



COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN

Brussel, 27.07.1998  
COM(1998) 450 def.

98/0240 (COD)

**Voorstel voor een  
Verordening (EG) van het Europees Parlement en de  
Raad  
inzake weesgeneesmiddelen**

(door de Commissie ingediend)



<b><u>TOELICHTING</u></b> .....	<b>2</b>
<b><u>MOTIVERING VAN HET VOORSTEL</u></b> .....	<b>3</b>
Doelstelling .....	3
Juridische grondslag en procedure .....	3
Subsidiariteit en passend bestuursniveau .....	4
Vereenvoudiging van wetgeving en bestuursrechtelijke bepalingen .....	4
Samenhang met de overige beleidstakken van de Gemeenschap .....	5
Extern overleg .....	5
Evaluatie .....	6
Effect op het bedrijfsleven .....	6
<b><u>OVERZICHT VAN HET VOORSTEL</u></b> .....	<b>7</b>
Toepassingsgebied .....	7
Aanwijzingscriteria .....	7
Het Comité voor weesgeneesmiddelen .....	8
Aanwijzingsprocedure .....	9
Hulp bij de opstelling van een protocol .....	9
Communautaire vergunning voor het in de handel brengen .....	9
Exclusiviteit op de markt .....	10
Andere stimulerende maatregelen .....	11
<b><u>TEXT VAN HET VOORSTEL</u></b> .....	<b>12</b>
Artikel 1 - Doel .....	15
Artikel 2 – Reikwijdte en definities .....	15
Artikel 3 - Aanwijzingscriteria .....	15
Artikel 4 – Comité voor weesgeneesmiddelen .....	16
Artikel 5 - Toewijzingsprocedure .....	16
Artikel 6 – Hulp bij het opstellen van een protocol .....	17
Artikel 7 – Communautaire vergunning voor het in de handel brengen .....	17
Artikel 8 – Exclusiviteit op de markt .....	18
Artikel 9 – Andere stimulerende maatregelen .....	19
Artikel 10 – Algemeen verslag .....	19
Artikel 11 – Inwerkingtreding .....	19
<b><u>FINANCIËEL MEMORANDUM</u></b> .....	<b>20</b>

## TOELICHTING

In de afgelopen decennia hebben de geneeskunde en het therapeutische onderzoek opmerkelijke vorderingen gemaakt: de sterfte is verminderd, de levensverwachting is toegenomen en een aantal ziektes is uitgeroeid. De spectaculairste successen zijn geboekt op het gebied van de preventie van kinderziekten door vaccinatie en op het gebied van infectieziekten dankzij antibiotica en antivirale geneesmiddelen voor de diagnose, preventie of behandeling van AIDS. Bovendien is aanzienlijke voortgang gemaakt met de diagnose, preventie en behandeling van kanker en hart- en vaatziekten.

Er blijven echter heel wat ziekten over die niet op bevredigende wijze kunnen worden behandeld en waarvoor geen enkel geneesmiddel of een ander middel voor diagnose, preventie of behandeling beschikbaar is. Naast een aantal wijdverbreide en welbekende ziekten gaat het daarbij ook om een reeks ziekten waar slechts weinig mensen aan lijden; van dit soort ziekten zijn er ongeveer 5.000 geïnventariseerd. De farmaceutische industrie heeft weinig animo om geneesmiddelen voor de behandeling van deze ziekten te ontwikkelen. Farmaceutisch onderzoek en ontwikkeling is tegenwoordig zo kostbaar dat het vrijwel uitgesloten is dat de kosten voor de ontwikkeling van, het verkrijgen van een vergunning voor en het op de markt brengen van een behandeling terug kunnen worden verdiend door het desbetreffende geneesmiddel op normale voorwaarden te verstrekken aan de weinige patiënten die het nodig hebben. Om deze reden worden de betrokken geneesmiddelen "weesgeneesmiddelen" genoemd.

Het is maatschappelijk onaanvaardbaar dat sommige patiënten niet kunnen profiteren van de medische vooruitgang alleen maar omdat zij tot een kleine groep mensen met een bepaalde ziekte behoren. Het is dus aan de overheid de nodige impulsen te geven en de nodige aanpassingen in de administratieve procedures aan te brengen om te bevorderen dat deze patiënten geneesmiddelen ter beschikking worden gesteld met hetzelfde kwaliteits- en veiligheidsniveau en dezelfde mate van werkzaamheid als die welke voor elk ander geneesmiddel vereist zijn.

In de Verenigde Staten is in 1983 een systeem voor het stimuleren van de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen ("*Orphan Drug Act*") opgezet. Alle als zodanig aangemerkte geneesmiddelen komen in aanmerking voor een federaal belastingkrediet ten belope van 50% van de kosten voor klinisch onderzoek; weesgeneesmiddelen zijn vrijgesteld van de bij het aanvragen van de goedkeuring van de FDA verschuldigde vergoeding en het eerste product dat voor een specifieke indicatie wordt goedgekeurd krijgt gedurende zeven jaar exclusiviteit op de markt. Voorts stelt het Congres ongeveer 20 miljoen dollar ter beschikking van de FDA voor het verlenen van subsidies voor weesgeneesmiddelen. In de afgelopen dertien jaar hebben meer dan 837 geneesmiddelen het predikaat weesgeneesmiddel gekregen en daarvan hebben er 323 geprofiteerd van de subsidieregeling. Eind 1997 was voor 152 weesgeneesmiddelen vergunning verleend om deze in de handel te brengen; deze geneesmiddelen worden thans door meer dan zeven miljoen patiënten gebruikt.

Het succes van het Amerikaanse weesgeneesmiddelenprogramma heeft een groot aantal landen gestimuleerd om dit voorbeeld te volgen. In 1995 werd een vergelijkbare regeling ingevoerd in Japan, in 1997 in Singapore en in 1998 in Australië.

In de Europese Unie hebben verschillende lidstaten in het afgelopen decennium specifieke maatregelen getroffen om de kennis, de opsporing, de diagnose, de preventie en de

behandeling van zeldzame ziekten te verbeteren. In een aantal gevallen is in de wetgeving of het bestuursrecht het begrip weesgeneesmiddel of niet-rendabel geneesmiddel opgenomen. Het gaat echter om sporadische initiatieven waardoor in geen enkel geval het onderzoek naar zeldzame ziekten echt van de grond is gekomen.

Op communautair niveau omvat het vierde kaderprogramma (1994-1998) inzake onderzoek en technologische ontwikkeling en meer in het bijzonder het programma "biomedische technieken en gezondheid" (Biomed 2), onderzoeksactiviteiten met het oog op de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en wordt in dit verband fundamenteel, klinisch en epidemiologisch onderzoek naar zeldzame ziekten ondersteund.

Voorts zijn zeldzame ziekten als prioriteit voor communautaire actie aangemerkt binnen het actiekader op het gebied van de volksgezondheid (COM(93)559 def. en COM(97)225 def.). De Commissie heeft onlangs een voorstel ingediend voor een besluit van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair actieprogramma inzake zeldzame ziekten voor de periode 1999-2003. Dit programma voorziet in maatregelen voor het ter beschikking stellen van informatie, het reageren op clusters van zeldzame ziekten en het ondersteunen van patiëntenorganisaties.

Uit de in de Verenigde Staten en Japan opgedane ervaring blijkt duidelijk dat de hoeksteen van een doeltreffend beleid ter ondersteuning van onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen het opzetten van een officieel systeem is voor de erkenning van weesgeneesmiddelen en het verlenen van exclusiviteit op de markt van voldoende lange duur vanaf het tijdstip dat het geneesmiddel daadwerkelijk in de handel wordt gebracht.

## **MOTIVERING VAN HET VOORSTEL**

### ***Doelstelling***

Met dit voorstel wordt beoogd een communautaire procedure voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen in het leven te roepen en stimulerende maatregelen te nemen voor onderzoek en ontwikkeling inzake en het in de handel brengen van weesgeneesmiddelen, met name de toekenning van exclusiviteit op de markt gedurende tien jaar.

Het voorstel past in het kader van de voltooiing van de interne markt en is vermeld in het werkprogramma van de Commissie voor 1997.

### ***Juridische grondslag en procedure***

Het voorstel voorziet in geharmoniseerde criteria en een communautaire procedure voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen; via deze gecentraliseerde procedure verschaft zij de in dit kader aangewezen geneesmiddelen toegang tot de communautaire markt, alsook exclusiviteit op de markt gedurende tien jaar op het gehele grondgebied van de Gemeenschap.

Artikel 100A van het EG-Verdrag is de passende juridische grondslag voor een dergelijke maatregel. Het belang van de bepaling inzake exclusiviteit op de markt als een voor het succes van deze maatregel bevorderlijke factor is verder versterkt door de ervaring in de Verenigde Staten en Japan en is nog eens bevestigd in het overleg met de lidstaten en de industrie. Het is duidelijk dat de lidstaten niet autonoom een dergelijke maatregel kunnen invoeren buiten het communautaire kader om aangezien dit in strijd met Richtlijn 65/65/EEG zou zijn. Zo ook zouden, indien dergelijke maatregelen op ongecoördineerde wijze door de afzonderlijke lidstaten worden genomen, daaruit belemmeringen voor het

intracommunautaire handelsverkeer voortvloeiend die zouden leiden tot concurrentievervalsing en strijdig zouden zijn met de interne markt.

Aangezien het hier een voorstel op het gebied van de volksgezondheid betreft, moet daarbij overeenkomstig artikel 100A, lid 3, worden uitgegaan van een hoger beschermingsniveau. Daartoe moet met name worden bepaald dat de bij het verlenen van de vergunning voor een weesgeneesmiddel door de Gemeenschap toegekende exclusiviteit op de markt kan worden ingetrokken wanneer niet langer aan de criteria voor aanwijzing wordt voldaan of de voor het betrokken geneesmiddel aangerekende prijs zo hoog is dat een overdreven winst wordt gemaakt. Bovendien kan een tweede vergunning worden verleend aan een andere partij indien de eerste vergunninghouder het geneesmiddel niet in voldoende hoeveelheden kan leveren enerzijds, en wanneer een ander geneesmiddel veiliger en werkzaam blijkt dan of klinisch superieur aan het geneesmiddel waarvoor de exclusiviteit geldt, anderzijds.

### ***Subsidiariteit en passend bestuursniveau***

De Raad heeft in zijn resolutie van 20 december 1995 inzake weesgeneesmiddelen (PB nr. C 350 van 30.12.1995, blz. 3) met nadruk vermeld dat "een gemeenschappelijke Europese aanpak voor zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen voordelen biedt op het gebied van de epidemiologie en de volksgezondheid, alsmede uit het oogpunt van de economie".

Zoals reeds vermeld heeft de problematiek op het gebied van weesgeneesmiddelen te maken met het kleine aantal patiënten en de geringe rentabiliteit van de voor hen ontwikkelde behandelingen. Een gemeenschappelijke en gecoördineerde aanpak op communautair niveau kan overduidelijk meer bijdragen tot het vinden van een oplossing voor dit probleem dan de los van elkaar staande initiatieven die op nationaal niveau worden genomen.

Bovendien kan bij een communautaire actie optimaal gebruik worden gemaakt van het in de farmaceutische sector opgezette instrumentarium voor de voltooiing van de interne markt, met name het bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 ingestelde Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de communautaire procedure voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen.

Dit betekent echter niet dat de lidstaten geen eigen bijdrage meer mogen leveren aan het bevorderen van onderzoek en ontwikkeling op het gebied van weesgeneesmiddelen. Het voorstel voorziet dus wel in een communautaire procedure voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van als weesgeneesmiddelen aangemerkte geneesmiddelen, maar sluit het gebruik van de nationale procedures niet uit, met name in het kader van de wederzijdse erkenning van geneesmiddelen, indien deze procedures door de betrokken actoren passender worden geacht. Voorts worden in het voorstel de lidstaten uitgenodigd om, binnen hun respectieve bevoegdheden, stimulerende maatregelen te treffen ter bevordering van onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen en het in de handel brengen daarvan.

### ***Vereenvoudiging van wetgeving en bestuursrechtelijke bepalingen***

Als juridische vorm voor het voorstel is voor de verordening gekozen. Dit instrument, dat geen verwerking in het interne recht van de lidstaten vereist, is bij uitstek geschikt voor de invoering van een communautaire procedure voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen en voor het instellen van exclusiviteit op de markt.

Voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen wordt voorzien in een eenvoudige en snelle procedure waarbij gebruik wordt gemaakt van de bestaande structuren: het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (waarvan het advies echter alleen vereist is wanneer het voorstel van de Commissie afwijkt van het advies van het Bureau).

In het verordeningvoorstel wordt het algemene juridische kader aangegeven. Wanneer nadere administratieve voorschriften noodzakelijk zijn, is bepaald dat deze door de Commissie, in overleg met de lidstaten, het Bureau en de betrokken partijen, in de vorm van richtsnoeren worden vastgesteld. Deze aanpak is gebruikelijk in de farmaceutische sector.

### ***Samenhang met de overige beleidstakken van de Gemeenschap***

Bijgaand voorstel werd aangekondigd in de mededeling van de Commissie van 26 mei 1997 betreffende een *communautair actieprogramma inzake zeldzame ziekten binnen het actiekader op het gebied van de volksgezondheid* (COM(97)225 def.). Het hoofdcriterium voor de aanwijzing van een weesgeneesmiddel in de zin van bijgaand voorstel is inhoudelijk vergelijkbaar met de in het voorgestelde programma als leidraad gegeven definitie van het begrip zeldzame ziekten (prevalentie onder de bevolking van de Gemeenschap van minder dan 5 per 10.000).

Het voorstel ligt voorts in het verlengde van de activiteiten die zijn ontwikkeld binnen het *vierde kaderprogramma (1994-1998) voor onderzoek en technologische ontwikkeling*. Het programma biomedische technieken en gezondheid (Biomed 2) omvat namelijk een onderdeel "Onderzoek inzake zeldzame ziekten" dat betrekking heeft op werkzaamheden op het gebied van de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en in het kader waarvan steun wordt verleend voor fundamenteel en klinisch onderzoek inzake zeldzame ziekten.

Tenslotte wordt met dit voorstel gevolg gegeven aan de *mededeling van de Commissie betreffende de richtsnoeren inzake een industriebeleid voor de farmaceutische sector* (COM(93)718 def.). De invoering van stimulerende maatregelen voor onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen draagt bij tot de beoogde ondersteuning van innovatie alsook aan de totstandbrenging van een stabiel en voorspelbaar regelgevingskader voor het farmaceutisch onderzoek binnen de Europese Unie.

### ***Extern overleg***

Over dit voorstel is uitgebreid overleg gepleegd met de betrokken kringen. In februari 1995 is een groep deskundigen, bestaande uit ambtenaren, academici, vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie en van patiëntenverenigingen, in Brussel bijeengekomen om zich te buigen over de resultaten van een in opdracht van de Commissie uitgevoerde studie en daaruit hun conclusies te trekken.

In december 1995 heeft de Raad een resolutie aangenomen waarin hij de Commissie uitnodigt de situatie op het gebied van weesgeneesmiddelen in Europa te bestuderen en in voorkomend geval passende maatregelen voor te stellen om de beschikbaarheid van geneesmiddelen die met name bestemd zijn voor patiënten met zeldzame ziekten te verbeteren.

In augustus 1996 hebben de diensten van de Commissie de betrokken partijen een voorontwerp van een verordeningvoorstel inzake weesgeneesmiddelen doen toekomen. Dit is behandeld tijdens twee bijeenkomsten van een werkgroep van het Geneesmiddelencomité. Voorts is het toegelicht en besproken bij een aantal openbare

bijeenkomsten, met name in het kader van de intergroep "geneesmiddelen" van het Europees Parlement.

Na dit overleg is in december 1996 een gewijzigd voorontwerp opgesteld. Dit nieuwe voorontwerp krijgt zeer veel steun, met name van de verenigingen van patiënten met zeldzame ziekten. Deze hebben overigens in maart 1997 een Europees coördinatieorgaan (EURORDIS) opgericht, waarvan één van de hoofddoelstellingen is de snelle vaststelling van Europese regelgeving ten behoeve van weesgeneesmiddelen te bevorderen.

### ***Evaluatie***

Dit voorstel voorziet in verschillende evaluatiemechanismen.

Deze mechanismen hebben hoofdzakelijk betrekking op de exclusiviteit op de markt voor tien jaar die de belangrijkste stimulans voor onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen moet worden. Deze exclusiviteit is namelijk een bijzonder delicaat instrument, ten aanzien waarvan voor adequate correctiemiddelen moet worden gezorgd. Daarom bepaalt het voorstel dat de exclusiviteit aan het eind van het zesde jaar kan worden ingetrokken op verzoek van een lidstaat, indien deze kan aantonen dat niet langer wordt voldaan aan de voorwaarden op grond waarvan destijds het betrokken geneesmiddel als weesgeneesmiddel is aangemerkt, dan wel dat voor het betrokken geneesmiddel een zodanige prijs wordt berekend dat een overdreven winst wordt behaald. Voorts kan te allen tijde een afwijking worden toegestaan, hetzij omdat de houder van het exclusiviteitsrecht niet in staat is het geneesmiddel in voldoende hoeveelheden te leveren, hetzij omdat een ander geneesmiddel veiliger of werkzamer blijkt dan of klinisch superieur aan het middel waarvoor de exclusiviteit geldt.

Voorts bepaalt het voorstel dat de Commissie de toepassing van de regeling zes jaar na de invoering daarvan evalueert en binnen die termijn tevens een verslag over de opgedane ervaring publiceert.

### ***Effect op het bedrijfsleven***

De voorgestelde verordening zal ten goede komen aan alle bedrijven die zich bezighouden met farmaceutisch onderzoek en ontwikkeling, ongeacht de omvang, de vestigingsplaats en het actieterrein daarvan.

Wel dient te worden opgemerkt dat in de Verenigde Staten - waar een soortgelijke regeling reeds meer dan 12 jaar van kracht is - de meeste aanvragen voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen afkomstig zijn van kleine bedrijven die gespecialiseerd zijn in biotechnologie en genetic engineering (de overgrote meerderheid van de zeldzame ziekten zijn ontwikkelingsstoornissen van genetische of andere oorsprong).

De vaststelling van het voorstel zal geen enkele maatregel tot aanpassing van de industriële sector tot gevolg hebben, aangezien het gaat om een stimuleringsregeling waar de bedrijven uiteraard geen beroep op hoeven te doen.

De voorgestelde verordening moet onderzoek en ontwikkeling op farmaceutisch gebied in de Gemeenschap stimuleren, en dit kan alleen maar gunstig zijn voor de werkgelegenheid (met name banen voor hooggekwalificeerd personeel), investeringen en de oprichting van nieuwe bedrijven.

Het voorstel bevat geen specifieke bepalingen met betrekking tot het midden- en kleinbedrijf.



## OVERZICHT VAN HET VOORSTEL

### ***Toepassingsgebied***

De voorgestelde regeling heeft betrekking op geneesmiddelen voor menselijke gebruik in de zin van Richtlijn 65/65/EEG. Daaronder valt elke enkelvoudige of samengestelde substantie die aan mens of dier toegediend kan worden teneinde een medische diagnose te stellen of voor therapeutische of profylactische doeleinden. Met name dient te worden opgemerkt dat deze definitie ook vaccins omvat.

Medische uitrusting en voedingssupplementen vallen buiten de definitie. Dit betekent niet dat deze producten geen enkele rol kunnen spelen op het gebied van diagnose, preventie of behandeling van zeldzame ziekten. De stimulerende regeling waarin het voorstel voorziet kan echter door de specifieke opzet daarvan alleen worden toegepast op geneesmiddelen waarvoor de vergunningsregeling voor het in de handel brengen geldt.

Ook geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik vallen buiten het bestek van dit voorstel, gezien de doelstelling daarvan. Hoewel een soortgelijk probleem zich voordoet op het gebied van de diergezondheid, met name voor wat betreft de zogenoemde minder belangrijke soorten, kan dit niet in het kader van het onderhavige voorstel worden geregeld.

### ***Aanwijzingscriteria***

Over het algemeen wordt ervan uitgegaan dat voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen gebruik kan worden gemaakt van twee typen criteria, namelijk epidemiologische (de prevalentie of het vóórkomen van de betrokken aandoening binnen een bepaalde bevolking) en economische (het vermoedelijke gebrek aan rentabiliteit van het voor de behandeling van de betrokken aandoening bedoelde geneesmiddel). Deze twee typen criteria sluiten elkaar niet noodzakelijk uit en kunnen dus indien nodig worden gecombineerd.

Epidemiologische criteria bieden duidelijke voordelen, daar zij bij de aanwijzing veel beter objectief te beoordelen zijn dan economische criteria. De inschatting van de mogelijkheid om de investeringen terug te verdienen die worden gedaan voor de ontwikkeling van een geneesmiddel, en dit vele jaren voor dit daadwerkelijk op de markt wordt gebracht, is uiteraard voor een groot deel giswerk.

In de Verenigde Staten werd aanvankelijk een economische criterium gehanteerd (*Orphan Drug Act 1983*): aangetoond moest worden dat redelijkerwijs niet kon worden verwacht dat de kosten in verband met de ontwikkeling van het geneesmiddel en de beschikbaarstelling daarvan aan het publiek konden worden gedekt door de opbrengsten van de verkoop van het geneesmiddel in de Verenigde Staten. Bij gebrek aan succes werd de regeling in 1984 door het congres aangepast en werd er een epidemiologisch criterium aan toegevoegd: aanwijzing kan sindsdien worden verkregen wanneer kan worden aangetoond dat minder dan 200.000 mensen aan de te behandelen aandoening lijden, dan wel dat redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat de ontwikkelingskosten kunnen worden terugverdiend. Alle tussen 1984 en 1992 in de Verenigde Staten verkregen aanwijzingen hebben uitsluitend aan de hand van het epidemiologische criterium plaatsgevonden.

Het enige bezwaar dat soms wordt gemaakt tegen het gebruik van epidemiologische criteria houdt verband met het feit dat van de in de Verenigde Staten aangewezen geneesmiddelen een aantal later (zeer) winstgevend is gebleken. Dit komt echter zo zelden voor (bij ongeveer 1% van de aangewezen geneesmiddelen!) dat mag worden

geconcludeerd dat het in de Verenigde Staten gehanteerde epidemiologische criterium een adequate selectie van de kandidaat-geneesmiddelen mogelijk maakt.

Bijgevolg wordt voorgesteld in de eerste plaats uit te gaan van een epidemiologisch criterium dat gebaseerd is op prevalentie. In haar vorengenoemde mededeling betreffende een communautair actieprogramma inzake zeldzame ziekten heeft de Commissie voorgesteld zeldzame ziekten te definiëren als levensbedreigende of chronisch slopende ziekten met een zo geringe prevalentie dat bijzondere gecombineerde inspanningen noodzakelijk zijn om deze aan te pakken, ten einde significante prenatale en vroege morbiditeit en mortaliteit, dan wel een aanzienlijke vermindering van de levenskwaliteit of het sociaal-economische potentieel van individuen te voorkomen; als vuistregel wordt een prevalentie van minder dan vijf gevallen per 10.000 inwoners gehanteerd voor de totale communautaire bevolking. Ter wille van de consistentie wordt in bijgaand voorstel dezelfde waarde aangehouden. Opgemerkt dient te worden dat deze waarde lager is dan die welke in de Verenigde Staten wordt gehanteerd (7,5 per 10.000) en iets hoger dan de Japanse waarde (4 per 10.000). De prevalentie wordt in de Gemeenschap bepaald, zodat de nieuwe regeling gunstig zal uitvallen voor geneesmiddelen voor preventie of behandeling van ziekten die in de derde wereld zeer wijd verbreid zijn (bijvoorbeeld tropische ziekten), maar die in onze gebieden zeer weinig voorkomen.

Voorts lijkt de dienst terug een impuls te geven aan onderzoek en ontwikkeling inzake geneesmiddelen voor de diagnose, preventie of behandeling van bepaalde aandoeningen die strikt genomen niet tot de categorie zeldzame ziekten behoren, maar tot dusver onvoldoende baat hebben gehad bij de medische vooruitgang, namelijk dodelijke of invaliditeit tot gevolg hebbende overdraagbare ziekten. De desbetreffende geneesmiddelen zouden als weesgeneesmiddelen moeten worden aangemerkt ook wanneer de prevalentie meer dan 5 per 10.000 bedraagt, mits kan worden aangetoond dat zonder de uit de status van weesgeneesmiddelen voortvloeiende stimulansen niet aan de ontwikkeling van deze geneesmiddelen zal worden gewerkt.

Tenslotte zal, wanneer kan worden aangetoond dat de verkoop van een bepaald weesgeneesmiddel rendabeler is dan verwacht, elke lidstaat kunnen verzoeken de exclusiviteit in te trekken aan het eind van het zesde jaar volgende op de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen (zie hierboven "exclusiviteit op de markt").

### ***Het Comité voor weesgeneesmiddelen***

Voor de beoordeling van de aanwijzingsaanvragen lijkt het redelijk in de eerste plaats gebruik te maken van de bestaande structuren, namelijk het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, dat is opgericht bij Verordening (EEG) nr. 2309/93. Dit Bureau beschikt over de nodige infrastructuur en middelen voor het vervullen van die taak.

De eigenlijke beoordeling zou wellicht kunnen worden opgedragen aan het Comité voor farmaceutische specialiteiten, dat binnen het Bureau belast wordt met alle wetenschappelijke vraagstukken in verband met de beoordeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Aan deze oplossing zijn echter enkele nadelen verbonden. Enerzijds zou hetzelfde comité de bevoegdheid hebben om weesgeneesmiddelen aan te wijzen en vervolgens een beslissing te nemen over de aanvragen om een vergunning voor het in de handel brengen daarvan. Anderzijds heeft het Comité voor farmaceutische specialiteiten nu al te maken met een aanzienlijke werklast.

Het lijkt dus verkieslijk een nieuw comité op te richten binnen het Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, dat het secretariaat voor zijn rekening zal nemen; dit comité zal worden samengesteld uit door de lidstaten benoemde personen die moeten worden gekozen op grond van hun activiteiten en ervaring op het gebied van zeldzame ziekten. Het comité zal voorts bestaan uit drie door de Commissie aangewezen vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen en drie eveneens door de Commissie op voordracht van het bureau benoemde personen die specifiek zullen worden belast met het onderhouden van de contacten met het Comité voor farmaceutische specialiteiten. Het instellen van een dergelijk comité, waaronder de vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen, heeft de steun van zowel de vertegenwoordigers van de lidstaten als de intergroep "geneesmiddelen" van het Europees Parlement.

### ***Aanwijzingsprocedure***

De aanwijzingsprocedure moet soepel en snel zijn. De aanvragen zouden moeten worden behandeld door het secretariaat van het Bureau, zodat het Comité voor weesgeneesmiddelen uitspraak kan doen binnen 60 dagen na de bevestiging van de aanvraag door het secretariaat.

De aanwijzing van een weesgeneesmiddel heeft belangrijke juridische consequenties, niet alleen voor de sponsor maar ook voor de betrokken derden, en daarom moet daarover een beslissing worden genomen door een communautaire instelling, in dit geval de Commissie. Deze heeft 30 dagen de tijd om tot een beslissing te komen. Mocht de Commissie bij wijze van uitzondering overwegen om een van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen afwijkende beslissing te nemen, dan is de procedure van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik van toepassing (regelgevingscomité type III-a).

### ***Hulp bij de opstelling van een protocol***

Aan de ontwikkeling van een weesgeneesmiddel zijn specifieke problemen verbonden waarmee rekening dient te worden gehouden. Zo kan bijvoorbeeld het vinden van patiënten voor klinische tests duidelijk voor ernstige problemen zorgen in het geval van geneesmiddelen die in principe slechts voor een zeer kleine groep bestemd zijn.

Het voorstel voorziet dan ook in de mogelijkheid voor de sponsor de hulp van het Bureau in te roepen voor de ontwikkeling van een protocol en voor de follow-up van de klinische tests, alsook voor elke andere kwestie in verband met de samenstelling van het dossier voor de aanvraag van de vergunning.

### ***Communautaire vergunning voor het in de handel brengen***

De afgifte door de Gemeenschap van de vergunning voor het in de handel brengen (in het kader van de zogenoemde "gecentraliseerde procedure") is de eenvoudigste en snelste manier om het op de markt brengen van een geneesmiddel op het hele grondgebied van de Gemeenschap mogelijk te maken. De toegang tot deze procedure dient dan ook mogelijk te worden gemaakt en verder te worden vergemakkelijkt voor weesgeneesmiddelen. Daartoe wordt in twee maatregelen voorzien.

Eenzijds dient de aanvrager van de vergunning voor een weesgeneesmiddel te worden vrijgesteld van de verplichting aan te tonen dat het geneesmiddel voldoet aan de voorwaarden van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93. Weliswaar zal een weesgeneesmiddel in de meeste gevallen gemakkelijk aan de criteria van die bijlage voldoen, hetzij omdat het een langs biotechnologische weg verkregen geneesmiddel

betreft (de meeste zeldzame ziekten zijn ontwikkelingsstoornissen met een genetische of andere oorsprong en voor de diagnose, preventie en behandeling van dit type aandoeningen wordt traditioneel gebruik gemaakt van genetische techniek), hetzij omdat het geneesmiddel van aanzienlijk therapeutisch belang wordt geacht. De eenvoudigste oplossing is echter te bepalen dat een weesgeneesmiddel van rechtswege tot de gecentraliseerde procedure wordt toegelaten.

Anderzijds moet er rekening mee worden gehouden dat voor het gebruik van de gecentraliseerde procedure aan het Bureau een vergoeding dient te worden betaald, overeenkomstig Verordening (EG) nr. 297/95. In het geval van een geneesmiddel dat vermoedelijk niet of weinig rendabel zal zijn kan de betaling van deze vergoeding een struikelblok zijn. Voorts zijn patiënten met zeldzame ziekten gerechtigd dezelfde garanties inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid te verlangen als voor om het even welk ander geneesmiddel en kan er geen sprake van zijn de beoordeling "op een koopje" uit te voeren. Er moet dus voor een mechanisme worden gezorgd dat het mogelijk maakt de aanvrager van een vergunning voor een weesgeneesmiddel vrij te stellen van betaling van de vergoeding of een deel daarvan, en tevens het Bureau (en via het Bureau ook de met de beoordeling belaste rapporteurs en deskundigen) te betalen voor de geleverde diensten. Daartoe wordt voorgesteld ten laste van de communautaire begroting een jaarlijkse bijdrage in te stellen die specifiek moet worden gebruikt om de gedeelde vergoedingen voor weesgeneesmiddelen te compenseren (zie financieel memorandum).

In dit verband dient erop te worden gewezen dat de gecentraliseerde procedure weliswaar openstaat voor weesgeneesmiddelen, maar niet verplicht is. Een dergelijke verplichting zou onverenigbaar zijn met het doel van dit voorstel en met het principe dat het passende bestuursniveau moet worden gekozen. Indien om welke reden dan ook de sponsor van een weesgeneesmiddel de voorkeur geeft aan de gedecentraliseerde procedure (wederzijdse erkenning), moet hij daartoe de mogelijkheid krijgen.

### ***Exclusiviteit op de markt***

Exclusiviteit op de markt wordt algemeen als het kernelement beschouwd van elk systeem voor het stimuleren van onderzoek en ontwikkeling op het gebied van weesgeneesmiddelen.

Volgens bijgaand voorstel wordt exclusiviteit op de markt alleen verleend indien het geneesmiddel door de Gemeenschap als weesgeneesmiddel is aangewezen, enerzijds, en door de Gemeenschap een vergunning voor het in de handel brengen daarvan is afgegeven, anderzijds.

De in deze vorm verleende bescherming verhindert dat later door de Gemeenschap of een lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen wordt afgegeven voor eenzelfde product (m.a.w. eenzelfde werkzame stof) en voor dezelfde therapeutische indicatie. Zij vormt dus geen beletsel voor het in de handel brengen van een ander product voor dezelfde therapeutische indicatie, aangezien dit een ongerechtvaardigde inperking zou betekenen van therapeutische innovatie, de rechten van derden en de verwachtingen van de patiënten. Het bepalen van overeenkomsten tussen geneesmiddelen is zonder enige twijfel een delicate kwestie, met name in het geval van macromoleculen (eiwitten) die kleine variaties in de sequentie van de aminozuren vertonen. De in de Verenigde Staten op dit gebied opgedane ervaring zal van bijzonder nut zijn voor het ontwikkelen van de richtsnoeren die de Commissie, in overleg met de lidstaten en het Bureau, daartoe zal vaststellen.

Hierbij moet wel worden opgemerkt dat de aanwijzing op zich geen exclusiviteit noch voorrangrecht inhoudt. Hieruit volgt dat verschillende sponsors in principe een aanwijzing kunnen verkrijgen voor dezelfde combinatie product/indicatie, onder voorbehoud van de toepassing van andere intellectuele eigendomsrechten, die uiteraard onverlet blijven. In voorkomend geval zal de eerste sponsor die voor de betrokken combinatie product/indicatie een communautaire vergunning voor het in de handel brengen verkrijgt anderen verhinderen op hun beurt een communautaire of nationale vergunning voor dezelfde combinatie te verkrijgen.

Voorgesteld wordt de duur van de exclusiviteit op tien jaar vast te stellen (zeven jaar in de Verenigde Staten); in de Gemeenschap is dit de termijn die geldt voor de bescherming van de gegevens inzake de testresultaten die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn verstrekt tot staving van zijn aanvraag. Deze termijn kan echter tot zes jaar worden teruggebracht op verzoek van een lidstaat, indien deze kan aantonen dat hetzij niet langer wordt voldaan aan de bij de aanwijzing gehanteerde criteria (prevalentie van minder dan 5 per 10.000 of de verwachting dat een voor de behandeling van een ernstige of tot invaliditeit leidende overdraagbare ziekte bestemd geneesmiddel niet rendabel zal zijn), hetzij dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een onverantwoord hoge prijs voor het product berekent.

Hoe belangrijk exclusiviteit op de markt ook is om bedrijven ertoe aan te zetten te investeren in weinig rendabel onderzoek, deze mag toch niet zover worden doorgedreven dat zij ingaat tegen het belang van de patiënten en tegen de door de volksgezondheid gestelde eisen. Daarom wordt de mogelijkheid geboden van de exclusiviteit op de markt af te wijken indien de begunstigde niet in staat is het geneesmiddel in voldoende hoeveelheden te leveren enerzijds, en indien een andere aanvrager kan aantonen dat zijn variant van het geneesmiddel veiliger of werkzamer is. Deze kwesties zullen eveneens worden behandeld in de reeds eerder vermelde richtsnoeren die door de Commissie zullen worden gepubliceerd. Opgemerkt dient te worden dat, wanneer een dergelijke afwijking wordt toegestaan, de exclusiviteit op de markt niet werkelijk wordt ingetrokken en deze het nog steeds onmogelijk maakt verdere vergunningen voor hetzelfde geneesmiddel af te geven voor eenzelfde indicatie.

### ***Andere stimulerende maatregelen***

Exclusiviteit op de markt is ongetwijfeld de belangrijkste stimulans voor de ontwikkeling van geneesmiddelen, maar zeker niet de enige mogelijke. De Gemeenschap en de lidstaten moeten, ieder binnen hun eigen bevoegdheden, andere stimulerende maatregelen ontwikkelen die met name, maar niet uitsluitend, ten goede moeten komen aan de door de Gemeenschap aangewezen weesgeneesmiddelen. Op communautair niveau zullen de belangrijkste stimulansen ongetwijfeld bestaan in steun voor onderzoek. Op nationaal vlak zullen fiscale impulsen (met name in de vorm van belastingkrediet) het meest doeltreffende middel zijn om het onderzoek te stimuleren.

De Commissie zal een gedetailleerde inventaris opstellen van alle bestaande stimulerende maatregelen, aan de hand van de gegevens die haar door de lidstaten zullen worden verstrekt.

## TEKST VAN HET VOORSTEL

### **Voorstel voor een Verordening (EG) van het Europees Parlement en de Raad inzake weesgeneesmiddelen**

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, inzonderheid op artikel 100A,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité,

Handelend overeenkomstig de procedure van artikel 189B van het EG-Verdrag,

- (1) Overwegende dat sommige aandoeningen zo zelden voorkomen dat de kosten voor de ontwikkeling en het in de handel brengen van een geneesmiddel voor diagnose, preventie of behandeling van een dergelijke aandoening niet zouden worden gedekt door de verwachte verkoop van het geneesmiddel; dat de farmaceutische industrie niet bereid zou zijn het geneesmiddel te ontwikkelen onder normale marktvoorwaarden; dat dergelijke geneesmiddelen derhalve "weesgeneesmiddelen" worden genoemd;
- (2) Overwegende dat patiënten die lijden aan zeldzame ziekten een behandeling van dezelfde kwaliteit moeten kunnen krijgen als andere patiënten; dat daarom impulsen moeten worden gegeven aan onderzoek en ontwikkeling inzake en het in de handel brengen van geschikte geneesmiddelen door de farmaceutische industrie; dat de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen in de Verenigde Staten sinds 1983 en in Japan sinds 1993 wordt gestimuleerd;
- (3) Overwegende dat in de Europese Unie tot dusver slechts weinig initiatieven zijn ontwikkeld, zowel op nationaal als op communautair niveau, om de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen te stimuleren; dat dergelijke initiatieven het beste op communautair niveau worden genomen om de schaalvoordelen van een zo groot mogelijke markt te kunnen benutten en om versnippering van de beperkte middelen te voorkomen; dat initiatieven op communautair niveau de voorkeur verdienen boven ongecoördineerde maatregelen van de lidstaten die kunnen leiden tot concurrentievervalsing en intracommunautaire handelsbelemmeringen;
- (4) Overwegende dat voor stimulerende maatregelen in aanmerking komende weesgeneesmiddelen gemakkelijk en op eenduidige wijze moeten kunnen worden geïdentificeerd; dat dit resultaat het beste kan worden bereikt door de vaststelling van een open en doorzichtige communautaire procedure voor de aanwijzing van potentiële geneesmiddelen als weesgeneesmiddelen;
- (5) Overwegende dat objectieve criteria voor de aanwijzing dienen te worden vastgesteld; dat deze criteria gebaseerd moeten zijn op de prevalentie van de aandoening waarvoor naar middelen voor diagnose, preventie of behandeling wordt gezocht; dat een prevalentie van maximaal vijf patiënten met de betrokken aandoening per 10.000 inwoners algemeen als een passende drempel wordt beschouwd; dat een voor de behandeling van een levensbedreigende of slopende overdraagbare ziekte bedoeld geneesmiddel in aanmerking dient te worden genomen ook wanneer de prevalentie hoger is dan vijf per 10.000;

- (6) Overwegende dat voor de behandeling van de aanwijzingsaanvragen een comité moet worden opgericht dat is samengesteld uit deskundigen die op grond van hun ervaring met onderzoek inzake de behandeling van dergelijke aandoeningen door de lidstaten zijn aangesteld; dat dit comité drie door de Commissie aan te wijzen vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen moet omvatten, alsmede drie andere, eveneens door de Commissie aan te wijzen personen, op voorspraak van het Bureau; dat het Bureau verantwoordelijk is voor een adequate coördinatie tuseen het comité voor weesgeneesmiddelen en het comité voor farmaceutische specialiteiten;
- (7) Overwegende dat patiënten met dergelijke aandoeningen recht hebben op geneesmiddelen van hetzelfde kwaliteits-, veiligheids- en werkzaamheidsniveau als andere patiënten; dat weesgeneesmiddelen derhalve dienen te worden onderworpen aan de normale beoordelingsprocedure; dat sponsors van weesgeneesmiddelen een communautaire vergunning moeten kunnen verkrijgen; dat, om de toekenning van een communautaire vergunning te vergemakkelijken, voor tenminste een deel van de aan het Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling te betalen vergoeding vrijstelling van betaling moet worden verleend; dat via de communautaire begroting het Bureau dient te worden gecompenseerd voor de aldus gederfde inkomsten;
- (8) Overwegende dat de in de Verenigde Staten en Japan opgedane ervaring aantoont dat de belangrijkste stimulans voor de industrie om te investeren in de ontwikkeling en het in de handel brengen van weesgeneesmiddelen het vooruitzicht is exclusiviteit op de markt te verkrijgen voor een aantal jaren, gedurende welke periode een deel van de investering kan worden terugverdiend; dat de gegevensbescherming waarin artikel 4, lid 8, onder a), iii), van Richtlijn 65/65 van de Raad voorziet daartoe een onvoldoende stimulans vormt; dat de exclusiviteit op de markt echter dient te worden beperkt tot de therapeutische indicatie waarvoor de aanwijzing als weesgeneesmiddel is verkregen; dat in het belang van de patiënten de voor een weesgeneesmiddel verleende exclusiviteit op de markt geen beletsel mag vormen voor het in de handel brengen van een vergelijkbaar geneesmiddel dat veiliger, werkzamer of anderszins klinisch superieur is;
- (9) Overwegende dat sponsors van in het kader van deze verordening aangewezen weesgeneesmiddelen volledig in aanmerking dienen te komen voor alle door de Gemeenschap of door de lidstaten verstrekte stimulansen ter ondersteuning van onderzoek en ontwikkeling inzake geneesmiddelen voor diagnose, preventie of behandeling van zeldzame ziekten;
- (10) Overwegende dat het specifieke programma Biomed 2 binnen het vierde kaderprogramma inzake onderzoek en technologische ontwikkeling (1994-1998) voorziet in steun voor onderzoek inzake de behandeling van zeldzame ziekten, onder andere met betrekking tot methodologieën voor het in hoog tempo ontwikkelen van weesgeneesmiddelen en inventarissen van beschikbare weesgeneesmiddelen in Europa; dat de desbetreffende steun bedoeld is om de totstandbrenging van grensoverschrijdende samenwerking te bevorderen met het oog op de uitvoering van fundamenteel en klinisch onderzoek inzake zeldzame ziekten; dat onderzoek naar zeldzame ziekten voor de Commissie een prioriteit blijft, aangezien daarin is voorzien in het voorstel van de Commissie voor het Vierde Kaderprogramma (1998-2002) voor onderzoek en technologische ontwikkeling; dat deze verordening een juridisch kader vaststelt dat een snelle en effectieve toepassing van de resultaten van dit onderzoek mogelijk maakt;

(11) Overwegende dat zeldzame ziekten zijn aangemerkt als prioritair gebied voor communautaire maatregelen binnen het actiekader op het gebied van de volksgezondheid (COM(93)559 def.); dat de Commissie in haar mededeling betreffende een communautair actieprogramma inzake zeldzame ziekten binnen het actiekader op het gebied van de volksgezondheid (COM(97)225 def.) haar besluit kenbaar heeft gemaakt binnen het actiekader op het gebied van de volksgezondheid prioriteit te geven aan zeldzame ziekten; dat de Commissie een voorstel heeft gedaan voor een besluit van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair actieprogramma 1999-2003 inzake zeldzame ziekten binnen het actiekader op het gebied van de volksgezondheid, dat voorlichtingsacties omvat, ter behandeling van clusters van zeldzame ziekten binnen een bevolking en ter ondersteuning van patiëntenverenigingen, dat deze verordening gevolg geeft aan een van de prioriteiten van dit actieprogramma,

**HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:**



## *Artikel 1*

### **Doel**

Het doel van deze verordening is een communautaire procedure voor de aanwijzing van geneesmiddelen als weesgeneesmiddelen vast te stellen en te voorzien in stimulerende maatregelen voor onderzoek en ontwikkeling inzake en het in de handel brengen van aangewezen weesgeneesmiddelen.

## *Artikel 2*

### **Reikwijdte en definities**

In deze verordening wordt verstaan onder:

- *geneesmiddel*, een geneesmiddel voor menselijk gebruik als omschreven in artikel 2 van Richtlijn 65/65/EEG;
- *weesgeneesmiddel*, een overeenkomstig de bepalingen en voorwaarden van deze verordening aangewezen geneesmiddel;
- *sponsor*, een in de Gemeenschap gevestigde natuurlijke of rechtspersoon die de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel wil verkrijgen;
- *Bureau*, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling.

## *Artikel 3*

### **Aanwijzingscriteria**

1. Een geneesmiddel wordt als weesgeneesmiddel aangewezen indien de sponsor kan aantonen dat het betrokken geneesmiddel bestemd is voor diagnose, preventie of behandeling van een aandoening waaraan minder dan 5 per 10.000 inwoners in de Gemeenschap lijden op het tijdstip van de aanvraag, en dat er geen bevredigende methode voor diagnose, preventie of behandeling van de betrokken aandoening die in de Gemeenschap is toegelaten, dan wel dat, indien een dergelijke methode wel bestaat, redelijkerwijs kan worden aangenomen dat het geneesmiddel veiliger, werkzamer of anderszins klinisch superieur zal zijn.
2. Ongeacht lid 1 kan een geneesmiddel ook als weesgeneesmiddel worden aangewezen indien de sponsor kan aantonen dat het geneesmiddel bedoeld is voor een levensbedreigende of slopende overdraagbare ziekte in de Gemeenschap en dat het onwaarschijnlijk is dat zonder stimulerende maatregelen de opbrengst van de afzet van het geneesmiddel in de Gemeenschap voldoende zou zijn om de noodzakelijke investering te rechtvaardigen.
3. De Commissie stelt, in overleg met de lidstaten, het Bureau en de belanghebbende partijen, gedetailleerde richtsnoeren voor de toepassing van dit artikel op.

*Artikel 4*  
**Comité voor weesgeneesmiddelen**

1. Er wordt een comité voor weesgeneesmiddelen ingesteld, hierna "het comité" te noemen.
2. Het comité heeft tot taak:
  - a) aanvragen voor de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel die overeenkomstig deze verordening worden ingediend, te behandelen;
  - b) indien het daarom wordt verzocht, de Commissie te adviseren over de vaststelling en verdere ontwikkeling van een beleid inzake weesgeneesmiddelen voor de Europese Unie;
  - c) de Commissie te assisteren bij het onderhouden van internationale contacten over aangelegenheden met betrekking tot weesgeneesmiddelen, met name met de Verenigde Staten en Japan, en van contacten met patiëntenverenigingen.
3. Het comité bestaat uit door de lidstaten benoemde leden (één per lidstaat), drie door de Commissie benoemde leden die de patiëntenorganisaties vertegenwoordigen en drie door de Commissie op voordracht van het Bureau benoemde leden. De leden van het comité worden benoemd voor een termijn van drie jaar die kan worden verlengd. Zij worden gekozen op grond van hun activiteiten en hun ervaring op het gebied van de behandeling van of het onderzoek inzake zeldzame ziekten.
4. Het comité kiest zijn voorzitter voor een termijn van drie jaar, die eenmaal kan worden verlengd.
5. De vertegenwoordigers van de Commissie en de directeur van het Bureau of zijn vertegenwoordiger wonen alle bijeenkomsten van het comité bij.
6. Het Bureau verzorgt het secretariaat van het comité.

*Artikel 5*  
**Toewijzingsprocedure**

1. Om de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel te verkrijgen dient de sponsor een aanvraag in bij het Bureau.
2. Bij de aanvraag worden de volgende gegevens en documenten gevoegd:
  - a) naam of firmanaam en vast adres van de sponsor;
  - b) kwalitatieve en kwantitatieve bijzonderheden over het geneesmiddel;
  - c) de voorgestelde therapeutische indicatie;
  - d) een motivering waaruit moet blijken dat artikel 3, lid 1 of lid 2, in het desbetreffende geval van toepassing is.
3. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten, het Bureau en de belanghebbende partijen gedetailleerde richtsnoeren op betreffende de vorm en de inhoud van de aanwijzingsaanvragen.
4. Het Bureau verifieert de geldigheid van de aanvraag en stelt een beknopt verslag op dat bestemd is voor het comité. Indien nodig kan het Bureau de sponsor verzoeken nadere gegevens en documenten te verstrekken.

5. Het Bureau ziet erop toe dat het comité binnen 60 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag advies uitbrengt.
6. Bij de voorbereiding van zijn advies spant het comité zich tot het uiterste in een consensus te bereiken. Indien geen consensus kan worden bereikt, geeft het advies het standpunt van de meerderheid van de leden weer. Het advies kan via een schriftelijke procedure tot stand worden gebracht.
7. Indien het advies van het comité inhoudt dat de aanvraag niet voldoet aan de in artikel 3, lid 1, vastgestelde criteria, stelt het Bureau de sponsor daarvan onmiddellijk in kennis. De sponsor kan binnen 30 dagen na ontvangst van het advies een omstandig gemotiveerd verzoek om een herziening indienen dat door het Bureau aan het comité zal worden voorgelegd. Het comité bekijkt tijdens zijn volgende bijeenkomst of zijn advies dient te worden herzien.
8. Het Bureau brengt het definitieve advies van het comité onmiddellijk ter kennis van de Commissie, die binnen 30 dagen na ontvangst van het advies een besluit neemt. In het uitzonderlijke geval dat het ontwerp-besluit niet in overeenstemming is met het advies van het comité, wordt het besluit vastgesteld volgens de procedure van artikel 72 van Verordening (EEG) nr. 2309/93. Het besluit wordt ter kennis van de sponsor gebracht en medegedeeld aan het Bureau en de bevoegde autoriteiten van de lidstaten.
9. De aangewezen geneesmiddelen worden opgenomen in het *communautair register van weesgeneesmiddelen*.

#### *Artikel 6*

#### **Hulp bij het opstellen van een protocol**

1. De sponsor van een weesgeneesmiddel kan voor de indiening van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen, het Bureau om advies vragen over de uitvoering van de diverse tests en proeven die noodzakelijk zijn om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel aan te tonen.
2. Het Bureau stelt een procedure voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen op die met name het volgende omvat:
  - a) hulp bij de ontwikkeling van een protocol en bij de follow-up van klinisch onderzoek;
  - b) regelgevingstechnische hulp voor de omschrijving van de inhoud van de vergunningsaanvraag in de zin van artikel 6 van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad.

#### *Artikel 7*

#### **Communautaire vergunning voor het in de handel brengen**

1. De voor het in de handel brengen van een weesgeneesmiddel verantwoordelijke persoon kan verzoeken om de afgifte door de Gemeenschap, overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93, van een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken geneesmiddel, zonder dat hij hoeft aan te tonen dat het geneesmiddel onder een van de delen van de bijlage bij genoemde verordening valt.
2. Naast de in artikel 57 van Verordening (EEG) nr. 2309/93 bedoelde bijdrage wordt jaarlijks een speciale bijdrage van de Gemeenschap aan het Bureau toegekend. Deze bijdrage wordt door het Bureau uitsluitend gebruikt ter compensatie van het verlenen van gehele of

gedeeltelijke vrijstelling van betaling van de vergoedingen die verschuldigd zijn krachtens de overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93 vastgestelde communautaire voorschriften. Over het gebruik dat van deze speciale bijdrage is gemaakt wordt aan het eind van elk jaar door de directeur van het Bureau een gedetailleerd verslag ingediend. Eventuele overschotten worden naar het volgende jaar overgedragen en in mindering gebracht op de speciale bijdrage voor dat jaar.

3. De voor een weesgeneesmiddel verleende vergunning voor het in de handel brengen geldt alleen voor de therapeutische indicaties die beantwoorden aan de criteria van artikel 3. Dit laat de mogelijkheid onverlet een afzonderlijke vergunning voor het in de handel brengen aan te vragen voor andere, buiten het bestek van deze verordening vallende indicaties.

#### *Artikel 8*

#### **Exclusiviteit op de markt**

1. Wanneer overeenkomstig Verordening (EEG) nr. 2309/93 een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend voor een weesgeneesmiddel, wordt door de Gemeenschap en de lidstaten gedurende een periode van tien jaar geen andere aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in aanmerking genomen, noch een vergunning voor het in de handel brengen verleend, dan wel een bestaande vergunning voor het in de handel brengen verlengd voor een vergelijkbaar geneesmiddel voor dezelfde therapeutische indicatie.
2. Deze periode kan echter tot zes jaar worden teruggebracht indien aan het eind van het vijfde jaar een lidstaat kan aantonen dat, wat het betrokken geneesmiddel betreft, niet langer aan de criteria van artikel 3 wordt voldaan of dat de voor het betrokken geneesmiddel aangerekende prijs zodanig is dat daardoor een overdreven winst kan worden behaald. Daartoe leidt die lidstaat de procedure van artikel 5 in.
3. In afwijking van lid 1, en onverminderd de wetgeving inzake intellectuele eigendom of enige andere bepaling van het Gemeenschapsrecht, kan voor dezelfde therapeutische indicatie een vergunning voor het in de handel brengen worden verleend voor een vergelijkbaar geneesmiddel indien:
  - a) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het oorspronkelijke weesgeneesmiddel toestemming heeft gegeven aan de tweede aanvrager, of
  - b) de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het oorspronkelijke weesgeneesmiddel niet in staat is het geneesmiddel in voldoende hoeveelheden te leveren, of
  - c) de tweede aanvrager in zijn aanvraag kan aantonen dat het tweede geneesmiddel, hoewel vergelijkbaar met het weesgeneesmiddel waarvoor reeds een vergunning is verleend, veiliger, werkzamer of anderszins klinisch superieur is.
4. Aan het eind van de periode waarvoor exclusiviteit op de markt is verleend wordt het weesgeneesmiddel geschrapt uit het *communautair register van weesgeneesmiddelen*.
5. In de zin van dit artikel wordt onder een "vergelijkbaar geneesmiddel" verstaan een geneesmiddel dat bestaat uit:
  - dezelfde chemische werkzame stof of werkzame groep van die stof, met inbegrip van isomeren en mengsels van isomeren, complexen, esters of andere niet-covalente derivaten, mits de farmacologische en toxicologische werkzaamheid daarvan identiek is met die van het oorspronkelijke product,

- een stof met dezelfde biologische werkzaamheid (ook wanneer die van de oorspronkelijke stof verschilt qua moleculaire structuur, bronmateriaal en/of fabricageproces), mits de farmacologische werkzaamheid van die stof kwalitatief en kwantitatief identiek is met die van het oorspronkelijke product
  - een stof met dezelfde radiofarmaceutische werkzaamheid (ook wanneer het een stof betreft met een ander radionucleotide, ligand, labellingsplaats of koppelingsmechanisme tussen het molecuul en de radionuclide), mits de diagnostische of therapeutische indicaties daarvan identiek zijn met die van het oorspronkelijke product.
6. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten, het Bureau en de belanghebbende partijen gedetailleerde richtsnoeren voor de toepassing van dit artikel op.

#### *Artikel 9*

#### **Andere stimulerende maatregelen**

1. Geneesmiddelen die overeenkomstig deze verordening als weesgeneesmiddelen zijn aangewezen komen in aanmerking voor stimulerende maatregelen van de Gemeenschap en de lidstaten ter ondersteuning van onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen en ter bevordering van de beschikbaarheid daarvan.
2. Binnen zes maanden na de vaststelling van deze verordening doen de lidstaten de Commissie gedetailleerde gegevens toekomen over de maatregelen die zij hebben getroffen ter ondersteuning van onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen en ter bevordering van de beschikbaarheid daarvan. Deze gegevens worden regelmatig bijgewerkt.
3. De lidstaten overwegen eveneens gehele of gedeeltelijke vrijstelling van betaling te verlenen voor de vergoedingen die moeten worden betaald voor aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van weesgeneesmiddelen.
4. Binnen een jaar na de vaststelling van deze verordening publiceert de Commissie een gedetailleerde inventaris van alle door de Gemeenschap en de lidstaten getroffen stimulerende maatregelen ter ondersteuning van onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen en ter bevordering van de beschikbaarheid daarvan. Deze inventaris wordt regelmatig bijgewerkt.

#### *Artikel 10*

#### **Algemeen verslag**

Binnen zes jaar na de inwerkingtreding van deze verordening publiceert de Commissie een algemeen verslag over de met de toepassing van deze verordening opgedane ervaring.

#### *Artikel 11*

#### **Inwerkingtreding**

Deze verordening treedt in werking op de dertigste dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

# FINANCIËEL MEMORANDUM

## **1. TITEL VAN DE MAATREGEL**

Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad inzake weesgeneesmiddelen.

## **2. BEGROTINGSLIJNEN**

B5-3120 bijdrage van de Gemeenschap in de begroting van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling - personeels- en werkingskosten van het Bureau die verband houden met de activiteiten van het Comité voor weesgeneesmiddelen, en met hulp bij de opstelling van protocollen;

B5-3121 speciale bijdrage ten behoeve van weesgeneesmiddelen voor de financiering van betalingsvrijstellingen voor de verschuldigde vergoedingen (moet nog worden ingesteld).

## **3. JURIDISCHE GRONDSLAG**

Artikel 100A van het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap

## **4. OMSCHRIJVING VAN DE MAATREGEL**

### **4.1 Algemene doelstelling**

Het doel van dit voorstel is:

- de vaststelling van een communautaire procedure voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen;
- het treffen van stimulerende maatregelen voor onderzoek, ontwikkeling en het in de handel brengen van weesgeneesmiddelen, met name de toekenning van exclusiviteit op de markt voor een periode van tien jaar.

### **4.2 Duur en eventuele verlenging**

De voorgestelde verordening heeft geen vaste geldigheidsduur.

De Commissie zal binnen een jaar na de inwerkingtreding van de verordening een gedetailleerde inventaris publiceren van alle stimulerende maatregelen van de Gemeenschap en de lidstaten ter ondersteuning van onderzoek en ontwikkeling inzake weesgeneesmiddelen en ter bevordering van de beschikbaarheid daarvan.

De Commissie zal binnen zes jaar na de inwerkingtreding van de verordening een algemeen verslag over de opgedane ervaring publiceren.

## 5. INDELING VAN DE UITGAVEN EN ONTVANGSTEN

- NVU; NGK

## 6. AARD VAN DE UITGAVEN EN ONTVANGSTEN

Door aanvullende bijdragen van de Gemeenschap zullen de volgende typen uitgaven worden gedekt:

- 6.1 werkingskosten van het Bureau met betrekking tot de aanwijzing van weesgeneesmiddelen (titel 3 van de begroting van het Bureau), gecompenseerd door de basisbijdrage van de Gemeenschap in de begroting van het Bureau;
- 6.2 personeelskosten van het Bureau met betrekking tot de aanwijzing van en het verlenen van hulp bij de opstelling van protocollen voor weesgeneesmiddelen (titel 1 van de begroting van het Bureau), gecompenseerd door de basisbijdrage van de Gemeenschap in de begroting van het Bureau;
- 6.3 vrijstelling van betaling van de vergoedingen voor aanvragen om hulp bij de opstelling van protocollen en aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen (titel 3 van de begroting van het Bureau), gecompenseerd door de speciale bijdrage van de Gemeenschap in de begroting van het Bureau ten behoeve van weesgeneesmiddelen.

## 7. FINANCIËLE GEVOLGEN

Aan de behandeling van aanvragen voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen, hulp bij de opstelling van protocollen en vergunningen voor het in de handel brengen zullen de volgende uitgaven ten laste van de begroting van het Bureau verbonden zijn.

Kosten van vergaderingen bij het Bureau en personeelskosten moeten worden gefinancierd door de basisbijdrage. Vrijstellingen van vergoedingen zullen worden gefinancierd uit een speciale bijdrage ten laste van de begroting van de Gemeenschap.

De prognose is gebaseerd op de onderstaande raming van het aantal aanvragen voor aanwijzingen, vrijstelling van vergoedingen, hulp bij de opstelling van protocollen en vergunningen voor het in de handel brengen in het kader van de gecentraliseerde procedure:

Raming van het aantal aanvragen voor aanwijzingen, hulp bij de opstelling van protocollen en vergunningen voor het in de handel brengen voor weesgeneesmiddelen:

Jaar	2000	2001	2002	2003
Aantal	5	8	12	12

**7.1 Kosten van vergaderingen en personeelskosten die moeten worden gefinancierd door een verhoging van de basisbijdrage voor het Bureau**

**A - Kosten van vergaderingen**

Driemaandelijkse vergaderingen van twee dagen van het Comité voor weesgeneesmiddelen bij het Bureau, inclusief tolken.

Vergoeding van reis- en verblijfkosten voor 21 afgevaardigden overeenkomstig de voorschriften van de raad van beheer van het Bureau.

Kosten per vergadering (ecu)	24 000
Totale jaarlijkse vergaderkosten (vier vergaderingen per jaar)	96 000

2000	2001	2002	2003
100 000	102 000	104 000	106 000

**B - Personeelskosten van het Bureau**

Voor de afhandeling van de aanwijzing van en het regelen van de hulp bij de opstelling van protocollen voor weesgeneesmiddelen zal binnen het secretariaat van het Bureau een specifiek team moeten worden opgericht.

Samenstelling van het team en bijbehorende personeelskosten (op basis van lopende kosten in ecu)			
Functie en rang	Jaarlijks salaris per personeelslid	Totale directe personeelskosten voor het team	Totale personeelskosten voor het team (inclusief vaste kosten)
1 hoofdadministrateur (A5)	94 000	94 000	124 080
3 wetenschappelijke administrateurs (A7)	70 000	210 000	277 200
1 assistent (B3)	56 000	56 000	73 920
2 beambten (C3)	45 000	90 000	118 800
<b>Totale personeelskosten per begrotingsjaar</b>		<b>450 000</b>	<b>594 000</b>

**C - Totale kosten van vergaderingen en personeelskosten**

	2000	2001	2002	2003
Vergaderingen	100 000	102 000	104 000	106 000
Personeel	400 000	606 000	618 000	630 000
<b>TOTAAL</b>	<b>500 000</b>	<b>708 000</b>	<b>722 000</b>	<b>736 000</b>



## 7.2 Vrijstellingen van vergoedingen die moeten worden gefinancierd uit een speciale bijdrage van de Gemeenschap voor het Bureau

Krachtens artikel 7, lid 1, van Verordening (EG) nr. 297/95 van de Raad inzake de vergoedingen die aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling dienen te worden betaald, kan de directeur, in uitzonderlijke omstandigheden en om dwingende redenen in verband met de gezondheid van mens of dier, vrijstellingen of kortingen verlenen voor de vergoedingen die moeten worden betaald voor in het kader van de gecentraliseerde procedure ingediende aanvragen. Vrijstellingen worden verleend na overleg met het bevoegde wetenschappelijk comité aan de hand van door de raad van beheer vastgestelde criteria.

Dezelfde procedure zal worden toegepast voor vrijstelling of verlaging van de vergoedingen voor aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen van weesgeneesmiddelen in het kader van de nieuwe verordening.

Op basis van het huidige voorstel voor een verordening van de Raad inzake de vergoedingen die aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling dienen te worden betaald, zal de basisvergoeding voor de volledige behandeling van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen 200.000 ecu bedragen. De bijdrage voor de financiering van vrijstellingen van vergoedingen is gebaseerd op het verwachte aantal aanvragen en op de aanname dat de vergoedingen gemiddeld met de helft worden verlaagd.

## 7.3 Totaal effect op de begroting

Het totale effect van de voorgestelde maatregelen op de begroting van het Bureau, dat zal fungeren als grondslag voor bijdragen van de Gemeenschap, kan als volgt worden geraamd.

Bijdragen zouden worden verleend in de vorm van onderstaande maatregelen:

	2000	2001	2002	2003
Bijdrage van de Gemeenschap (kosten van vergaderingen en personeelskosten)	500 000	708 000	722 000	736 000
Speciale bijdrage van de Gemeenschap voor de financiering van vrijstellingen van vergoedingen	500 000	800 000	1 200 000	1 200 000
<b>Totaal</b>	<b>1 000 000</b>	<b>1 508 000</b>	<b>1 922 000</b>	<b>1 936 000</b>

## 8. MAATREGELEN TER VOORKOMING VAN FRAUDE

Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad voorziet in specifieke goedkeuringsprocedures en procedures voor begrotingscontrole. De raad van beheer, die is samengesteld uit vertegenwoordigers van de lidstaten, het Parlement en de Commissie, is verantwoordelijk voor de goedkeuring van de jaarlijkse ontwerp-begroting (artikel 55). Bepalingen inzake begrotingscontrole, inclusief betreffende de benoeming van een financieel controleur door de raad van beheer, zijn opgenomen in artikel 57.

## **9. GEGEVENS VOOR DE KOSTEN-/BATENANALYSE**

### **9.1 Specifieke en kwantitatieve doelstellingen**

In zijn resolutie van 20 december 1995 inzake weesgeneesmiddelen (PB C 350 van 30.12.1995), pleitte de Raad voor "een gemeenschappelijke Europese aanpak voor zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen" omdat deze "voordelen biedt op het gebied van de epidemiologie en de volksgezondheid, alsmede uit het oogpunt van de economie" en deed hij een beroep op de Commissie om "met passende voorstellen te komen om de toegang tot geneesmiddelen die met name zijn bestemd voor mensen met zeldzame ziekten, te verbeteren".

Dit voorstel is bedoeld om de wettelijke bepalingen inzake weesgeneesmiddelen te harmoniseren en voorziet in stimulerende maatregelen voor onderzoek en ontwikkeling op communautair niveau, zonder afbreuk te doen aan eventuele andere stimulerende maatregelen op nationaal niveau.

De voorgestelde verordening moet met name de hulpmiddelen van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling toegankelijk maken voor sponsors; het betreft met name:

- wetenschappelijke hulpmiddelen die door de lidstaten ter beschikking van het Bureau worden gesteld voor evaluatiewerkzaamheden, met name een netwerk van 2.000 deskundigen die samen het volledige kennispectrum bestrijken dat nodig is om de wetenschappelijke adviezen van het Bureau optimaal te onderbouwen;
- directe toegang tot de gecentraliseerde procedure, die een vlotte beoordeling van hoge kwaliteit mogelijk maakt die leidt tot de verlening van een in de hele Gemeenschap geldige vergunning voor het in de handel brengen, en er zodoende voor zorgt dat geneesmiddelen snel beschikbaar komen voor de patiënten en de sponsors in staat stelt hun investeringen snel terug te verdienen.

Bovendien voorziet de verordening in de volgende financiële en technische steun:

- na aanwijzing van het geneesmiddel, de mogelijkheid vrijstelling te verkrijgen van de vergoeding voor aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen en van wetenschappelijk en regelgevingstechnisch advies, hetgeen de toegang tot de gecentraliseerde procedure zal vergemakkelijken, met name voor het midden- en kleinbedrijf;
- wetenschappelijk/regelgevingstechnisch advies en hulp bij de opstelling van protocollen, waardoor de sponsors kunnen profiteren van de bij het Bureau beschikbare wetenschappelijke en regelgevingstechnische kennis, met name voor de follow-up van klinische tests en de opstelling van het dossier. De nauwe betrokkenheid van het Bureau en de werkgroepen daarvan bij dit proces zal uiteindelijk de beoordeling van het dossier vergemakkelijken mocht de sponsor ervoor kiezen zijn aanvraag in het kader van de gecentraliseerde procedure in te dienen.

### **9.2 Motivering van de maatregel**

De verordening voorziet in efficiënte regelingen en substantiële stimulerende maatregelen voor onderzoek en ontwikkeling die, overeenkomstig het communautaire beleid terzake, de toegang van Europese patiënten tot voor zeldzame ziekten bedoelde geneesmiddelen waarschijnlijk zullen vergemakkelijken.

### **9.3 Follow-up en evaluatie van de maatregel**

Aan het eind van elk jaar zal door de directeur van het Bureau een gedetailleerd verslag worden ingediend over de wijze waarop de speciale bijdrage van de Gemeenschap is gebruikt.

Bovendien zal de benodigde tijd voor de aanwijzing van weesgeneesmiddelen, de afgifte van vergunningen voor het in de handel brengen en het beschikbaar komen van weesgeneesmiddelen op de Europese markt worden geëvalueerd, met name in vergelijking met de VS en Japan, als onderdeel van de voor het functioneren van het Bureau geldende doelstellingen waarop toezicht wordt gehouden door de raad van beheer van het Bureau.

---

ISSN 0254-1513

COM(98) 450 def.

# DOCUMENTEN

NL

05 08 10 15

Catalogusnummer : CB-CO-98-460-NL-C

ISBN 92-78-38191-8

Bureau voor officiële publikaties der Europese Gemeenschappen  
L-2985 Luxemburg