

Regeling van de Minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport van
, CIBG-COJ/Farma-3039921,
houdende wijziging van de bijlage bij de
Regeling maximumprijzen geneesmiddelen

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

Datum 16 december 2010

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
Gelet op artikel 2 van de Wet geneesmiddelenprijzen;

BESLUIT:

Artikel I

De bijlage bij de Regeling maximumprijzen geneesmiddelen wordt vervangen door de bijlage bij deze regeling.

Artikel II

Deze regeling treedt in werking met ingang van 1 april 2011.

Deze regeling zal met de toelichting in de *Staatscourant* worden geplaatst.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

mw. drs. E.I. Schippers

TOELICHTING

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

1. INLEIDING

Met de Regeling maximumprijzen geneesmiddelen (RMG) zijn, per hoeveelheid en farmaceutische vorm, maximum-apotheekinkooprijzen vastgesteld voor het te koop aanbieden, verkopen of krachtens verkoop leveren van geneesmiddelen. Op grond van artikel 3 van de Wet geneesmiddelenprijzen (WGP) moet ten minste tweemaal per jaar worden onderzocht of er aanleiding is eerder vastgestelde maximumprijzen voor geneesmiddelen te wijzigen. Uit het ter zake ingestelde onderzoek is gebleken dat actualisering noodzakelijk is.

Met deze wijziging worden de maximumprijzen voor de achtentwintigste maal geactualiseerd. De wijzigingsregeling zal in werking treden op 1 april 2011.

2. MAXIMUMPRIJZEN, REFERENTIEPRIJSLIJSTEN EN VALUTADATUMS

De maximumprijzen zijn, conform artikel 2 WGP, vastgesteld op het rekenkundig gemiddelde van de prijzen van geneesmiddelen in ten minste twee van de vier referentielanden. Bij de vaststelling van de maximumprijzen is gebruikgemaakt van algemeen aanvaarde prijslijsten in de referentielanden zoals aangewezen bij de Regeling referentieprijzlijsten geneesmiddelen (RRG). Mede naar aanleiding van de uitspraak van de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State (hierna ook: Afdeling), van 28 juli 2010,¹ inzake een procedure ten aanzien van de WGP, is besloten een aanpassing door te voeren ten aanzien van de aangewezen Belgische prijslijst. Verder is de naam van de Franse uitgever geactualiseerd. Een wijziging van de RRG die ertoe strekt deze aanpassingen door te voeren is thans in voorbereiding.

Bij de onderhavige actualisering van maximumprijzen zijn de volgende prijslijsten gebruikt:

- voor België: de prijslijst genaamd 'Tarief voor Specialiteiten', uitgegeven door de Algemene Pharmaceutische Bond (A.P.B.), te Brussel (hierna: TvS-lijst), zoals die gold op 23 september 2010, en, voor wat betreft ziekenhuisgeneesmiddelen, de prijslijst genaamd 'bijlage I van het K.B. van 21.12.2001', uitgegeven door het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), te Brussel, zoals die gold op 1 oktober 2010;
- voor Duitsland: de prijslijst, uitgegeven door de Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH, te Frankfurt am Main, zoals die gold op 1 oktober 2010;
- voor Frankrijk: de prijslijst, uitgegeven door Vidal S.A., te Parijs, zoals die gold op 6 oktober 2010;
- voor het Verenigd Koninkrijk: de prijslijst, uitgegeven door de National Health Service, te Londen, zoals die gold op 27 september 2010.

De in de Engelse en Belgische prijslijsten opgenomen af-fabrieksprijzen en apotheekverkooprijzen zijn, conform artikel 2 WGP, omgerekend tot

¹ Zaaknr. 200801378/1/H2. Het betrof het hoger beroep van Actelion Registration Ltd., te Londen, Verenigd Koninkrijk, en Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V., te Woerden, tegen de 19^e en de 21^e herijking. De kern van het geschil was de vraag of naast de TvS-lijst ook de lijst van het A.P.B. genaamd 'Tarief voor ziekenhuizen' (hierna: TvZ-lijst) had moeten worden betrokken in de berekening van de maximumprijzen in het kader van de WGP.

apotheekinkooprijzen. Daarbij zijn de Engelse prijzen vermenigvuldigd met de omrekeningsfactor 1,125 (rekening houdend met een vastgestelde groothandelsmarge in het Verenigd Koninkrijk van 12,5%).

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

De Belgische prijzen voor terugbetaalbare geneesmiddelen, opgenomen in de TvS-lijst, zijn, op basis van de Belgische margeregels, teruggerekend vanaf de prijs af-fabriek, rekening houdend met een groothandelsmarge van:

- 0,35 euro, als de verkoopprijs af-fabriek, btw niet inbegrepen, van het geneesmiddel, lager ligt dan 2,33 euro;
- 15% van de verkoopprijs af-fabriek van het geneesmiddel, btw niet inbegrepen, als deze prijs hoger ligt dan of gelijk is aan 2,33 euro en lager dan of gelijk is aan 15,33 euro;
- 2,30 euro + 0,9% van het deel van de verkoopprijs af-fabriek, btw niet inbegrepen, van het geneesmiddel hoger dan 15,33 euro, als die prijs hoger ligt dan 15,33 euro.

De Belgische prijzen van de niet-terugbetaalbare geneesmiddelen, opgenomen in de TvS-lijst, zijn teruggerekend rekening houdend met 6% omzetbelasting en een wettelijke (maximum)marge van 31% (gelimiteerd tot ten hoogste 7,44 euro) voor de apotheker.

Van de Belgische ziekenhuisgeneesmiddelen die zijn vermeld in de prijslijst van het RIZIV (zonder CNK-PUB-code) wordt de AIP gelijkgesteld met de ex-fabricaprijs.

Bij de omzetting van de prijzen op de Engelse prijslijst van Engelse pond in euro's is een koers van 1,17590 euro per 1 pond gehanteerd.

Er zijn ook maximumprijzen berekend voor geneesmiddelen die zijn opgenomen in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen (BR/CU-2000) en de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (CI-1135), die zijn vastgesteld door de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Tevens zijn er maximumprijzen berekend voor een aantal parenterale toedieningsvormen.

3. BEREKENINGSMETHODE

Bij de berekening van maximumprijzen voor geneesmiddelen in Nederland wordt per referentieland het rekenkundig gemiddelde berekend van de prijzen van vergelijkbare geneesmiddelen die in de referentieprijslijsten staan vermeld. Een vergelijkbaar geneesmiddel is in artikel 1, eerste lid, aanhef en onder c, WGP gedefinieerd als: "een geneesmiddel met dezelfde werkzame bestanddelen, van dezelfde of nagenoeg dezelfde sterkte en in dezelfde farmaceutische vorm als een ander geneesmiddel". Overeenkomstig artikel 2, tweede lid, WGP is hierbij het uitgangspunt van beleid dat de prijzen van alle geneesmiddelen, die op de referentieprijslijsten staan vermeld, bij de berekening worden betrokken.

Per referentieland worden de vergelijkbare geneesmiddelen ingedeeld in productgroepen. Vervolgens wordt per referentieland op basis van de naam van de vergelijkbare geneesmiddelen de verpakkingsgrootte met de laagste prijs per eenheid product geselecteerd. Indien de desbetreffende verpakkingsgrootte verscheidene malen met verschillende prijzen in de prijslijst is opgenomen, wordt niet de laagste prijs per eenheid product, maar het gemiddelde van de bij die

verpakkingsgrootte vermelde prijzen betrokken bij de prijsberekening. Daarna wordt per referentieland het totaal van de aldus in een bepaalde productgroep opgenomen prijzen gemiddeld. De maximumprijs wordt vastgesteld op het rekenkundig gemiddelde van de referentielandgemiddelden.

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

4. BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

In het onderstaande zal uitgebreid worden ingegaan op biologische geneesmiddelen. De reden daarvoor is dat er diverse juridische procedures op grond van de WGP zijn gevoerd waarin de centrale vraag was of van biologische geneesmiddelen waarvan de werkzame stof dezelfde naam heeft kan worden gezegd dat ze dezelfde werkzame bestanddelen hebben in de zin van de WGP.

De kern van het nu volgende is dat biologische geneesmiddelen met dezelfde INN voor wat betreft de werkzame bestanddelen vergelijkbare geneesmiddelen zijn in de zin van de WGP. Ik zal daarbij eerst uiteenzetten wat biologische geneesmiddelen zijn.

4.1. ALGEMEEN

Bij de onderhavige herijking worden maximumprijzen vastgesteld voor biologische geneesmiddelen. Een biologisch geneesmiddel is, op grond van bijlage 1 van Richtlijn 2001/83/EG², een geneesmiddel waarvan de werkzame stof een biologische substantie is. Een biologische substantie is een substantie die geproduceerd wordt door of geëxtraheerd wordt uit een biologische bron en waarvan de typering en de bepaling van de farmaceutische kwaliteit alleen kan plaatsvinden aan de hand van een combinatie van fysisch-chemisch-biologische proeven, gecombineerd met het productieprocédé en de beheersing ervan.

Dat maximumprijzen worden vastgesteld voor biologische geneesmiddelen is op zichzelf niet nieuw, want al in het verleden werden maximumprijzen vastgesteld voor insulines. Echter, pas vanaf de vorige (27^e) herijking zijn ook voor andere typen biologische geneesmiddelen maximumprijzen vastgesteld. Het onderstaande is van toepassing op zowel biologische geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof die wél een biosimilar-originator-relatie ten opzichte van elkaar hebben als op biologische geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof die géén biosimilar-originator-relatie ten opzichte van elkaar hebben, tenzij anders is aangegeven.

Een belangrijke groep van biologische geneesmiddelen zijn de zogenoemde biotechnologische geneesmiddelen. De meeste hiervan zijn geneesmiddelen die als werkzame stof biotechnologisch-bereide hoogzuivere eiwitten bevatten, die zijn gemaakt door levende genetisch gemodificeerde cellen of organismen. Belangrijke groepen biotechnologische geneesmiddelen zijn groeihormoon, insuline, insuline-analoga, TNF-alfablokkers, interferonen, erytropoëten en monoklonale antilichamen.

² Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (*PB* L 311 van 28.11.2001, blz. 67). Deze richtlijn is laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2009/120/EG van de Commissie van 14 september 2009 (*PB* L 242, van 15 september 2009, p. 3 e.v.). De definitie staat in bijlage 1, deel 1, paragraaf 3.2.1.1., onder b, derde alinea.

De meeste van deze biotechnologische geneesmiddelen zijn kopieën van eiwitten die door het menselijk lichaam worden aangemaakt, zoals somatropine, insuline en interferon. De menselijke DNA-volgorde van het desbetreffende eiwit wordt in het productieorganisme of de productiecél tot expressie gebracht, waarna deze cel het eiwit gaat produceren. Van het menselijke groeihormoon somatropine en van het menselijke hormoon insuline bijvoorbeeld is een aantal kopieën geregistreerd.

Een eiwit zoals groeihormoon of insuline is opgebouwd uit aminozuren die samen een lange keten vormen (primaire structuur). Deze aminozuren kunnen onderling onder andere waterstofbruggen of zwavelbruggen vormen (secundaire structuur). Dat is de basis voor de vouwing of ruimtelijk structuur (tertiaire structuur) van het eiwit. Meestal is deze vouwing essentieel voor de werking van eiwitten. De vouwing bepaalt of het werkzame deel op de juiste wijze is gevormd. De ruimtelijke structuur van eiwitten kan met diverse technieken worden onderzocht. Bij de meeste eiwitten is er sprake van een 'sleutel-slot'-relatie. Als de structuur van het werkzame deel van het eiwit niet goed is, zal de binding aan receptor of substraat niet goed zijn. Dit heeft dus een direct gevolg voor de biologische activiteit van het eiwit. Eiwitten met een afwijkende vouwing zullen dan ook een andere activiteit per mg eiwit hebben. Dit komt naar voren in de activiteitstest (potency assay) die verplicht deel uitmaakt van een karakteriseringsonderzoek uitgevoerd bij registratie. Het vormt ook de hoeksteen van de comparability exercise, een vergelijkingsonderzoek uitgevoerd bij de ontwikkeling van biologische geneesmiddelen. Een dergelijke comparability exercise wordt gevraagd van een fabrikant na een ingrijpende wijziging in het productieproces of bij de registratie van een biosimilar. Het productieproces, de registratieprocedure (waarop hierna worden ingegaan) en dergelijke zijn in het kader van de WGP *op zichzelf* niet van belang. Het gaat om het oordeel of de producten dezelfde werkzame stof hebben.

4.2. REGISTRATIE

ALGEMEEN

Voordat een geneesmiddel in Nederland op de markt mag worden gebracht, moet de fabrikant eerst een handelsvergunning krijgen van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) of van de Europese Commissie (EC), via het European Medicines Agency (EMA). Dit kan op drie manieren: door een registratieaanvraag voor de hele Europese Unie (Centrale Procedure), door een aanvraag in meerdere EU-lidstaten tegelijk (Decentrale Procedure) of door een nationale aanvraag. De nationale registratie kan worden verkregen door aanvraag in Nederland zelf, of door het geneesmiddel eerst in een anderen EU-lidstaat te laten registreren, waarna Nederland deze registratie overneemt (Procedure van Wederzijdse Erkenning). Voor bepaalde biologische geneesmiddelen en geneesmiddelen met een nieuw werkzaam bestanddeel bedoeld voor bepaalde aandoeningen (bijvoorbeeld kanker en diabetes) is het verplicht de Centrale Procedure te volgen. De biologische geneesmiddelen waarvoor de Centrale Procedure verplicht is, zijn die welke zijn ontwikkeld met behulp van een van de volgende biotechnologische procedés:

- recombinant-DNA-technologie;
- beheerste expressie van genen die coderen voor biologisch actieve eiwitten in prokaryoten en eukaryoten, met inbegrip van omgevormde cellen van zoogdieren;

- op hybridomen en monoklonale antilichamen gebaseerde methoden.

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

Niet voor alle biologische geneesmiddelen is de Centrale Procedure dus verplicht.

Onderdeel van registratie is onder meer om vast te stellen of het geneesmiddel dat de aanvraag betreft inderdaad de in de aanvraag genoemde werkzame stof bevat. Algemeen kan worden gesteld: hoe complexer het molecuul, hoe diepgaander de onderzoeken op basis waarvan dit wordt beoordeeld.

Van een kopie van een humaan eiwit zal worden onderzocht of het vergelijkbaar is met de humane vorm. Van een aantal eiwitten zijn internationale standaarden beschikbaar om de structuur en biologische activiteit van de werkzame stof mee te vergelijken. Voorts zijn er van een aantal eiwitten monografieën van de Europese Farmacopee, waarin structuur en biologische activiteit zijn gedefinieerd. Bij geregistreerde eiwitgeneesmiddelen kan op deze wijze worden geconcludeerd dat het dezelfde werkzame stof bevat als een vastgelegde INN.

Als geneesmiddelen met dezelfde International Non-proprietary Name (INN) die zijn gemaakt op basis van dezelfde monografie van de Europese Farmacopee zijn toegelaten als biologisch geneesmiddel, dan betekent dat dat ze dezelfde werkzame stof hebben als andere toegelaten biologische geneesmiddelen met de werkzame stof met dezelfde INN. Daarmee hebben ze dezelfde werkzame bestanddelen in de zin van de WGP en zijn het voor wat betreft de werkzame bestanddelen vergelijkbare geneesmiddelen in de zin van de WGP.

Net als bij chemische geneesmiddelen is het mogelijk om bij biologische geneesmiddelen bij de registratieprocedure te verwijzen naar een referentie-biologisch product. Een product dat op deze wijze is geregistreerd is een biosimilar. De wijze van registreren wordt in het nu volgende toegelicht.

REGISTRATIE VAN BIOSIMILARS

Richtlijn 2001/83/EG bepaalt dat indien een biologisch geneesmiddel dat gelijkwaardig is met een referentie-biologisch product, niet voldoet aan de voorwaarden in de definitie van generieke geneesmiddelen, onder meer omdat er andere grondstoffen zijn gebruikt of omdat het biologische geneesmiddel en het referentie-biologisch geneesmiddel niet op dezelfde manier worden vervaardigd, de resultaten van passende preklinische of klinische proeven met betrekking tot deze voorwaarden moeten worden overgelegd. Die aanvullende gegevens moeten qua aard en aantal voldoen aan de desbetreffende criteria, als vermeld in bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG en in de uitvoerige richtsnoeren die daarop betrekking hebben. De resultaten van andere proeven in het dossier van het referentiegeneesmiddel worden niet overgelegd.³

Het belangrijkste richtsnoer is de Guideline on Similar Biological Medicinal Products⁴. Daarin wordt onder andere concreet beschreven welke onderzoeken moeten worden verricht met biologische geneesmiddelen. In dit richtsnoer staat onder meer het volgende: De werkzame stof van de biosimilar, een eiwit, moet in moleculaire en biologische termen gelijk zijn aan de werkzame stof van

³ Art. 10, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG.

⁴ Van 30 oktober 2005; kenmerk: CHMP/437/04 (www.ema.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf.).

referentieproduct (de originator), en dus hetzelfde eiwit hebben. Bijvoorbeeld, een geneesmiddel met de werkzame stof interferon alfa-2a, geproduceerd door bedrijf X, dat claimt dat het geneesmiddel gelijk is aan een ander biologisch geneesmiddel, moet verwijzen naar een originator die ook interferon alfa-2a bevat. Daarom wordt het product niet geregistreerd als de originator als het de werkzame stof interferon alfa-2b bevat.⁵

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

4.3. VERGELIJKBARE GENEESMIDDELEN

Bij de WGP worden vergelijkbare geneesmiddelen ingedeeld in dezelfde productgroep. Of geneesmiddelen vergelijkbaar zijn in de zin van de WGP hangt af van de vraag of ze dezelfde werkzame bestanddelen (oftewel de werkzame stof), dezelfde of nagenoeg dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm hebben.

Dat geneesmiddelen dezelfde werkzame stof hebben betekent niet per se dat ze altijd 100% identiek zijn. Dit geldt wel voor chemische geneesmiddelen, ook als de zoutvorm verschilt. Voor biologische geneesmiddelen is dat niet zo. Eiwitten kunnen na biosynthese nog post-translationele modificaties (bijvoorbeeld glycosylering) ondergaan. Hierdoor kunnen tussen productiecharges van hetzelfde geneesmiddel en ook tussen biosimilar en originator geringe verschillen in de verdeling van verschillende geglycosyleerde vormen optreden. Het kan niet de bedoeling van de wetgever zijn geweest dat geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof per se altijd 100% identiek moeten zijn. Immers, zelfs biologische geneesmiddelen met hetzelfde registratienummer (dezelfde fabrikant, volgens hetzelfde procedé vervaardigd, et cetera) maar die uit verschillende batches komen, zouden dan niet vergelijkbaar zijn in de zin van de WGP, omdat er bij biologische geneesmiddelen altijd kleine verschillen zijn. Daarom wordt in het kader van de WGP uitgegaan van gelijkwaardigheid, dat wil zeggen dat op de stof dezelfde monografie van de Europese Farmacopee van toepassing is of dat de werkzame stof door de registratieautoriteiten als gelijkwaardig is beoordeeld bij een biosimilar toelating.

Bij de vraag of er bij biologische geneesmiddelen sprake is van dezelfde werkzame stof, kijk ik hoofdzakelijk naar de international non-proprietary name (INN) en de Europese Farmacopee, wat ik in het nu volgende zal toelichten.

DE INN

De INN is de door de World Health Organisation (WHO) toegekende naam, die door alle fabrikanten en registratieautoriteiten wordt gebruikt om de werkzame stof mee aan te duiden. De WHO kent dezelfde INN slechts eenmaal toe, aan een stof met een vastgelegde moleculaire structuur. De INN wordt verstrekt op verzoek van de producent die de desbetreffende stof heeft ontwikkeld. Binnen de groep biologicals zijn INN's toegekend aan recombinant eiwitten inclusief monoclonale antistoffen, enzymen, heparines, natuurlijke eiwithormonen en genterapievectoren. Bij de toepassing van de WGP wordt voor de vraag of

⁵ De oorspronkelijke, Engelse tekst luidt als volgt: The active substance of a similar biological medicinal product must be similar, in molecular and biological terms, to the active substance of the reference medicinal product. For example, a medicinal product containing interferon alfa-2a manufactured by Company X claiming to be similar to another biological medicinal product should refer to a reference medicinal product containing as its active substance interferon alfa-2a. Therefore, a medicinal product containing interferon alfa-2b could not be considered as the reference medicinal product (p. 5, derde alinea.).

geneesmiddelen vergelijkbaar zijn voor wat betreft de werkzame stof dan ook gekeken naar de INN. Het gebruik van de INN is bestendig beleid sinds het begin van de WGP. Dat is ook gebaseerd op de memorie van toelichting bij de WGP:

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

Van «dezelfde werkzame bestanddelen» is sprake indien het gaat om een gelijke werkzame stof; er wordt derhalve geen acht geslagen op de vorm waarin de werkzame stof is gebracht (bijvoorbeeld welk zout van de werkzame stof als grondstof is gebruikt). Immers, de werkzame stof bepaalt de therapeutische werkzaamheid. In dit verband zij opgemerkt dat het gaat om werkzame bestanddelen waarvoor dezelfde «international non-proprietary name» (afgekort: INN) wordt gebruikt.⁶

DE EUROPESE FARMACOOPEE

Wil een geneesmiddel met een bepaalde werkzame stof een handelsvergunning krijgen, dan moet het onder meer voldoen aan de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee. In 1975 werd in Richtlijn 75/318/EEG vastgelegd dat de componenten van een geneesmiddel en het verpakkingsmateriaal moeten voldoen aan de monografieën in de Europese Farmacopee. Ook de thans geldende Richtlijn 2001/83/EG bepaalt het volgende over de Europese Farmacopee: "Op het kwalitatieve deel van het dossier (de chemische, farmaceutische en biologische informatie) zijn alle monografieën, met inbegrip van de algemene monografieën, en de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee van toepassing."⁷ Richtlijn 2001/83/EG bevat verwijzingen op het gebied van benaming van grondstof, eindproduct, analysemethoden, specificatie, testapparatuur en normen, microbiologische eigenschappen en fabricageproces. De Europese Farmacopee bevat monografieën voor grondstoffen, producten en verpakkingsmaterialen. Uit de bijlage bij Richtlijn 2001/83/EG blijkt dat deze monografieën bindend zijn bij de aanvraag van een handelsvergunning.⁸ De huidige editie van de Europese Farmacopee bevat ruim tweeduizend monografieën. Een monografie beschrijft de stof, de testen en ook de eraan gerelateerde eisen waarmee de kwaliteit van de grondstof of het product kan worden getoetst. Daarnaast zijn verwijzingen naar apparatuur en referentiestandaarden opgenomen. Op deze manier is een openbaar totaalpakket beschikbaar waarvan iedereen gebruik kan maken die betrokken is bij bereiding, registratie en controle van geneesmiddelen.

De Europese Farmacopee stelt eisen aan geneesmiddelen in Europa. Veel biologische geneesmiddelen zijn beschreven in monografieën van de Europese Farmacopee. Het voldoen van het biologische geneesmiddel en/of haar werkzame stof aan deze monografieën is een eis in het kader van de aanvraag van de handelsvergunning.⁹ De monografieën van bijvoorbeeld recombinant eiwitten definiëren niet alleen de eiwitstructuur maar leggen ook eisen vast ten aanzien van zuiverheid, sterkte en biologische activiteit. De mate van detail waarop een monografie de structuur vastlegt, is afhankelijk van de karakteriseerbaarheid van het product. Bij bijvoorbeeld recombinant eiwitten ligt in elk geval de eiwitstructuur volledig vast. Indien glycosylering aan de orde is worden in elk geval de biologisch belangrijke eigenschappen en de verdeling in fracties vastgelegd. Indien een recombinant eiwit in de Europese Farmacopee is

⁶ Kamerstukken II vergaderjaar 1994–1995, 24 266, nr. 3, p. 24, laatste alinea.

⁷ Bijlage 1, Inleiding en algemene beginselen, punt 5, van Richtlijn 2001/83/EG.

⁸ Zie ook www.edqm.eu/en/Background_Legal_Framework-50.html, onder het kopje 'Legal Framework'.

⁹ Zie o.m. bijlage 1, Inleiding en algemene beginselen, punt 5, van Richtlijn 2001/83/EG.

beschreven dan geeft dat aan dat de geneesmiddelen van verschillende fabrikanten die dat recombinant eiwit als werkzame stof hebben aan elkaar gelijk zijn. Immers, het betreft geregistreerde geneesmiddelen en wettelijk is vastgelegd dat het geneesmiddel en zijn werkzame stof moeten voldoen aan de Europese Farmacopee.

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

Als voorbeeld kan worden genoemd somatropine. De Europese Farmacopee geeft een gedetailleerde definitie van de stof somatropine. Hierbij worden niet alleen een structuur en een gehalte voorgeschreven maar er worden ook criteria gehanteerd voor onzuiverheden en de aanwezigheid van verwante verbindingen. De somatropine uit onder meer Genotropin, Humatrope, Norditropin, Omnitrope, Zomacton en NutropinAq voldoet aan deze gedetailleerde definitie. De producten met de werkzame stof somatropine worden bij hun toelating dus getoetst aan dezelfde wettelijke eisen. Als een etiket van een binnen de EU goedgekeurd geneesmiddel bijvoorbeeld vermeldt dat dat product '6 mg somatropine' bevat dan liggen zowel de hoeveelheid als de identiteit van dit bestanddeel onomstotelijk vast.

Naast de INN en de Europese Farmacopee sla ik acht op het farmacotherapeutisch Kompas en op de bijsluiters van de desbetreffende geneesmiddelen.

5. PLEISTERS MET GEREGLIEERDE AFGIFTE

Vanaf deze herijking wordt de sterkte van pleisters met geregleerde afgifte voor systemische toediening niet langer bepaald op basis van de totale hoeveelheid werkzame stof per pleister maar op basis van de afgiftesnelheid. De aanleiding daarvoor is de uitspraak van de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State (hierna: Afdeling), van 15 september 2010¹⁰, in de Mundipharma-zaak.

De Afdeling deed haar uitspraak na het standpunt van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) over de kwestie te hebben gevraagd. Het standpunt dat het CBG innam heeft de Afdeling overgenomen. Het CBG is van mening dat onder de sterkte van transdermale pleisters met geregleerde afgifte voor systemische toediening moet worden verstaan de afgiftesnelheid van het werkzame bestanddeel. Het CBG verwijst daarbij naar de 'Guideline on the categorisation of extension applications, versus variations applications' en naar 'A guideline on summary of product characteristics' van de Europese Commissie. De totale hoeveelheid werkzame stof fungeert als een reservoir, waarvan een gedeelte via een membraam met een gelijkmatige afgiftesnelheid aan de huid wordt afgegeven. Afgifte van de totale hoeveelheid werkzame stof wordt niet beoogd. Daarom ligt het naar het oordeel van de Afdeling niet in de rede de sterkte van pleisters met geregleerde afgifte voor systemische toediening uit te drukken in de totale hoeveelheid werkzame stof.

6. FRANSE HIP'S

Naar aanleiding van de uitspraak van de rechtbank 's-Gravenhage, van 18 november 2009¹¹, werd besloten dat nader onderzoek nodig was naar het

¹⁰ Zaaknr. 201003457/1/H2; het betrof het hoger beroep van Mundipharma, te Amersfoort, tegen de 26^e herijking.

¹¹ Reg.nr.: AWB 08/7438 BESLU. Het betrof het beroep van Novo Nordisk B.V., te Alphen aan den Rijn, tegen de 23^e herijking.

betrekken van de in de Franse prijslijst, destijds uitgegeven door de Société d'Éditions Medico-pharmaceutiques S.A., SEMP Vivendi, (thans uitgegeven voor Vidal S.A.) vermelde hospitaalapotheekinkooprijzen (HIP's) in de vaststelling van de maximumprijzen in het kader van de WGP. De rechtbank overwoog in die uitspraak dat het gelet op de wetsgeschiedenis en de jurisprudentie in beginsel in de rede ligt om een op een prijslijst vermelde HIP te beschouwen als een prijs voor het leveren aan (rechts)personen die bevoegd zijn tot het afleveren van geneesmiddelen aan particuliere gebruikers als bedoeld in artikel 2, tweede lid, WGP. De rechtbank voegde daaraan echter de volgende overweging toe:

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

De wijze waarop de hip tot stand komt en door wie de nodige gegevens daarvoor worden aangeleverd is ondoorzichtig en kennelijk afhankelijk van willekeurige omstandigheden. Onder die omstandigheden acht de rechtbank het betrekken van op de Franse prijslijst vermelde hip's bij de berekening van de maximumprijs van een geneesmiddel conform artikel 2 van de WGP in strijd met het verbod van willekeur en het motiveringsbeginsel.

Hangende het onderzoek zijn de in de genoemde Franse prijslijst vermelde HIP's niet betrokken in de berekening van de maximumprijzen van geneesmiddelen. Inmiddels is het onderzoek afgerond. De conclusie neemt de bezwaren van de rechtbank weg. De prijzen komen tot stand via onderhandelingen tussen de desbetreffende bedrijven en de overheid, en de HIP's zijn AIP's, die met een "code UCD" worden gepubliceerd in het Franse *Journal Officiel*. Vidal neemt die prijzen over in de Franse prijslijst.

7. UNIFORME OPENBARE VOORBEREIDINGSPROCEDURE EN VOORHANGPROCEDURE

Op de voorbereiding van een besluit tot wijziging van de bijlage bij de RMG is de uniforme openbare voorbereidingsprocedure, bedoeld in afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht (Awb), van toepassing, ex artikel 2, eerste lid, derde volzin, WGP. Daarom wordt een ontwerpregeling tot wijziging van de bijlage bij de RMG, conform artikel 3:12, tweede lid, Awb, ter kennisgeving in de *Staatscourant* gepubliceerd. Tevens wordt de ontwerpregeling, conform artikel 3:11, eerste lid, Awb, na publicatie in de *Staatscourant*, gedurende een periode van zes weken ter inzage gelegd.

Gedurende deze periode hebben belanghebbenden de gelegenheid hun zienswijze over de voorgenomen maximumprijzen kenbaar te maken. De mogelijkheid voor belanghebbenden om in het kader van de uniforme openbare voorbereidingsprocedure een zienswijze naar voren te brengen, biedt hun niet alleen de gelegenheid de juistheid van de voorgenomen maximumprijzen te controleren en aan de orde te stellen, maar ook de mogelijkheid voor het aandragen van argumenten en informatie die aanleiding kunnen zijn om de bij de ontwerpregeling gepubliceerde maximumprijzen te wijzigen.

Tot slot wordt opgemerkt dat de ontwerpregeling, overeenkomstig artikel 2 WGP, in het kader van de voorhangprocedure, is voorgelegd aan beide Kamers der Staten-Generaal.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

Kenmerk
CIBG-COJ/Farma-3039921

mw. drs. E.I. Schippers