

Beantwoording vragen Algemeen Overleg Europa 15 april 2009

Tijdens het Algemeen Overleg Europa van 15 april jl. heb ik de Kamer de toezegging gedaan nader in te gaan op:

- de problematiek rond geneesmiddelen voor kinderen;
- de ethische aspecten bij de ontwikkeling van geneesmiddelen;
- de openbare aanbesteding van het ambulancevervoer.

De problematiek rond geneesmiddelen voor kinderen

Waar gaat het om bij de registratie van geneesmiddelen voor kinderen? In december 2006 is een Europese wet van kracht geworden (Verordening (EG) 1901/2006) die als doel heeft het veilig voorschrijven van geneesmiddelen te verbeteren. Wat betekent dit in de praktijk?

Een farmaceutisch bedrijf wil een geneesmiddel dat al eerder geregistreerd is voor volwassenen ook voor kinderen laten registreren, omdat de ziekte waar het geneesmiddel voor is bestemd niet alleen bij volwassenen, maar ook bij kinderen voorkomt. Het bedrijf maakt de keuze voor registratie, maar is daartoe niet verplicht. Indien het bedrijf ervoor kiest zijn geneesmiddel te willen registreren voor kinderen, moet het een plan voor onderzoek indienen bij het pediatrisch comité dat onder de EMEA valt. Indien dit plan (het 'paediatric investigation plan') wordt goedgekeurd en vervolgens volgens de regelen der kunst is uitgevoerd worden er gegevens gegenereerd: het betreffende geneesmiddel is óf veilig bij kinderen, óf het is niet veilig bij kinderen. Indien het veilig is kan de registratie worden uitgebreid met een registratie voor kinderen. Indien het niet veilig is, wordt deze informatie (d.w.z. de niet-veiligheid) in de productinformatie, behorend bij dit geneesmiddel, verwerkt. De registratie blijft echter onveranderd, namelijk alleen voor volwassenen. In beide situaties wordt echter wel het Aanvullend Beschermingscertificaat (ABC) van zes maanden verleend omdat in beide gevallen het farmaceutisch bedrijf een inspanning heeft geleverd die tot aanvullende (maar verschillende) informatie heeft geleid.

Indien het ingediende registratiedossier echter van onvoldoende kwaliteit is kan de Europees registratieautoriteit geen conclusie trekken en wordt niet alleen geen aanvullende registratie verleent, maar wordt de productinformatie evenmin gewijzigd. Uiteraard wordt ook het ABC van zes maanden niet verleend. Het blijft dan de verantwoordelijkheid van de zorgverlener of hij/zij toch, buiten de geregistreerde indicatie, wil voorschrijven. De situatie is dan in feite onveranderd ten opzichte van voorgaand. Openbaarmaking van de afwijzing van het verzoek tot registratie is niet nodig, omdat de afwijzing berust op een onvoldoende goed onderzoeksdossier.

Ten aanzien van nieuwe geneesmiddelen is de situatie enigszins anders. Farmaceutische bedrijven zijn verplicht een plan voor onderzoek met het geneesmiddel bij kinderen in te dienen, naast het dossier voor registratie bij volwassenen. Ontheffing voor een dergelijk plan is mogelijk indien de ziekte waar het geneesmiddel voor is bestemd niet bij kinderen voorkomt. Uitstel van uitvoering van het goedgekeurde plan is mogelijk indien er nog te weinig gegevens bekend zijn over de veiligheid van het geneesmiddel bij volwassenen. Het ABC wordt verleend na een goed uitgevoerde studie, onafhankelijk van het gegeven of de uitkomsten van de klinische studie bij kinderen leiden tot registratie (het middel is dan veilig voor kinderen) of niet tot registratie (omdat het middel niet veilig is voor kinderen). In het laatste geval wordt de productinformatie wel aangepast.

Ethische aspecten bij de ontwikkeling van geneesmiddelen

De regelgeving

De Declaratie van Helsinki uit 1964 is leidend in de vraag hoe te handelen vanuit ethische principes bij medisch onderzoek ten aanzien van de patiënt. Uit de Declaratie vloeit voort dat voor ieder mensgebonden onderzoek een studieprotocol

dient te worden opgesteld, dat ter toetsing aan een nationale ethische commissie wordt voorgelegd. Pas na accordering van het protocol kan een studie worden uitgevoerd. Voor klinisch geneesmiddelenonderzoek zijn de uitgangspunten van de Verklaring van Helsinki verwerkt in de Europese richtlijn voor goede klinische praktijken (richtlijn 2001/20/EG), hierna te noemen de Richtlijn voor goede klinische praktijken. Voor al het klinisch onderzoek met mensen gelden in Nederland de voorwaarden opgenomen in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (hierna te noemen de WMO). De voorwaarden van de WMO komen overeen met de uitgangspunten van de Verklaring van Helsinki.

Toezicht

Voor het verkrijgen van een handelsvergunning voor een geneesmiddel in de Europese Unie moet onderzoek, ook al wordt het in landen buiten de Europese Unie verricht, voldoen aan de regels van goede klinische praktijken.

Er zijn twee manieren waarop het College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) kan verzoeken om onderzoek dat is uitgevoerd buiten de EU, te onderzoeken op 'Good Clinical Practice' (GCP), waarvan medische ethiek een onderdeel uitmaakt.

Het CBG kan de Inspectie verzoeken om ter plaatse onderzoek uit te voeren indien het een nationale of wederzijdse registratieprocedure betreft, waarbij onderzoek buiten de EU plaatsvindt. Indien het een geneesmiddel betreft dat centraal geregistreerd gaat worden, kan de European Medicines Agency (EMA) en de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, het Comité dat de centrale aanvragen beoordeelt) een EU lidstaat verzoeken om een inspectie uit te voeren. Het betreft hier een specifiek gerichte inspectie, waarbij de CHMP op basis van het ingediende dossier besluit een nationale inspectie te laten doen. In dit geval zal de nationale inspectie van de aangewezen lidstaat op verzoek van alle lidstaten, inclusief Nederland, inspecteren.

Bij de beoordeling en registratie van nieuwe medicijnen, zowel op nationaal niveau (CBG) als Europees niveau (EMA), worden onderzoeksgegevens die op onethische wijze zijn verkregen niet geaccepteerd. Voor het CBG geldt dat in principe alleen bewijsvoering die conform wetgeving en GCP richtsnoeren is vergaard, wordt betrokken in de afweging en besluitvorming betreffende de registratie van een geneesmiddel.

In een enkel geval kan op basis van een negatieve inspectiebevinding op basis van de 'Good Clinical Practice' normen besloten worden een dossier niet in behandeling te nemen.

Of nationale ethische commissies het onderzoek hebben goedgekeurd dan wel dat onderzoeksgegevens op onethische wijze zijn verkregen is alleen vast te stellen door middel van een inspectie ter plaatse, uitgevoerd op verzoek van CBG of EMA indien zij daartoe aanleiding zien.

Het is een kwestie van vertrouwen of een verklaring van het bedrijf dat een klinisch onderzoek overeenkomstig de Richtlijnen voor Goede Klinische Praktijken is uitgevoerd. Wettelijk gezien voldoet een verklaring zoals genoemd in de internationale regelgeving. Gelet op het feit dat er geen wettelijke instrumenten zijn voor het vooraf beoordelen van een klinisch onderzoeksdossier in ontwikkelingslanden door toezichthouders van de Europese Unie, is er altijd sprake van een retrospectief onderzoek ten tijde van het indienen van een registratiedossier bij een bevoegde autoriteit.

De IGZ houdt toezicht op al het klinisch onderzoek in Nederland en achteraf in het kader van een registratiedossier, op verzoek van CBG of EMA, ook daarbuiten. Tijdens de inspecties van IGZ in ontwikkelingslanden wordt het klinisch onderzoek getoetst aan dezelfde wettelijke kaders ten aanzien van de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen als bij inspecties in ontwikkelde landen.

Naast het afgaan op een enkele verklaring zoals hiervoor genoemd, ontwikkelt EMA, in samenwerking met de nationale autoriteiten waaronder het CBG en de Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG) momenteel diverse activiteiten op het gebied van klinisch onderzoek in ontwikkelingslanden. Zo is er

een toename van zowel routinematige als gerichte GCP inspecties in ontwikkelingslanden. De wijze van uitvoering van de klinische onderzoeken, alsmede de mogelijke aanwezigheid van kwetsbare populaties, zijn twee belangrijke zaken in het selecteren van de plaats en de onderzoeksstudies die in aanmerking komen voor GCP inspecties. Ook organiseert de EMEA samen met de GCP IWG specifieke trainingen voor toezichthouders in de Europese Unie en in ontwikkelingslanden om voornoemde inspecties in ontwikkelingslanden goed te kunnen uitvoeren. Het onderwerp onethische onderzoekspraktijken staat steeds vaker op de (inter)nationale agenda om landen bewust te maken van het probleem, ze te onderrichten en acties te doen ondernemen tegen onethische onderzoekspraktijken. In december 2008 heeft EMEA een 'strategy paper' uitgegeven (EMEA strategy paper: Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications¹).

Ook verwacht de Nederlandse overheid dat bedrijven op het gebied van maatschappelijk verantwoord ondernemen de internationale richtlijnen (onder andere de Verklaring van Helsinki) naleven. De overheid stimuleert het gebruik van de OESO-Richtlijnen voor Multinationale Ondernemingen bij internationale handels- en investeringspraktijken. Deze richtlijnen hebben echter een vrijwillig karakter en voorzien niet in sancties.

Gewenste geneesmiddelen

Het is uiteindelijk de keuze van de farmaceutische industrie om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen of om nieuwe toepassingsvormen te ontwikkelen op bestaande geneesmiddelen als zij dit wenst. Dit neemt niet weg dat er enige initiatieven van overheidswege zijn om onderzoek naar geneesmiddelen voor de bevolking in ontwikkelingslanden te ondersteunen. In eerdere beantwoording van kamervragen heb ik u uitgebreid hierover geïnformeerd. De volgende initiatieven heb ik daarbij genoemd:

Het ministerie van Buitenlandse Zaken ondersteunt op verschillende manieren onderzoek naar geneesmiddelen voor de bevolking in ontwikkelingslanden. Zo is voor de periode 2006-2009 €80 miljoen ter beschikking gesteld voor publiek-private partnerschappen die onderzoek bevorderen naar veilige, effectieve en betaalbare en toegankelijke geneesmiddelen, vaccins en diagnostische middelen op het gebied van aids, tuberculose en malaria. Dit jaar zal de bestaande subsidieregeling worden beoordeeld en zal besloten worden over eventuele verlenging. Ook draagt Nederland bij aan het Special Programme for Training and Research in Tropical Diseases (TDR) en het Special Programme of Research in Human Reproduction (HRP), van de Verenigde Naties. Verder draagt Nederland bij aan het NACCAP-programma dat speciaal gericht is op versterking van de onderzoekscapaciteit in ontwikkelingslanden voor het uitvoeren van klinische studies van geneesmiddelen en behandelingen. Het Netherlands-African partnership for Capacity development and Clinical interventions against Poverty-related diseases (NACCAP-programma) maakt deel uit van het European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), het Europese programma op dit vlak. Hoewel dit Europese programma juist expliciet is opengesteld voor deelname vanuit de industrie, is de belangstelling hiervoor zeer beperkt. Zowel EDCTP als NACCAP worden momenteel extern geëvalueerd. De leden van het EDCTP hebben gevraagd hierbij te onderzoeken hoe de betrokkenheid van de private sector kan worden vergroot.

Sinds begin 2008 is binnen Europa ook het Innovative Medicines Initiative (IMI) operationeel. Dit publiek-private onderzoeksinitiatief beoogt aan de hand van een strategische onderzoeksagenda bestaande knelpunten in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen op te lossen. Binnen de onderzoeksagenda is ook aandacht voor ziekten (waaronder infectieziekten als malaria en tuberculose) in ontwikkelingslanden. Ook het zevende Europese onderzoeksprogramma van DG Research kent een apart programma voor Poverty Related Diseases, waarin ook

¹ Deze strategy paper is te vinden op de website van EMEA:
<http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/22806708en.pdf>

de private sector (SME's) aan deel kan nemen. In eigen land besteedt ook het Top-Instituut Pharma aandacht aan het stimuleren van onderzoek naar geneesmiddelen in ontwikkelingslanden. TI Pharma is op dit moment een initiatief aan het opzetten (euSEND) dat zich richt op het ontwikkelen van oplossingen voor 'neglected (tropical) diseases'.

In de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft Nederland steun gegeven aan de Global Strategy en het bijbehorende Plan of Action inzake 'public health, innovation and intellectual property' dat een groot aantal punten bevat om onderzoek te bevorderen naar ziekten die in het bijzonder van belang zijn voor ontwikkelingslanden. Nederland verkent op dit moment samen met de Kameroenese overheid de mogelijkheid de onderzoeksbehoefte van Afrikaanse landen verder te helpen articuleren, in navolging van de Priority Medicines conferentie die in 2007 in Noordwijk is gehouden die de zogeheten Noordwijk Medicines Agenda heeft opgeleverd.

Ten slotte: uit een recente publicatie² blijkt dat Nederland wereldwijd op de 4^e plaats staat van publieke financiers van onderzoek naar armoedeziekten. Hoewel deze positie geen reden is tot zelfgenoegzaamheid, ben ik van mening dat het vooral aan andere EU-lidstaten is om meer te investeren.

Openbare aanbesteding van het ambulancevervoer

Voor wat betreft de openbare aanbesteding van ambulancevervoer verwijs ik u graag naar mijn brief van 20 maart 2009 (Tweede Kamer der Staten-Generaal, Vergaderjaar 2008–2009, 2462, blz. 5171-5172).

² Moran M, Guzman J, Ropars AL, McDonald A, Sturm T, Jameson N, Wu L, Ryan S, Omune B (2009) Neglected disease research and development: how much are we really spending? The George Institute for International Health. February 2009.