

- ¹⁶ Beeger JH, Schreinemachers AL, Terwisga PH. Growth and the tethered cord syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1992;2 Suppl 1:23-5.
- ¹⁷ Yamada S, Zinke DE, Sanders D. Pathophysiology of 'tethered cord syndrome'. *J Neurosurg* 1981;54:494-503.
- ¹⁸ Gupta SK, Khosla VK, Sharma BS, Mathuriya SN, Pathak A, Tewari MK. Tethered cord syndrome in adults. *Surg Neurol* 1999; 52:362-9.
- ¹⁹ Kaplan JO, Quencer RM. The occult tethered conus syndrome in the adult. *Radiology* 1980;137:387-91.

- ²⁰ Koyanagi I, Iwasaki Y, Hida K, Abe H, Isu T, Akino M. Surgical treatment supposed natural history of the tethered cord with occult spinal dysraphism. *Childs Nerv Syst* 1997;13:268-74.
- ²¹ Witkamp TD, Vandertop WP, Beek FJ, Notermans NC, Gooskens RH, Waes PF van. Medullary cone movement in subjects with a normal spinal cord and in patients with a tethered spinal cord. *Radiology* 2001;220:208-12.

Aanvaard op 3 juni 2002

Commentaren

Europese verordening inzake weesgeneesmiddelen: kansen en bedreigingen

G.E.LINTHORST EN C.E.M.HOLLAK

Op 16 december 1999 werd door de Europese Unie de Verordening inzake Weesgeneesmiddelen aangenomen, ruim 16 jaar nadat een dergelijke wet in de VS werd ingevoerd (http://pharmacos.eudra.org/F2/orphanmp/doc/141_2000/141_2000_nl.pdf).¹ De term 'weesgeneesmiddelen' ('orphan drugs') betreft niet alleen geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen, maar ook de diagnostiek en de preventie van deze aandoeningen. In dit commentaar lichten wij de regelgeving omtrent weesgeneesmiddelen toe en bespreken wij de problemen bij de vergoeding in Nederland.

Het is bekend dat de frequentie van vóórkomen van een bepaalde aandoening van groot belang is voor het ontwikkelen van geneesmiddelen. Hierdoor zijn er voor vaak voorkomende symptomen of ziekten zoals hypertensie of hypercholesterolemie vele verschillende ('me-too'-)middelen verkrijgbaar: elke farmaceut probeert een graantje van de markt mee te pikken. Voor zeldzame aandoeningen ligt dit veel moeilijker: het geringe aantal patiënten maakt dat de investering voor de ontwikkeling van een geneesmiddel soms niet kan worden terugverdiend. Bovendien is over zeldzame ziekten meestal veel minder bekend en wordt er (dientengevolge) minder onderzoek gedaan naar mogelijke therapieën. Bij normale marktwerking zullen geneesmiddelen voor een groot aantal zeldzame ziekten dus nooit beschikbaar komen. Om hierin tegemoet te komen werd door de Amerikaanse overheid in de jaren tachtig de Orphan Drugs Act ingesteld (Orphan Drugs Act. Public Law 1983, resolution: 97-141). Hierbij wordt de fabrikant van een geneesmiddel, bij bewezen effectiviteit, gedurende een aantal jaren een marktexclusiviteit gegarandeerd. Gedurende deze periode worden dan geen andere (me-too-)producten toegelaten, tenzij deze aan-

toonbaar beter of veiliger zijn. Door deze tijdelijke monopoliepositie wordt de fabrikant in de mogelijkheid gesteld om de gedane investeringen terug te verdienen. In de periode 1984-2000 werden in de VS vervolgens meer dan 200 weesgeneesmiddelen geregistreerd, terwijl dit in de 10 jaar voor de invoering van deze wet minder dan 10 van dergelijke geneesmiddelen betrof (Brief history of the office of orphan products development; www.fda.gov/orphan/History.htm). Onderdeel van deze wet is tevens een belastingvoordeel inzake de kosten van ontwikkeling en klinische studie, dat een stimulerend effect heeft gehad op de ontwikkeling van biotechnologiebedrijven in de VS. Critici menen dat de achterstand van Europa op dit gebied mede aan deze wet is te danken. Eenzelfde regeling bestaat tevens in Japan (sinds 1993), Singapore (1997) en Australië (1998).

DE EUROPESE VERORDENING INZAKE WESGENEESMIDDELEN

Hoewel de Europese verordening haar oorsprong heeft in de Amerikaanse Orphan Drugs Act, is er een aantal verschillen. Allereerst biedt de verordening geen mogelijkheid tot het verkrijgen van belastingvoordeel voor de farmaceutische industrie, al hebben sommige lidstaten besloten dit wel toe te passen. Ook mag de prevalentie van het ziektebeeld niet hoger zijn dan 5 op de 10.000 inwoners, tegen 7,5/10.000 in de VS. Echter, wanneer het geneesmiddel bestemd is voor de behandeling van een ernstige of chronische ziekte en het zonder exclusiviteit normaal gesproken niet op de markt zou worden gebracht, kan het middel toch onder deze regeling vallen, ondanks een hogere prevalentie. Wanneer het geneesmiddel gebleken effectief is, zal de EU deze inspanning belonen door een marktexclusiviteit van 10 jaar aan het product (en de fabrikant) toe te kennen. Gedurende deze periode mag geen ander product voor de behandeling van deze aandoening worden toegelaten, tenzij dit beter of veiliger is, of wanneer het oorspronkelijke geneesmiddel niet meer als 'weesgeneesmiddel' wordt gezien (bijvoorbeeld omdat de ziekte veel vaker blijkt voor te komen dan oorspronkelijk gedacht).

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, Klinische Hematologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

G.E.Linthorst, arts-onderzoeker; mw.dr.C.E.M.Hollak, internist-hematoloog.

Correspondentieadres: G.E.Linthorst (g.e.linthorst@amc.uva.nl).

De Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) is het Europese orgaan voor de toekenning van de status 'weesgeneesmiddelen' en is onderdeel van de European Medicinal Evaluation Agency (EMA). Een farmaceutisch bedrijf dient bij de COMP een aanvraag in voor toekenning van het predikaat 'weesgeneesmiddel' voor een van hun producten. Dit geneesmiddel hoeft dan nog niet alle klinische onderzoeksfases te hebben doorlopen. Door de COMP wordt getoetst of het middel voldoet aan de criteria voor weesgeneesmiddelen en indien dit het geval is, wordt het opgenomen in het openbare register voor weesgeneesmiddelen (<http://pharmacos.eudra.org/F2/register/index.htm>).

De toelating van elk geneesmiddel voor de Europese markt geschiedt door de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), ook onderdeel van de EMA. Dit orgaan beoordeelt de uitkomsten van klinische studies en geeft uiteindelijk een advies tot toelating (of niet) voor de Europese markt, wat vervolgens in de praktijk bijna altijd door de EU wordt overgenomen. Met goedkeuring door de CPMP is een geneesmiddel dus vaak automatisch toegelaten tot alle lidstaten van de EU. Wanneer het middel een weesgeneesmiddelenstatus heeft, zal de markt-exclusiviteit op dat moment in werking treden. De tabel geeft de verschillen tussen weesgeneesmiddelen en de 'reguliere' middelen weer.

HUIDIGE SITUATIE

Sinds de instelling van de COMP in mei 2000 zijn er 139 geneesmiddelen aangemeld als potentieel weesgeneesmiddel, waarvan 104 deze status ook hebben verworven (peildatum 1 augustus 2002). Van deze 104 geneesmiddelen hadden op dat moment 4 reeds een positief advies voor marktautorisatie gekregen van de CPMP: 2 enzympreparaten voor de ziekte van Fabry, arseen-trioxide (arsenicum) voor de behandeling van promyelocytenleukemie en imatinib (STI571, een tyrosinekinaseremmer) voor chronische myeloïde leukemie. De meeste weesgeneesmiddelenindicaties waren aangevraagd voor oncologische aandoeningen (45), gevolgd door metabole of erfelijke (21), infectieuze (11), neurologische (6), immunologische (3) of overige aandoeningen (18).

Overigens zijn deze 104 aangewezen weesgeneesmiddelen niet allemaal verschillend of nieuwe preparaten. Zo is voor het opnieuw ontdekte arsenicum voor maar liefst vier verschillende indicaties een weesgeneesmiddelenstatus aangevraagd. Hetzelfde geldt voor thalidomide. In sommige gevallen wordt voor een geneesmiddel dat een routinetoepassing heeft een weesgeneesmiddelenstatus aangevraagd voor een speciale (zeldzame) indicatie. Dit geldt bijvoorbeeld voor het gebruik van ibuprofen bij een open ductus arteriosus. Het identificeren van subgroepen om aldus in aanmerking te komen voor een weesgeneesmiddelenstatus en zo een monopoliepositie te verkrijgen, lijkt een onbedoeld neveneffect te zijn van deze wet. Daarnaast is er de mogelijkheid dat fabrikanten deze wet zullen aangrijpen om een geneesmiddel goed te laten keuren voor een specifieke indicatie, waarna men hoopt dat het buiten de gestelde indi-

Verschillen tussen 'reguliere' medicijnen en weesgeneesmiddelen

	'reguliere' geneesmiddelen	weesgeneesmiddelen
prevalentie-grens toetsing	geen	< 5:10.000
markt-exclusiviteit	alleen door CPMP op effectiviteit en veiligheid	door COMP op status weesgeneesmiddel door CPMP op effectiviteit en veiligheid
	geen	10 jaar exclusiviteit, daarna 'me-too'-producten toegestaan

catie zal worden toegediend en op deze wijze een grotere afzetmarkt zal verkrijgen.

BESCHIKBAARHEID EN VERGOEDING

Resultaten van studies met geneesmiddelen worden steeds vaker publiekelijk bekendgemaakt door de producenten, vooruitlopend op registratie. Dit wekt vervolgens verwachtingen bij patiënten met zeldzame aandoeningen, die meestal goed op de hoogte zijn van de nieuwste ontwikkelingen. Echter, wanneer nog geen registratie van dat middel is verkregen, kunnen patiënten alleen worden behandeld in studieverband of als de fabrikant uit clementie voor bepaalde patiënten het middel gratis verstrekt. Normaal gesproken kost het de CPMP ongeveer een jaar om de aanvraag voor het toelaten van een potentieel geneesmiddel binnen de EU-lidstaten te beoordelen, of dit nu een weesgeneesmiddel is of niet. In specifieke gevallen, wanneer het gaat om levensbedreigende aandoeningen (aids, kanker), wanneer er geen alternatieve behandelmogelijkheid is of wanneer een hoge mate van therapeutische winst te verwachten valt, kan een versnelde registratieprocedure plaatsvinden (zie 'Accelerated evaluation of products indicated for serious diseases (life threatening or heavily disabling diseases)'; www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/049596en.pdf).

Registratie door de CPMP betekent echter niet dat de vergoeding voor dit specifieke geneesmiddel automatisch geregeld is. Doordat in EU-verband geen overeenstemming kon worden verkregen om ook de vergoeding van geneesmiddelen centraal te regelen, geschiedt dit per lidstaat apart. Hierdoor kan vertraging optreden in de beschikbaarheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk in de verschillende EU-staten. Een voorbeeld hiervan geldt de toepassing van enzymtherapie voor de ziekte van Fabry, waarover eerder in dit tijdschrift werd bericht.² Door de EU is reeds op 3 augustus 2001 een marketingautorisatie afgegeven, waarmee het eerste weesgeneesmiddel in de EU werd toegelaten. Mede gezien de hoge kosten van de behandeling (geschat € 180.000,- per patiënt per jaar) werd aanvullende regelgeving in Nederland noodzakelijk geacht. Recent is pas vergoeding mogelijk gemaakt met terugwerkende kracht vanaf 1 februari 2002. Dit is in tegenstelling met de situatie in bijvoorbeeld Duitsland en Frankrijk, waar de vergoeding direct na de goedkeuring door de CPMP in werking trad en patiënten dus reeds konden worden

behandeld. Gezien het grote aantal producten dat momenteel het weesgeneesmiddelen traject aflegt en het feit dat het hierbij meestal om levensbedreigende of ernstig invaliderende aandoeningen gaat, dient de periode tussen toelating en vergoeding in Nederland te worden bekort om rechtsongelijkheid tussen de verschillende EU-burgers te voorkomen.

Bij de ziekte van Fabry speelt nog een ander aspect. In afwijking van de in de Verordening inzake Weesgeneesmiddelen veronderstelde marketingexclusiviteit werden in 2001 2 preparaten recombinant humaan α -galactosidase toegelaten voor dezelfde indicatie, namelijk behandeling van de ziekte van Fabry (agalsidase alfa en agalsidase bèta). Waarschijnlijk berust het tegelijkertijd toelaten van deze weesgeneesmiddelen op de aanname van de COMP en CPMP dat het hier twee verschillende enzympreparaten betreft. Of dat ook daadwerkelijk het geval is, zal aanvullend onderzoek moeten uitwijzen. Hierdoor ontstaat onbedoeld een moeilijke situatie voor patiënten en artsen bij de keuze voor een van deze middelen.

De grote druk die rondom de toelating bij dit soort nieuwe geneesmiddelen ontstaat, mag er echter niet toe leiden dat geneesmiddelen reeds worden toegelaten wanneer nog niet aan alle onderzoeksvragen is voldaan.³ Men schuift dan de verantwoordelijkheid immers door naar de behandelend artsen, die in samenspraak met patiënten en overheid ervoor moeten zorgen dat aanvullende onderzoeken naar de effectiviteit en de veiligheid van de middelen verricht worden, waarna deze adequaat ingezet kunnen worden.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft problemen met de weesgeneesmiddelen voorzien en heeft daarom in april 2001 de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen in het leven geroepen. De opdracht welke de stuurgroep heeft meegekregen, luidt: 'het stimuleren van de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen en het verbeteren van de situatie van patiënten met een zeldzame ziekte, in het bijzonder het versterken van de informatievoorziening over zeldzame ziekten'.⁴ Het is te verwachten dat deze stuurgroep tevens een rol kan spelen in het aanpakken van problemen rondom het gaan gebruiken van weesgeneesmiddelen in Nederland.

De hier besproken nieuwe regelgeving betreffende weesgeneesmiddelen biedt hoop dat er meer therapieën zullen worden ontwikkeld voor relatief zeldzame aandoeningen. Evenwel is duidelijk dat er een aantal onbe-

doelde neveneffecten ontstaat. Reeds bestaande geneesmiddelen worden voor een specifieke indicatie als nog als weesgeneesmiddel geregistreerd. Daarnaast betekent Europese goedkeuring voor de toelating van nieuwe geneesmiddelen niet automatisch dat het middel vergoed wordt in Nederland, terwijl dat in andere EU-landen wel het geval kan zijn. Derhalve dient de procedure voor de vergoeding sneller te worden doorlopen om ongelijkheid tussen patiënten in de verschillende EU-lidstaten te voorkomen. Een versnelde procedure voor de vergoeding van geneesmiddelen in Nederland mag er echter niet toe leiden dat de verantwoordelijkheid voor het verrichten van noodzakelijk aanvullend onderzoek overgedragen wordt aan de behandelaars.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

European ordinance on orphan drugs: changes and threats. – The Orphan Drugs Act has been officially implemented in all countries of the European Union since the year 2000. The Act aims to promote the development of treatments for rare diseases (prevalence < 5:10,000). Successful therapies for such diseases are granted market-monopoly for 10 years, during which no me-too products are allowed. There are problems concerning approval and reimbursement. Drugs already in use can also be registered as orphan drugs for a specific indication. In addition to this, European approval for the market authorisation of new drugs does not automatically mean that the costs of the drug are reimbursed within the Netherlands, whereas that might well be the case in other EU countries. However, a faster procedure with respect to the reimbursement of drug costs in the Netherlands may not lead to the responsibilities for the carrying out of additional trials being transferred to those handling the treatment.

LITERATUUR

- 1 Seeverens HJJ. Geneesmiddelen voor ernstige ziekten. *Gebu* 2001; 35:49-53.
- 2 Linthorst GE, Hollak CEM, Bosman DK, Heymans HSA, Aerts JMFG. De ziekte van Fabry: op weg naar een behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2391-5.
- 3 Everdingen JJE van. Bij de registratie van weesgeneesmiddelen hoeven minder stringente eisen te worden gesteld aan de bewijslast. *Med Contact* 2002;57:619.
- 4 Besluit Stuurgroep Weesgeneesmiddelen/GMV2150629. *Staatscourant* 2001:73.

Aanvaard op 6 augustus 2002

Bladvulling

Tropenziekte der oren

Tot nog toe was geen andere tropische oorziekte bekend dan de populaire 'Oost-Indische doofheid'. Dr. R. MÜLLER te Berlijn beschrijft thans in de *Zeitschrift für Ohrenheilkunde* een eigenaardig oorlijden dat hij bij minstens 12 officieren en manschappen der koloniale troepen heeft gezien. Deze patiënten

hadden in verschillende kolonies gediend: in Duitsch-Oost-Afrika, Kamerun, Duitsch Zuid-West Afrika, Nieuw Guinea, 1 in Kiautschau (eigenlijk niet tropisch).

(Wetenschappelijke Mededeelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1903;47I:175.)