



Brussel, 26.10.2017
COM(2017) 626 final

**VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE
RAAD**

**Pediatrische geneesmiddelen in de EU — stand van zaken na 10 jaar
Pediatrieverordening**

1. INLEIDING

Er heerst vandaag de dag brede consensus dat kinderen recht hebben op toegang tot geneesmiddelen die specifiek zijn ontwikkeld voor en onderzocht op het gebruik ervan voor jonge patiënten. Tot voor kort was de situatie ten aanzien van het ontwikkelen en testen van pediatrie geneesmiddelen verre van bevredigend. Voor veel van de producten die voor kinderen werden voorgeschreven en bij hen werden toegediend, gold dat dit gebeurde op basis van de eigen ervaring van de arts en niet zozeer op basis van de resultaten van klinisch onderzoek. Bovendien waren veel geneesmiddelen niet verkrijgbaar in een voor kinderen geschikte farmaceutische vorm. Kinderartsen hadden geen andere keuze dan gebruik te maken van voor volwassenen goedgekeurde geneesmiddelen, zij het in gewijzigde dosering en vorm. Bijvoorbeeld door tabletten te vermalen en er slechts een deel van te gebruiken. Dit zogeheten "offlabelgebruik" van geneesmiddelen voor volwassenen brengt het risico van verminderde werkzaamheid en/of ongewenste reacties bij kinderen met zich mee. Bijwerkingen die mogelijk niet bij volwassenen optreden, kunnen zich in aanzienlijke en ernstige mate voordoen bij kinderen.

Uit enquêtes is gebleken dat off label-gebruik in vele therapeutische gebieden een wijdverbreid fenomeen is: dikwijls boven de 50 %. Een belangrijke uitzondering hierop vormde kinderimmunisatie, een van de succesverhalen van de moderne geneeskunde.

Er zijn uiteenlopende redenen waarom de ontwikkeling van pediatrie geneesmiddelen grotendeels is genegeerd. Tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw was een veelgehoorde opvatting dat kinderen vanuit ethische overwegingen niet zouden mogen worden blootgesteld aan klinisch onderzoek. Sindsdien zijn de opvattingen geleidelijk opgeschoven naar de huidige consensus dat kinderen recht hebben op hetzelfde niveau van gezondheidszorg als elke andere leeftijdscategorie, inclusief het voorschrijven van geneesmiddelen op basis van bewijs. Daarnaast speelden ook economische overwegingen een rol in het feit dat ondernemingen niet proactief in deze sector investeerden. Het feit dat kinderen in de groei zijn en zich ontwikkelen tot volwassenheid betekent dat ze geen eenduidige subcategorie vormen. De behoeften en biologische en fysiologische eigenschappen van pasgeborenen zijn volstrekt anders dan die van tieners. Daarom is er dikwijls behoefte aan aanvullend leeftijdsspecifiek onderzoek, waardoor het ontwikkelingsproces van kindergeneesmiddelen complexer wordt.

Om dit probleem aan te pakken is de *Pediatrieverordening*¹ ("de verordening") vastgesteld. Wetgevende maatregelen werden nodig geacht om eerdere trends om te keren. Aan de wetgeving lag een proces van consultatie en besprekingen van enkele jaren ten grondslag. Daarnaast was de verordening mede geïnspireerd door ontwikkelingen in de Verenigde Staten, waar men eind jaren negentig de ontwikkeling van pediatrie producten via wetgeving begon te regelen.

In 2017 bestaat de verordening tien jaar. In dit verslag wordt overeenkomstig artikel 50, lid 3, van de verordening verslag uitgebracht over de resultaten van de verordening, zowel op het gebied van de volksgezondheid als wat betreft de economische aspecten. Ook wordt in dit verslag geanalyseerd in hoeverre deze resultaten zijn behaald. Hoewel er in tien jaar een schat aan kennis kan worden opgedaan, blijft zo'n tijdsbestek een

¹ Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).

relatief korte periode gezien het lange ontwikkelingstraject dat geneesmiddelen moeten doorlopen — vaak bijna een decennium.

Dit verslag bouwt voort op een tienjarig verslag van het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency; EMA) en het daartoe behorende Comité pediatrie², een in opdracht van de Commissie uitgevoerde externe studie van de effecten van de verordening³, een openbare raadpleging en besprekingen met de lidstaten, het Europees Parlement⁴, patiënten, ondernemingen, belanghebbende partijen en externe partners over hun ervaringen met het effect van de verordening.

2. DE PEDIATRIEVERORDENING

De verordening is opgezet rondom drie hoofddoelstellingen:

- hoogwaardig onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen stimuleren en mogelijk maken;
- na verloop van tijd hebben bereikt dat voor de meeste van de door kinderen gebruikte geneesmiddelen een specifieke vergunning is verleend voor pediatrisch gebruik met bij specifieke leeftijden passende vormen en formuleringen; en
- de beschikbaarheid van kwalitatief hoogwaardige informatie over door kinderen gebruikte geneesmiddelen vergroten.

Op grond van de verordening worden, teneinde deze doelstellingen te realiseren, een stelsel van plichten, beloningen en stimulansen ingericht en maatregelen getroffen om te waarborgen dat geneesmiddelen regelmatig worden onderzocht, ontwikkeld en toegelaten om tegemoet te komen aan de therapeutische behoeften van kinderen. Als uitgangspunt in de verordening geldt de simpele idee dat een onderneming verplicht zou moeten zijn om elk door haar ontwikkeld product te beoordelen op potentieel gebruik bij kinderen en zodoende het aantal producten met pediatrische indicaties gaandeweg te vermeerderen.

Ondernemingen worden op grond van de verordening verplicht om in een vroeg ontwikkelingsstadium met het EMA een pediatrisch programma voor onderzoek en ontwikkeling ("plan voor pediatrisch onderzoek") overeen te komen. De verordening heeft rechtstreeks gevolgen voor de uitgaven van ondernemingen aan O&O doordat zij door de verordening worden verplicht tot investeringen in pediatrisch onderzoek. Als een onderneming zich niet aan de overeenkomst houdt, kan de vergunning voor het in de handel brengen van het betreffende geneesmiddel (voor volwassenen) worden geblokkeerd. De verordening reikt daarmee verder dan de mechanismen die tot stand zijn gebracht door de wetgeving inzake geneesmiddelen voor zeldzame ziekten

² 10-year report to the European Commission — General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation.

³ Technopolis, Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives, 2017.

⁴ Resolutie van het Europees Parlement van 15 december 2016 over de verordening betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik.

("Weesgeneesmiddelenverordening")⁵, die zich beperkt tot stimulansen voor ondernemingen.

De in de verordening vastgestelde verplichting wordt aangevuld met overige maatregelen, en wel in het bijzonder:

- een stelsel van vrijstellingen voor geneesmiddelen waarvan het onwaarschijnlijk is dat kinderen er baat bij hebben en een stelsel van opschortingen met betrekking tot het tijdschema van de uit te voeren pediatrische maatregelen;
- een beloning voor het feit dat er aan de verplichting is voldaan: een verlenging van zes maanden van het aanvullende beschermingscertificaat⁶;
- een speciale beloning voor weesgeneesmiddelen: verlenging met twee jaar van de op grond van de Weesgeneesmiddelenverordening reeds verleende tien jaar exclusiviteit op de markt;
- een nieuw type vergunning voor het in de handel brengen, de vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik, om de ontwikkeling te stimuleren van pediatrische indicaties voor producten waarop geen octrooi rust;
- een comité van deskundigen, het Comité pediatrie (PDCO), binnen het EMA; en
- een stelsel van gratis, door het EMA verstrekt wetenschappelijk advies voor de sector.

Daarnaast worden met de verordening hoogwaardige informatievoorziening en hoogwaardig onderzoek gestimuleerd door middel van andere maatregelen, zoals

- een EU-netwerk van netwerken van onderzoekers en proefcentra voor pediatrisch onderzoek (Enpr-EMA);
- een EU-inventaris van pediatrische behoeften;
- een openbare databank van pediatrische onderzoeken; en
- een aan ondernemingen gestelde vereiste om alle eventuele bestaande pediatrische onderzoeken met betrekking tot toegelaten geneesmiddelen door regelgevende autoriteiten te laten toetsen.

Een van de onbetwiste resultaten van de verordening is dat deze heeft gezorgd voor meer aandacht voor de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen en grotere financiële investeringen dienaangaande. Ondernemingen werden in feite gedwongen om een pediatrische infrastructuur op te zetten en deskundigheid op te bouwen om te zorgen voor voldoende mogelijkheden voor pediatrisch onderzoek ter ondersteuning van de ontwikkeling van hun producten.

⁵ Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen (PB L 18 van 22.1.2000, blz. 1).

⁶ Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (PB L 152 van 16.6.2009, blz. 152).

In 2013 publiceerde de Commissie haar eerste verslag inzake de effecten van de verordening, waarin zij concludeerde dat er sprake was van een aantal veelbelovende tekenen van vooruitgang⁷. Wel constateerde zij ook dat het gezien de ontwikkelingsduur voor geneesmiddelen ten minste tien jaar zal duren om een volledig inzicht in de situatie te verkrijgen.

Op grond van artikel 50, lid 3, van de verordening wordt de Commissie geacht om in 2017 een tweede verslag te publiceren. In het tweede verslag dient ook de vraag aan bod te komen of er wijzigingen van de verordening dienen te worden overwogen.

3. MEER GENEESMIDDELEN VOOR KINDEREN

Uit cijfers blijkt dat de verordening substantiële effecten heeft gesorteerd op de ontwikkeling van pediatrie geneesmiddelen in de EU. Farmaceutische ondernemingen zijn het ontwikkelen van pediatrie geneesmiddelen gaan zien als een integraal onderdeel van de algemene ontwikkeling van geneesmiddelen, ook al blijven sommige ondernemingen onderzoek naar pediatrie geneesmiddelen eerder doen vanuit een wettelijke verplichting dan vanuit een door de onderneming ervaren noodzaak.

In de periode tussen 2007 en 2016 zijn er 260 nieuwe pediatrie geneesmiddelen toegelaten (nieuwe vergunningen voor het in de handel brengen en nieuwe indicaties), waarvan de meeste verband hielden met de in de verordening vastgelegde vereisten. Het aantal goedgekeurde plannen voor pediatrie onderzoek (PIP's) passeerde in 2017 de duizend, waarvan 131 eind 2016 voltooid waren. Er is een duidelijke opwaartse trend wat betreft het aantal voltooide PIP's, waarbij ruim 60 % van de voltooiingen plaatsvond in de afgelopen drie jaar. Daarnaast heeft ook de beoordeling door de bevoegde autoriteiten van vóór de inwerkingtreding van de verordening uitgevoerde pediatrie onderzoeken (artikel 45) bijgedragen tot het consolideren van reeds bestaand bewijs en tot het aanvullen van productinformatie met pediatrie gegevens.

Een vergelijking van de situatie voor en na de verordening toont een duidelijk positief effect aan wat betreft nieuwe toegelaten geneesmiddelen. Hetzelfde geldt voor vergelijkingen op internationaal niveau tussen rechtssystemen met en rechtssystemen zonder specifieke pediatrie wetgeving: rechtssystemen met wettelijke bepalingen kennen een aanzienlijk groter aantal nieuwe pediatrie geneesmiddelen.

De eerder vermelde kwantitatieve beoordeling laat een duidelijke vooruitgang zien. Deze resultaten komen bovendien overeen met de verwachtingen, waarbij moet worden bedacht dat het tot maar liefst tien jaar kan duren voordat een geneesmiddel in de handel wordt gebracht, wat de in de verordening bepaalde geleidelijke wijziging onderstreept.

Tegelijkertijd betekent de afgifte van een vergunning voor het in de handel brengen of de aanvulling van bestaande vergunningen met pediatrie informatie niet dat het product daarmee automatisch voor alle pediatrie patiënten in de EU onmiddellijk beschikbaar is. Dit kan zijn omdat er op nationaal niveau nog geen besluit is genomen inzake de terugbetaling of vanwege de heersende gewoonten met betrekking tot op recept verkrijgbare geneesmiddelen, waardoor artsen mogelijk niet meteen mogen overstappen op pas toegelaten producten. In een enquête waarvan de gegevens in dit verslag zijn

⁷ Betere geneesmiddelen voor kinderen — Van concept naar werkelijkheid (COM(2013) 443).

meegenomen⁸, schatte de meerderheid van de respondenten dat het aantal verkrijgbare geneesmiddelen met 5 à 10 % was toegenomen. Wat gewoonten ten aanzien van op recept verkrijgbare geneesmiddelen betreft, gaf 58 % van de respondenten aan dat artsen als gevolg van de verordening steeds vaker goedgekeurde geneesmiddelen voorschrijven aan de hand van de toegelaten pediatrie indicatie van die geneesmiddelen. Dit duidt enerzijds op een positieve trend maar anderzijds ook op een zekere inertie. Om te zorgen dat offlabelgebruik bij kinderen afneemt, is het uiteindelijk niet alleen nodig dat er meer toegelaten pediatrie geneesmiddelen verkrijgbaar zijn, maar dat die ook daadwerkelijk beschikbaar zijn en daadwerkelijk worden gebruikt aan het bed.

In dit opzicht moet worden opgemerkt dat ondernemingen dikwijls afhankelijk zijn van een gespreide uitrol van nieuwe producten, met vertragingen als gevolg, voordat het product uiteindelijk in de hele EU verkrijgbaar is. Dit kan niet helemaal worden voorkomen, ook al voorziet de verordening in een aantal instrumenten om ervoor te zorgen dat het product in de handel wordt gebracht zodra een PIP is voltooid en het pediatrie geneesmiddel is toegelaten. Zo wordt bijvoorbeeld het aanvullende beschermingscertificaat als beloning — zoals bedoeld in artikel 36 — uitsluitend toegekend indien het product in alle lidstaten is toegelaten. Artikel 33 bevat eveneens een verplichting om het product in de handel te brengen binnen twee jaar na de datum waarop een nieuwe pediatrie indicatie is toegelaten.

De tijdige beschikbaarheid van pediatrie geneesmiddelen kan ook gevolgen ondervinden van de vertraagde voltooiing van pediatrie onderzoeken ten opzichte van de afronding en toelating van het overeenkomstige product voor volwassenen. De verordening omvat bepalingen voor het opschorten van de aanvang of voltooiing van alle of een deel van de maatregelen in een PIP (artikel 20) om zodoende te waarborgen dat onderzoek uitsluitend wordt uitgevoerd wanneer dat veilig en ethisch verantwoord is. Daarnaast beoogt de verordening te voorkomen dat de toelating van producten voor de volwassen populatie wordt belemmerd of vertraagd.

De ervaring leert dat opschorting een veelgebruikt instrument is. In de praktijk is er bij vrijwel alle PIP's voor nieuwe geneesmiddelen die verband houden met de ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen sprake van een opschorting van een of meer maatregelen. Opschorting is in principe een nuttig en geschikt instrument en er is geen bewijs dat de pediatrie vereisten het ontwikkelen van geneesmiddelen voor gebruik bij volwassenen hebben vertraagd. Het Comité pediatrie heeft in sommige gevallen echter ingestemd met zeer langdurige opschortingen. Dit kan voor klinici en patiënten frustrerend zijn, vooral als dit betekent dat een veelbelovend pediatrie product pas jaren nadat de vergunning voor gebruik bij volwassenen is verleend, beschikbaar wordt. Bovendien leert de ervaring dat, indien een pediatrie proef wordt vertraagd tot na de vergunning voor gebruik bij volwassenen, het moeilijker wordt om patiënten te werven voor pediatrie proeven. Ouders zien mogelijk niet de toegevoegde waarde om hun kind te laten meedoen in klinisch onderzoek indien het product voor volwassenen al (off-label) bij kinderen mag worden gebruikt. In sommige gevallen hielden opschortingen ook verband met de late indiening van een PIP. Hoewel er wat betreft late indieningen sprake is van een dalende trend (momenteel 10-20 %), moet in die gevallen de instemming met opschorting mogelijk nader worden onderzocht om te voorkomen dat die late indieningen ten koste gaan van snelle vorderingen op het gebied van pediatrie therapieën.

⁸ Technopolis-studie, hoofdstuk 5.

Tegen deze achtergrond evalueren het EMA en het Comité momenteel verleden praktijken om een consequente lijn vast te houden en om aanzienlijke opschortingen te vermijden. Gezien de ontwikkelingen op wetenschappelijk gebied kan worden gesteld dat instemming met langdurige opschortingen erop neerkomt dat er vraagtekens worden gezet bij het significante therapeutische voordeel van de ontwikkeling van het product ten opzichte van bestaande behandelingen voor pediatrische patiënten. In dergelijke gevallen zou de toegevoegde waarde van de pediatrische onderzoeken marginaal kunnen blijken. Voorts kunnen langdurige opschortingen ondermijnend werken voor de afdwingbaarheid van pediatrische vereisten en de beschikbaarheid van eventuele beloningen, met name indien de opschorting wordt beëindigd nadat de beschermingstermijnen voor het product zijn verstreken.

4. BETERE GENEESMIDDELEN VOOR KINDEREN

In de afgelopen tien jaar heeft de verordening ervoor gezorgd dat er ten aanzien van de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor kinderen op bepaalde therapeutische gebieden aanzienlijke vooruitgang is geboekt. Voor belangrijke voorbeelden wordt dikwijls verwezen naar reumatologie of infectieziekten. De hausse in nieuwe behandelingen voor kinderen met reumatische aandoeningen na voltooiing van PIP's heeft geleid tot de transformatie van een hele sector die voorheen werd veronachtzaamd.

Tegelijkertijd verlopen die positieve ontwikkelingen niet volgens een strategisch plan, maar houden ze veelal verband met ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen voor volwassenen. Aangezien PIP's meestal van start gaan met een programma voor onderzoek naar en ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen, is vooruitgang op pediatrisch gebied afhankelijk van welke producten voor volwassenen ondernemingen op stapel hebben staan en wordt vooruitgang beïnvloed door de inkomsten die in een specifiek marktsegment worden verwacht. Voor zover de behoefte aan producten voor volwassenen of de commerciële verwachtingen en de behoefte aan pediatrische producten elkaar overlappen, hebben kinderen daar rechtstreeks baat bij. Er zijn echter tal van ziekten die bij volwassenen en kinderen biologisch onderling verschillen, waarbij de ziektelast verschilt, of die uitsluitend voorkomen bij kinderen. Bij deze ziekten worstelt het door de verordening geïntroduceerde mechanisme soms met de wetenschappelijke, klinische en commerciële realiteit.

Dit werkt beide kanten uit. Een recent voorbeeld van een vloed aan nieuwe ontwikkelingen op het gebied van producten voor volwassenen, die het risico met zich meebrengen dat het systeem overbelast raakt, is diabetes type 2; een aandoening die sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw onder volwassenen steeds vaker voorkomt. In de afgelopen jaren hebben vele ondernemingen zich op dit therapeutisch gebied gestort, wat leidde tot een hausse in activiteiten en een groeiend aantal op stapel staande nieuwe producten. Dergelijke pieken leiden op hun beurt weer tot meer programma's voor pediatrisch onderzoek, ook als het — gezien vanuit het oogpunt van therapeutische behoeften — ook met minder had toegekund, aangezien diabetes type 2 bij kinderen nog steeds zelden voorkomt. De ongelijkheid in ziektelast tussen volwassenen en kinderen kan tevens leiden tot haalbaarheidsproblemen bij pediatrische proeven doordat er mogelijk niet genoeg jonge patiënten zijn om aan PIP-onderzoeken mee te doen. Er is wel voorgesteld dat, teneinde dergelijke problemen te ontlopen, ondernemingen op het gebied van onderzoek zouden moeten samenwerken om beter gebruik te maken van het beperkte patiëntenbestand. Ondernemingen zijn hier echter huiverig voor, in het bijzonder ten aanzien van de ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen die

wel eens een uitslaand succes zouden kunnen worden. Op hetzelfde moment is het Comité pediatrie niet in een positie waarin zij PIP's voor eenzelfde therapeutisch gebied voorrang kan geven. Vaak is er sprake van een paradoxale situatie, aangezien het Comité pediatrie volledig is aangewezen op de resultaten van klinische proeven om vast te kunnen stellen welke middelen bij kinderen de beste resultaten beloven. Echter, de tussenkomst van het Comité pediatrie en de overeenstemming over een plan voor pediatrisch onderzoek vindt doorgaans plaats voordat die resultaten beschikbaar zijn, aangezien het doel van een PIP is om vast te stellen en overeen te komen welke onderzoeken nodig zijn.

Aan de andere kant van het spectrum zijn ziekten die uniek zijn voor de pediatrische populatie. In die gevallen hangt de ontwikkeling van pediatrische producten veelal af van de strategische keuze van een onderneming om hierin te investeren, los van een eventueel lopend programma voor een product voor volwassenen. Dit geldt in het bijzonder voor zeldzame ziekten bij kinderen, zoals kanker.

Het strekt tot geruststelling dat de overeengekomen PIP's — blijkens een analyse — een breed scala aan therapeutische gebieden bestrijken, waarbij de nadruk weliswaar ligt op infectieziekten (12 %), oncologie (10 %) en endocrinologie/stofwisselingsziekten (9 %), maar er is geen specifiek gebied dat domineert. Al met al is dit een positief teken, want daaruit blijkt dat activiteiten op het gebied van pediatrische geneesmiddelen een breed scala aan ziekten bestrijken. Een groot aantal goedgekeurde PIP's betekent echter niet automatisch een groot aantal voltooide PIP's. Momenteel is er voor de volgende aandoeningen het grootste aantal voltooide PIP's: immunologie/reumatologie (14 %), infectieziekten (14 %), hart- en vaatziekten en vaccins (elk 10 %). Oncologie en endocrinologie/stofwisselingsziekten nemen slechts 7 % van de voltooide PIP's voor hun rekening. Bovendien komt de ontwikkeling wat betreft overeengekomen en voltooide PIP's niet noodzakelijkerwijs overeen met de pediatrische ziektelast, hetgeen onderstreept dat de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen dikwijls wordt aangedreven door de ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen. De verordening kan slechts tot beperkte hoogte activiteiten sturen in de richting van bepaalde therapeutische gebieden. De verordening scheidt weliswaar in belangrijke mate mogelijkheden, maar de kwalitatieve impact is nog altijd afhankelijk van de krachten in de markt, de aanjagers van groei en strategische overwegingen van ondernemingen.

In de discussie over pediatrische behoeften dient pediatrische oncologie dikwijls als casusstudie voor ontoereikende vorderingen op een gebied waar een grote pediatrische behoefte bestaat waarin nog niet in is voorzien. Dat kanker bij kinderen zelden voorkomt, neemt niet weg dat kanker nog steeds de voornaamste doodsoorzaak in de levensfase na de babytijd is, ook al is in de afgelopen decennia voor sommige soorten kanker de overleving toegenomen.

De discussie omtrent pediatrische oncologie staat vaak in het teken van de vrijstelling, zoals bedoeld in artikel 11 van de verordening, waarin wordt bepaald dat er voor specifieke producten of productklassen onder bepaalde omstandigheden vrijstelling voor de vereiste van een PIP kan worden verleend. Dit is het geval als een product waarschijnlijk bij kinderen onwerkzaam of voor kinderen onveilig is, of als het product geen significant therapeutisch voordeel heeft ten opzichte van bestaande behandelingen. Vrijstelling van de verplichting wordt ook verleend indien de ziekte of aandoening waarvoor het product is bedoeld uitsluitend voorkomt bij volwassenen.

De vrijstelling is bedoeld om onnodig of zelfs ethisch onverantwoord onderzoek te vermijden en om de omvang van de plichten correct te omkaderen en wordt gezien als

een geschikt instrument. Tussen 2007 en 2016 heeft het EMA een aantal vrijstellingen voor een categorie en 486 productspecifieke vrijstellingen verleend voor het gebruik van een geneesmiddel bij een of meer aandoeningen. Hoewel het in het algemeen echter correct is om vrijstelling voor pediatrisch onderzoek te verlenen als de doelziekte bij kinderen niet voorkomt, valt niet uit te sluiten dat kinderen wel degelijk baat bij het middel kunnen hebben, zij het voor een andere aandoening. Zo hebben bijvoorbeeld veel vormen van pediatrische kanker biologische overeenkomsten met vormen van kanker bij volwassenen, maar worden ze aangetroffen in andere organen en worden ze derhalve gezien als verschillende aandoeningen. Als gevolg daarvan kan een onderneming in aanmerking komen voor een vrijstelling, ook al is het werkingsmechanisme van het voor volwassenen ontwikkelde middel en het moleculair doel ervan mogelijk ook doeltreffend bij de behandeling van bepaalde vormen van pediatrische kanker.

In de afgelopen paar jaar is er een sterke stijging van het aantal innovatieve geneesmiddelen voor de behandeling van kanker bij volwassenen dat in de handel is gebracht, waaronder enkele voortreffelijke producten, die hebben gezorgd voor betere behandelopties, betere resultaten bij patiënten en een langere overleving. Momenteel nemen geneesmiddelen voor kankerpatiënten het grootste deel van de nieuwe geneesmiddelen voor hun rekening, waarbij de potentiële opbrengsten zeker ook meespelen. Naar verwachting zullen deze geneesmiddelen het therapeutisch landschap blijven veranderen⁹.

Ruwweg een kwart van alle geneesmiddelen die momenteel in het laatste ontwikkelingsstadium verkeren, zijn bedoeld voor de behandeling van kankerpatiënten. Eén indicator voor de aanhoudende sterke belangstelling voor het ontwikkelen van geneesmiddelen tegen kanker is de Weesgeneesmiddelenverordening, waar kankertherapieën behoren tot de meest aangewezen weesaandoeningen die een trend richting zeer specifieke geneesmiddelen laten zien¹⁰. Tot dusverre komen deze snelle vorderingen op het gebied van therapieën voor volwassenen niet terug in die voor pediatrische patiënten. Voor sommige gevallen van pediatrische kanker dateren de meest gebruikte geneesmiddelen uit de jaren negentig, als ze er al zijn.

Toch heeft de verordening tegelijkertijd wel degelijk effect gesorteerd en geleid tot de toelating van nieuwe producten tegen kanker. Er zijn zeven ontwikkelingen in PIP's voltooid die behandelopties bieden voor hooggradig glioom, rhabdomyosaroom, astrocytroom en acute lymfoblastaire leukemie.

Het aantal PIP's voor geneesmiddelen tegen kanker (68) dat is goedgekeurd en meer dan 30 verschillende werkingsmechanismen bestrijkt, belooft verdere verbeteringen in de toekomst. Sommige van die PIP's zijn gebaseerd op het werkingsmechanismeprincipe, d.w.z. hoewel de onderneming mogelijk vrijstelling had kunnen verkrijgen, verplichtte zij zich desondanks tot pediatrisch onderzoek gezien het potentiële voordeel van het middel bij de behandeling van kanker bij kinderen.

Secundaire effecten van de verordening, waarin ondernemingen per definitie werden gestimuleerd om hun deskundigheid op het gebied van de ontwikkeling van pediatrische

⁹ QuintilesIMS Institute, Outlook for global medicines through 2021, December 2016.

¹⁰ Europese Commissie, Inventaris van stimulerende maatregelen van de Unie en de lidstaten ter bevordering van het onderzoek naar en de ontwikkeling en het in de handel brengen van weesgeneesmiddelen (SWD(2015) 13).

geneesmiddelen te vergroten, hebben mogelijk ook bijgedragen tot het aangaan van dergelijke verplichtingen. Dit kan van invloed zijn geweest op strategische keuzes van ondernemingen ten behoeve van pediatrische behoeften, in het bijzonder via innovatieve onderzoeksopzetten, zoals basketstudies, waarbij een middel wordt getest bij diverse soorten kanker om zo in een vroeg stadium de meest veelbelovende ontwikkelingen eruit te kunnen afleiden. Bovendien biedt de EU gerichte financiering voor kankeronderzoek, bijvoorbeeld via het Europees Fonds voor strategische investeringen¹¹.

De resultaten van het bovengenoemde laten een gemengd beeld zien, wat sommigen ertoe brengt om meer te verwachten van het mechanismewerkingsprincipe en wetswijzigingen die het vrijstellingsconcept raken teneinde ondernemingen te dwingen om meer te investeren in de ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrische kanker. Dit zou echter van invloed kunnen zijn op de voorspelbaarheid van de reikwijdte van een PIP en ondernemingen ertoe kunnen brengen om de algehele ontwikkeling van producten te heroverwegen.

Het EMA heeft in 2015 zijn besluit inzake de vrijstelling voor categorieën geëvalueerd in het licht van het werkingsmechanismeprincipe en de reikwijdte ervan beperkt. Deze benadering kan helpen om samen te werken met ondernemingen die geneesmiddelen tegen kanker ontwikkelen. Als die ondernemingen nog steeds een beroep willen doen op een vrijstelling, dan dienen ze dit te rechtvaardigen door middel van een rechtstreekse aanvraag bij het Comité pediatrie (via een product-specifieke vrijstelling). Het proces maakt een directe discussie mogelijk waarin het pediatrisch potentieel voor het voetlicht wordt gebracht, ondanks de aangevraagde vrijstelling. Hierdoor worden ondernemingen ook gedwongen om in een vroeger stadium van de ontwikkeling contact op te nemen met het comité om zekerheid te verkrijgen over de vereisten ingevolge de verordening. De effecten van deze evaluatie van de vrijstelling voor een categorie zijn nog niet zichtbaar aangezien de overgangperiode van drie jaar nog niet is verstreken, maar met deze benadering zullen ondernemingen zich er mogelijk sneller bij laten betrekken dan met het opleggen van wettelijke voorschriften.

Daarnaast is er nog steeds geen volledig beeld van waarom ondernemingen niet hun voordeel doen met de Weesgeneesmiddelenverordening voor pediatrische geneesmiddelen tegen kanker zoals ze dat wel doen voor diezelfde geneesmiddelen voor volwassenen. Er is een aanzienlijk aantal nieuwe geneesmiddelen voor volwassenen tegen kanker dat profiteert van de stimulans die door de Weesgeneesmiddelenverordening wordt geboden, zonder dat dit ook geldt voor geneesmiddelen tegen pediatrische kanker, zij het dat deze in de Weesgeneesmiddelenverordening als zeldzame aandoening wordt gekwalificeerd.

5. ZUIVER PEDIATRISCHE ONTWIKKELINGEN BEVORDEREN

De positieve impact van de verordening en de cultuuromslag die deze mede heeft teweeggebracht, zijn het meest zichtbaar in de integratie van de ontwikkeling van pediatrische producten in de algehele ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Dit is minder duidelijk in het geval van de ontwikkeling van zuiver pediatrische geneesmiddelen, die geen afgeleide zijn van een project voor de ontwikkeling van een

¹¹ https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_en

geneesmiddel voor volwassenen, maar waarbij een onderneming gericht bezig is om een geneesmiddel te ontwikkelen dat alleen voor kinderen en een specifieke pediatrie ziekte is bedoeld.

De beschikbare gegevens leveren niet voldoende bewijs voor harde conclusies. Er wordt echter soms geopperd dat het PIP-proces voor zuiver pediatrie producten zorgt voor meer complexiteit voor een product dat bedoeld was om kinderen mee te behandelen, wat mogelijk gepaard gaat met een langere ontwikkelingsduur. Hoewel het EMA en het Comité pediatrie nuttige richtsnoeren kunnen blijven bieden en een ontwikkeling zullen waarborgen die alle relevante pediatrie subgroepen omvat, is de impact ten opzichte van de ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen minder significant. Dat gezegd zijnde is het mogelijk dat ondernemingen, zeker in de beginjaren van de verordening, pediatrie projecten die zijn gekoppeld aan de ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen omwille van een tijdige voltooiing prioriteit hebben gegeven boven projecten in het kader van zuiver pediatrie projecten. Hoewel hier in de komende jaren verandering in zou kunnen komen, lijkt in het bijzonder voor zeldzame pediatrie ziekten een beter begrip nodig van het gecombineerde effect van de Weesgeneesmiddelenverordening en de Pediatrieverordening en van de wijze waarop deze correleren, om de toegevoegde waarde van die wetsinstrumenten met betrekking tot zuiver pediatrie ziekten te kunnen beoordelen.

Er is één categorie van ontwikkelingen op het gebied van zuiver pediatrie geneesmiddelen waarvoor de verordening weliswaar poogt om een specifieke interesse te kweken, maar waarin zij tot dusverre niet is geslaagd. De verordening voerde een vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrie gebruik (paediatric use marketing authorisation; PUMA) in. Het primaire doel van de PUMA (artikel 30) is om onderzoek te stimuleren op het gebied van bestaande middelen waarop geen octrooi meer rust en/of om te zorgen dat bekend offlabelgebruik van geneesmiddelen wordt omgezet in toegelaten gebruik, dat dankzij de vergunning voor het in de handel brengen veiliger is en beter omkaderd. Zodra de goedkeuring is verleend, heeft de fabrikant op grond van de PUMA recht op een beschermingstermijn van tien jaar met betrekking tot het in de handel brengen, gedurende welke periode geen generieke kopieën van het geneesmiddel in de handel mogen worden gebracht.

Tot dusverre zijn er slechts drie PUMA's verleend. Dit is duidelijk minder dan verwacht, gezien het feit dat er al enkele jaren EU-financiering vanuit het FP7-programma is gereserveerd voor geneesmiddelen waarop geen octrooi meer rust. Hoewel het EMA meer dan twintig PIP's heeft goedgekeurd met de bedoeling om een PUMA in te dienen, blijft het onzeker hoeveel er zullen worden voltooid en resulteren in het in de handel brengen van een nieuw product.

In een poging om extra interesse te kweken, maakten de Commissie en het EMA in 2014 eens te meer duidelijk dat een PIP voor een PUMA niet noodzakelijkerwijs alle leeftijdscategorieën hoeft te omvatten. Het effect van die verduidelijking is tot op heden echter beperkt gebleven. Hoewel ondernemingen hierdoor mogelijk in staat worden gesteld om gericht onderzoek te doen naar de meest prevalerende pediatrie subgroepen, brengt dit voor hen ook het risico met zich mee dat de doelpopulatie en potentiële inkomsten nog verder worden teruggebracht.

Het PUMA-concept loopt tegen dezelfde problemen aan als elke andere regeling die is bedoeld om ondernemingen aan te zetten tot investeringen in aanvullend onderzoek naar bekende middelen die reeds lange tijd in de handel zijn (herbestemming). Ontwikkelaars

van geneesmiddelen vrezen dat een PUMA niet noodzakelijkerwijs artsen ervan zal weerhouden om gebruik te blijven maken van producten van de concurrentie of van producten met hetzelfde actieve bestanddeel die wel zijn toegelaten voor andere offlabelindicaties tegen lagere kosten en evenmin apothekers ervan zal weerhouden om deze te vervangen door goedkopere vormen. Daarbij komt nog dat de bekostigers van de nationale gezondheidszorg over het algemeen terughoudend zijn om voor dergelijke producten een hogere prijs af te spreken.

Gezien het huidige beperkte aantal toegekende PUMA's is het niet mogelijk om na te gaan of die risico's gegrond zijn en wat de economische waarde van de PUMA-beloning is. Hoewel uit de beschikbare gegevens blijkt dat in diverse lidstaten voor de via PUMA's toegelaten producten positieve besluiten inzake terugbetaling zijn genomen en deze producten geschikte bedrijfsformasies vormen, kan het hier gaan om slechts de uitzondering die de regel bevestigt, deels vanwege de specifieke eigenschappen van de producten en niet zozeer louter vanwege het PUMA-concept.

Dit toont aan dat het commerciële succes van een PUMA wordt beïnvloed door complexe factoren waarop op EU-niveau nauwelijks vat is te krijgen. Deze factoren betreffen besluitvorming op nationaal niveau, wat buiten het toepassingsgebied van EU-wetgeving ligt. Prikkels via wetgeving kunnen economisch succes niet compenseren. Er is wel gesuggereerd dat een PUMA effectief zou kunnen zijn voor zover een specifiek pediatrische formule of doseringsvorm vereist is. Hoewel dit in theorie zo is, leert de ervaring dat het PUMA-label artsen er niet volledig van weerhoudt om voor pediatrisch gebruik aangepaste niet-pediatrische producten voor te schrijven.

6. DE KOSTEN VAN PEDIATRISCHE GENEESMIDDELEN

De verordening vormt een extra last voor farmaceutische ondernemingen doordat van hen wordt gevraagd om pediatrisch onderzoek uit te voeren, waar ze anders mogelijk van zouden hebben afgezien. Het brengt extra investeringen en toezicht op naleving met zich mee. In de verordening wordt echter deze verplichting gekoppeld aan een stelsel van beloningen om ondernemingen in staat te stellen de bijkomende aanloopkosten als gevolg van die verplichting terug te winnen via een verlenging van de beschermingstermijn. In dit opzicht verschilt het systeem dat in de EU wordt gehanteerd van het Amerikaanse systeem, waar de pediatrische vereisten die door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) worden opgelegd, niet gepaard gaan met een beloning, uitgezonderd in die gevallen wanneer een onderneming vrijwillig aanvullend onderzoek verricht na een "schriftelijk verzoek" daartoe door de FDA.

De beloning wordt verstrekt zodra het PIP is voltooid en de resultaten ervan terug zijn te zien in een bijbehorende vergunning voor het in de handel brengen. De onderneming heeft ook recht op de beloning als de uiteindelijke uitkomst van pediatrische onderzoeken is dat het middel niet geschikt is voor pediatrisch gebruik. De beloning is immers bedoeld als compensatie voor het onderzoek als zodanig, los van een bepaalde uitkomst. De verordening maakt onderscheid tussen twee primaire beloningen: de ABC-beloning en de beloning voor weesgeneesmiddelen. Deze beloningen sluiten elkaar uit en dienen verschillende doelen, maar beide hebben als effect dat ze de introductie van concurrerende producten op de markt vertragen. Derhalve worden de aanvullende inkomsten vanuit de beloningen uiteindelijk betaald door de bekostigers van de nationale gezondheidszorg en/of de patiënten, aangezien de samenleving geen voordeel heeft van

toegenomen concurrentie en lagere prijzen voor de duur van de verlenging van de exclusiviteit.

Ingevolge artikel 36 van de verordening kan de onderneming voor de duur van de ABC een verlenging van zes maanden verkrijgen. ABC's zijn een autonoom sui generis-recht dat is gekoppeld aan een bestaand basisoctrooi. Deze compenseren een octrooihouder voor de lange tijd die het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen in beslag neemt, gedurende welke periode een octrooihouder het octrooi niet commercieel kan benutten. Het ABC biedt derhalve voor een variabele duur een op een octrooirecht gelijkende rechtspositie (van nul tot maximaal vijf jaar). Dit is de periode die wordt verlengd via de ABC-beloning of die positief kan worden als die voorheen negatief was¹². Het is interessant om op te merken dat de wetgever heeft gekozen voor een stelsel van externe beloning dat is gekoppeld aan de patiëntstatus van een product in plaats van een farmaceuticaspecifiek beloningsstelsel in de vorm van wettelijke gegevensbescherming.

De beloning voor weesgeneesmiddelen (artikel 37) bestaat uit een verlenging van twee jaar van de periode van marktexclusiviteit, d.w.z. van maximaal twaalf jaar. Een van de redenen om een beloning specifiek voor weesgeneesmiddelen in te voeren, was dat toen het wetsvoorstel voor de verordening werd besproken, er op de meerderheid van de als weesgeneesmiddel aangemerkte producten geen octrooi meer rustte. Het werd daarom aangewezen geacht om te voorzien in een alternatieve beloning waardoor ook fabrikanten van weesgeneesmiddelen konden worden gecompenseerd.

Het bij de verordening geregelde stelsel is gebaseerd op de veronderstelling dat producten waarop de vereiste van een PIP van toepassing is, in aanmerking zouden moeten komen voor de beloning zodra de pediatrie ontwikkeling is voltooid. In werkelijkheid konden echter niet alle ondernemingen een beloning verkrijgen. Cijfers suggereren dat tot dusverre voor slechts 55 % van de voltooide PIP's een beloning is verstrekt. De meeste van die beloningen hielden een verlenging van het ABC in. In enkele gevallen betrof de beloning een periode van exclusiviteit op de markt voor een weesgeneesmiddel. Hoewel wordt verwacht dat het aandeel van producten waarvoor een beloning wordt verstrekt in de toekomst groter zal worden, doordat ondernemingen beter en eerder hun pediatrie onderzoek zullen beginnen te plannen, is het niet waarschijnlijk dat er ooit een successcore van 100 % zal worden behaald.

6.1. Het aanvullende-beschermingscertificaat

Verlenging van het ABC wordt veelal gezien als de waardevolste beloning. Tot eind 2016 werd voor meer dan veertig geneesmiddelen het ABC verstrekt en vroegen ondernemingen certificaten aan op nationaal niveau. Het aantal verlengingen van het ABC dat in de afgelopen tien jaar is verleend (ruim vijfhonderd) toont aan dat ondernemingen met enige regelmaat de beloning verkrijgen van het nationale octrooibureau waar ze hun aanvraag indienen. Dit wijst erop dat er sprake is van een functionerend stelsel van beloningen.

Tegelijkertijd leidt het gebruik van een systeem van externe beloningen dat is gekoppeld aan een ander wetsinstrument tot complicaties en inefficiënties. Zo zijn bijvoorbeeld

¹² Arrest van het Hof van Justitie van 8 december 2011, Merck Sharp & Dohme, C-125/10, ECLI:EU:C:2011:812.

ABC's nationale titels, wat inhoudt dat verlengingen moeten worden verkregen van het nationaal octrooibureau in elke lidstaat waar een ABC bestaat, waardoor het door sommigen wordt gezien als een te complexe procedure.

Bovendien moet een aanvraag voor verlenging van een ABC worden ingediend twee jaar voordat het certificaat komt te vervallen. In sommige gevallen heeft dit ertoe geleid dat ondernemingen naast de beloning grepen doordat ze het PIP niet tijdig konden voltooien. Aan de andere kant stimuleert deze uiterlijke termijn ondernemingen om pediatrisch onderzoek sneller tot een afronding te brengen en zorgt zij er voor dat concurrerende producenten van generieke geneesmiddelen voldoende van te voren op de hoogte zijn van een eventuele verlenging van de beschermingstermijn, die van invloed kan zijn op de marktintroductie van generieke kopieën.

De ABC-verordening wordt op initiatief van de Commissie momenteel geëvalueerd om het nut ervan te beoordelen¹³. De resultaten en de gevolgen voor de toekomst van het ABC-stelsel zijn nog niet bekend, maar worden in de komende maanden verwacht. Elke modernisering of herijking kan bepaalde inefficiënties van het ABC-stelsel aanpakken, maar kunnen ook een rechtstreeks effect hebben op het functioneren van het stelsel van beloningen voor pediatrische geneesmiddelen en derhalve op de verordening. Het is daarom van belang om de resultaten van die beoordeling bij elk beleidsbesluit inzake de verordening in aanmerking te nemen.

De monetaire waarde van de ABC-beloningen hangt grotendeels af van de totale inkomsten die een specifiek product genereert gedurende de periode waarin het door een ABC wordt beschermd. Generieke concurrentie wordt voor het hele product (inclusief het gebruik bij volwassenen) vertraagd, waardoor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een extra periode wordt gegund om hogere inkomsten te genereren. Historisch gezien valt deze periode samen met die van de piekperiode voor verkoop. Echter, nieuwe markttrends kunnen leiden tot teruglopende periode waarin inkomsten worden gegenereerd. De positie die een product op de markt inneemt kan in de loop van de tijd verslechteren doordat er nieuwe, innovatieve producten in dezelfde therapeutische categorie op de markt komen.

Om in te schatten hoeveel economisch gewin de beloning ondernemingen oplevert, moet eerst worden vastgesteld wat de kosten zijn die ondernemingen moeten maken om wettelijk te voldoen aan een PIP. Op basis van een externe studie in opdracht van de Commissie¹⁴ worden de totale kosten van de verordening voor de sector als geheel geschat op 2,1 miljard EUR per jaar. Dit cijfer is geëxtrapoleerd op basis van 85 werkelijke PIP's. De totale kosten voor onderzoek en ontwikkeling bedragen 18,9 miljoen EUR per PIP, waarbij elk PIP gemiddeld drie klinische studies omvat. Afgezien daarvan lopen ondernemingen nog overheadkosten op van ongeveer 720 000 EUR voor de eerste indiening van een PIP en voor daaropvolgende wijzigingen.

Hoewel die gemiddelden zijn gebaseerd op een relatief omvangrijke steekproef, kan het risico van over- of onderschatting niet volledig worden uitgesloten. Bovendien brengen schattingen die zijn gebaseerd op gemiddelden met zich mee dat er afwijkingen zijn, in het bijzonder wat betreft de kosten voor klinische proeven (fase II en fase III), die het

¹³ DG GROW, Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions, 16.2.2017.

¹⁴ Technopolis-studie, hoofdstuk 2.

grootste deel van de kosten voor onderzoek en ontwikkeling met zich meebrengen¹⁵. Niettemin suggereren die cijfers dat de bijkomende kosten voor de sector als gevolg van de verordening slechts leiden tot een beperkte toename van de totale kosten van het ontwikkelen van geneesmiddelen.

Om die kosten te kunnen vergelijken met de waarde van de ABC-beloning zijn acht geneesmiddelen specifiek geanalyseerd. Deze selectie omvat producten waarvoor het ABC werd verlengd en waarvan de bescherming afliep vóór eind 2014. Het spreekt voor zich dat de steekproef van geringe omvang is aangezien voor slechts een fractie van de producten met voltooide PIP's inmiddels geen exclusiviteitsrechten meer gelden en derhalve gegevens opleveren over het effect van het verlies van die rechten op inkomsten. Hoewel de cijfers voor die producten mogelijk met enige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd doordat ondernemingen mogelijk in de eerste jaren producten met het hoogste geschatte rendement op de investering als gevolg van de verlenging van een ABC prioriteit hebben gegeven, bieden ze toch enkele interessante inzichten in de economische waarde van de beloning door de daadwerkelijke inkomsten bij een verlengd ABC te vergelijken met hypothetische inkomsten zonder die verlenging.

Uit de gegevens blijkt dat de prijs van merkproducten vaak begint te zakken in het eerste kwartaal nadat de exclusiviteit is verlopen, maar die daling blijft nog beperkt (max. 20 %), alvorens nog verder te zakken. Zowel per product als per land is er sprake van aanzienlijke verschillen, die zeer waarschijnlijk verband houden met het concurrentievermogen van de specifieke therapeutische markt en/of nationaal beleid om generieke vervangers te stimuleren, wat leidt tot een sterke variatie in de economische waarde van het verlengde ABC als percentage van de totale inkomsten (tussen 10 en 93 %). Al met al bedraagt de gecorrigeerde economische waarde van de ABC-beloning voor de acht betrokken producten 926 miljoen EUR, waarbij de inkomsten die met name afkomstig zijn van enkele zeer goed verkopende producten in de steekproef zijn meegenomen.

Hoewel dit cijfer kan worden vergeleken met de gemiddelde kosten voor onderzoek en ontwikkeling per PIP (18,9 miljoen) kan met een granulaire benadering beter worden gekeken naar een productgebaseerde kosten-batenverhouding van de acht producten. Dit houdt in dat de geschatte maatschappelijke voordelen en die voor de gezondheid van kinderen als gevolg van de opgelegde ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen worden afgezet tegen de maatschappelijke kosten van de extra monopolierente die de onderneming via het stelsel van beloningen verkrijgt.

Een dergelijke vergelijking heeft een verkennend karakter aangezien er aan de positieve effecten in de zin van een betere behandeling van kinderen en een vermindering van offlabelgebruik en aan de potentiële bijwerkingen van het geneesmiddel een geldwaarde moet worden toegekend. Op basis van een model dat is ontwikkeld in het kader van de economische studie laten twee van de acht producten over een periode van tien jaar een zeer gunstige kosten-batenverhouding voor gezondheidsstelsels zien, d.w.z. de in geld uitgedrukte maatschappelijke voordelen en de gezondheidsvoordelen compenseren de bijkomende kosten als gevolg van de extra monopolierente. Alle overige producten, met name die waarvoor het voltooide PIP geen nieuwe pediatrische indicatie opleverde, lieten een negatieve kosten-batenverhouding in de loop van tien jaar zien. Hoewel er niet wordt afgedaan aan het nut om met zekerheid te weten dat een product voor volwassenen niet

¹⁵ Technopolis-studie, hoofdstuk 2.2.

bij kinderen mag worden gebruikt, is de economische waarde van dergelijke informatie veelal geringer dan voor producten die wel nieuwe behandelingsopties voor pediatrische patiënten bieden.

Mogelijk dienen deze productgebaseerde resultaten echter te worden gecorrigeerd voor die producten waarvoor weliswaar de PIP-verplichting gold, maar waarvoor het niet lukte om binnen de betreffende periode een beloning te krijgen (rond 45 %). Deze producten leidden er wel toe dat er waardevolle pediatrische informatie werd verkregen zonder dat dit de samenleving geld kostte door extra monopolierentes. Als deze producten bij de vergelijking worden betrokken, zorgt dit voor betere resultaten, hoewel de kosten-batenverhouding negatief blijft.

Daarnaast kan de verordening leiden tot economische spill-overeffecten als gevolg van extra investeringen in onderzoek naar en ontwikkeling van nieuwe en verbeterde geneesmiddelen die de aanzet geven tot verdere investeringen en bijdragen tot het scheppen van werkgelegenheid, groei en innovatie in meerdere sectoren. Een voorzichtigere schatting van het rendement uit een jaarlijkse investering van 2,1 miljard EUR in pediatrische O&O zou na tien jaar de samenleving in totaal ongeveer 6 miljard EUR kunnen opleveren¹⁶. Het geschatte maatschappelijk rendement ligt aanzienlijk hoger dan de economische waarde van de verlenging van het ABC, wat suggereert dat de maatschappelijke voordelen van de verordening financieel gesproken meer dan opwegen tegen de kosten van de extra monopolierente.

6.2. De beloning voor weesgeneesmiddelen

In 2014 werd voor het eerst voor een weesgeneesmiddel een beloning in de vorm van twee extra jaren marktexclusiviteit verleend. Tot op heden is dit voor nog eens zes andere weesgeneesmiddelen gebeurd. In sommige gevallen zagen ondernemingen af van de aanwijzing als weesgeneesmiddel teneinde het product in aanmerking te laten komen voor de ABC-beloning. Dit is verklaarbaar vanuit het feit dat de ABC-beloning de volledige productenreeks van een specifiek middel beschermt voor uiteenlopende therapeutische indicaties terwijl de beloning voor weesgeneesmiddelen zich beperkt tot de bescherming van het gebruik als weesgeneesmiddel. Derhalve zouden de inkomsten vanuit een verlenging van het ABC van zes maanden in het geval van geneesmiddelen met zowel veelvoorkomende als weesaandoeningen hoger kunnen uitvallen dan wanneer er twee jaar extra marktexclusiviteit als weesgeneesmiddel zou worden verkregen.

Wat hiertoe zou kunnen bijdragen is dat op steeds meer nieuw toegelaten weesgeneesmiddelen octrooi rust (momenteel meer dan 90 %). Dit is goed nieuws, omdat daaruit blijkt dat het door de Weesgeneesmiddelenverordening ingevoerde stelsel innovatieve producten op basis van nieuw onderzoek aantrekt. Aan de andere kant duidt het op een zwakte in de beloning voor weesgeneesmiddelen, die zich hoofdzakelijk richt op producten waarop geen octrooi meer rust en die de ingebouwde flexibiliteit ontbeert waardoor ondernemingen de weesgeneesmiddelstatus van het product zouden kunnen behouden terwijl ze opteren voor de ABC-beloning.

In dit stadium en zonder dat er nader onderzoek is gepleegd, is het niet mogelijk om de economische waarde van de beloning voor weesgeneesmiddelen te schatten op basis van een steekproef van eenzelfde omvang als voor de ABC-beloning, doordat de meeste

¹⁶ Technopolis-studie, hoofdstuk 6.

producten nog beschermde producten zijn. Daarom is het niet mogelijk om te analyseren wat de werkelijke impact is van het verlies van exclusiviteit op inkomsten. Zo is er bijvoorbeeld geen garantie dat generieke geneesmiddelen even snel in de handel worden gebracht als dit het geval is voor producten die geen weesgeneesmiddel zijn, of dat ze überhaupt in de handel worden gebracht, gezien het zeldzame karakter van de ziekte en de beperkte omvang van de betreffende markt. Niettemin zou, om de economische waarde te schatten, een economisch model kunnen worden gehanteerd dat vergelijkbaar is met de manier waarop de ABC-beloning wordt berekend, met het grootste verschil dat de vertraging geen zes maanden maar twee jaar bedraagt.

7. VERBETERDE UITVOERING

De verordening legt de primaire verantwoordelijkheid voor het afhandelen van PIP's, opschortingen en vrijstellingen in handen van het EMA en het Comité pediatrie. Om die reden speelt het EMA een hoofdrol in de uitvoering van de verordening. Er zijn inspanningen verricht om te leren van de eerste jaren waarin uitvoering aan de verordening is gegeven en om PIP-adviezen te vereenvoudigen om bij eventuele niet-significante wijzigingen van het programma de noodzaak tot aanpassing te verminderen. Mede dankzij deze inspanningen is het totale aantal wijzigingen teruggebracht, ook al blijkt uit de cijfers dat een PIP gemiddeld ten minste één keer is aangepast. De meest voorkomende oorzaken daarvoor betreffen de duur (43 %) of het aantal kinderen dat aan een studie deelneemt (14 %).

Daarnaast zijn door de herziening van de richtsnoeren van de Commissie inzake de vorm en inhoud van plannen voor pediatrisch onderzoek in 2014¹⁷ maatregelen ingevoerd om het goedkeuringsproces voor de plannen te stroomlijnen. Bovendien is het EMA in 2015 bij wijze van proef van start gegaan met het in een vroeg stadium overleg plegen met ondernemingen om pediatrische behoeften in de eerste fasen van de ontwikkeling van een geneesmiddel op te nemen. Op basis van deze ervaring wordt het concept van betrokkenheid bij projectgerichte bespreking van ontwikkeling momenteel opnieuw bekeken om een discussie over het juiste tijdschema en het opnemen van pediatrische maatregelen in het kader van de gehele ontwikkeling mogelijk te maken.

Een wezenlijk onderdeel van de coördinerende functie van het EMA is te zorgen dat de verschillende comités, voor zover dit binnen hun taakgebied valt, het gesprek over producten aangaan en onderling kennis uitwisselen. Op het vlak van pediatrische ontwikkeling betreft dit met name de samenwerking van het Comité pediatrie met andere wetenschappelijke comités of adviesgroepen. Momenteel wordt er continu gewerkt aan verbetering om een dergelijke samenwerking mogelijk te maken.

Om de samenwerking tussen de regio's te vergroten, is er in 2007 een discussieforum opgezet via welk regelmatig informatie kan worden uitgewisseld, hoofdzakelijk via teleconferenties ("pediatrisch cluster"), waarbij onder meer de Amerikaanse FDA en het EMA zijn aangesloten. Inmiddels zijn ook het Japanse bureau voor farmaceutische middelen en medische apparatuur (PMDA), Health Canada en de Australische Therapeutic Goods Administration (TGA) als waarnemer toegetreden. In 2013 lanceerden het EMA en de FDA, de Amerikaanse evenknie van het EMA, de zogeheten

¹⁷ Richtsnoeren voor de vorm en inhoud van aanvragen tot goedkeuring of wijziging van een plan voor pediatrisch onderzoek (PB C 338 van 27.9.2014, blz. 1).

"common commentaries" (gemeenschappelijke commentaren) inzake plannen voor pediatrische ontwikkelingen die zowel bij het EMA als de FDA zijn ingediend en die derhalve door beide agentschappen worden beoordeeld. Ondanks het feit dat deze commentaren en besprekingen tussen de twee agentschappen een informeel en niet-bindend karakter hebben, hebben ze wel bijgedragen tot het met elkaar in overeenstemming brengen van ideeën en het vermijden van tegengestelde vereisten inzake het programma voor pediatrische ontwikkeling.

Het blijft echter een uitdaging, niet alleen voor het EMA en het Comité pediatrie, maar ook voor ondernemingen, om belangrijke aspecten in verband met het ontwikkelen van geneesmiddelen in ogenschouw te nemen wanneer bepaalde informatie nog niet bekend is en wanneer gesprekken gebaseerd blijven op aannames en schaarse gegevens. Dit komt met name doordat een van de doelstellingen van plannen voor pediatrische ontwikkeling is om juridische zekerheid te creëren inzake hetgeen door regelgevende autoriteiten van ondernemingen wordt verwacht. Aan de andere kant maakt alleen vroegtijdige planning het mogelijk dat pediatrische ontwikkeling probleemloos wordt geïntegreerd in de totale productontwikkeling in plaats van iets wat er later nog eens bijkomt. In principe zou het ook moeten leiden tot (kosten)efficiëntere O&O doordat het hierdoor bijvoorbeeld mogelijk wordt om te overwegen om pediatrische patiënten (bijv. adolescenten) zowel in proeven voor geneesmiddelen voor volwassenen als in een vroeg stadium in de planning van de ontwikkeling van de formule te integreren, waardoor de totale ontwikkelingskosten worden teruggebracht.

8. MEER KLINISCHE PROEVEN BIJ KINDEREN

De verordening heeft tot doel om te waarborgen dat er bewijs van de kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid van geneesmiddelen wordt geleverd voordat een product bij kinderen wordt gebruikt. Dit betekent dat er meer klinisch onderzoek bij kinderen moet worden uitgevoerd voordat er een vergunning voor geneesmiddelen wordt verleend. De beschikbare cijfers laten een aanzienlijke toename zien. Het aandeel klinische proeven in de Europese databank van klinische proeven, EudraCT, waarbij kinderen betrokken werden, is tussen 2007 tot 2016 met 50 % toegenomen, van 8,25 % tot 12,4 %. Bovendien is er sprake geweest van een aanzienlijke stijging van onderzoek met betrekking tot subgroepen waarvoor eerder geen aandacht bestond. Voordat de verordening er was, werd er vrijwel geen onderzoek gedaan met neonaten bij de ontwikkeling van geneesmiddelen.

In het algemeen gesproken is de EU-wetgeving goed in staat om de wetenschappelijke geldigheid en goede ethische standaarden in pediatrisch onderzoek te waarborgen. Deze aspecten worden niet alleen bewaakt door het Comité pediatrie van het EMA bij de beoordeling van PIP's, maar ook door nationale ethische comités en regelgevende autoriteiten die toestemming moeten geven voor afzonderlijke klinische proeven.

De verordening heeft de discussie onder deskundigen over de optimale opzet van pediatrische proeven een impuls gegeven. Dit omvat initiatieven in verband met het uitwisselen van goede praktijken en het ontwikkelen van nieuwe wetenschappelijke richtsnoeren. Wat ook heeft bijgedragen is het opzetten van een netwerk van onderzoeksnetwerken bij het EMA (Enpr-EMA)¹⁸, dat dankzij het succes van zijn

¹⁸ Europees netwerk voor pediatrisch onderzoek bij het Europees Geneesmiddelenbureau.

activiteiten inmiddels tot buiten Europa is uitgebreid met de aanmelding van Amerikaanse, Canadese en Japanse nationale en multi-specialistische netwerken.

Daarnaast werden de verdere ontwikkeling van innovatieve concepten voor proeven alsmede modelleer- en simulatiestrategieën om het aantal benodigde onderzoeksdeelnemers terug te brengen, gestimuleerd. Daarbij bracht de verordening het debat over de rol die kinderen zouden moeten spelen bij onderzoeksbesluiten onder de aandacht. De initiatieven strekken zich uit van het opzetten van jongerenadviesgroepen en discussies over hoe een gepaste informatievoorziening voor patiënten en ouders over klinische onderzoeken eruit zou moeten zien tot praktische kwesties zoals toestemmingsformulieren.

Desondanks brengen pediatrie proeven specifieke problemen met zich mee. Zo leidt bijvoorbeeld het met moeite kunnen werven van deelnemers er dikwijls toe dat de uitvoering en voltooiing van onderzoeken vertraging oplopen. Pediatrie proeven worden bovendien dikwijls verspreid over meerdere centra uitgevoerd, met vaak slechts een klein aantal patiënten per locatie, wat op operationeel gebied tot problemen kan leiden, waaronder het bemannen van de locatie met het benodigde personeel en de vereiste expertise. Om de infrastructuur van pediatrie klinische proeven verder te ondersteunen is het door de EU gefinancierde "initiatief innovatieve geneesmiddelen", een privaat-publieke partnerschap, eind 2016 van start gegaan met een duurzaam netwerk voor pan-Europese pediatrie klinische proeven¹⁹.

Bovendien ondersteunt de Commissie via haar recente initiatief tot oprichting van Europese referentienetwerken²⁰ virtuele netwerken van zorgverleners uit heel Europa die tot doel hebben complexe of zeldzame ziekten en aandoeningen aan te pakken waarvoor zeer gespecialiseerde behandelingen en een bundeling van kennis en middelen nodig zijn. Van de thematische netwerken houden sommige die deel uitmaken van het project zich specifiek bezig met zeldzame pediatrie ziekten. Zij stimuleren samenwerking en banen de weg voor aanvullend klinisch onderzoek dat eerder mogelijk niet realiseerbaar zou zijn geweest.

Al met al heeft de verordening ertoe geleid dat pediatrie onderzoek een enorme vlucht heeft genomen. Wel wordt onderkend dat dergelijk onderzoek zich richt op productontwikkeling. Voor sommige ziekten of therapeutische gebieden ontbreekt nog steeds een goed begrip van de onderliggende ziekte. Aanvullend elementair onderzoek naar de ziekten zelf zou daarom een goede zaak zijn om een juiste productontwikkeling mogelijk te maken en daaraan vorm te geven. Dit kan niet via de verordening worden gewaarborgd, maar vergt aanvullende inspanningen en financiering vanuit publieke en private bronnen.

9. UITDAGINGEN VOOR DE TOEKOMST

Als gevolg van wetenschappelijke vorderingen, technologische ontwikkelingen en veranderende bedrijfsmodellen kan de manier waarop farmaceutica worden ontwikkeld

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>

²⁰ Opgezet ingevolge artikel 12 van Richtlijn 2011/24/EU betreffende de toepassing van de rechten van patiënten bij grensoverschrijdende gezondheidszorg, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_nl

er in de toekomst anders gaan uitzien. Recente trends zijn onder meer een gestratificeerde ontwikkeling van geneesmiddelen of het concept van gepersonaliseerde geneesmiddelen, dat tot doel heeft om het gebruik van geneesmiddelen te optimaliseren door deze specifiek aan te passen aan de individuele genen van de patiënt waardoor deze echt op de behandeling reageert. Ook zullen we mogelijk steeds vaker meemaken dat technologiefirma's de markt betreden met producten die therapieën ondersteunen door middel van patiëntondersteuning en diensten die door technologie mogelijk worden gemaakt.

Hoewel de meeste van die nieuwe ontwikkelingsparadigma's geheel verenigbaar lijken met het door de verordening ingevoerde mechanisme, kunnen ze van invloed zijn op de wijze waarop ondernemingen hun prioriteiten stellen en klinische proeven opzetten. Het is niet waarschijnlijk dat die trends de verordening op de korte termijn zullen beïnvloeden, aangezien het aantal nieuwe geneesmiddelen die zich bevinden in een vergevorderd ontwikkelingsstadium historisch groot is: naar verwachting zullen er tot 2021 per jaar 45 nieuwe actieve stoffen beschikbaar komen. Het PIP-proces dient evenwel te zorgen voor de nodige flexibiliteit om ruimte te bieden voor die trends en er tegelijkertijd voor te zorgen dat kinderen ten volle profiteren van opkomende concepten zoals gepersonaliseerde geneesmiddelen.

Op een meer granulair niveau dient er in het PIP-proces tevens rekening mee te worden gehouden dat de uitvoering van de verordening een significante investering van middelen vooronderstelt, niet alleen van het EMA²¹, maar ook van de lidstaten, door leden aan te wijzen die zitting hebben in het Comité pediatrie en om bij te dragen aan de beoordeling van plannen voor pediatrisch onderzoek of door ondernemingen ingediende historische of nieuwe resultaten van pediatrische proeven. Volgens de verordening staan in het kader van de stimuleringsmaatregelen om pediatrische ontwikkeling mogelijk te maken deze procedures aanvragers kosteloos ter beschikking. Hoewel er geen bewijs is dat de kosteloze beschikbaarheid tot dusverre negatief heeft uitgewerkt op de kwaliteit van de beoordeling is het effect op de correcte werking van het stelsel op de lange termijn nog onbekend. Bij de doorlopende evaluatie van het door het EMA gehanteerde kostenstelsel zal de Commissie ook de kosten voor het evalueren van PIP's controleren.

10. CONCLUSIE

De Pediatrieverordening heeft een aanzienlijke impact gehad op de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen in de EU. Zij heeft ervoor gezorgd dat de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen een integraal onderdeel is geworden van de algemene ontwikkeling van geneesmiddelen. Dit resultaat zou zonder specifieke wetgeving niet zijn behaald, wat de blijvende relevantie ervan onderstreept. Bovendien hebben maatregelen met als doel de uitvoering ervan te verbeteren gaandeweg gezorgd voor een verhoogde doeltreffendheid.

In economisch opzicht biedt de verordening over de hele linie vanuit sociaaleconomisch perspectief positieve resultaten, wat de gepastheid van deze directe investering in het verbeteren van de beschikbaarheid van pediatrische geneesmiddelen aantoont. De combinatie van plichten en beloningen lijkt een effectief instrument te zijn om de

²¹ Overeenkomstig artikel 48 van de verordening wordt met de aan het EMA betaalde bijdrage uit de EU-begroting de uitvoering van de activiteiten op het vlak van pediatrie van het EMA ondersteund.

aandacht te verleggen naar het ontwikkelen van pediatrische producten. Maar nog altijd blijft het gebruik van beloningen beperkt tot 55 % van de voltooide PIP's en er zijn gevallen van over- of ondercompensatie die erop wijzen dat het huidige stelsel zijn beperkingen heeft. Bovendien heeft het PUMA-concept met de bijbehorende specifieke beloning niet geleverd wat ervan werd verwacht.

De toename van pediatrisch onderzoek en het aantal nieuwe producten met specifieke pediatrische indicaties is bemoedigend en zal ervoor zorgen dat het offlabelgebruik van voor volwassenen bedoelde geneesmiddelen bij kinderen zal afnemen. Die positieve resultaten zijn echter niet gelijkmatig verspreid over alle therapeutische gebieden maar komen in geconcentreerde mate voor op sommige gebieden, en veelal bij onderzoeken waarin de prioriteit ligt bij producten voor volwassenen in plaats van voor kinderen.

Dit toont aan dat de verordening het doeltreffendst is daar waar de behoeften van volwassen patiënten en pediatrische patiënten met elkaar overlappen. Met name bij ziekten die zelden of alleen onder kinderen voorkomen en die in veel gevallen in gelijke mate worden ondersteund via de wetgeving inzake weesgeneesmiddelen, zijn grote therapeutische vorderingen tot dusverre veelal uitgebleven. Hoe dit kan en waarom het in sommige gevallen maar niet lukt om met de beloning voor weesgeneesmiddelen de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen op dezelfde wijze te stimuleren zoals dit wel lukt bij de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen voor volwassenen, moet worden onderworpen aan nader, nauwgezet onderzoek.

Daarom, en alvorens wijzigingen voor te stellen, is de Commissie voornemens om de gecombineerde effecten van de Weesgeneesmiddelenverordening nader te bestuderen door die twee rechtsinstrumenten, die zijn bedoeld om de ontwikkeling van geneesmiddelen voor subgroepen met specifieke behoeften te ondersteunen, in gezamenlijkheid te beoordelen. Gezien het feit dat de zwakheden die in dit verslag zijn vastgesteld veelal betrekking hebben op pediatrische ziekten die worden aangemerkt als weesziekten, zal uitsluitend een dergelijke gecombineerde inspanning ervoor kunnen zorgen dat de juiste parameters worden bijgesteld zo dit nodig zou zijn.

Dit verslag markeert niet het eindpunt, maar is een noodzakelijke tussenstap in het debat over een gezamenlijke visie ten aanzien van de toekomstige parameters voor pediatrische geneesmiddelen en weesgeneesmiddelen. Het is de bedoeling dat de nadere beoordeling ter ondersteuning van dit proces uiterlijk in 2019 resultaten heeft opgeleverd, op basis waarvan de volgende Commissie met de verworven kennis een besluit kan nemen ten aanzien van eventuele beleidsopties. Daarnaast zullen op basis van het verslag de nog verwachte resultaten van de ABC-beoordeling voor de toekomst van de Pediatriverordening in aanmerking kunnen worden genomen.

Ondertussen voert de Commissie een positieve agenda van concrete maatregelen uit om waar nodig samen met het EMA²² de huidige toepassing en uitvoering te stroomlijnen. Dit omvat:

- het bieden van aanvullende transparantie van nieuwe producten die met pediatrische indicaties zijn toegelaten;

²² In dit kader moet vanwege de verhuizing van het EMA rekening worden gehouden met prioriteiten in verband met bedrijfscontinuïteit.

- het analyseren van de ervaring met het gebruik van opschortingen, en het overwegen van wijzigingen in de praktijk om een snellere voltooiing van PIP's te waarborgen;
- het opnieuw bekijken van processen en verwachtingen in het kader van de afhandeling van aanvragen voor PIP's en zo nodig aanpassing van het bijbehorende richtsnoer van de Commissie;
- het verkennen van mogelijkheden om pediatrie behoeften te bespreken in een open en transparante dialoog met alle relevante belanghebbenden, zoals de academische wereld, zorgaanbieders, patiënten/zorgverleners, netwerken voor pediatrie klinische proeven, de sector en regelgevende autoriteiten;
- het regelmatig publiceren van de laatste stand van zaken ten aanzien van ontwikkelingen en trends op het gebied van pediatrie geneesmiddelen in de EU; en
- het stimuleren van internationale samenwerking en harmonisatie.

Daarnaast zal de Commissie hoogwaardige pediatrie gezondheidszorg en degelijk pediatrie onderzoek blijven bevorderen door middel van projecten, zoals de Europese referentienetwerken, die zorgaanbieders en expertisecentra samenbrengen. Het ligt binnen de mogelijkheden van deze netwerken om op de korte termijn de toegang tot diagnose en behandeling significant te verbeteren en om de pediatrie gezondheidszorg een belangrijke dienst te bewijzen.