geneesmiddelenwet.

83 Artikel 107 decies Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.



veelal aangeduid met de term *Urgent Safety Restriction*, noodzakelijk wordt geacht.

De betrokken lidstaat of de Commissie stellen de andere lidstaten en elkaar in kennis dat zij dringend optreden noodzakelijk achten als gevolg van beoordeling van geneesmiddelenbewakingsgegevens. De lidstaat moet in dit kader alle relevante wetenschappelijke informatie en eventueel door hem uitgevoerde beoordelingen waarover hij beschikt ter beschikking stellen aan de EMA.<sup>84</sup> De EMA zal allereerst onderzoeken of de bedenking relevant is voor andere geneesmiddelen, die eventueel uit dezelfde reeks of tot dezelfde klasse behoren. Als dat het geval is, wordt de procedure met deze geneesmiddelen uitgebreid.<sup>85</sup> Als het geneesmiddel in meer dan één lidstaat is toegelaten, stelt de EMA de partij die de spoedprocedure gestart is zo snel mogelijk in kennis van eerder vermeld onderzoek.<sup>86</sup> Vervolgens zal de EMA de spoedprocedure bekendmaken op het webportaal.<sup>87</sup> De lidstaten doen hetzelfde op de nationale webportalen. Als het ter bescherming van de volksgezondheid absoluut noodzakelijk wordt geacht om dringende maatregelen te treffen, kan iedere lidstaat de handelsvergunning opschorten en het gebruik van het betrokken geneesmiddel op haar grondgebied verbieden totdat een definitieve beschikking wordt vastgesteld.<sup>88</sup> Indien de spoedprocedure een via de gecentraliseerde procedure toegelaten geneesmiddel betreft, kan de Commissie voor de vergunning(en) tijdelijke maatregelen treffen.<sup>89</sup>

Ook het PRAC speelt dan een rol en zal de kwestie beoordelen.<sup>90</sup> Daartoe kan het PRAC in spoedeisende gevallen een openbare hoorzitting houden.<sup>91</sup> Indien iemand vertrouwelijke gegevens wil overleggen, kan verzocht worden om een besloten hoorzitting. Binnen zestig dagen doet het PRAC vervolgens een met redenen omklede aanbeveling, bijvoorbeeld dat er geen noodzaak is om maatregelen te nemen of dat de houder van de handelsvergunning een nadere beoordeling van de gegevens moet uitvoeren. Ook kan het PRAC aanbevelen dat er een veiligheidsstudie (PASS) uitgevoerd moet worden, waarvan vervolgens de resultaten worden beoordeeld. De lidstaten of de houder van de handelsvergunning moeten wellicht risicobeperkende maatregelen nemen, of de handelsvergunning moet geschorst, gewijzigd, ingetrokken of niet verlengd worden. In het geval dat het PRAC de aanbeveling geeft om de vergunning te wijzigen, kan zij ook een aanbeveling doen voor de wijziging van de informatie in de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en/of de bijsluiter. In dat laatste geval kan het PRAC ook een voorstel doen voor de tekst en de plaats van deze gewijzigde tekst. Indien ten minste één handelsvergunning van het geneesmiddel in kwestie via de gecentraliseerde procedure is verleend, neemt de Commissie ofwel een tot de lidstaten gerichte beschikking over de maatregelen die getroffen dienen te worden, ofwel, indien het een gecentraliseerde handelsvergunning betreft, neemt zij zelf een beschikking tot wijziging, schorsing,

84 Artikel 107 decies lid 5 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

85 Artikel 107 decies lid 4 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

86 Artikel 107 decies Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

87 Artikel 107 undecies Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

88 Artikel 107 decies lid 2 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

89 Artikel 107 decies lid 3 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

90 Artikel 107 undecies lid 2 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

91 Artikel 107 undecies lid 2 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

intrekking of weigering van de verlenging<sup>92</sup> van de handelsvergunning. Als er geen sprake is van een centraal verleende handelsvergunning, beraadslaagt de CMD(h)<sup>93</sup> over de aanbeveling en beslist zij over de handhaving.

De Geneesmiddelenwet voorziet slechts in een dynamische verwijzing naar de spoedprocedure in de Richtlijn:<sup>94</sup> er wordt dus direct verwezen naar de betreffende bepalingen in de Richtlijn.

#### 4.7 *Meldingen in de literatuur*

Onder de oude wetgeving was de houder van de handelsvergunning al verplicht om alle informatie in de wetenschappelijke literatuur die betrekking kon hebben op de balans van risico's en voordelen van een geneesmiddel bij te houden en de vermelde bijwerkingen te rapporteren.<sup>95</sup> Onder de nieuwe wetgeving kan de rapportage van bijwerkingen uit de wetenschappelijke literatuur vaak achterwege blijven. Rapportage van bijwerkingen uit de literatuur kan tot dubbelmeldingen leiden indien er meerdere handelsvergunningen verleend zijn met dezelfde werkzame stof. Daarom bepaalt de nieuwe wetgeving dat de EMA de wetenschappelijke literatuur bij gaat houden om er de bijwerkingen uit te halen.<sup>96</sup> De EMA stelt hiervoor een lijst op van de medische literatuur die in dat kader zal worden bestudeerd. De houder van de handelsvergunning blijft verantwoordelijk voor het screenen van overige bronnen, bijvoorbeeld lokale tijdschriften.

### 5. **Gevolgen voor andere partijen**

De nieuwe regels hebben ook consequenties voor andere partijen dan de hiervoor genoemde

direct betrokkenen: de houder van de handelsvergunning en de diverse overheidsinstanties. Het gaat daarbij vooral om de verplichting van bepaalde andere partijen om bijwerkingen te melden.

#### 5.1 *Melden bijwerkingen*

In Nederland worden bijwerkingen gemeld bij het Nederlands bijwerkingencentrum Lareb ('Lareb'). Lareb is een organisatie opgericht door KNMP en KNMG, die op subsidiebasis samenwerkt met het CBG. Lareb onderzoekt alle meldingen en rapporteert deze aan het CBG en de houder van de handelsvergunning. Voorts rapporteert Lareb door middel van kwartaalberichten en – indien nodig – met spoedadviezen. Lareb rapporteert meldingen van ernstige bijwerkingen binnen vijftien dagen en niet-ernstige bijwerkingen binnen negentig dagen aan de EMA via EudraVigilance. De bijwerkingen worden ook ingevoerd in de databank van de WHO.<sup>97</sup> Jaarlijks komen ruim 10.000 meldingen binnen bij Lareb, waarbij het in twintig procent van de gevallen gaat om een ernstige melding.<sup>98</sup>

##### 5.1.1 *Meldingen door patiënten*

Door de nieuwe Europese wetgeving krijgen patiënten in alle EU-lidstaten de mogelijkheid om bijwerkingen te melden. In Nederland hadden patiënten deze mogelijkheid al. De verwachting is dat betrokkenheid bij geneesmiddelenveiligheid van patiënten hierdoor zal toenemen.<sup>99</sup> Een mogelijke keerzijde is dat er misschien ook eerder onrust over de veiligheid van geneesmiddelen zal ontstaan dan voorheen in vergelijkbare

92 Wetsvoorstel 33 208, nr. 3 (memorie van toelichting), p. 23 onder artikel 79 Geneesmiddelenwet.

93 Artikel 27 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

94 Wetsvoorstel 33 208, artikel 79 Geneesmiddelenwet.

95 Volume 9A, paragraaf 1.4.3.2.

96 Artikel 27 Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

97 Uppsala Monitoring Center.

98 <http://www.lareb.nl/Over-Lareb>.

99 EESC document COM 2008/665.

situaties. De patiënt zal door middel van de bijsluiter verzocht worden om vermoedelijke bijwerkingen te melden aan zijn arts, apotheker of andere beroepsbeoefenaar, dan wel deze te melden (in Nederland) aan het Lareb.<sup>100</sup>

### 5.1.2 Meldingen door beroepsbeoefenaren

Op dit moment zijn beroepsbeoefenaren (arts, apotheker, et cetera) slechts verplicht om *ernstige* bijwerkingen te melden bij Lareb.<sup>101</sup> Door de verruiming van de definitie van het begrip ‘bijwerking’ zullen meer zaken gemeld moeten worden, dus ook bijwerkingen door bijvoorbeeld verkeerd gebruik, *off-label* gebruik en misbruik.

Sinds begin 2012 is het niet-melden bij het Lareb door beroepsbeoefenaren bestuurlijk beboetbaar.<sup>102</sup> De vraag is wel welk effect dit zal hebben. De plicht, gekoppeld aan de dreiging van een boete, zou tot meer, mogelijk vals-positieve meldingen kunnen leiden uit angst om iets te ‘missen’. Het is echter ook mogelijk dat meldingen over bijwerkingen nog steeds grotendeels achterwege zullen blijven, bijvoorbeeld omdat men ervan uitgaat dat het voor de toezichthouder erg lastig te controleren zal zijn of er gemeld had moeten worden.

## 6. Naleving en toezicht

Ook met betrekking tot het toezicht verandert de nieuwe wetgeving een en ander.

### 6.1 Basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem

Het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem (*pharmacovigilance system master file*) is de vervanging van het aloude ‘*detailed description of the Pharmacovigilance System*’ of DDPS uit het richtsnoer Volume 9A. Het gaat dus om een gedetailleerde beschrijving van het door de houder van de handelsvergunning gehanteerde geneesmiddelenbewakingssysteem.<sup>103</sup> Het verschil tussen de oude en de nieuwe wetgeving is dat voorheen voor ieder geneesmiddel een DDPS aanwezig moest zijn en dat onder de nieuwe wetgeving slechts één *pharmacovigilance master file* per registratiehouder aanwezig hoeft te zijn. De houder van de handelsvergunning mag bepalen in welke lidstaat hij dat basisdossier aanhoudt.

De toezichthoudende instantie van de lidstaat waar zich dit basisdossier bevindt, is de bevoegde instantie voor de geneesmiddelenbewaking.<sup>104</sup> Dit basisdossier moet permanent beschikbaar zijn voor inspectie.<sup>105</sup> Indien het basisdossier zich in Nederland bevindt, moet de houder van de vergunning op een dergelijk verzoek van het CBG of de IGZ binnen zeven dagen een kopie van het basisdossier geneesmiddelenbewaking verstrekken.<sup>106</sup> Wat verder opvalt, is dat het interne auditrapport dat wordt opgesteld na een interne audit (ofwel een interne ‘inspectie’ om te zien of wordt voldaan aan interne protocollen en wet- en regelgeving) onderdeel wordt van

100 Wetsvoorstel 33 208, artikel 71 lid 3 Geneesmiddelenwet.

101 Artikel 78 lid 1 Geneesmiddelenwet.

102 Wetsvoorstel 32 196A, artikel 101 jo 78 Geneesmiddelenwet, afgekondigd op 6 december 2011, in werking getreden op 1 januari 2012. Zie: [www.eerstekamer.nl/9370000/1/j9vvhwtbnzpbzcc/vivzmttic5xi/f=y.pdf](http://www.eerstekamer.nl/9370000/1/j9vvhwtbnzpbzcc/vivzmttic5xi/f=y.pdf).

103 Artikel 1, 28 sexies Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd, Wetsvoorstel 33 208, artikel 1 sub ww6 Geneesmiddelenwet.

104 Artikel 18 lid 3 Verordening (EG) nr. 726/2004 zoals gewijzigd.

105 Artikel 104 lid b sub b Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd en Overweging (7) van dezelfde Richtlijn.

106 Wetsvoorstel 33 208, artikel 49 lid 5 Geneesmiddelenwet.

het basisdossier.<sup>107</sup> Voorheen was sprake van een ongeschreven ‘*gentlemen’s agreement*’ tussen geïnspecteerde en inspectiedienst op basis waarvan interne auditrapporten in principe niet door inspecteurs werden ingezien tijdens inspecties. De achterliggende gedachte was dat interne audits bedoeld zijn als kwaliteitsverbeteringsinstrument, niet als toezichtinstrument. De vraag is hoe de toezichthouders hiermee zullen omgaan.

## 6.2 Toezichthouder

De inspecterende instantie van een lidstaat (in Nederland is dit de IGZ) zal gegevens over zowel geplande als uitgevoerde inspecties moeten delen met de EMA. Ook inspecties in derde landen (dus: niet-EU-landen) worden door de EMA gecoördineerd. Indien een houder van de handelsvergunning zich niet houdt aan het geneesmiddelenbewakingssysteem zoals beschreven in het basisdossier of aan de vereisten van geneesmiddelenbewaking uit de Richtlijn,<sup>108</sup> zal de bevoegde autoriteit de vergunninghouder hierop wijzen en kan de geïnspecteerde opmerkingen maken. De betrokken lidstaat stelt de andere lidstaten, de EMA en de Commissie in kennis van de tekortkomingen.<sup>109</sup> De betrokken lidstaat moet doeltreffende, evenredige en afschrikwekkende sancties opleggen (zie hierover ook paragraaf 6.3). De mogelijkheid om als geïnspecteerde opmerkingen te maken voordat het inspectieverslag is vastgesteld, wordt nu ook in de Geneesmiddelenwet geformaliseerd.<sup>110</sup>

Blijkens het eerdergenoemde wetsvoorstel krijgt het CBG verder de mogelijkheid om de handelsvergunning te schorsen, te wijzigen of in te trekken als de houder van de handelsvergunning niet aan de bij ministeriële regeling vastgestelde voorschriften voldoet.<sup>111</sup> Een ontwerp voor deze ministeriële regeling is nog niet openbaar.

## 6.3 Boetes

In het voorgaande is op verschillende plaatsen de bestuurlijke boete genoemd die kan worden opgelegd als de bepalingen over geneesmiddelenbewaking uit de Geneesmiddelenwet worden overtreden. De bestuurlijke boete is een bestuurlijke sanctie in de zin van de Algemene wet bestuursrecht (Awb). Het boetenormbedrag voor overtredingen door bedrijven<sup>112</sup> ten aanzien van farmacovigilantieplichtingen is € 2.250 of € 4.500, afhankelijk van de ernst van het feit en/of het risico voor de volksgezondheid.

Ook de Europese Commissie heeft bevoegdheid om boetes (‘financiële sancties’) op te leggen. Zij kan de houder van de handelsvergunning van een centraal geregistreerd geneesmiddel een boete opleggen als deze zich opzettelijk of uit onachtzaamheid schuldig heeft gemaakt aan niet-nakoming van bepaalde verplichtingen op grond van de Geneesmiddelenverordening.<sup>113</sup> De niet-nakoming moet dan wel aanzienlijke gevolgen voor de volksgezondheid in de Unie hebben, een communautaire dimensie hebben of de belangen van de Unie raken. De hoogte van deze boetes is gerelateerd aan de omzet van het

107 Artikel 104 lid 2 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

108 Titel IX Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

109 Artikel 111 lid 8 Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd.

110 Wetsvoorstel 33 208, artikel 100a lid 1 Geneesmiddelenwet.

111 Wetsvoorstel 33 208, artikel 51 lid 1 sub h jo 45a en 45b Geneesmiddelenwet (zie transponeringstabel MvT; 111 lid 8 Rl 3<sup>e</sup> alinea verwijst naar 51 1h).

112 Er wordt uitgegaan van bedrijven of instellingen met meer dan vijftig werknemers. Ingevolge de Beleidsregels bestuurlijke boete Geneesmiddelenwet wordt uitgegaan van het aantal werknemers van de gehele juridische entiteit ten tijde van het constateren van de overtreding.

113 Verordening 658/2007/EG, nader gewijzigd voor farmacovigilantie in Verordening 488/2012/EG van 8 juni 2012, Pb 2012 L 150/68.

voorafgaande jaar en kan maximaal vijf procent van de omzet<sup>114</sup> van het voorafgaande boekjaar bedragen. Deze boetes zullen daarmee veel hoger zijn dan de bestuurlijke boetes op grond van de Nederlandse wetgeving. De Verordening is onlangs geamendeerd<sup>115</sup> en aangepast aan de wijzigingen van de geamendeerde Geneesmiddelenverordening en Geneesmiddelenrichtlijn, met dien verstande dat bijvoorbeeld het niet verstrekken van een kopie van het basisdossier geneesmiddelenbewaking, het niet toepassen van een systeem voor risicomangement of voor geneesmiddelenbewaking en het niet aanpassen van de productinformatie aan de actuele wetenschappelijke kennis en de openbaar gemaakte aanbevelingen op het webportaal, een financiële sanctie in de zin van deze Verordening kunnen opleveren.<sup>116</sup>

#### 6.4 *Transparantie en openbaarheid van bestuur*

De Europese wetgeving beoogt meer transparantie op het gebied van geneesmiddelenbewaking. Er zijn natuurlijk situaties denkbaar waarin deze transparantie op gespannen voet staat met de belangen van vergunninghouders om bepaalde commerciële gegevens vertrouwelijk te houden, zoals verkoopcijfers van een bepaald geneesmiddel. In dit verband zijn regelingen die de openbaarheid van bestuur regelen relevant, zoals de Eurowob en de Nederlandse WOB.

##### 6.4.1 *Eurowob*

De zogenoemde ‘Eurowob’ bevat regels over openbaarmaking van bij instellingen van de Europese Unie berustende documenten. De Eurowob is vastgelegd in Verordening (EG) nr. 1049/2001, die al zo’n tien jaar bestaat. Deze Verordening vormt het sluitstuk van de poging de transparantie binnen de EU te vergroten. Op grond van de Eurowob wordt aan ‘iedere burger van de Unie en iedere natuurlijke of rechtspersoon met verblijfplaats of statutaire zetel in een lidstaat’<sup>117</sup> een recht van toegang toegekend tot documenten van de instellingen, zoals de Raad, het Europees Parlement en de Commissie.<sup>118</sup> Deze Verordening stelt dus – buiten het hebben van de nationaliteit van een van de lidstaten of het daar wonen of gevestigd zijn – geen beperkingen aan de hoedanigheid van degene die een verzoek kan doen. De Verordening heeft betrekking op documenten die bij een instelling berusten (en die dus niet door deze instellingen hoeven te zijn opgesteld) en is van overeenkomstige toepassing verklaard op agentschappen,<sup>119</sup> en (dus) ook op de EMA.<sup>120</sup> Anders dan de WOB voorziet de Eurowob niet in regels voor actieve openbaarmaking.<sup>121</sup> Verplichtingen tot openbaarmaking zijn wel opgenomen in afzonderlijke regelingen, zoals in de nieuwe geneesmiddelenbewakingswetgeving. Een voorbeeld is de openbaarmaking van het beoordelingsverslag van de bevoegde autoriteit ter verlening van de handelsvergunning.

114 De omzet binnen de Gemeenschap wordt bedoeld, zie artikel 16 van Verordening 658/2007/EG, zoals gewijzigd door Verordening 488/2012/EG.

115 Verordening (EU) nr. 488/2012 van 8 juni 2012.

116 Artikel 1 van Verordening (EG) nr. 658/2007, zoals gewijzigd bij Verordening 488/2012/EU.

117 Artikel 2 Verordening (EG) nr. 1049/2001.

118 Artikel 1 onder a Verordening (EG) nr. 1049/2001.

119 Verordening 1641/2003 t/m 1955/2003, zie E.J. Daalder, *Handboek openbaarheid van bestuur*, Den Haag: Boom Juridische uitgevers 2011, p. 511, (hierna: ‘Daalder 2011’).

120 Zie: [http://europa.eu/agencies/index\\_en.htm](http://europa.eu/agencies/index_en.htm) artikel 73 van Verordening 726/2004.

121 Daalder 2011, p. 517.

Commerciële vertrouwelijke gegevens dienen weggelaten te worden.<sup>122</sup> Het Gerecht<sup>123</sup> heeft in een uitspraak over de relatie van Verordening (EG) nr. 1/2003 over mededinging – waarin ook een verplichting tot openbaarmaking was opgenomen en waarin de openbaarmaking van zakengeheimen werd uitgesloten – met de Eurowob, bepaald dat *naast* de eerdergenoemde uitzondering (zakengeheimen) met name de uitzonderingen uit de Eurowob gelden. Op grond van de Eurowob zou openbaarmaking onder andere achterwege moeten blijven als dit zou leiden tot ondermijning van de bescherming van de commerciële belangen van een natuurlijke of rechtspersoon, met inbegrip van de intellectuele eigendom. Dit is overigens een relatieve uitzonderingsgrond,<sup>124</sup> hetgeen inhoudt dat aan de toepassing een zekere belangenafweging vooraf dient te gaan.<sup>125</sup> De EMA onderscheidt twee categorieën informatie die zij als commercieel vertrouwelijk beschouwt en die zij zal weglaten, tenzij er een dwingend publiek belang bestaat dat openbaarheid rechtvaardigt. De eerste categorie is vertrouwelijke intellectuele eigendom: ‘*know-how*’ en bedrijfsgeheimen (inclusief formules, programma’s, werkwijze of informatie die in een product besloten ligt of ongepubliceerde aspecten van merkrechten, octrooirechten et cetera). De tweede categorie omhelst zakelijke vertrouwelijkheden (structuren en ontwikkelplannen van een bedrijf).<sup>126</sup> Opvallend genoeg worden wereldwijde verkoopcijfers

en een onderbouwde schatting van het aantal patiënten die het geneesmiddel gebruikt hebben in een bepaalde periode, zoals die vermeld moeten worden in de PSUR’s, door de EMA *niet* aangemerkt als commercieel vertrouwelijke informatie.<sup>127</sup> De ratio hiervoor kan zijn dat om een oordeel te geven over de frequentie waarmee een bijwerking zich voordoet zowel de teller als de noemer nodig is. De noemer wordt bepaald door de blootstelling aan het geneesmiddel, dus de consumptie.

#### 6.4.2 *Wet openbaarheid van bestuur (WOB)*

De Wet openbaarheid van bestuur (WOB) geeft eveneens enkele uitzonderingen voor informatie die een bestuursorgaan passief (op verzoek) of actief (op eigen initiatief) verstrekt. Eén uitzondering heeft betrekking op het verstrekken van bedrijfs- en fabricagegegevens die door bedrijven vertrouwelijk aan de overheid zijn medegedeeld.<sup>128</sup> In de rechtspraak heeft deze uitzonderingsgrond een restrictieve uitleg gekregen. Er is slechts sprake van vertrouwelijke bedrijfs- of fabricagegegevens indien en voor zover uit die gegevens wetenswaardigheden kunnen worden gelezen of afgeleid met betrekking tot de technische bedrijfsvoering of het productieproces, dan wel met betrekking tot de kring van afnemers en leveranciers.<sup>129</sup> Andere gegevens, ook al worden deze vertrouwelijk aan de overheid meegedeeld, worden dus niet door deze uitzonderingsgrond beschermd.<sup>130,131</sup> Dit

122 Artikel 21 lid 4 Richtlijn 2001/83/EU.

123 Voorheen: het Gerecht van Eerste Aanleg.

124 Artikel 4 lid 2 Verordening (EG) nr. 1049/2001.

125 Daalder 2011, p. 522.

126 Principles to be applied for the deletion of commercially confidential information for the disclosure of EMEA documents, London, 15 april 2007, EMEA/45422/2006, to be found at: <http://www.ema.europa.eu>.

127 HMA/EMA Recommendations on transparency, recommendations on the handling of requests for access to periodic safety update reports (PSURs), Doc. Ref. EMEA/743133/2009.

128 Artikel 10 lid 1 sub c WOB.

129 Zie onder andere: ABRvS 16 maart 2011, AB 2011/206.

130 Artikel 1 Verordening (EG) nr. 1049/2001..

131 *Openbaarheid van bestuur*, Sdu Commentaar, 2012, p. 108.

betreft een *absolute* uitzonderingsgrond. Desalniettemin zijn er situaties denkbaar waarbij de overheid vertrouwelijke gegevens toch openbaar zou moeten maken. Dit is het geval als de WOB zou moeten wijken voor een zwaarder wegende rechtsplicht, zoals de rechtsplicht op grond waarvan de overheid wordt verplicht de volksgezondheid te bevorderen.<sup>132</sup>

Het lijkt erop dat de uitzonderingsgronden op grond van de Eurowob niet geheel in lijn zijn met die van de WOB. Uit het beginsel van Unietrouw vloeit voort dat nationaalrechtelijke voorschriften verdragsconform moeten worden uitgelegd. Voor zover de WOB in strijd is met de Eurowob, dient de WOB derhalve steeds buiten toepassing te worden gelaten.<sup>133</sup>

## 7. Off-label gebruik en productaansprakelijkheid

### 7.1 Off-label gebruik

Onderzocht dient te worden of de wijziging in de definitie van bijwerking gevolgen kan hebben voor het *off-label* gebruik. Het CBG (of de EMA) kan in de toekomst een handelsvergunning schorsen, wijzigen of intrekken 'indien het geneesmiddel schadelijk is'. Voorheen was de voorwaarde dat het geneesmiddel *bij normaal gebruik* schadelijk is, de therapeutische werking ontbreekt, dan wel de afweging van voordelen en risico's niet gunstig is.<sup>134</sup> Het lijkt erop dat de verruiming van de definitie van bijwerking tot bijwerkingen bij ieder gebruik, dus ook het optreden van een bijwerking ten gevolge van misbruik of *off-label* gebruik, de autoriteiten extra mogelijkheden tot schorsing of intrekking van de handelsvergunning biedt.

In de praktijk verwachten wij hier weinig gevolgen van. Ook als zich in het verleden schadelijke gevolgen van een geneesmiddel voordeden bij gebruik van een geneesmiddel buiten de voorwaarden van de handelsvergunning was sprake van een negatief effect op de beoordeling van de afweging van voordelen en risico's. Hierdoor verandert dus weinig. Weynants en Schoonderbeek zijn een andere mening toegedaan: zij zijn van mening dat de wijziging van de definitie van bijwerking een extra last legt op de schouders van de houder van de handelsvergunning van een geneesmiddel dat vaak *off-label* gebruikt wordt.<sup>135</sup> In feite zijn vele recente intrekkingen van handelsvergunningen van geneesmiddelen veroorzaakt door verkeerd gebruik van het geneesmiddel: als alle voorschrijvers van Vioxx zich aan de voorwaarden van de handelsvergunning hadden gehouden, hadden de cardiovasculaire complicaties zich niet voorgedaan. Het verhoogde risico op cardiovasculaire bijwerkingen van rofecoxib is uitsluitend geconstateerd bij gebruik langer dan 180 dagen. Vioxx was in de EU niet toegelaten voor chronisch gebruik. Als dit gebruik – langer dan zes weken – zich in Nederland voordeed, was er sprake van *off-label* gebruik.

### 7.2 Productaansprakelijkheid

In dit kader kan men zich ook de vraag stellen of de verbreding van de definitie van bijwerking ook gevolgen voor de fabrikant kan hebben in het kader van productaansprakelijkheid. De Nederlandse regeling over productaansprakelijkheid in het Burgerlijk Wetboek is een omzetting van de Europese Productaansprakelijkheidsrichtlijn.<sup>136</sup> Een producent is aansprakelijk

132 Artikel 8 EVRM.

133 Daalder 2011, p. 538.

134 Wetsvoorstel 33 208, artikel 51 lid 1 sub a en b Geneesmiddelenwet.

135 Liesbeth Weynants & Carla Schoonderbeek, 'The new

pharmacovigilance rules; a disproportionate burden on industry?', *Regulatory Affairs Pharma*, april 2011, p. 8.

136 Richtlijn 85/374/EEG, Europese richtlijn inzake de aansprakelijkheid voor producten met gebreken, *PbEG* 7 oktober 1985, nr. L 210/29.

voor schade veroorzaakt door een gebrek in zijn product. Een product is gebrekkig als het niet de veiligheid biedt die men daarvan mag verwachten, alle omstandigheden in acht genomen en in het bijzonder (onder andere) het redelijkerwijs te verwachten gebruik van het product.<sup>137</sup>

Productaansprakelijkheid is een risicoaansprakelijkheid, hetgeen inhoudt dat verwijtbaarheid géén rol speelt. De benadeelde moet slechts de schade, het gebrek en het oorzakelijk verband tussen product en schade bewijzen; het aantonen van schuld is niet vereist.<sup>138</sup> In beginsel rust op de benadeelde de plicht om te stellen in welk opzicht het geneesmiddel niet de veiligheid heeft geboden die zij mocht verwachten.

Het enkele feit dat aan een geneesmiddel bijwerkingen kleven betekent op zichzelf niet dat een product gebrekkig is.<sup>139</sup> Uit rechtspraak over productaansprakelijkheid bij geneesmiddelen volgt dat het gaat om 'redelijkerwijs te verwachten gebruik'. Bij geneesmiddelen is dat gebruik vastgelegd in de handelsvergunning en de bijsluiter: *off-label* gebruik en misbruik lijken daar (tot dusver) niet onder te vallen. Nu de definitie van bijwerking veranderd is en ongewenste effecten ten gevolge van *off-label* gebruik ook als bijwerking kunnen worden aangemerkt, rijst de vraag of *off-label* gebruik nu óók onder dit 'redelijkerwijs te verwachten gebruik' valt.

Denkbaar is dat het verschil maakt of een houder van een handelsvergunning al dan niet weet heeft van het *off-label* gebruik. Bij onbekendheid met *off-label* gebruik lijkt het buiten proportie om de producent aansprakelijk te stellen voor schade ten gevolge van bijwerkingen (in de zin van de nieuwe definitie) die hem niet bekend

waren. Dit zou neerkomen op een *black-box* aansprakelijkheid. Het kan anders zijn als *off-label* gebruik op grote schaal plaatsvindt en dit gebruik en de daarmee samenhangende risico's bekend zijn. Dan kan er een moment komen dat zwijgen of niets doen geen optie meer is en bijvoorbeeld een waarschuwing in de bijsluiter voor de risico's van *off-label* gebruik (omdat het geneesmiddel niet getest is bij deze indicatie) verwacht mag worden. Lastiger is het als de bevoegde autoriteiten de houder van de handelsvergunning niet toestaan om iets over (de risico's van) *off-label* gebruik op te nemen in de SmPC-tekst. Het lijkt aannemelijk dat de aantoonbare inspanningen van de fabrikant hem kunnen disculperen.

Wat nu als een houder van de handelsvergunning geen adequaat gevolg geeft heeft aan uitkomsten van signaaldetectie/onderzoeken die voortkomen uit de nieuwe wetgeving over geneesmiddelenbewaking en er daardoor schade ontstaat? Of als niet adequaat gewaarschuwd is voor bepaalde risico's van het geneesmiddel en iemand schade lijdt? Zoals eerder gemeld, leidt het enkele feit dat aan een geneesmiddel bijwerkingen kleven op zichzelf nog niet tot een gebrekkig product.<sup>140</sup> De houder van de handelsvergunning draagt echter wel zorg voor aanpassing van de productinformatie aan de actuele wetenschappelijke kennis.<sup>141</sup>

Een onjuiste bijsluiter kan een product dat op zich niet gebrekkig is, gebrekkig maken, mede gezien het te verwachten (normale) gebruik.<sup>142</sup> Niet waarschuwen voor ernstige, weinig voorkomende, bijwerkingen, kan een geneesmiddel eveneens gebrekkig maken.<sup>143</sup> De houder van de handelsvergunning moet het CBG op de hoogte

137 Artikel 6:186 BW.

138 Artikel 6:188 BW.

139 Rb. Arnhem 25 juni 2008, LJN BD6338, «JGR» 2009/18 m.nt. De Best (*Eiseres vs. Novartis* (Carbamazepine)).

140 Vergelijk: Rb. Arnhem 25 juni 2008, LJN BD6338,

«JGR» 2009/18 m.nt. De Best (*Eiseres vs. Novartis* (Carbamazepine)).

141 Wetsvoorstel 33 208, artikel 49 lid 2 Geneesmiddelenwet.

142 HR 2 februari 1973, NJ 1973, 315 (*Lekkende kruik*).

143 HR 30 juni 1989, NJ 1990, 652 (*Halcion*).



brenge van zowel positieve als negatieve resultaten van klinische proeven of andere onderzoeken voor indicaties en populaties, ongeacht of deze zijn opgenomen in de handelsvergunning, evenals gegevens over *off-label* gebruik.<sup>144</sup>

De producent is overigens niet aansprakelijk wanneer het op grond van de stand van de wetenschappelijke en technische kennis op het tijdstip waarop hij het product in het verkeer bracht, onmogelijk was het bestaan van het gebrek te ontdekken. Dit noemt men het ontwikkelingsrisicooverweer.<sup>145</sup> De stelplicht en de bewijslast liggen bij een beroep op het zogeheten ontwikkelingsrisico bij de producent. Subjectieve onbekendheid, onvoldoende tijd of middelen vormen in dit kader voor de producent geen excuus. Verder wordt het begrip ontwikkelingsrisico restrictief uitgelegd, zodat het verweer alleen zal slagen bij gebreken die onmogelijk, dus ook niet met de meest intensieve en geavanceerde controle kunnen worden ontdekt.<sup>146</sup>

Indien er schade is opgetreden, kunnen eventueel door middel van een (Eurowob- of WOB-verzoek de relevante documenten, zoals de PSUR's, verkregen worden. Civielrechtelijk kan inzage of afschrift van bepaalde bescheiden worden gevorderd,<sup>147</sup> mits hierbij een rechtmatig belang bestaat. In het kader van de *Vioxx*-zaak werd bepaald dat, ondanks dat marketingplannen een intern document zijn, deze wel betrekking hebben op de wijze waarop men het geneesmiddel op de markt wenste te brengen. In die zin hebben de marketingplannen derhalve een extern element. Dat de reclame zich in

Nederland niet tot de patiënten/consumenten zelf richt, doet aan het belang van gelaedeerde bij inzage niet af.<sup>148</sup>

## 8. Conclusie

De Europese Commissie en de EMA communiceren dat de nieuwe farmacovigilantie de belangrijkste aanpassing van de geneesmiddelenwetgeving is sinds de instelling van de EMA en de Europese beoordelingsprocedures in 1995.<sup>149</sup> Hoewel het volume van de nieuwe wetgeving groot is – er worden veel wijzigingen in de Geneesmiddelenrichtlijn en de Geneesmiddelenverordening aangebracht – komt het ons voor dat de materiële wijzigingen minder ingrijpend zijn dan op grond van de omvang te verwachten is. Immers veel van de nieuwe wetgeving is niet helemaal nieuw en *de facto* gaat het vooral om opname in de wetgeving van regels die al golden via het richtsnoer Volume 9A. Voor bedrijven die de geneesmiddelenbewaking al goed op orde hadden, zijn er geen belangrijke verschillen tussen de oude en de nieuwe situatie. Hiermee wordt geenszins gezegd dat de nieuwe wetgeving geen grote impact zal hebben op de farmaceutische industrie.

De impact van de nieuwe wetgeving op de organisatie van de geneesmiddelenbewakingsfunctie en de bevoegdheden, verplichtingen en organisatie van de bevoegde autoriteiten is wel van groot belang. Als het wettelijk kader dat door het Fraunhofer Instituut onderzocht werd, al tot bezwaren leidde, lagen de problemen juist aan de kant van de *regulators*. Het bij elkaar brengen

144 Wetsvoorstel 33 208, artikel 49 lid 4 Geneesmiddelenwet.

145 Artikel 6:185 lid 1 sub e BW. Het gaat hier overigens om een voor de lidstaten facultatieve uitzondering.

146 *Tekst & Commentaar, Vermogensrecht* (zesde druk), 2011, p. 819.

147 Artikel 843a Rv.

148 Rb. Haarlem 11 november 2009, «JGR» 2010/23 m.nt. Versteeg. Deze uitspraak werd bekrachtigd in hoger beroep, zie: Gerechtshof Amsterdam 11 januari 2011, «JBPr» 2011/45.

149 Zie de EMA-website: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad).

van alle informatie en van alle deskundigheid op het gebied van geneesmiddelenbewaking en het vervolgens verlenen van bevoegdheden aan deze deskundigheden zal naar onze mening tot een versterking van de farmacovigilantie en daarmee tot een veiliger gebruik van geneesmiddelen in de EU leiden. Het zich steeds verder ontwikkelende besef dat het risicoprofiel van een geneesmiddel nooit bepaald kan worden voordat een geneesmiddel op grote schaal de markt op gaat, kan ertoe leiden dat nieuwe geneesmiddelen, voorzien van specifieke voorwaarden en terwijl nader onderzoek plaatsvindt, toegang kunnen hebben tot de markt en dus eerder voor patiënten beschikbaar zullen komen.

Voor de houder van de handelsvergunning zal het uitvoeren van (verplicht) uitgevoerde veiligheids- en/of werkzaamheidsonderzoeken vaker als voorwaarde gesteld worden voor toelating tot de markt. De dialoog over de risico's van geneesmiddelen tussen de farmaceutische industrie en de overheidsinstanties zal een steeds belangrijkere rol gaan spelen, ook ná verlening van de handelsvergunning. Door de nieuwe wetgeving en de daarbij ingevoerde versterking van het *risk management* kunnen geneesmiddelen eerder ter beschikking van de patiënt worden gebracht, maar worden nieuwe beslismomenten gedurende de rest van de levenscyclus belangrijker.

Vanuit het perspectief van behandelaren is vooral de verruiming van de definitie van 'bijwerking' relevant. Zij moeten alle bijwerkingen melden, en dat betekent dat *alle* signalen – ook bijwerkingen bij gebruik dat niet conform de

SmPC is, van verkeerd gebruik of misbruik – moeten worden gemeld. Gegeven het feit dat *off-label* gebruik in sommige indicatiegebieden eerder regel dan uitzondering is, kan dit tot een versterking van de geneesmiddelenbewaking leiden.

Ten slotte is het vanuit het perspectief van de patiënt toe te juichen dat geneesmiddelenbewaking nog meer serieus wordt genomen en dat gestreefd wordt naar transparantie.

De kennis over de risico's van geneesmiddelen staat of valt met de kwaliteit van de gegevens over de effecten van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. Het gaat dus om artsen en apothekers die zich realiseren dat bepaalde condities toe te rekenen zijn aan het gebruik van een geneesmiddel en die vervolgens de moeite nemen om hun bevindingen te melden aan autoriteiten en meldingscentra zoals Lareb in Nederland. Hierbij past overigens naar onze mening de kanttekening dat het vermogen om een verband te ontdekken tussen een klinische observatie en een geneesmiddel niet iedereen is gegeven. De meldingen van bijwerkingen zullen hoe dan ook het topje van de ijsberg vertegenwoordigen.

De nieuwe wetgeving biedt ruimte en waarborgen voor een verbeterd gebruik van de waardevolle gegevens over de effecten van geneesmiddelen in de praktijk. Dit is uiteindelijk in het belang van de patiënt en, meer in algemene zin, van de volksgezondheid. Het kan immers niet alleen leiden tot betere geneesmiddelen, maar ook tot meer vertrouwen bij de gebruikers in het nut én de veiligheid van geneesmiddelen.