

bron :

Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen

PB C 355 van 20/11/98

Mededeling van de Commissie aan de Raad en het Europees Parlement: Strategie voor de uitbanning van CFK's in dosis-aërosolen

**(98/C 355/02)
COM(1998) 603 def.**

HOOFDSTUK 1 INLEIDING

1.1. Op grond van besluit IX/19 van de partijen bij het Protocol van Montreal moeten partijen die voordrachten doen voor de essentiële toepassing van CFK's in MDI's, zo mogelijk per 31 januari 1998 en in ieder geval uiterlijk 31 januari 1999 een eerste versie van een nationale of regionale overgangsstrategie voorleggen aan het Secretariaat. Als partij bij het Protocol van Montreal heeft de Europese Gemeenschap dit document opgesteld, waarin haar overgangsstrategie is vervat en dat is opgesteld overeenkomstig besluit IX/19 van de partijen bij het protocol. De Europese Gemeenschap is van mening dat een overgangsstrategie nodig is om duidelijk te maken hoe de overschakeling van chloorfluorkoolwaterstoffen (CFK's) in dosis-aërosolen (MDI's) op andere stoffen zo moet worden gestuurd dat de CFK's zo snel mogelijk kunnen worden uitgebannen zonder dat de voorziening van noodzakelijke geneesmiddelen aan patiënten die daar niet buiten kunnen, in gevaar komt.

1.2. Namens de lidstaten dient de Europese Gemeenschap jaarlijks een gemeenschappelijk verzoek in bij de partijen om door te mogen gaan met het gebruik van CFK's bij de productie van MDI's. Krachtens Verordening (EG) nr. 3093/94 betreffende stoffen die de ozonlaag afbreken stelt de Europese Commissie in overleg met een comité van beheer van de lidstaten jaarlijks vast:

- welke essentiële toepassingen in de Gemeenschap zullen worden toegestaan;
- welke gebruikers eventueel in aanmerking komen voor dergelijke toepassingen;
- welke hoeveelheden CFK's gebruikt mogen worden voor dergelijke toepassingen.

Daar de voorziening van CFK's voor MDI's op communautair niveau wordt geregeld, moet dat ook het geval zijn met de overschakeling van CFK's op andere stoffen. Voorzover mogelijk moeten de goedkeuring en invoering van CFK-vrije middelen en de uitbanning van CFK's bij de productie van MDI's in de gehele Gemeenschap op elkaar worden afgestemd om te voorkomen dat delen van de Gemeenschap nog steeds afhankelijk zijn van verouderde CFK-houdende geneesmiddelen op het moment dat de rest van de Gemeenschap al lang is overgegaan op de nieuwe, CFK-vrije middelen.

1.3. Dit concept voor een overgangsstrategie is opgesteld door de Europese Commissie in overleg met een ad hoc werkgroep van vertegenwoordigers van communautaire farmaceutische commissies en commissies voor de bescherming van de ozonlaag, instanties op het gebied van de volksgezondheid in de lidstaten, de

Europese Federatie van Verenigingen van farmaceutische bedrijven (EFPIA), het Internationale consortium voor medische aërosolen (IPAC), het Permanent Comité van Europese artsen, de Europese Federatie van astma- en allergieverenigingen (EFA), de Europese Raad van de verenigingen van de chemische industrie (CEFIC) en andere deskundigen op dit terrein. De op- en aanmerkingen van een groot aantal organisaties, waaronder verenigingen van verpleegkundigen, apothekers, astmapatiënten, artsen en fabrikanten van astmageneesmiddelen, zijn eveneens in het concept verwerkt. De Europese Commissie spreekt een bijzonder woord van dank uit aan het adres van al deze personen en organisaties, die een uiterst belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van dit concept.

HOOFDSTUK 2 SAMENVATTING

2.1. Dit document behelst de overgangsstrategie van de Europese Gemeenschap voor de uitbanning van CFK's in dosis-aërosolen (MDI's). Overeenkomstig besluit IX/19 zal het worden voorgelegd aan de partijen bij het Protocol van Montreal. De strategie beschrijft hoe de uitbanning van CFK-houdende MDI's en de vervanging daarvan door CFK-vrije MDI's moet worden gestuurd binnen de Gemeenschap.

2.2. De uitbanning van CFK's in MDI's is noodzakelijk omdat de productie en het gebruik van CFK's op grond van het Protocol van Montreal betreffende stoffen die de ozonlaag afbreken, geleidelijk tot nul worden teruggebracht in de Europese Gemeenschap en de andere ontwikkelde landen. Ontwikkelingslanden wordt uitstel gegund voor een bepaalde periode, waarin zij door mogen gaan met de productie en het gebruik van CFK's om in hun fundamentele binnenlandse behoeften te voorzien. Voor deze landen geldt dat deze stoffen in 2010 uitgebannen moeten zijn.

2.3. Door de uitzonderingsbepaling betreffende essentiële toepassingen zijn er nog steeds CFK's verkrijgbaar in Europa voor de productie van MDI's. Op grond van die bepaling mag voor overeengekomen essentiële toepassingen worden doorgedaan met de productie en het gebruik van CFK's wanneer er geen technisch en economisch haalbare alternatieven voorhanden zijn. De behandeling van astma en COPD (chronisch obstructieve longziekte) met behulp van CFK-houdende dosis-aërosolen is door de partijen bij het Protocol van Montreal erkend als essentiële toepassing. Wereldwijd worden jaarlijks ongeveer 10 000 ton CFK's gebruikt bij de productie van circa 500 miljoen MDI's.

2.4. Momenteel komen er in de gehele Europese Gemeenschap alternatieven voor CFK- houdende MDI's beschikbaar. Voorbeelden van geschikte alternatieven zijn poederinhalatoren (DPI's) en MDI's met HFK's als drijfgas in plaats van CFK's. Op grond van de bepalingen van de vrijstelling inzake essentiële toepassingen zijn CFK's niet meer toegestaan in middelen zodra er aanvaardbare alternatieven bestaan. In sommige delen van de Europese Gemeenschap wordt een meerderheid van de patiënten al behandeld met DPI's in plaats van MDI's. Momenteel is de introductie van CFK-vrije MDI's overal in de Gemeenschap zozeer in ontwikkeling dat er in 2003 geen behoefte meer zou moeten bestaan aan CFK-houdende MDI's in de Gemeenschap.

2.5. Voordat CFK-vrije MDI's aan patiënten mogen worden voorgeschreven, moet er een vergunning voor het in de handel brengen daarvan worden verleend door de bevoegde instanties. Die vergunning wordt slechts dan verleend wanneer de bevoegde instantie er in voldoende mate van overtuigd is dat het voorgestelde alternatief veilig en werkzaam is. Het verkrijgen van een vergunning om overal in de Gemeenschap CFK-vrije MDI's in de handel te kunnen brengen is momenteel een tijdrovende zaak, omdat elke lidstaat zijn eigen beoordelings- en vergunningsprocedures heeft. Deze strategie biedt lidstaten, Commissie en fabrikanten de mogelijkheid om samen te komen tot stroomlijning van de goedkeuringsprocedure. Een doeltreffende, gestroomlijnde procedure voor de goedkeuring van CFK-vrije middelen in de gehele Gemeenschap vormt een belangrijk en noodzakelijk onderdeel van de strategie voor de uitbanning van CFK's in MDI's. De bevoegde instanties zouden geen

vergunning meer moeten verlenen voor het in de handel brengen van nieuwe CFK-houdende inhalatoren.

2.6. De gezondheid van miljoenen patiënten - waaronder veel kinderen en ouderen - die op dit moment zijn aangewezen op hun CFK-houdende inhalator, is echter niet minder belangrijk dan de snelle uitbanning van CFK's, waar pas dan van moet worden afgezien als die patiënten een bevredigend alternatief hebben. In deze strategie wordt nog eens benadrukt dat de Europese Commissie alles in het werk wil stellen om de voorziening van noodzakelijke geneesmiddelen en de veiligheid en gezondheid van patiënten tijdens de overgangperiode te waarborgen, en wel door het geven van de garantie dat pas dan wordt afgezien van het gebruik van CFK's in bepaalde middelen of categorieën van middelen als er voldoende aanvaardbare alternatieven voorhanden zijn. Hoeveel alternatieven er nodig zijn voordat er definitief een einde kan worden gemaakt aan de toepassing van CFK's, verschilt van middel tot middel en van categorie tot categorie, afhankelijk van aard en omvang van het gebruik.

2.7. Hoewel in de strategie wordt onderkend dat er tussen de lidstaten verschillen bestaan voor wat betreft de voorgeschreven CFK-houdende middelen, de verhouding tussen DPI's en MDI's en het aantal middelen waarvoor alternatieven nodig zijn, bestaan er toch ook belangrijke overeenkomsten tussen sommige van de meest gangbare middelen, zodat de overschakeling van CFK-houdende MDI's op andere middelen waarschijnlijk snel haar beslag zal krijgen in de gehele Gemeenschap zodra er alternatieven zijn voor de belangrijkste soorten inhalator. In haar jaarlijkse beschikking betreffende essentiële toepassingen in de Gemeenschap kan de Commissie eventueel toestemming verlenen voor het gebruik van kleine hoeveelheden CFK's in specifieke MDI's in geval van hardnekkige problemen op bepaalde terreinen.

2.8. De Europese Gemeenschap is een belangrijke exporteur van CFK-houdende MDI's naar ontwikkelings- én ontwikkelde landen. Deze export zal ook na de overgangperiode moeten doorgaan om er zeker van te zijn dat patiënten - met name in ontwikkelingslanden niet verstoken blijven van geneesmiddelen die voor hen van essentieel belang zijn. Van MDI-fabrikanten in de Europese Gemeenschap wordt verwacht dat zij er samen met anderen voor zullen zorgen dat de overschakeling van CFK-houdende MDI's op andere middelen zoveel mogelijk wordt gestimuleerd op hun exportmarkten. Ook moeten zij er waar mogelijk voor zorgen dat patiënten die gebruik maken van in Europa gemaakte MDI's, de beschikking krijgen over CFK-vrije inhalatoren en daarbij kunnen profiteren van de ervaringen die zijn opgedaan tijdens de overgangperiode in Europa.

2.9. Het belang van de patiënt staat voorop tijdens de overgangsfase; hij moet dan ook uitstekend zijn ingevoerd in deze materie. Veel, zo niet alle patiënten zullen met succes van een CFK-houdende inhalator overstappen op een CFK-vrije als ze goede voorlichting, adviezen en hulp krijgen. Die voorlichting moet gecoördineerd plaatsvinden, wil de patiënt voor, tijdens en na de overgangperiode nauwkeurige, samenhangende en bruikbare informatie krijgen van artsen, andere in de sector werkzame personen en patiëntenverenigingen. Waar mogelijk moeten nieuwe patiënten meteen beginnen met CFKvrije inhalatoren, terwijl fabrikanten zouden moeten afzien van het ontwikkelen en in de handel brengen van nieuwe CFK-houdende inhalatoren.

2.10. De aan UNEP (Milieuprogramma van de Verenigde Naties) gerichte jaarlijkse voordracht van de Gemeenschap voor essentiële toepassing van CFK's is gebaseerd op de best beschikbare prognoses van wat er in de toekomst aan alternatieven voorhanden zal zijn, de zogeheten "streefcijfers en tijdschema's"-aanpak. De Commissie zal er middels haar jaarlijkse beschikking betreffende essentiële toepassingen voor zorgen dat CFK's beschikbaar blijven voor middelen waarvoor ze nog nodig zijn, maar niet langer zijn toegestaan wanneer er aanvaardbare alternatieven zijn. Op die manier, en met de nodige betrokkenheid van de lidstaten, fabrikanten van MDI's, patiënten en degenen die in de zorgsector werkzaam zijn kan de uitbanning van CFK's in MDI's snel en soepel worden doorgevoerd in de Europese Gemeenschap zonder dat dit ten koste gaat van de veiligheid en gezondheid van de patiënt.

HOOFDSTUK 3 CFK'S EN MDI'S

3.1. CFK-houdende MDI's zijn een goedkoop, doeltreffend en betrouwbaar middel gebleken bij de behandeling van luchtwegaandoeningen als astma en chronisch obstructieve longziekte (COPD). Deze geneesmiddelen zijn belangrijk, aangezien de incidentie van astma in de ontwikkelde landen zo rond 5-8 % van de bevolking ligt en gemiddeld met ongeveer 5 % per jaar toeneemt. In de gehele Europese Gemeenschap wordt gemiddeld zo'n 80 % van de inhalatiegeneesmiddelen ingenomen met behulp van MDI's; de rest wordt ingenomen via poederinhalatoren (DPI's) en vernevelaars. Wereldwijd bezien worden er momenteel jaarlijks zo'n 500 miljoen MDI's gebruikt, wat leidt tot het gebruik en de emissie van ongeveer 10 000 ton CFK's per jaar. CFK-12 wordt doorgaans als drijfgas in de MDI's toegepast, terwijl in de meeste gevallen gebruik wordt gemaakt van CFK-11 of CFK-114 voor het oplossen of tot suspensie maken van het door de patiënt in te nemen geneesmiddel.

3.2. In de atmosfeer vrijkomende CFK's komen uiteindelijk terecht in de stratosfeer, waar zij een vernietigende uitwerking hebben op de ozonlaag, die het aardoppervlak beschermt tegen schadelijke ultraviolette straling. In de afgelopen jaren heeft er een ernstige afbraak van de ozonlaag plaatsgevonden boven Antarctica waar het gat in de ozonlaag inmiddels een jaarlijks terugkerend verschijnsel is - maar ook boven het noordelijk halfrond. In elk van de afgelopen drie jaren was er boven Noord-Europa sprake van een afbraak van de ozonlaag, waarbij zelfs melding is gemaakt van een achteruitgang van 40 %.

3.3. Ter voorkoming van de vernietiging van de ozonlaag is de internationale gemeenschap een verdrag (het Verdrag van Wenen, 1985) en een protocol (het Protocol van Montreal, 1987) overeengekomen. Krachtens het Protocol van Montreal moeten de productie en het gebruik van stoffen die de ozonlaag afbreken, geleidelijk worden uitgebannen. Voor bedrijfstakken waar CFK's worden gebruikt is het dan ook van het allergrootste belang zo snel mogelijk alternatieven daarvoor te vinden.

3.4. Krachtens het Protocol van Montreal werd in de ontwikkelde landen op 1 januari 1996 een begin gemaakt met de uitbanning van de productie en het gebruik van CFK's. In de Europese Unie werd hier al een jaar eerder mee begonnen. Volgens dit protocol mag er echter tijdelijk worden afgeweken van de toepasselijke tijdschema's op basis van de procedure voor essentiële toepassingen, volgens welke de toepassing van CFK's als "essentieel" kan worden bestempeld wanneer:

- a. die noodzakelijk is voor de veiligheid en gezondheid of van cruciaal belang is voor het maatschappelijk functioneren (culturele en intellectuele aspecten daaronder begrepen);
en
- b. er geen technisch en economisch haalbare alternatieven of vervangingsmiddelen voorhanden zijn die vanuit milieu- en gezondheidsoogpunt aanvaardbaar zijn.

Verder is de productie en het gebruik van CFK's voor essentiële toepassingen alleen toegestaan indien:

- a. al het economisch haalbare is gedaan om de essentiële toepassing en eventuele daarmee verband houdende emissies van de gereguleerde stof zoveel mogelijk te beperken; en
- b. de gereguleerde stof niet in voldoende mate en in de gewenste kwaliteit voorhanden is in bestaande voorraden van opgeslagen of gerecycleerde gereguleerde stoffen, waarbij de behoeften van de ontwikkelingslanden aan deze stoffen niet uit het oog worden verloren. (Besluit IV/25 van de partijen bij het Protocol van Montreal)

3.5. Het gebruik van CFK's bij de productie van MDI's geniet de status van essentiële toepassing sinds een begin is gemaakt met de uitbanning van CFK's, omdat de voorziening van astmageneesmiddelen duidelijk noodzakelijk is met het oog op de volksgezondheid, en er, tenminste tot voor kort, geen technisch en economisch haalbare alternatieven of vervangingsmiddelen voor CFK's bestonden. De volgende hoeveelheden CFK's zijn door de partijen goedgekeurd voor de productie van MDI's in de Europese Unie:

| Jaar van gebruik | Door de partijen goedgekeurde hoeveelheden CFK's (in ton) |
|------------------|--|
| 1996 | 7 546 |
| 1997 | 6 635 |
| 1998 | 5 610 |
| 1999 | 5 000 |

3.6. De internationale farmaceutische industrie is al vanaf het moment dat werd besloten tot uitbanning van CFK's, bezig met onderzoek naar het gebruik van alternatieve stoffen in MDI's. Dit heeft ertoe geleid dat er nu een aantal in medisch opzicht werkzame en technisch en economisch haalbare alternatieven voor CFK's bestaan die in toenemende mate beschikbaar komen voor de succesvolle behandeling van bepaalde typen astma en COPD. Hierdoor zullen CFK's binnen niet al te lange tijd niet meer voldoen aan de criteria van het Protocol van Montreal voor essentiële toepassingen en derhalve niet langer zijn toegestaan voor de productie van typen MDI waarvoor alternatieven bestaan.

3.7. Alle ondertekenaars van het Protocol van Montreal, waaronder alle lidstaten van de Europese Gemeenschap, hebben zich verplicht tot het zo snel mogelijk uitbannen van de productie en het gebruik van ozonafbrekende stoffen. Dit houdt onder meer in dat de vrijstellingen van de bepalingen van het protocol uit hoofde van de procedures voor essentiële toepassingen, zoveel mogelijk moeten worden beperkt. De Europese Commissie en de lidstaten streven dan ook naar een zo vroeg mogelijke verlaging van de hoeveelheden CFK's die zijn goedgekeurd voor gebruik bij de productie van MDI's in de Europese Gemeenschap. Alle betrokkenen onderkennen echter ook dat het even belangrijk is dat astma- en COPD-patiënten kunnen blijven beschikken over de geneesmiddelen die zij nodig hebben. De volgende beginselen zijn dan ook overeengekomen om richting te geven aan de uitbanning van CFK's in MDI's:

Beginsel 1: Alle betrokkenen stimuleren de overschakeling op CFK-vrije alternatieven;

Beginsel 2: De veiligheid en gezondheid van patiënten moet zijn gewaarborgd in de overgangsfase;

Beginsel 3: De voordrachts-, goedkeurings- en vergunningsprocedures moeten efficiënt, samenhangend en doorzichtig zijn.

3.8. In dit concept wordt het beleid uiteengezet voor de begeleiding van de op deze drie beginselen gebaseerde uitbanning van CFK-houdende inhalatoren. Deze strategie omvat met name:

- een beoordeling resp. inschatting van de huidige en toekomstige vraag naar astma- en COPD-therapie

in de Europese Unie;

- een overzicht van de vooruitgang die is of wordt geboekt bij de ontwikkeling van alternatieven voor CFK-houdende inhalatoren, met inbegrip van prognoses over het tijdschema voor de invoering van die alternatieven;
- een schets van het beleid voor een snellere en efficiëntere beoordeling en goedkeuring van CFK-vrije alternatieven in de gehele Europese Unie;
- een beschrijving van de aanpak op het gebied van bewaking en toezicht op de veiligheid van nieuwe middelen teneinde te garanderen dat de veiligheid van de patiënt gewaarborgd blijft;
- een beschrijving van de procedure aan de hand waarvan CFK's geleidelijk kunnen worden uitgebannen zodra er alternatieve geneesmiddelen en behandelingen beschikbaar komen;
- aanbevelingen om artsen en patiënten bewuster te maken en de snelle en brede acceptatie van CFK-vrije geneesmiddelen te stimuleren;
- suggesties voor hoe om te gaan met MDI's die in de Europese Gemeenschap zijn gefabriceerd voor de export, met name naar ontwikkelingslanden;
- een beoordeling van de voortgezette productie en levering van CFK's in de EG gedurende de overgangsfase.

3.9. De Europese Gemeenschap is 's werelds grootste producent van MDI's; van de totale productie wordt 25 % geëxporteerd. Dit betekent dat wij een bijzondere verantwoordelijkheid dragen waar het gaat om de ontwikkeling en stimulering van milieuvriendelijke inhalatoren, zonder dat daarbij wordt voorbijgegaan aan de behoeften van patiënten over de hele wereld die afhankelijk zijn van onze middelen. Met deze strategie kunnen beide taken worden vervuld, terwijl zij ook in belangrijke mate kan bijdragen aan het welslagen, in alle lidstaten van de Europese Gemeenschap, van de overschakeling van CFK's op andere stoffen.

HOOFDSTUK 4 BEHOEFTE VAN DE PATIËNT

4.1. Over de hele wereld komen astma en chronisch obstructieve longziekte (COPD) steeds meer voor. Europa heeft minstens 25 miljoen astmapatiënten. Het aantal mensen met astma is in de afgelopen 20 jaar behoorlijk gestegen; vooral onder kinderen doet de ziekte steeds vaker haar intrede (op dit moment lijdt bijna 15 % van de West-Europese kinderen aan astma). Deze ziekte is waarschijnlijk verantwoordelijk voor 16 000 sterfgevallen per jaar in Europa en vormt in gezondheidkundig en economisch opzicht een enorme kostenpost. De incidentie van COPD, die 20 tot 30 miljoen volwassenen in Europa treft, hangt samen met roken. Terwijl de cijfers voor mannen min of meer gelijk blijven, stijgen zij voor vrouwen als gevolg van het feit dat meer Europese vrouwen zijn gaan roken. COPD is naar schatting verantwoordelijk voor ruim 5 % van alle sterfgevallen in Europa.

4.2. Zoals het er nu naar uitziet zullen astma en COPD in het komende decennium steeds vaker voorkomen en worden gediagnosticeerd in de EU. Bovendien is het verre van onmogelijk dat inhalatietherapie vaker zal worden voorgeschreven voor deze aandoeningen, omdat internationale richtsnoeren voor de behandeling op uitgebreidere schaal dan nu het geval is zullen worden geïmplementeerd. Het IPAC voorspelt tussen nu en 2010 dan ook een jaarlijkse toename met 5 % van het gebruik van MDI's in de Europese Gemeenschap. Bij dit percentage is uitgegaan van een groter gebruik van DPI's en andere, nieuwe typen inhalatoren die geen MDI's zijn, evenals van een potentiële toename van de toepassing van recentere orale therapieën bij bepaalde patiënten.

4.3. Men is het internationaal (WGO/GINA, Global Initiative for Asthma) over eens dat deze aandoeningen in de eerste plaats met behulp van inhalatietherapieën moeten worden behandeld, aangezien de geneesmiddelen op die manier snel en efficiënt de luchtwegen bereiken met een minimale kans op bijwerkingen. Deze therapieën

vereisen regelmatige behandeling met vaak meer dan een geneesmiddel. De inhalatietherapie vindt hoofdzakelijk plaats met behulp van dosis-aërosolen (MDI's) of poederinhalatoren (DPI's), en in mindere mate met vernevelaars.

Categorieën geneesmiddelen voor astma/COPD

4.4. Bij de geneesmiddelen die tegenwoordig worden gebruikt bij de behandeling van astma en COPD kunnen de volgende categorieën worden onderscheiden:

Categorie A: Kortwerkende bronchusverwijdende β_2 -agonisten, zoals salbutamol, terbutaline en fenoterol;
Categorie B: Inhalatiecorticosteroïden, zoals beclometason, budesonide en fluticason;
Categorie C: Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, zoals cromoglycaat en nedocromil;
Categorie D: Bronchodilatoren met anticholinerge werking, zoals ipratropium en oxytropium;
Categorie E: Langwerkende bronchusverwijdende β_2 -agonisten, zoals salmeterol en formoterol;
Categorie F: Combinatiepreparaten die twee of meer werkzame stoffen bevatten.

4.5. Men dient zich te realiseren dat de categorieën A en B samen goed zijn voor ongeveer 80 % van de momenteel in Europa gebruikte CFK-houdende MDI's. Voor deze categorieën zijn diverse andere werkzame stoffen en andere merken verkrijgbaar waar het gaat om de meest voorgeschreven middelen, terwijl er in andere categorieën soms maar een of twee merken of middelen zijn die vervangen moeten worden door een CFK-vrij middel.

MDI's

4.6. In het grootste deel van Europa wordt voor inhalatietherapie vooral gebruik gemaakt van de MDI: ongeveer 80 % van de voorgeschreven inhalatoren is van dat type. De overige 20 % zijn DPI's en - voor een klein deel - vernevelaars. In sommige landen echter - met name in de Scandinavische landen en Nederland - is het gebruik van DPI's veel wijder verbreid (tot aan 85 % toe). MDI's zijn een goedkoop, betrouwbaar en doeltreffend middel bij de behandeling van luchtwegaandoeningen. Wereldwijd bezien worden er momenteel jaarlijks zo'n 500 miljoen MDI's gebruikt, vooral in de ontwikkelde landen. Hiervan worden er ongeveer 200 miljoen in Europa gemaakt, waarvoor in 1997 circa 6 635 ton CFK's nodig waren.

4.7. CFK-houdende MDI's hebben al veertig jaar lang de reputatie veilig en doeltreffend te zijn. Zij dienen om geneesmiddelen in de juiste deeltjesgrootte toe te dienen aan de luchtwegen. Gebleken is dat het technisch gezien een zware klus is om zonder CFK's te zorgen voor de juiste deeltjesgrootte in MDI's die veilig, betrouwbaar en doeltreffend moeten zijn.

Alternatieven voor MDI's

4.8. **Poederinhalatoren** (DPI's): Hoewel de Europese markt voor inhalatietherapiemiddelen van oudsher wordt gedomineerd door MDI's, bestaat voor vrijwel alle werkzame stoffen ook het alternatief van de DPI. Het feit dat het verbod op CFK's zich al in de jaren tachtig aftekende, heeft geleid tot een aanzienlijke vernieuwing van de DPI-technieken en vooral tot de overgang van DPI's met één dosis naar DPI's met meerdere doses. Deze DPI's "nieuwe stijl" kunnen net zoals MDI's maximaal 200 doses afgeven. Zij zijn nu al vrijwel overal verkrijgbaar (bijvoorbeeld Turbuhaler, Easyhaler en Accuhaler) en kunnen in veel opzichten worden beschouwd als gelijkwaardig aan MDI's.

4.9. Als gevolg van deze ontwikkelingen is het gebruik van DPI's gestegen zonder dat dit de verkoop van MDI's echter omlaag heeft gebracht, aangezien de algemene toepassing van inhalatietherapie verder is toegenomen. De marktpenetratie van DPI's is afgezien van de kosten afhankelijk van de mate waarin zij worden geaccepteerd door degenen die in de zorgsector werkzaam zijn en door de patiënten zelf. In sommige landen - met name de Scandinavische, waar een actief overheidsbeleid is gevoerd ter ondersteuning van de overschakeling van MDI's op DPI's - overheersen DPI's de markt. In andere landen zijn DPI's vaak aanmerkelijk duurder dan generieke MDI's. Een complete omschakeling zou in die landen leiden tot een verhoging van de kosten voor inhalatiegeneesmiddelen. Het ziet er naar uit dat er in de nabije toekomst nieuwe DPI's op de markt komen, die de keuze van de patiënt verruimen en wellicht ook nog eens goedkoper zijn. Met name voor nieuwe patiënten kunnen DPI's een steeds beter en aanvaardbaarder alternatief worden voor MDI's, hoewel zij niet geschikt zijn voor alle patiënten (sommige zeer jonge kinderen bijvoorbeeld). Desalniettemin biedt het brede scala van DPI's zowel een veiligheidsback-up tijdens de overgang naar CFK-vrije MDI's als extra mogelijkheden voor de patiënt.

4.10. In de volgende categorieën zijn de betreffende middelen al verkrijgbaar in DPI-vorm:

Categorie A: Salbutamol (Diskhaler™ , Diskus™ , Rotahaler™ , Easyhaler™); terbutaline (Turbuhaler™)
Categorie B: Beclometason (Rotahaler, Diskhaler, Easyhaler), budesonide (Turbuhaler), fluticason (Diskhaler);
Categorie C: Cromoglycaat (Spinhaler);
Categorie D: Ipratropium (Aerohaler);
Categorie E: Salmeterol (Diskhaler, Diskus); formoterol (Turbuhaler, Aerolizer).

Mits DPI's beter geaccepteerd gaan worden door artsen en patiënten en de productiecapaciteit voldoende is, lijkt het aantal patiënten dat met DPI's in plaats van MDI's wordt behandeld, dus te kunnen toenemen, wat op zich al zou bijdragen tot de verlaging van het huidige gebruik van CFK's bij de behandeling van astma en COPD.

4.11. **Vernevelaars:** Deze hulpmiddelen, die aërosolen produceren door het schudden van oplossingen, nemen slechts 1-2 % van de markt voor hun rekening. Zij zijn meestal bestemd voor patiënten met bijzondere behoeften, zoals zeer jonge baby's of ernstig zieke patiënten, die veel hogere doses van de werkzame stof nodig hebben. Op dit moment zijn ze nog duur, maar nieuwe typen kunnen de vernevelaar in de toekomst misschien tot een meer levensvatbare optie maken.

4.12. **Nieuwe orale therapie:** Voor een nieuw tablet (leukotrieënregulator) voor de behandeling van astma is momenteel regelgeving in de maak in Europa. Voor sommige patiënten kan dit soort orale therapie waardevol zijn, maar het is hoogst onwaarschijnlijk dat het een belangrijk vervangingsmiddel zal worden voor de gangbare preventieve inhalatietherapieën, die de pijler zullen blijven van de behandeling van astma en COPD.

Zonder CFK's herbereide MDI's

4.13. Dankzij grote onderzoeks- en ontwikkelingsinspanningen hebben farmaceutische bedrijven veel vooruitgang geboekt bij de ontwikkeling van CFK-vrije MDI's. In maart 1995 kreeg het Britse 3M de eerste Europese goedkeuring voor een CFK-vrije MDI, de "Airomir", een middel op basis van salbutamol dat is herbereid met HFK-134a als drijfgas. In september 1997 is dit middel voor gebruik goedgekeurd in ruim 40 landen, en in vrijwel alle lidstaten van de Europese Gemeenschap heeft Glaxo Wellcome onlangs CFK-vrije versies van "Ventolin" (salbutamol) op de markt gebracht, terwijl de eerste herbereide inhalatiecorticosteroïde "Flixotide" (fluticason) voorlopig alleen nog maar in enkele lidstaten is geïntroduceerd. Ook andere bedrijven hebben aanvragen ingediend voor het in de handel brengen van CFK-vrije inhalatoren; nieuwe goedkeuringen

worden in 1998 en de jaren daarna verwacht. Naar verwachting zullen er in 1998 dan ook twee CFK-vrije MDI's met salbutamol in de handel komen in een aantal landen, waaronder verschillende EU-lidstaten.

4.14. In januari 1997 voorspelde het IPAC (Internationale consortium voor medische aërosolen) dat er in Europa tussen de 36 en 42 HFK-houdende MDI-"entiteiten" (eigen dosisbereidingen van afzonderlijke merken) zullen worden herbereid en in 2000 op de markt gebracht. Naar verwachting zullen er eind 1998 ten minste twee CFK-vrije MDI's met salbutamol verkrijgbaar zijn in de gehele EU. Daar MDI's met salbutamol naar schatting de helft van het totale aantal gebruikte MDI's uitmaken, zou het gebruik van CFK's in principe aanzienlijk verlaagd kunnen worden in 1999. Of dat gebeurt hangt af van wettelijke goedkeuring en goedkeuring van de prijs, het draagvlak bij artsen en patiënten en de tijdige uitbanning van CFK-houdende inhalatoren bij voldoende acceptatie. Bovendien zouden er in 1998 minimaal twee CFK-vrije inhalatiecorticosteroiden in de handel moeten komen in sommige lidstaten. De activiteiten op het gebied van de herbereiding van het merendeel van de overige inhalatiegeneesmiddelen, waarbij gebruik wordt gemaakt van de drijfgassen HFK-134a en HFK-227, zijn al vergevorderd. Ook andere technieken, zoals hand-held vernevelaars, worden onder de loep genomen.

Ervaringen tot nu toe

4.15. De bijna twee jaar geleden in de Europese Gemeenschap geïntroduceerde, eerste CFK-vrije MDI's met salbutamol hebben op dit moment nog maar een marktaandeel van 1,5 %. De verklaring hiervoor kan gelegen zijn in het feit dat de patiënt er niet meer voordeel bij heeft, de onverschilligheid bij artsen ten aanzien van de voordelen op milieuterrein, het feit dat CFK-houdende middelen nog steeds gemakkelijk verkrijgbaar zijn of het feit dat zij meer kosten dan generieke CFK-houdende middelen met salbutamol. De ervaringen in Duitsland met een ander CFK-vrij salbutamolmiddel zijn daarentegen bemoedigender. Drie maanden na de introductie kan het middel voorlopig een succes worden genoemd, maar de fabrikant is wel van plan de CFK-houdende versie geheel vrijwillig uit de handel te nemen omdat dit succes anders niet kan worden uitgebouwd. Toch ligt het allerminst voor de hand dat vrijwillige stappen van fabrikanten en voorlichtingsprogramma's voldoende zijn om een substantiële omschakeling op dit gebied te bewerkstelligen; hiervoor is ook een duidelijk omljnd en op de juiste wijze te implementeren overgangsbeleid nodig. Daarbij moet artsen en andere in de sector werkzame personen duidelijk worden gemaakt dat de overgang geen vrijblijvende zaak is. Wanneer er een geschikt CFK-vrij alternatief voorhanden is moet dat worden voorgeschreven in plaats van een CFK-houdend middel, tenzij de behandeling van de patiënt hierdoor in gevaar komt.

Overwegingen bij het formuleren van een overgangsstrategie

4.16. Een aantal factoren heeft een rol gespeeld bij het formuleren van een Europese overgangsstrategie. In het bijzonder geldt dat voordat het gebruik van CFK's bij de productie van MDI's geleidelijk kan worden geëlimineerd:

- er een voldoende aantal medisch werkzame en technisch en economisch haalbare alternatieven (waaronder DPI's) voorhanden moet zijn om de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening te waarborgen;
- er toezicht op de herbereide middelen moet worden uitgeoefend na het in de handel brengen daarvan, gedurende een voldoende lange periode;
- er voldoende alternatieven voorhanden moeten zijn om in de behoeften van de verschillende categorieën patiënten te kunnen voorzien.

HOOFDSTUK 5

ONTWIKKELING VAN ALTERNATIEVEN VOOR CFK-HOUDENDE MDI'S

Gangbare inhalatiebehandeling: MDI's, DPI's en vernevelaars

5.1. De drie belangrijkste vormen van inhalatietherapie bij luchtwegaandoeningen zijn MDI's, DPI's, en vernevelaars. Elke vorm heeft zowel voor- als nadelen. Men is druk doende die nadelen te ondervangen, bijvoorbeeld via verbetering van de poederafgifte van DPI's om ze zo beter bruikbaar te maken voor kleine kinderen en ouderen. Het is van wezenlijk belang CFK-vrije MDI's te ontwikkelen die voor de patiënt dezelfde voordelen hebben als de huidige CFK-houdende MDI's en bovendien niet gebukt gaan onder het nadeel dat ze de ozonlaag afbreken.

Ontwikkeling van CFK-vrije MDI's

5.2. De farmaceutische industrie heeft aanzienlijk geïnvesteerd in onderzoek naar een ontwikkeling van CFK-vrije MDI's. Bij de herbereiding van MDI's met alternatieve drijfgassen is mede uitgegaan van ruim 70 programma's, waarbij 1 400 wetenschappers en 990 laboratoria in 10 landen betrokken zijn geweest. De tot nu toe op dit vlak door de farmaceutische industrie gedane investeringen bedragen over de hele wereld gerekend meer dan 1 miljard ECU.

5.3. De eerste fase van dit onderzoek was erop gericht vast te stellen welke drijfgassen eventueel in de plaats zouden kunnen komen van CFK's. Drijfgassen voor MDI's moeten met name beantwoorden aan de volgende criteria:

- zij moeten vloeibaar, vrijwel niet-toxisch, onbrandbaar en chemisch stabiel zijn;
- zij moeten aanvaardbaar zijn voor de patiënt qua geur en smaak;
- zij moeten de juiste oplossingskenmerken en dichtheid bezitten.

Andere factoren die een rol spelen zijn dat de betreffende gassen goed verkrijgbaar moeten zijn, dat zij voldoende zuiver gemaakt moeten kunnen worden voor farmaceutisch gebruik en dat zij ook in de toekomst blijvend verkrijgbaar zijn in zodanige hoeveelheden dat kan worden voorzien in de behoeften van de patiënten. Het is uiterst moeilijk gebleken één verbinding aan te wijzen die aan alle criteria voldoet.

5.4. De conclusie van uitgebreid onderzoek (1) luidt dat HFK-134a en HFK-227 de enige echte alternatieven zijn voor CFK's in MDI's. Zij zijn onbrandbaar, veilig vanuit het oogpunt van inhalatie door de mens en ze beschikken over de vereiste dampspanning en dichtheid voor gebruik in MDI's. Hoewel HFK's geen enkele schadelijke invloed hebben op de ozonlaag, zijn HFK-134a en HFK-227 wel broeikasgassen en hebben ze een plaats in de mand van gassen waarvan de emissies moeten worden verlaagd krachtens het Protocol van Kyoto inzake klimaatverandering. Toch hebben beide HFK's een lager aardeopwarmingspotentieel (GWP) dan de CFK's waar zij voor in de plaats komen. HFK-134a bijvoorbeeld, het meest toegepaste vervangingsdrijfgas, heeft een GWP van 1 300, tegen 8 500 voor CFK-12. Merk ter vergelijking op dat het GWP van CO₂ 1 is. Een overschakeling van CFK's op HFK's als drijfgassen in MDI's zal dan ook bijdragen tot een vermindering van de ozonafbraak én de uitstoot van broeikasgassen. Dit alles neemt niet weg dat er voldoende aanleiding blijft bestaan door te gaan met onderzoek naar middelen die nog minder schadelijk zijn voor het milieu.

5.5. Toen eenmaal was vastgesteld dat zij op basis van hun chemische eigenschappen mogelijk konden dienen als vervangingsmiddelen voor CFK's, werden de HFK's uitgebreid onderzocht en getest. In januari 1989 richtte de farmaceutische industrie haar eigen consortium op (dat uiteindelijk de naam IPAC kreeg) en begon zij met

toxicologische tests van drijfgassen voor farmaceutisch gebruik. De conclusie van deze testprogramma's, waarbij de wereldwijd geldende wettelijke eisen als uitgangspunt golden (onder andere die van de VS, de EG en Japan) en die eind 1995 aanzienlijk werden uitgebreid, luidde dat HFK-134a en HFK-227 veilig zijn voor gebruik in MDI's. Het Comité voor farmaceutische specialiteiten (CPMP) van de Europese Gemeenschap oordeelde dat beide drijfgassen geschikte alternatieven zijn voor CFK's (in juli 1994 voor wat betreft HFK-134a en in september 1995 voor HFK-227), waarbij wel werd aangetekend dat er nog meer onderzoek moet worden gedaan naar de veiligheid van de geneesmiddelen in kwestie.

(1) Er is onderzoek verricht om vast te stellen of er ook andere verbindingen dan HFK's gebruikt kunnen worden als vervangingsmiddel voor CFK's in MDI's. Er zijn ongeveer 15 000 verbindingen onderzocht in het licht van bovengenoemde criteria, maar afgezien van HFK's is er geen enkele bij die veelbelovend lijkt als vervangingsmiddel voor CFK's.

5.6. Nadat was vastgesteld dat HFK's het beste alternatief zijn voor CFK's en was aangetoond dat zij geen toxicologische bijwerkingen hebben, ging de farmaceutische industrie met deze drijfgassen over tot de herbereiding van hun MDI's. De Europese Commissie heeft richtsnoeren gepubliceerd inzake de vervanging van CFK's in geneesmiddelen (1). In die richtsnoeren komen kwesties aan de orde op het gebied van werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van de middelen, waar rekening mee moet worden gehouden door bedrijven die aanvragen opstellen voor vergunningen voor het in de handel brengen van middelen die alternatieve drijfgassen bevatten. Er is ook een richtsnoer opgesteld over toezicht na het in de handel brengen (CPMP/180/95).

(1) Richtsnoer - Vervanging van chloorfluorkoolwaterstoffen (CFK's) in dosis-aërosolen (III/5378/93 - definitief). Nota CPMP - Vraagstukken inzake de vervanging van CFK's in geneesmiddelen (III/5462/93 - definitief, herz. 1).

5.7. De herbereidingswerkzaamheden zijn in verschillende fasen verricht om te voldoen aan de richtsnoeren en vervangingsmiddelen te ontwikkelen die in alle opzichten vergelijkbaar zijn met de bestaande middelen. Een dergelijk proces omvat verschillende stadia. In de eerste plaats vinden intensief onderzoek en intensieve beproeving plaats ter identificering en ontwikkeling van nieuwe bereidingen van de werkzame astmageneesmiddelen op basis van de nieuwe HFK-drijfgassen. Dergelijke nieuwe bereidingen moeten aan strenge kwaliteitseisen voldoen, zoals een nauwkeurige doseringsherhaalbaarheid tijdens de volledige levensduur van de MDI en een blijvend consistente verdeling van de deeltjes in de nevel. Vervolgens moeten de onderdelen van de primaire verpakking (metalen houder, ventiel, elastomeer en drijfmechanisme) opnieuw worden ontworpen om compatibel te zijn met het nieuwe drijfgas en de nieuwe bereiding. Er wordt toxicologisch onderzoek verricht op de uiteindelijke bereiding (die mogelijk nieuwe niet-werkzame bestanddelen bevat) vóór of tegelijk met het testen van de stabiliteit van de nieuwe MDI. Dit laatste wordt gedaan om te verzekeren dat de kwaliteit van het nieuwe middel niet achteruitgaat zolang de houdbaarheidsdatum nog niet is verstreken. Tot slot wordt er gedurende een behandelingsperiode van maximaal één jaar klinisch onderzoek verricht op het nieuwe middel om aan te tonen dat het even veilig en werkzaam is als het CFK-houdende middel.

Problemen bij de herbereiding van MDI's

5.8. De herbereiding van CFK-houdende MDI's is technisch gezien veel moeilijker gebleken dan aanvankelijk was voorzien. Afgezien van het feit dat de identificering en beproeving van alternatieve drijfgassen een ingewikkelde zaak was, is de farmaceutische industrie bij de herbereidingswerkzaamheden nog op een aantal andere problemen gestuit. Zo zijn de doorgaans in CFK-houdende MDI's gebruikte oppervlakte-actieve stoffen in de regel niet verenigbaar met HFK's, en er moesten dan ook nieuwe oppervlakte-actieve stoffen, smeermiddelen en hulpoplosmiddelen worden gevonden. Bepaalde ventielelastomeren worden aangetast door

HFK's en zijn niet betrouwbaar genoeg, zodat er nieuwe elastomeren moesten worden ontwikkeld. In een aantal gevallen moesten zowel de drijfmechanismen als het productieproces opnieuw worden ontwikkeld om aan te sluiten bij de vluchtiger HFK-drijfgassen, wat in sommige gevallen inhield dat er nieuwe productiefaciliteiten moesten worden gebouwd en andere onderdelenfabrikanten gevonden moesten worden.

5.9. Met de desbetreffende goedkeuringsprocedure en toetsing aan de voorschriften, die onder meer bestaan uit het vanuit het oogpunt van farmaceutische veiligheid en werkzaamheid beoordelen van de door bedrijven overgelegde gegevens - die worden getoetst aan de eerder beschreven richtsnoeren - kan pas een begin worden gemaakt wanneer de herbereiding en klinische tests met succes zijn afgerond. Voor MDI's die ingrijpend zijn gewijzigd door de overgang naar een ander drijfgas en door wijzigingen in het bereidings- en productieproces, moeten de bevoegde regelgevende instanties opnieuw een vergunning voor het in de handel brengen verlenen. Bij kleine wijzigingen volstaat een nationale wijzigingsprocedure. Er wordt momenteel gewerkt aan procedures waarmee CFK-vrije MDI's zo snel mogelijk kunnen worden goedgekeurd door alle EU-lidstaten (zie Hoofdstuk 6). De regelgevende instanties moeten zich ook buigen over de prijsstelling en vergoeding van CFK-vrije MDI's, aangezien prijsverschillen van grote invloed kunnen zijn op de acceptatie door patiënten en degenen die de middelen voorschrijven.

Het stellen van prioriteiten bij de herbereiding

5.10. Hoewel de beslissing om een specifiek MDI-middel te herbereiden door elk afzonderlijk farmaceutisch bedrijf wordt genomen met betrekking tot elk van de eigen CFK-houdende MDI's, gelden toch dezelfde prioriteiten in de gehele bedrijfstak. In de regel richt elk bedrijf zich bij herbereiding op die MDI's die het meest worden voorgeschreven en waarvoor de meeste CFK's worden gebruikt. Middelen die minder frequent worden gebruikt komen pas op de tweede plaats, al moet daarbij niet uit het oog worden verloren dat die MDI's van belang kunnen zijn voor bepaalde categorieën patiënten.

5.11. Bovendien wordt de farmaceutische industrie in haar mogelijkheden beperkt door wat technisch haalbaar is bij de herbereiding van MDI's. Sommige moleculen en/of doseringssterkten zijn moeilijker te herbereiden dan andere. Wanneer niet volledig wordt voldaan aan alle kwaliteitseisen, zijn er wellicht nog een groot aantal herbereidingspogingen en tests nodig. In dat geval zou het nog wel eens heel wat tijd in beslag kunnen nemen voordat belangrijke middelen waaraan hoge prioriteit wordt toegekend, zijn uitontwikkeld.

Strategie/risicoanalyse voor niet-herbereide middelen

5.12. Terwijl sommige middelen niet worden herbereid om economische redenen, gebeurt dat met andere niet omdat dat uiteindelijk technisch onmogelijk blijkt. Opgemerkt moet worden dat bedrijven die aanvragen indienen om door te mogen gaan met essentiële toepassing van CFK's in MDI's, op grond van besluit VIII/10 van de partijen bij het Protocol van Montreal moeten aantonen dat zij met volle overgave doorgaan met onderzoek naar een ontwikkeling van alternatieven en/of daartoe moeten samenwerken met andere bedrijven. Er zullen dan ook geen CFK's beschikbaar blijven voor MDI-producerende bedrijven die niet actief betrokken zijn bij de ontwikkeling en het in de handel brengen van CFK-vrije alternatieven. Nadat de overgang naar CFK-vrije MDI's voor het grootste deel is voltooid, moeten de Commissie en de lidstaten bepalen of, en zo ja welke, resterende CFK-houdende inhalatoren nog essentieel zijn, bijvoorbeeld omdat er niet op andere wijze kan worden voorzien in de medische behoeften van bepaalde patiënten. Wanneer zij niet essentieel worden bevonden, zullen artsen en patiënten binnen een redelijke termijn moeten overstappen op andere behandelingsmethoden. Als zij wél als essentieel worden bestempeld moet de continuïteit van de voorziening worden gewaarborgd, maar dan wel slechts voor een bepaalde termijn die niet mag worden overschreden. Hier zij opgemerkt dat er geen sprake mag zijn van langdurige afhankelijkheid van CFK's, aangezien deze drijfgassen en de middelen die die gassen bevatten geleidelijk uit de handel zullen worden genomen.

Benaming, verpakking en identificatie van alternatieven

5.13. Op grond van besluit VIII/10 (3) van de partijen bij het Protocol van Montreal moeten CFK-houdende en CFK-vrije middelen qua verpakking en in de handel brengen goed worden onderscheiden. Om een soepele overgang van CFK-houdende MDI's naar CFK-vrije MDI's en maximale doorzichtigheid te bewerkstelligen is overeengekomen de CFK-vrije middelen te onderscheiden van de CFK-houdende, en wel door middel van verandering van merknaam of aanbrenging van een logo of "pijl" op de bestaande verpakking om duidelijk aan te geven dat het gaat om een CFK-vrij middel. Bij CFKvrije middelen zou ook een bijsluiter moeten worden gevoegd waarin wordt ingegaan op het nieuwe drijfgas en de redenen van de overstap. Het maken van dit onderscheid is ook van groot belang voor het veiligheidstoezicht na het in de handel brengen, omdat er zo normaliter geen fout kan worden gemaakt wanneer wordt vastgesteld welke gemelde bijwerking bij welk (soort) middel hoort.

5.14. In Richtlijn 92/27/EEG wordt de normale procedure beschreven volgens welke de voor geneesmiddelen voorgestelde etikettering samen met de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen moet worden voorgelegd aan de bevoegde regelgevende instanties. Het is aan de farmaceutische bedrijven zelf om te beslissen of zij de bestaande merknaam willen behouden met aanpassing van het etiket (onder meer door toevoeging van de term "CFK-vrij") of een compleet nieuwe merknaam willen introduceren voor de CFK-vrije MDI. Deze bepalingen zouden moeten garanderen dat CFKvrije MDI's op adequate wijze worden onderscheiden van CFK-houdende MDI's. Ook lijkt het dienstig de naam en kenmerken van het gebruikte drijfgas te vermelden op de houder.

Prognoses ten aanzien van de verkrijgbaarheid van alternatieven

5.15. Er kan nauwelijks iets met enige zekerheid worden gezegd over het tijdstip waarop CFK-vrije versies van bepaalde middelen op de communautaire markt verkrijgbaar zullen zijn. Begin 1996 voorspelde IPAC dat er in het jaar 2000 tussen 36 en 42 HFK-houdende MDI's op de Europese markt zullen zijn. Die prognose is echter naar beneden bijgesteld gezien de technische problemen die sommige bedrijven hebben (gehad) met herbereidingen en de onverwachte vertragingen bij het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van middelen. Teneinde wat recentere informatie te vergaren verzocht de Commissie MDI-fabrikanten in de Gemeenschap onlangs om een indicatie te geven wanneer zij denken aanvragen in te dienen voor vergunningen voor het in de handel brengen van CFK-vrije versies van hun huidige CFK-houdende inhalatoren. Hieruit is naar voren gekomen dat wij er voor het jaar 2000 van mogen uitgaan dat voor ruim 30 verschillende MDI's zal zijn gebeurd. Daarbij gaat het dan niet om verschillende sterkten of doseringstypen van dezelfde werkzame stof.

Hieronder is een overzicht opgenomen van de door bedrijven doorgegeven geplande data voor het registeren van de vergunning voor het in de Europese Gemeenschap in de handel brengen van geselecteerde werkzame stoffen. Omwille van de commerciële vertrouwelijkheid kunnen niet alle details worden gegeven.

| Werkzame stof | Vroegste datum van registratie | Uiterste datum van registratie | Wanneer verliest middel waarschijnlijk status van essentiële toepassing (*) |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
| Salbutamol | 1994 | 2001 | 1998-1999 |

| | | | |
|--------------------|------|------|-----------|
| Terbutaline | 2000 | 2004 | 2001-2002 |
| Fenoterol | 1998 | 2002 | 1999-2000 |
| Beclometason | 1996 | 2002 | 1999-2000 |
| Budesonide | 2000 | 2002 | 2001-2002 |
| Cromoglicinezuur | 1998 | 1999 | 1999-2000 |
| Ipratropiumbromide | 1999 | 2000 | 2000-2001 |

5.16. Uit dit overzicht blijkt dat sommige bedrijven aanvragen denken in te dienen nadat een CFK-houdend middel waarschijnlijk zijn status van essentiële toepassing zal hebben verloren. Salbutamol bijvoorbeeld is naar alle waarschijnlijkheid in 2000 in de hele Gemeenschap verkrijgbaar in CFK-vrije versies. De CFK's voor de productie van salbutamol zouden dan niet meer voldoen aan de criteria voor essentiële toepassingen in 2000, zodat er geen enkele zou worden goedgekeurd. Dit kan problemen opleveren voor een klein aantal bedrijven dat hun aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van het CFK-vrije alternatief pas in 2001 denkt in te dienen.

5.17. Op deze plaats dient benadrukt te worden dat zelfs met enquêtes als deze niets met enige zekerheid kan worden gezegd over hoe snel de alternatieven beschikbaar komen, en daarmee ook niets over de kwestie hoe snel de vraag naar CFK's zal dalen. Veel hangt af van de vraag hoe snel en efficiënt lidstaten overgaan tot het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van alternatieven. De continuïteit van de toegankelijkheid tot noodzakelijke geneesmiddelen blijft een prioriteit bij de besluitvorming over goed te keuren hoeveelheden CFK's.

HOOFDSTUK 6 GOEDKEURING VAN NIEUWE MIDDELEN EN TOEZICHT NA DE VERGUNNINGVERLENING

6.1. De partijen bij het Protocol van Montreal zijn bij hun vergadering in november 1996 in Costa Rica overeengekomen nationale instanties te verzoeken haast te maken met de behandeling van aanvragen voor het in de handel brengen/middels vergunningen toestaan/vaststellen van prijzen van CFK-vrije geneesmiddelen voor astma en COPD, mits een dergelijke versnelde behandeling geen gevaar oplevert voor de veiligheid en gezondheid van patiënten (besluit VIII/11). Het op duidelijke wijze aangeven hoe dit besluit moet worden uitgevoerd in de EG vormt een belangrijk onderdeel van deze uitbanningsstrategie. De strategie geeft met name aan welke procedures inzake vergunningen voor het in de handel brengen garant staan voor de snelst mogelijke introductie van CFK-vrije MDI's. De verkrijgbaarheid van CFKvrije middelen voor patiënten in de EG mag geen vertraging oplopen door trage, zich herhalende procedures voor het afzonderlijk in elke lidstaat van de Gemeenschap verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen en voor de prijs.

Samenwerking tussen de lidstaten

6.2. Gezien het grote aantal CFK-vrije middelen dat eventueel in relatief korte tijd moet worden voorgelegd aan regelgevende instanties, is het in het belang van alle lidstaten om samen te werken en het werk dat is gemoeid met de afhandeling van de procedures eerlijk te delen. Bij de procedure voor de beoordeling van

vervangingsmiddelen voor bestaande CFK-houdende middelen en voor de goedkeuring van nieuwe CFK-vrije middelen moet in elk geval worden uitgegaan van de volgende voorwaarden:

- een bedrijf moet overal in de Gemeenschap tegelijkertijd dezelfde aanvraag indienen;
- de bevoegde instanties moeten het werk onderling verdelen en de resultaten daarvan uitwisselen;
- voor CFK-vrije middelen moeten zonder vertraging gebruiksvergunningen worden verleend en, voorzover mogelijk, op hetzelfde tijdstip in alle lidstaten.

Verder moeten de lidstaten ervoor zorgen dat hun procedures voor prijsstelling en vergoeding niet leiden tot onnodige vertragingen voor wat betreft de verkrijgbaarheid van CFK-vrije medische inhalatoren op de Europese markt. In besluit VIII/11 van de partijen bij het Protocol van Montreal wordt de nationale instanties verzocht de voorwaarden voor de voorziening en vergoeding van MDI's nog eens onder de loep te nemen, en wel zo dat er qua prijzen geen belemmeringen worden opgeworpen voor CFK-vrije alternatieven. Fabrikanten van alternatieven kunnen dit proces ondersteunen door voor hun CFK-vrije middelen ongeveer dezelfde prijzen vast te stellen als voor de CFK-houdende middelen die daardoor moeten worden vervangen.

6.3. Hoewel het van belang is dat CFK-vrije middelen snel in de handel worden gebracht, mag dit nooit ten koste gaan van de veiligheid van de patiënt. De beoordelings- en goedkeuringsprocedures moeten vóór alles garanderen dat ter goedkeuring aangeboden middelen voldoen aan alle verplichte normen op het gebied van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid.

6.4. De vergunning voor het in de Europese Gemeenschap in de handel brengen van CFK-vrije MDI's kan langs een aantal wegen worden verkregen. Zie voor nadere bijzonderheden Figuur 1.

- Een verwijzing volgens artikel 12 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad: de aangewezen weg wanneer men toegang tot de gehele communautaire markt wil verkrijgen. De Commissie beschouwt de snelle en veilige vervanging van CFK's in MDI's als een zaak van communautair belang. Indien andere procedures niet tot het gewenste resultaat leiden, behoudt de Commissie zich daarom recht voor de verwijzing van artikel 12 te gebruiken als middel voor de bespoediging van de beoordeling van vergunningen voor het in de handel brengen van herbereide, CFK-vrije MDI's.
- De gecentraliseerde procedure van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad: omvat indiening van de aanvraag bij het EMEA (Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling), wetenschappelijke beoordeling en advies van het CPMP (Comité voor farmaceutische specialiteiten) en een beschikking van de Commissie waarin een voor de gehele communautaire markt geldige vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend. CFK-vrije MDI's die nieuwe werkzame stoffen bevatten, komen alleen in aanmerking voor beoordeling overeenkomstig deze gecentraliseerde procedure als zij voldoen aan het bepaalde in deel A of deel B van de bijlage bij deze verordening.
- Een procedure voor wederzijdse erkenning: heeft betrekking op de indiening van aanvragen bij alle lidstaten die de CFK-vrije MDI's op hun markt moeten brengen. Een van de lidstaten verricht een wetenschappelijke beoordeling en verleent vergunningen voor het op eigen grondgebied in de handel brengen van de betrokken middelen. De andere lidstaten erkennen het besluit en verlenen hun eigen nationale vergunning voor het in de handel brengen.
- Een ad hoc samenwerkingsmechanisme van de Commissie en de lidstaten: op die manier kan snel een reeks nationale vergunningen voor het in de handel brengen worden verleend via de stimulering van de uitwisseling van informatie en werkzaamheden tussen lidstaten.

6.5. Met ingang van 1 januari 1998 is de procedure voor wederzijdse erkenning van toepassing op nieuwe aanvragen voor een en hetzelfde geneesmiddel in twee of meer lidstaten. Voor afzonderlijke aanvragen (d.w.z. aanvragen die zijn ingediend overeenkomstig het bepaalde in artikel 4, lid 8 of lid 8, punt a), onder ii) van

Richtlijn 65/65/EEG van de Raad, als gewijzigd) is de procedure voor wederzijdse erkenning verplicht. Zelfs als een bedrijf niet verzoekt om wederzijdse erkenning, zullen de lidstaten de besluiten van de andere lidstaten ten aanzien van hetzelfde geneesmiddel erkennen wanneer dezelfde aanvraag wordt ingediend in alle betrokken lidstaten.

6.6. Bij toepassing van het ad hoc samenwerkingsmechanisme kunnen zich de volgende situaties voordoen:

- a. de situatie waarin het bedrijf gebruik wenst te maken van een andere merknaam of een tweede middel wil introduceren dat CFK-vrij is. Onder deze omstandigheden moet een verkorte aanvraag (vgl. artikel 4, lid 8, punt a), onder i) van Richtlijn 65/65/EEG van de Raad) worden ingediend.
- b. de situatie waarin het bedrijf gebruik wil blijven maken van dezelfde merknaam, met toevoeging van een pijlsymbool "CFK-vrij". Onder deze omstandigheden moet de aanvraag in de vorm van een nationale wijziging worden ingediend.

Merk op dat wanneer herbereiding resulteert in wijzigingen in de inhoud per activatie of in het doseringsschema, of een kwantitatieve wijziging inhoudt van de werkzame stof of een wijziging in de biologische beschikbaarheid, de aanvraag niet kan worden beschouwd als betrekking hebbend op een wijziging, maar moet worden ingediend als een verkorte aanvraag (vgl. bijlage II van Verordening (EG) nr. 541/95 van de Commissie betreffende wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen).

6.7. Of de aanvraag nu wordt ingediend als verkorte aanvraag (a) of ten behoeve van een nationale wijziging (b), de procedures lijken zeer sterk op elkaar.

De aanvrager:

- a. overlegt een lijst van de lidstaten waar dezelfde verkorte aanvraag of aanvraag ten behoeve van een wijziging is of op hetzelfde tijdstip zal worden ingediend en, in laatstgenoemd geval, de data waarop de aanvrager de aanvragen denkt in te dienen. Opgemerkt moet worden dat bedrijven de informatie op hetzelfde tijdstip moeten overleggen aan alle lidstaten waar een vergunning vereist zal zijn.
- b. verplicht zich ertoe dat hij precies dezelfde gegevens overlegt aan alle lidstaten.
- c. verstrekt exemplaren van het huidige en voorgestelde nieuwe etiket om een beoordeling mogelijk te maken van de bij de vervanging te verschaffen informatie en om te verzekeren dat de patiënt voldoende gedetailleerde informatie krijgt.
- d. overlegt een ontwerp-samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het CFK-vrije middel die overeenkomt met die van het CFK-houdende middel dat daardoor moet worden vervangen, met inbegrip van alle relevante bijzonderheden van de vervanging zodat in de zorgsector werkzame personen volledig worden geïnformeerd.

Voor wat betreft de lidstaten:

- a. één lidstaat stelt een beoordelingsrapport op over de verkorte aanvraag of de wijziging.
- b. zodra de beoordeling is afgerond, laat die lidstaat het beoordelingsrapport circuleren onder de lidstaten die zijn genoemd in het aanvraagdossier.
- c. op basis van de eigen beoordeling of (een) beoordelingsrapport(en) die door andere lidstaten zijn rondgezonden, verlenen lidstaten de toestemming of stemmen toe in de wijziging, en geven zij binnen 180 dagen een vergunning voor het in de handel brengen van het betrokken middel af. Ter bespoediging van deze procedure moeten alle gebruikelijke overlegmechanismen tussen de lidstaten

worden aangewend, zoals telefoongesprekken, verzoeken om nadere informatie over het beoordelingsrapport, reacties op verzoeken enz.

- d. de lidstaat in kwestie stelt andere lidstaten in kennis van de datum waarop is toegestemd in de wijziging in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen van een middel.
- e. de lidstaten stellen een schema op voor de vervanging van het CFK-houdende middel door het CFK-vrije middel. Dit vervangingsproces mag niet langer dan twaalf maanden duren om voldoende ruimte te bieden voor het toezicht op het CFK-vrije middel na het in de handel brengen daarvan.
- f. de lidstaten houden de Commissie en het EMEA op de hoogte middels het doorgeven van bijzonderheden over de verleende goedkeuringen per werkzame stof en over de voortgang van de vervanging op hun grondgebied van CFK-houdende middelen door CFK-vrije middelen.

De Europese Commissie

Ter vergemakkelijking van de centrale registratie van gegevens voor de gehele Gemeenschap verzoekt de Commissie het EMEA om zowel voor de verkorte aanvragen als de nationale wijzigingen een bijgewerkte lijst bij te houden van de aanvragen die zijn ontvangen en gehonoreerd voor elke werkzame stof in elke lidstaat, en van de mate van voortgang in elke lidstaat bij de vervanging van CFK-houdende door CFK-vrije middelen.

Toezicht na de vergunningverlening en veiligheidsonderzoeken

6.8. Richtlijn 75/319/EEG van de Raad vormt het wettelijke kader voor de bewaking van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de Gemeenschap. Gedetailleerde richtsnoeren op het gebied van geneesmiddelenbewaking zijn opgenomen in deel 9 van de Voorschriften voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de Europese Gemeenschap.

Veiligheidskwesties ten aanzien van nieuwe middelen

6.9. In de handel gebrachte middelen kunnen ook worden gebruikt door groepen patiënten die in diverse opzichten verschillen van die welke zijn vertegenwoordigd bij klinische tests vóór het verlenen of wijzigen van een vergunning voor het in de handel brengen van een middel (MA). Ook het voorschrijven en door patiënten gebruiken van middelen zullen afwijken van de situatie bij de klinische tests. Vaak zijn klinische tests om de werkzaamheid van nieuwe middelen waarvoor een vergunning moet worden verleend, aan te tonen niet zo breed opgezet dat daarmee zeldzame bijwerkingen kunnen worden opgespoord. Daarom is intensief toezicht na de vergunningsverlening van groot belang om zekerheid te verkrijgen over de veiligheid van nieuwe, CFK-vrije middelen.

6.10. Veiligheidskwesties die mogelijk van belang zijn voor de introductie van CFK-vrije middelen, betreffen onder meer paradoxale bronchospasmen en zeldzame bijwerkingen van nieuwe hulpstoffen. Nieuwe bereidingen kunnen een andere afzetting in de longen en daarmee een andere biologische beschikbaarheid tot gevolg hebben. Het optreden van significante systemische bijwerkingen van herbereide middelen kan dan ook heel anders zijn dan bij gelijkwaardige CFK-houdende middelen. Bovendien kan de overschakeling van CFK-houdende middelen op CFK-vrije bij sommige patiënten gedurende korte tijd leiden tot een verminderde beheersbaarheid van de ziekte. Langdurig gebruik van CFK-vrije inhalatie-instrumenten geschiedt pas na het in de handel brengen ervan; hoe zij in de praktijk werken moet dan ook nog worden vastgesteld.

6.11. Intensief toezicht na de vergunningverlening is nodig, waarbij regelgevende instanties en houders van een MA (vergunninghouders) nauw zullen moeten samenwerken. Ook artsen en apothekers kunnen een nuttige rol spelen bij de beoordeling van de veiligheid en het eventuele welslagen van CFK-vrije inhalatoren

wanneer het gebruik daarvan toeneemt.

Tijdschema voor de uitbanning van CFK-houdende middelen

6.12. CFK-houdende middelen moeten in een zodanig tempo worden uitgebannen dat de periode waarin een CFK-vrij middel en het gelijkwaardige CFK-houdende middel gelijktijdig verkrijgbaar zijn, van korte duur is. Er moet voldoende tijd beschikbaar zijn voor de inzameling van gegevens. Uitzonderingen daargelaten is overeengekomen dat het CFK-houdende middel tot twaalf maanden na de introductie van het vervangende middel verkrijgbaar blijft. In die periode zullen vergunninghouders en apotheken hun voorraden van het betrokken CFK-houdende middel verkleinen naarmate meer gebruik wordt gemaakt van het vervangende middel. Eventuele problemen met de veiligheid van CFK-vrije middelen moeten snel worden onderkend, beoordeeld en aangepakt, zodat ze zijn opgelost voordat het gelijkwaardige CFK-houdende middel definitief uit de handel wordt genomen. Vergunninghouders moeten zodanige plannen opstellen dat ze, wanneer er vragen rijzen ten aanzien van de veiligheid van hun CFK-vrije middel, patiënten kunnen voorzien van een gelijkwaardig CFK-houdend middel.

Melding van spontane bijwerkingen van geneesmiddelen

6.13. De voor vergunninghouders geldende eisen op het gebied van de melding van spontane bijwerkingen van geneesmiddelen zijn genoemd in Richtlijn 75/319/EEG. Deze eisen behoeven geen wijziging voor CFK-vrije middelen.

Onderzoeken na de vergunningverlening

6.14. Er is een richtsnoer opgesteld voor toezicht op nieuwe CFK-vrije inhalatoren na het in de handel brengen daarvan (1). Vergunninghouders worden aangemoedigd uitgebreid veiligheidsonderzoek te verrichten naar CFK-vrije middelen. Dergelijk onderzoek omvat meestal ook vergelijkingen van CFK-vrije en CFK-houdende inhalatoren na een willekeurige klinische beproeving, of een waarnemingsgerichte cohortstudie. Ook het verrichten van onderzoeken op basis van een enkelvoudige dosis moet worden overwogen. De beproevingen moeten zo worden opgezet dat het geen enkele twijfel lijdt dat de patiënten die daaraan meedoen, representatief zijn voor de gehele patiëntenpopulatie, d.w.z. kinderen en ouderen daarbij inbegrepen. De onderzoeksopzet kan ook een beoordeling van de overschakeling van het oorspronkelijke, CFK-houdende middel op het CFK-vrije middel omvatten.

(1) EEG/180/95.

6.15. Bij alle veiligheidsonderzoeken moet in elk geval worden nagegaan of er bijwerkingen zijn, welk effect het middel op het bloed heeft en wat de biochemische effecten zijn. Ook moeten er voor de werkzame stof van het geneesmiddel relevante controles plaatsvinden waarbij wordt nagegaan of er plaatselijke en systemische bijwerkingen optreden die mogelijk niet per definitie worden geregistreerd als, of zich manifesteren als, bijwerkingen (b.v. onderdrukking van de bijnierschorswerking door inhalatiecorticosteroiden).

6.16. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen van een middel moeten voorstellen indienen bij de regelgevende instantie om toezicht te houden op de introductie van CFK-vrije middelen teneinde zeldzame en onverwachte bijwerkingen te identificeren. Het koppelen en leggen van verbanden tussen onderzoeksgegevens en -rapporten kan hierbij een nuttig hulpmiddel zijn, daar op die manier CFK-vrije middelen kunnen worden afgezet tegen oudere gegevens over middelen die CFK-drijfgassen bevatten. Zorgvuldige observatie van patiënten en een specifieke beoordeling van mogelijke symptomen van hoest,

piepen en bronchospasmen bij de eerste toediening van het middel, waarbij vooral aandacht moet worden besteed aan hoe lang het duurt voordat het effect optreedt, lijken zinvol. Het voorleggen van gerichte vragenlijsten en een specifieke beoordeling van paradoxale bronchospasmen zijn aangewezen bij onderzoeken op basis van een enkelvoudige dosis en na de eerste dosis van elk onderdeel bij kruisproeven.

Link met regelgevende instanties

6.17. Bedrijven die voorstellen doen voor een veiligheidsonderzoek na de vergunningverlening wordt aangeraden het ontwerp van het protocol met de desbetreffende regelgevende instanties te bespreken wanneer de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een middel of voor een wijziging wordt ingediend. Er dient met name aandacht te worden geschonken aan specifieke veiligheidskwesties die eventueel nader onderzoek vereisen. Ook dient er rekening te worden gehouden met nationale wettelijke eisen of richtsnoeren in die lidstaten waar die bestaan.

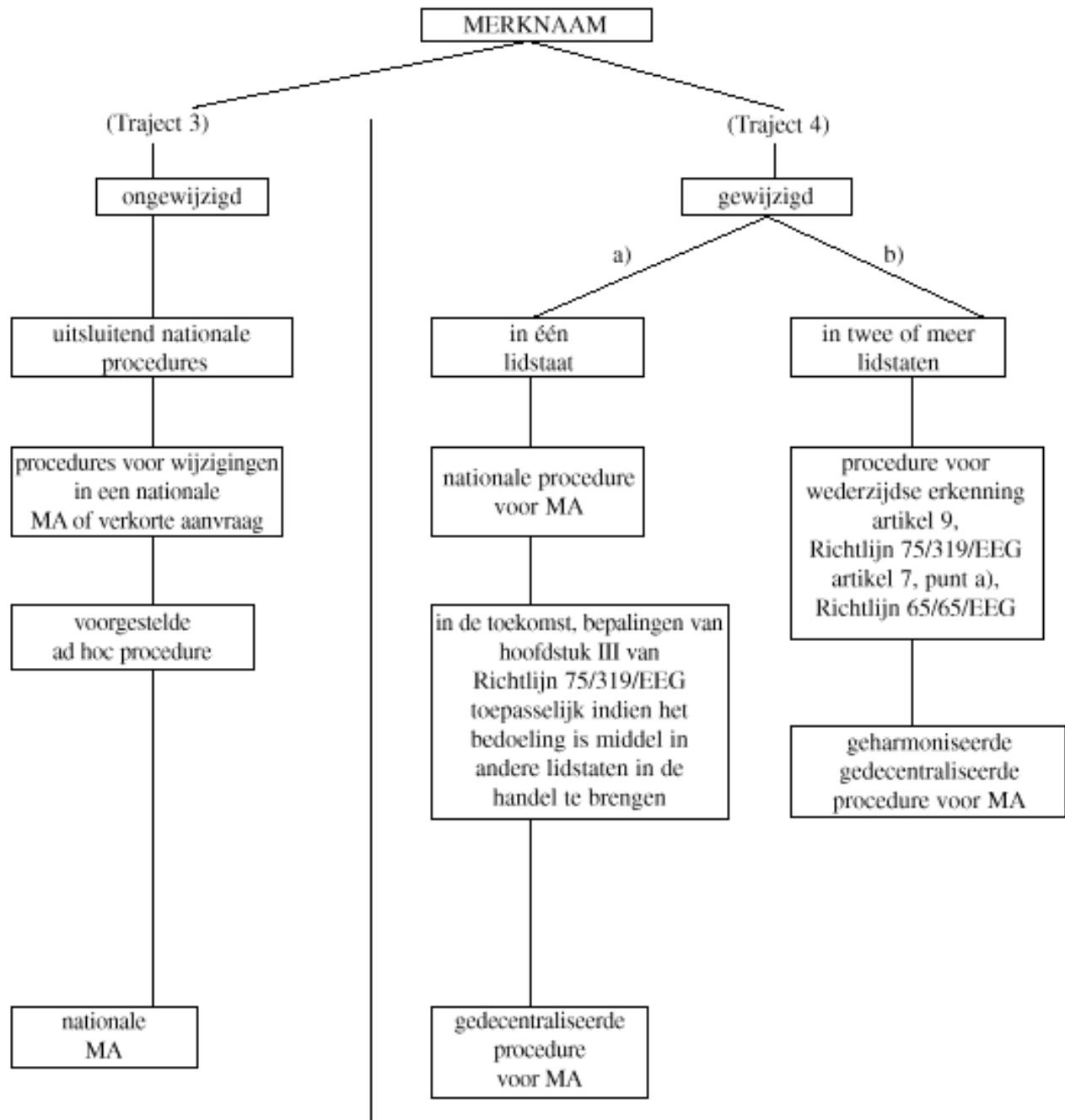
6.18. Binnen één maand na afronding van de follow-up moet er een eindverslag van het onderzoek worden toegezonden aan de desbetreffende regelgevende instanties. Idealiter is dit een volledig verslag, maar een voorlopig verslag binnen één maand gevolgd door een volledig verslag binnen drie maanden na afronding van het onderzoek is normaal gesproken ook aanvaardbaar. De conclusies van het onderzoek moeten openbaar gemaakt kunnen worden.

Figuur 1 WEGEN WAARLANGS GOEDKEURING KAN WORDEN VERKREGEN

Traject 1: Een verwijzing volgens artikel 12 van Richtlijn 75/319/EEG

Traject 2: De gecentraliseerde procedure van Verordening (EEG) nr. 2039/93

Traject 3 of Traject 4, afhankelijk van de vraag of de merknaam wel of niet wordt gewijzigd.



In de praktijk steunen de goedkeuringsprocedures van traject 4a en 4b op de oorspronkelijke dossiers (pseudo-verkorte aanvraag), onder de volgende voorwaarden: a) alle oorspronkelijke dossiers moeten identiek en bijgewerkt zijn, en b) het oorspronkelijke dossier moet waar nodig worden aangevuld met extra informatie, de delen II en/of III en/of IV (in het bijzonder betreffende de biologische beschikbaarheid) van Richtlijn 75/318/EEG daaronder begrepen.

**HOOFDSTUK 7
UITBANNING VAN CFK'S**

Hoe kan de uitbanning van CFK's worden aangepakt?

7.1. De vrijstelling voor essentiële toepassing van CFK's MDI's kan niet tot in het oneindige voortduren. Naarmate er alternatieve drijfgassen en alternatieve behandelmethoden voor astma en COPD beschikbaar komen, zullen de CFK's geleidelijk worden uitgebannen. Ervan uitgaande dat de ontwikkeling in het gewenste tempo verloopt en de alternatieven op tijd worden goedgekeurd, mogen we verwachten dat een groot deel van de in de Europese Gemeenschap gebruikte dosis-aërosolen in het jaar 2000 CFK-vrij zal zijn.

7.2. In de overgangperiode tot 2000 is het van essentieel belang dat patiënten kunnen blijven beschikken over de geneesmiddelen die zij nodig hebben, wat niet wegneemt dat er evenzeer voor moet worden gezorgd dat de afname van de productie en het gebruik van CFK-houdende MDI's gelijke tred houdt met de introductie van alternatieven. Voor het vinden van het juiste evenwicht tussen deze twee vereisten is een duidelijke strategie nodig, waarin wordt aangegeven onder welke omstandigheden en volgens welke procedures nieuwe CFK-vrije inhalatoren zullen worden aangewezen als technisch en economisch haalbare alternatieven of vervangingsmiddelen voor een of meer bestaande CFK-houdende middelen. Verder wordt in de strategie ingegaan op het mechanisme en het tijdschema voor de terugtrekking van CFK's uit het productieproces zodra er bevredigende alternatieven voorhanden zijn, en worden er adviezen gegeven over hoe in dat stadium om te gaan met voorraden CFK's en CFK-houdende inhalatoren.

7.3. Het rapport van april 1997 van het bij het protocol van Montreal ingestelde comité voor technische opties betreffende aërosolen, ontsmettingsmiddelen, diverse toepassingen en tetrachloorkoolstof heeft bruikbare informatie opgeleverd voor strategieën voor de uitbanning van CFK's. Het comité merkt op dat de volgende punten in aanmerking genomen moeten worden bij het uitstippelen van een strategie voor de uitbanning van CFK's:

- er moeten zoveel technisch en economisch haalbare alternatieven voorhanden zijn dat de continuïteit van de geneesmiddelenvoorziening gewaarborgd is;
- er moet minimaal één afzonderlijke bereiding van dezelfde therapeutische stoffen verkrijgbaar zijn;
- er moet voldoende toezicht op de herbereide middelen zijn na het in de handel brengen ervan;
- er moeten zoveel alternatieven zijn dat kan worden voorzien in de behoeften van verschillende categorieën patiënten;
- er moeten voldoende tijd en financiële middelen beschikbaar zijn voor de voorlichting aan personen die in de zorgsector werkzaam zijn en patiënten;
- bedrijven die CFK-houdende middelen fabriceren moeten zich vastleggen op herbereiding;
- de strategie moet aansluiten bij het desbetreffende wettelijke en economische kader waar het gaat om goedkeuring, registratie en vaststelling van de prijs van geneesmiddelen.

7.4. Naast deze algemene punten worden in het rapport van het comité voor technische opties vier mogelijkheden genoemd voor de te volgen aanpak bij het opzetten van een strategie voor de uitbanning van CFK's in dosis-aërosolen:

1. **Merkwijze uitbanning van CFK's:** een bedrijf dat een nieuw of herbereid middel produceert ter vervanging van het CFK-houdende middel van dat bedrijf, moet binnen een bepaalde periode het nieuwe middel introduceren en het oude uitbannen. Die periode moet zijn afgestemd op de productie- en distributiecapaciteit van het bedrijf en voldoende tijd overlaten voor toezicht na het in de handel brengen van het middel.
2. **Uitbanning van CFK's naar werkzame stof:** zodra een CFK-vrije MDI met een bepaalde werkzame

stof (b.v. salbutamol) is geïntroduceerd en het toezicht na het in de handel brengen ervan bevredigende resultaten heeft opgeleverd, zullen de CFK's worden uitgebannen voor wat betreft alle MDI's die die werkzame stof bevatten, en zullen de vergunningen voor de verkoop van het CFK-houdende middel na een bepaalde periode worden ingetrokken.

3. Categoriegewijze uitbanning van CFK's: bestaande CFK-houdende middelen worden ingedeeld in categorieën naar gelang van het type aandoening dat wordt behandeld of de manier waarop de werkzame stof functioneert. Het gaat om de volgende categorieën:

Categorie A: kortwerkende bronchusverwijdende β_2 -agonisten, zoals salbutamol;

Categorie B: inhalatiecorticosteroïden, zoals beclometason;

Categorie C: niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, zoals cromoglycaat;

Categorie D: bronchodilatoren met anticholinerge werking, zoals ipratropium;

Categorie E: langwerkende bronchusverwijdende β_2 -agonisten, zoals salmeterol;

Categorie F: combinatiepreparaten.

Wanneer er voldoende CFK-vrije alternatieven in die categorieën beschikbaar komen, kunnen alle resterende CFK-houdende middelen in al die categorieën worden uitgebannen. Wat in dit verband "voldoende" is verschilt van categorie tot categorie en is afhankelijk van het beland en de omvang van het gebruik van de betrokken middelen.

4. Uitbanning van CFK's aan de hand van streefcijfers en tijdschema's: in de strategie worden streefcijfers opgenomen voor de terugdringing van CFK's tot nul binnen een bepaalde periode, waarbij afstemming plaatsvindt op de verwachte beschikbaarheid van alternatieve CFK-vrije middelen of behandelingen. Het tijdschema kan regelmatig worden bijgesteld en worden gewijzigd in het licht van de actuele vooruitgang die wordt geboekt bij de ontwikkeling en introductie van alternatieven. Volgens een variant van deze aanpak kan de strategie eenvoudigweg gericht zijn op het jaarlijks met een bepaald percentage verlagen van de verkrijgbaarheid van CFK's (b.v. een over vijf jaar uitgesmeerde reductie tot nul, met 20 % per jaar), waarbij het aan de fabrikanten, artsen en patiënten wordt overgelaten manieren te vinden waarop resultaatgericht kan worden gewerkt binnen deze grenzen.

7.5. Bij elke situatie kan een andere strategie passen. Bij het kiezen van de geschiktste strategie voor de EG kan het best worden uitgegaan van de criteria waaraan die strategie moet voldoen, wil zij kans van slagen hebben. In dit verband kunnen de volgende criteria worden genoemd:

- CFK's moeten zo snel als redelijkerwijs mogelijk is worden uitgebannen;
- de continuïteit van de voorziening van noodzakelijke geneesmiddelen mag niet in gevaar komen;
- de strategie moet duidelijk, billijk, consistent en doorzichtig zijn;
- er moet voldoende begrip en draagvlak voor zijn bij artsen en patiënten;
- de strategie dient een duidelijke koers uit te zetten om een betrouwbare planning te kunnen maken;
- de strategie moet kunnen inspelen op de specifieke situatie van elke lidstaat afzonderlijk.

7.6. Wanneer patiënten moeten kunnen blijven beschikken over de geneesmiddelen die zij nodig hebben waaronder ook wordt verstaan een keus aan geschikte therapieën, waar nodig - dient ervoor gezorgd te worden dat er geen CFK's uit de markt worden genomen voordat er goede alternatieven voorhanden zijn. Binnen deze context komt "voorhanden zijn" erop neer dat er voldoende productie- en distributiecapaciteit is, waarbij voldoende moet zijn aangetoond dat het alternatief werkzaam is zonder ernstige bijwerkingen. Een aanpak die alleen maar uitgaat van streefcijfers en tijdschema's voldoet niet aan deze criteria. Een algemene reductie van CFK's met bijvoorbeeld 50 % in 1999 zou enigszins willekeurig zijn en onvoldoende bescherming bieden aan patiënten die CFK-houdende middelen gebruiken waarvoor op dat moment nog geen alternatief zou zijn ontwikkeld. Het is dan ook veiliger een strategie aan te nemen waarin de uitbanning van CFK's pas in gang wordt gezet als er echt alternatieven voorhanden zijn; zo'n strategie verdient de voorkeur boven een die slechts uitgaat van prognoses ten aanzien van het tijdstip waarop die alternatieven verkrijgbaar zullen zijn.

7.7. Een strategie waarbij CFK's beschikbaar moeten blijven totdat elk afzonderlijk middel waarin zij nu worden gebruikt is herbereid, is eveneens moeilijk verdedigbaar. Op die manier zou de uitbanning voor onbepaalde tijd worden gerek, aangezien sommige middelen waarin momenteel CFK's worden gebruikt misschien wel nooit worden herbereid en het bij andere wel jaren kan duren voordat er goede herbereidingen op de markt komen. Krachtens de vrijstellingsbepaling van het Protocol voor essentiële toepassingen moeten CFK's uit de markt worden genomen zodra er een technisch en economisch haalbaar alternatief of vervangingsmiddel verkrijgbaar is dat aanvaardbaar is vanuit milieu- en gezondheidsoogpunt. Dit houdt niet in dat het alternatief qua merk, soort of werkzame stof identiek moet zijn aan het CFKhoudende middel waar het voor in de plaats komt. Patiënten die op dit moment bijvoorbeeld gebruik maken van een bepaald merk β -agonist kunnen tot de conclusie komen dat ze net zo goed over kunnen stappen op een alternatief dat door een ander bedrijf wordt gefabriceerd. Anderen die momenteel een inhalatiecorticosteroïde als beclometason gebruiken, zouden tot de slotsom kunnen komen dat zij zonder enige moeite over zouden kunnen stappen op een andere werkzame stof met soortgelijke eigenschappen, al dan niet door hetzelfde bedrijf gemaakt. Sommige patiënten die nu een CFKhoudende MDI gebruiken, zouden kunnen kiezen voor een bestaande of nieuwe poederinhalator met meerdere doses.

Uitbanning van bestaande CFK-houdende MDI's in de EU

7.8. Een strategie die simpelweg is gebaseerd op een merkgewijze vervanging of vervanging naar werkzame stof zou, zonder dat daarvoor enige rechtvaardiging bestaat, de huidige productie en het huidige gebruik van merkgeneesmiddelen verlammen. Ook zou zo'n strategie leiden tot enig verlies aan flexibiliteit tussen verschillende merken en typen middelen, terwijl die flexibiliteit juist onontbeerlijk is voor het welslagen van de overschakeling op CFK-vrije inhalatoren. Niet alle huidige CFKhoudende middelen zullen worden herbereid, zodat er gewicht moet kunnen worden tussen merken en middelen. Deze strategie is dan ook gebaseerd op het zoveel mogelijk categoriegewijs uitbannen van CFK's, waarbij rekening moet worden gehouden met bekende beperkingen aan vervanging binnen categorieën werkzame stof, het feit dat alle patiënten toegang moeten kunnen blijven houden tot de geneesmiddelen die zij nodig hebben en de verschillende omstandigheden in de lidstaten.

7.9. Zoals reeds opgemerkt kunnen de middelen voor de behandeling van astma en COPD in de volgende zes categorieën worden ingedeeld:

- A. A Kortwerkende bronchusverwijdende β 2-agonisten, zoals salbutamol, terbutaline en fenoterol;
- B. B Inhalatiecorticosteroïden, zoals beclometason, budesonide en fluticason;
- C. C Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, zoals cromoglycaat en nedocromil;
- D. D Bronchodilatoren met anticholinerge werking, zoals ipratropiumbromide en oxytropiumbromide;
- E. E Langwerkende bronchusverwijdende β 2-agonisten, zoals salmeterol en formoterol;
- F. F Combinatiepreparaten.

De categorieën A en B zijn samen goed voor circa [80 %] van de in de EG gebruikte CFK-houdende MDI's. In deze categorieën zijn momenteel veel verschillende merken op de markt, terwijl er in de andere categorieën maar één of twee verkrijgbaar zijn. Daar de werkzame stoffen van elke categorie farmacologisch gezien nauw verwant zijn en zijn geïndiceerd voor de behandeling van dezelfde aandoeningen, zullen de meeste patiënten, mits de juiste dosering en voorwaarden voor de werkzaamheid in acht worden genomen, een ander middel in dezelfde categorie als alternatief kunnen gebruiken. Naast de MDI's is er ook een brede keuze aan DPI's voor de categorieën A tot en met E. Hoewel zij op dit moment wellicht nog geen alternatief zijn voor veel artsen en patiënten, kunnen poederinhalatoren voor een groot aantal patiënten een werkzaam en milieuvriendelijk alternatief vormen, mits op nationaal niveau de juiste actie wordt ondernomen om het gebruik daarvan te

stimuleren. Met deze strategie kan binnen de EG dan ook definitief worden afgezien van het gebruik van CFK's bij de productie van MDI's zonder dat wordt gewacht totdat elke afzonderlijke MDI waarin momenteel CFK's worden gebruikt, is herbereid.

7.10. Farmaceutische bedrijven die CFK-vrije MDI-alternatieven hebben ontwikkeld, moeten de overgang actief begeleiden door middel van voorlichtingsprogramma's voor artsen en patiënten. Een bedrijf dat een alternatief heeft geïntroduceerd, beschikt over voldoende productie- en distributiecapaciteit voor het nieuwe middel en dat borg kan staan voor goed toezicht na het in de handel brengen van het middel moet het CFK-houdende middel uiterlijk 12 maanden na het in de handel brengen van het nieuwe middel uit de markt nemen.

Technisch en economisch haalbare alternatieven

7.11. Krachtens het Protocol van Montreal worden vrijstellingen in verband met essentiële toepassingen alleen verleend als er geen technisch en economisch haalbare alternatieven of vervangingsmiddelen verkrijgbaar zijn die aanvaardbaar zijn vanuit milieu en gezondheidsoogpunt. In deze paragraaf wordt toegelicht hoe kan worden vastgesteld of, en zo ja wanneer, er technisch en economisch haalbare alternatieven voorhanden zijn en of, en zo ja wanneer, de vrijstelling voor essentiële toepassing moet worden ingetrokken.

7.12. Bij de bestaande CFK-houdende middelen is er een aantal werkzame stoffen aangewezen als zijnde noodzakelijk voor de gezondheid van de patiënt, welke stoffen verkrijgbaar moeten zijn als CFK-vrije middelen voordat de CFK's uiteindelijk uit de markt kunnen worden genomen. Andere CFK-houdende middelen worden niet beschouwd als noodzakelijk voor de gezondheid van de patiënt, en sommige daarvan zullen misschien wel nooit worden herbereid. Salbutamol is goed voor ruim 90 % van de Europese markt voor kortwerkende β_2 -agonist MDI's en voor circa 50 % van de totale MDI-markt. Beclometason neemt ruim 90 % van de Europese markt voor MDI's met inhalatiecorticosteroiden en ongeveer 24 % van de totale MDI-markt voor zijn rekening, terwijl budesonide in sommige lidstaten de belangrijkste inhalatiecorticosteroïde is. Voor dit soort werkzame stoffen moet worden gegarandeerd dat er, voordat de CFK's uit de markt worden genomen, zoveel alternatieven voorhanden zijn dat kan worden voorzien in de behoeften van patiënten.

7.13. De middelen epinefrine en fenylefrine worden daarentegen niet meer als essentieel beschouwd. De Commissie zal na 1 januari 1999 dan ook geen goedkeuring meer verlenen voor het gebruik van welke CFK's ook bij de fabricage van die middelen.

Criteria aan de hand waarvan kan worden vastgesteld wanneer er voldoende alternatieven voorhanden zijn

7.14. Deze criteria kunnen in twee groepen worden ingedeeld: criteria aan de hand waarvan kan worden bepaald wanneer het gebruik van CFK's niet langer als essentieel kan worden beschouwd voor afzonderlijke middelen, en criteria op basis waarvan kan worden vastgesteld wanneer dat gebruik niet langer als zodanig kan worden beschouwd voor een hele categorie. Deze procedures lopen parallel.

Afzonderlijke middelen

7.15. CFK's voor inhalatoren die salbutamol bevatten worden niet langer als essentieel beschouwd wanneer er van twee verschillende fabrikanten twee alternatieve, CFK-vrije MDI's met salbutamol verkrijgbaar zijn met een voldoende keus aan doseringen.

7.16. CFK's voor inhalatoren die beclometason bevatten worden niet langer als essentieel beschouwd wanneer er van twee verschillende fabrikanten twee alternatieve, CFK-vrije MDI's met beclometason verkrijgbaar zijn met een voldoende keus aan doseringen.

7.17. CFK's voor inhalatoren die een andere werkzame stof bevatten worden niet langer als essentieel beschouwd wanneer er één alternatieve, CFK-vrije MDI

met die werkzame stof verkrijgbaar is.

Categorieën middelen

Categorie A - Kortwerkende bronchusverwijdende β 2-agonisten

7.18. CFK's voor inhalatoren van deze categorie worden niet langer als essentieel beschouwd zodra er twee CFK-vrije middelen met salbutamol en één ander CFK-vrij middel met een binnen de context van deze strategie als noodzakelijk omschreven werkzame stof verkrijgbaar zijn met een voldoende keus aan doseringen.

Categorie B - Inhalatiecorticosteroiden

7.19. CFK's voor inhalatoren van deze categorie worden niet langer als essentieel beschouwd zodra er twee CFK-vrije middelen met beclometason en twee andere CFK-vrije middelen met binnen de context van deze strategie als noodzakelijk omschreven verschillende werkzame stoffen verkrijgbaar zijn met een voldoende keus aan doseringen.

Categorieën C, D en E

7.20. CFK's voor inhalatoren van deze categorieën worden niet langer als essentieel beschouwd zodra er één CFK-vrij middel met (een) binnen de context van deze strategie als voor de betrokken categorie noodzakelijk omschreven werkzame stof(fen) verkrijgbaar (is) zijn met een voldoende keus aan doseringen.

Categorie F - Combinatiepreparaten

7.21. CFK's voor inhalatoren van deze categorie worden niet langer als essentieel beschouwd zodra er CFKvrije MDI-alternatieven zijn voor de werkzame stof van elk bestanddeel van zo'n preparaat, of wanneer desbetreffend(e) categorie of middel de status van essentiële toepassing is kwijtgeraakt. Een CFK-vrije combinatie-MDI wordt bij de vaststelling of er voldoende technisch en economisch haalbare alternatieven bestaan, niet als alternatief voor elk van de bestanddelen van het preparaat beschouwd.

TABEL A

| Categorie A Kortwerkende bronchusverwijderende β 2 -agonisten | | |
|--|---------------|-------------|
| Middelen | Alternatieven | Fabrikanten |
| | | |

| | | |
|---|---|-----------------------------|
| Salbutamol (*) | 2 CFK-vrije middelen met salbutamol | 2 verschillende fabrikanten |
| Terbutaline (*) Fenoterol (*) Orciprenaline Reproterol Carbuterol Hexoprenaline Pirbuterol Clenbuterol Bitolterol Procaterol | Voor alle middelen van Categorie A worden CFK's niet langer als essentieel beschouwd zodra er 2 alternatieve middelen met salbutamol verkrijgbaar zijn van 2 verschillende fabrikanten PLUS 1 ander binnen de context van deze strategie als noodzakelijk omschreven middel. Deze middelen zullen derhalve worden vervangen door ten minste 3 CFK-vrije inhalatoren (twee salbutamol + één ander). | |
| Categorie B Inhalaticorticosteroiden | | |
| Middelen | Alternatieven | Fabrikanten |
| Beclometason (*) | 2 CFK-vrije middelen met beclometason | 2 verschillende fabrikanten |
| Dexamethason Flunisolide Fluticason (*) Budesonide (*) Triamcinolon | Voor alle middelen van Categorie B worden CFK's niet langer als essentieel beschouwd zodra er 2 alternatieve middelen met beclometason verkrijgbaar zijn van 2 verschillende fabrikanten PLUS 2 andere middelen met binnen de context van deze strategie als noodzakelijk omschreven verschillende werkzame stoffen. Deze middelen zullen derhalve worden vervangen door ten minste 4 CFK-vrije middelen (twee beclometason + twee andere). | |
| Categorie C Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen | | |
| Cromoglicinezuur (*) Nedocromil (*) <i>N.B.: in sommige lidstaten worden beide middelen als noodzakelijk beschouwd</i> | Voor beide middelen van Categorie C worden CFK's niet langer als essentieel beschouwd zodra er één alternatief CFK-vrij middel verkrijgbaar is voor de vervanging van beide huidige, CFK-houdende middelen. De twee CFK-houdende middelen zullen derhalve worden vervangen door ten minste één CFK-vrij middel, behalve daar waar beide middelen als noodzakelijk worden beschouwd. | |
| Categorie D Bronchodilatoren met anticholinerge werking | | |
| Ipratropiumbromide Oxitropiumbromide | Voor beide middelen van Categorie D worden CFK's niet langer als essentieel beschouwd zodra er één alternatief CFK-vrij middel verkrijgbaar is voor de vervanging van beide huidige, CFK-houdende middelen. | |

| | |
|--|--|
| Categorie E Langwerkende bronchusverwijderende β_2 -agonisten | |
| Salmeterol (*) Formoterol (*) N.B.: in sommige lidstaten worden beide middelen als noodzakelijk beschouwd | Voor beide middelen van Categorie E worden CFK's niet langer als essentieel beschouwd zodra er één alternatief CFK-vrij middel verkrijgbaar is voor de vervanging van de huidige, CFK-houdende middelen. De twee CFK-houdende middelen van Categorie E zullen derhalve worden vervangen door ten minste één CFK-vrij middel, behalve daar waar beide middelen als noodzakelijk worden beschouwd. |
| Categorie F Combinatiepreparaten | |
| | Deze preparaten zullen van geval tot geval worden bekeken. Voor combinatiepreparaten worden CFK's niet langer als essentieel beschouwd zodra er CFK-vrije middelen verkrijgbaar zijn voor elk van de afzonderlijke bestanddelen van het desbetreffende preparaat. |

(*) Middelen die binnen de context van deze strategie noodzakelijk worden geacht in een of meer lidstaten.

7.22. De Europese Commissie zal uitgaan van de in de punten 7.15 tot en met 7.21 en Tabel A genoemde criteria bij haar besluit welke CFK's essentieel blijven voor een bepaald MDI-middel. Daar echter recht moet worden gedaan aan de specifieke situatie in elke lidstaat, kan het gebeuren dat CFK's in een bepaalde lidstaat voor een bepaald middel moeten worden goedgekeurd, zelfs als al voldaan is aan de criteria voor de overgang. Deze situatie kan zich bijvoorbeeld voordoen wanneer de bevoegde instantie van die lidstaat bij de Commissie bevestigt dat het middel noodzakelijk blijft ondanks de verkrijgbaarheid van alternatieven. Opgemerkt moet echter worden dat elke afwijking als hier bedoeld een tijdelijk karakter moet hebben en de overgang elders in de Gemeenschap niet mag ophouden. Het kan niet genoeg benadrukt worden dat alleen mag worden doorgegaan met het gebruik van CFK's als de partijen bij het Protocol van Montreal daarmee akkoord zijn gegaan.

7.23. Ook moet aan de volgende voorwaarden zijn voldaan voordat ervan wordt uitgegaan dat er zoveel technisch en economisch haalbare alternatieven voorhanden zijn dat de CFK's uit de markt kunnen worden genomen:

- De productie- en distributiecapaciteit voor wat betreft CFK-vrije MDI's moet zodanig zijn dat kan worden voorzien in de behoeften van alle patiënten die afhankelijk zijn van het betrokken middel of de desbetreffende categorie;
- De keus aan doseringen en concentraties moet zodanig zijn dat kan worden voldaan aan de eisen van verschillende categorieën patiënten, zoals kleine kinderen en ouderen;
- De werkzaamheid van de alternatieve middelen en behandelingen moet in het algemeen vergelijkbaar zijn met die van de CFK-houdende middelen die daardoor worden vervangen. Hoewel sommige patiënten wellicht de voorkeur geven aan CFK-houdende MDI's kunnen ze waarschijnlijk wel op andere gedachten worden gebracht door voorlichting, waarbij overigens opgemerkt moet worden dat persoonlijke voorkeuren onvoldoende basis vormen voor de handhaving van een vrijstelling krachtens

het Protocol van Montreal;

- Het toezicht op de herbereide middelen na het in de handel brengen ervan moet toereikend zijn en er mogen geen veiligheidsproblemen aan het licht treden.

De Commissie wil zich laten adviseren door de bevoegde instanties van de lidstaten en andere deskundigen om goed te kunnen bepalen wanneer aan al deze voorwaarden is voldaan en de CFK's uit een bepaald middel of bepaalde categorie moeten worden verwijderd.

Op welke wijze worden CFK's uitgebannen zodra er alternatieven voorhanden zijn?

7.24. Op dit moment kunnen fabrikanten van dosisaërosolen voor astma en COPD pas aan hun CFK's komen als is ingestemd met hun twee fasen omvattende verzoeken inzake essentiële toepassingen. In de eerste fase dient de Europese Commissie bij de partijen bij het Protocol van Montreal een aanvraag in voor het verkrijgen van een vergunning om een totale hoeveelheid CFK's te mogen gebruiken bij de productie van MDI's in de Europese Gemeenschap in een toekomstig jaar. De partijen bij het Protocol van Montreal nemen de aanvraag in behandeling en verlenen - meestal twee jaar van tevoren - goedkeuring voor een bepaalde hoeveelheid. Tijdens hun achtste bijeenkomst in Costa Rica in 1996 stemden de partijen in met een door fabrikanten in de Gemeenschap in 1998 te gebruiken totale hoeveelheid van 5 610 ton. Tijdens de negende bijeenkomst in Montreal in 1997 stemden zij voor 1999 in met een totale hoeveelheid van 5 000 ton. Deze CFK's zijn bedoeld voor de productie van MDI's voor de Europese markt én voor de export.

7.25. In de tweede fase dient elke fabrikant bij de Europese Commissie een aanvraag in voor het verkrijgen van een vergunning om een bepaalde hoeveelheid CFK's voor de productie van MDI's te mogen verwerven en gebruiken. Hun verzoeken aan de Commissie moeten altijd in de herfst binnen zijn en hebben betrekking op het volgende jaar. De Commissie behandelt de verzoeken en neemt na advies van een uit vertegenwoordigers van alle lidstaten bestaand comité van beheer een besluit over de exacte hoeveelheden die voor het volgende jaar worden toegewezen aan elke fabrikant. Deze beschikking wordt rechtstreeks meegedeeld aan de betrokken bedrijven en bekendgemaakt in het Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen. De totale hoeveelheid die in de tweede fase voor gebruik door de fabrikanten wordt toegewezen door de Commissie mag nooit hoger zijn dan de totale hoeveelheid die in de eerste fase voor het desbetreffende jaar is goedgekeurd door de partijen bij het Protocol.

7.26. Met deze tweefaseprocedure heeft de Gemeenschap een tamelijk flexibel middel in handen waarmee kan worden bewerkstelligd dat de uitbanning van CFK's nauwkeurig aansluit bij het beschikbaar komen van CFK-vrije alternatieven voor alle in Tabel A genoemde categorieën. Op basis van de tijdstippen waarop fabrikanten van MDI's denken aanvragen in te dienen voor de goedkeuring en registratie van alternatieven, kan worden uitgegaan voor de voordracht van de Gemeenschap bij de partijen bij het Protocol van Montreal, die twee jaar voordat de behoeften in kwestie zich daadwerkelijk doen voelen, wordt gedaan. Dit is de "streefcijfers en tijdschema's"-aanpak voor de overgang die wordt bepleit door de fabrikanten van MDI's.

7.27. Binnen de grenzen van deze algemene totalen kan de Commissie in overleg met het comité van beheer van de lidstaten en de betrokken bedrijven gebruik maken van het middel van de jaarlijkse beschikking inzake hoeveelheden CFK's om de voor elk bedrijf goedgekeurde feitelijke hoeveelheden precies te bepalen. Worden alternatieven bijvoorbeeld eerder goedgekeurd dan voorspeld of hebben fabrikanten bijvoorbeeld grote voorraden CFK's, dan worden de door de commissie goedgekeurde hoeveelheden dienovereenkomstig verlaagd. Omgekeerd geldt dat wanneer alternatieven niet zo snel beschikbaar komen als werd verwacht, er een bepaalde mate van flexibiliteit bestaat bij de verdeling van de beschikbare CFK's onder fabrikanten en bepaalde middelen opdat geneesmiddelen die van levensbelang zijn, verkrijgbaar blijven. Mocht het overgangsproces binnen de Gemeenschap om welke reden dan ook vertraging oplopen, dan kan de

Commissie zelfs een jaar later een herzien verzoek indienen bij de partijen waarin wordt verzocht om extra CFK's. Wel wordt zo'n verzoek slechts in uitzonderlijke gevallen ingediend.

7.28. Wet het meest voor de hand liggende tijdschema voor de uitbanning van CFK's naar gelang van de verkrijgbaarheid van alternatieven is, hangt vooral af van de vraag hoe "verkrijgbaarheid" wordt gedefinieerd. Een nieuw alternatief kan niet worden beschouwd als zijnde "verkrijgbaar" op het moment dat het op de markt wordt gebracht. Er kan behoorlijk wat tijd overheen gaan voordat artsen en patiënten zich bewust zijn van het nieuwe middel, dat uitproberen en informatie verzamelen over de resultaten en de aanvaardbaarheid. Die informatie maakt deel uit van de informatie die van belang is voor het toezicht op het middel na het in de handel brengen ervan, die op haar beurt weer uiterst belangrijk is voor het goede verloop van de overgang. een CFK-houdend middel mag pas uit de markt worden genomen als er afdoende gegevens met betrekking tot dat toezicht zijn waaruit blijkt dat het nieuwe alternatief doeltreffend en aanvaardbaar is en geen ernstige bijwerkingen heeft.

7.29. Voor het verzamelen van dergelijke gegevens staat een periode van 12 maanden. Het lijkt derhalve zinvol dat de Gemeenschap, zodra er een alternatief op de markt is gebracht, die introductie vertaalt in een kleinere hoeveelheid CFK's waar bij de partijen bij het Protocol om wordt verzocht. Het jaar daarop, wanneer de Commissie het besluit neemt over de hoeveelheden CFK's, zouden bovenbedoelde gegevens dan beschikbaar zijn en hoeft er geen vergunning meer te worden verleend voor het gebruik van CFK's bij de productie van het middel in kwestie wanneer het alternatief bevredigend is gebleken. Uiterlijk 12 maanden na het op de markt brengen van een alternatief zou de CFK-houdende versie waar het voor in de plaats komt dan niet meer voor gebruiksdoeleinden worden gefabriceerd in de EU.

Vorraden van CFK's en CFK-houdende MDI's

7.30. De beschikking inzake essentiële toepassing met het oog op de uitbanning van CFK's in bepaalde middelen of categorieën is op zich geen garantie dat alle betrokken CFK-houdende middelen ook tijdig uit de markt worden genomen. Bedrijven kunnen bij de productie gebruik blijven maken van CFK's die bedoeld zijn voor MDI's in andere categorieën, en fabrikanten buiten de EG kunnen proberen CFK-houdende MDI's te importeren om tekorten op de markt aan te vullen. Deze problemen kunnen worden ondervangen door zorgvuldig toezicht te houden op productie en voorraden, door invoercontroles en door ervoor te zorgen dat er alleen CFK's verkrijgbaar zijn voor middelen die nog voldoen aan de criteria inzake de essentiële toepassingen.

7.31. Zodra het aantal technisch en economisch haalbare alternatieven zodanig is dat de vrijstelling in verband met de essentiële toepassing kan worden ingetrokken voor een bepaald CFK-houdend middel of een bepaalde categorie van die middelen, zullen er geen CFK's meer te verkrijgen zijn voor de productie van die CFKhoudende middelen. Wel zouden bedrijven wellicht in de gelegenheid gesteld moeten worden reeds gefabriceerde, opgeslagen MDI's te verkopen, aangezien niets verplicht tot het intrekken van een vergunning voor het in de handel brengen van een middel. Desalniettemin zouden bedrijven de verkoop van CFK-houdende middelen snel moeten terugbrengen, aangezien dat er in belangrijke mate toe zou bijdragen dat hun CFK-vrije alternatief snel aan populariteit wint. Er kan gedacht worden aan een periode van 12 maanden waarin het CFK-houdend middel verkrijgbaar blijft naast het CFK-vrije alternatief, wat met name goed zou zijn voor het toezicht na het in de handel brengen van dat alternatief. Na zo'n periode hoeven er echter geen CFK-houdende middelen meer op de markt te zijn, alleen al omdat dat verwarring kan zaaien onder artsen en patiënten die in het overgangsproces verwickeld zijn. Bedrijven moeten plannen maken voor het binnen de voorgestelde termijn uit de markt nemen van hun CFK-houdende middelen, waarbij tevens moet worden uitgegaan van hun voorlichtingsprogramma's voor artsen en patiënten.

Nieuwe MDI's

7.32. Deze strategie is tot mislukken gedoemd als er tijdens de overgangsfase nieuwe CFK-houdende MDI's op de Europese markt worden gebracht, aangezien dat niet alleen verwarring zaait onder patiënten en in de zorgsector werkzame personen, maar ook de periode gedurende welke wij aangewezen blijven op CFK's, onnodig verlengt. Als onderdeel van deze strategie geldt dan ook het volgende:

- met ingang van 1 januari 1998 moeten bevoegde instanties geen vergunningen meer verlenen voor het in de handel brengen van nieuwe CFK-houdende inhalatoren;
- met ingang van die datum zal de Europese Commissie geen toestemming meer verlenen voor de toewijzing van CFK's ten behoeve van de productie van nieuwe MDI's;
- met ingang van die datum moeten bedrijven alle activiteiten op het gebied van de ontwikkeling en promotie van CFK-houdende MDI's staken.

HOOFDSTUK 8 BEWUSTMAKING

8.1. De in Europa reeds in gang gezette overschakeling van CFK-houdende op CFK-vrije MDI's moet in het jaar 2003 grotendeels haar beslag hebben gekregen. In de zorgsector werkzame personen en patiënten zijn zich echter nog maar beperkt bewust van poederinhalatoren (DPI's) en CFK-vrije MDI's, en dit moet dan ook veranderen. Naarmate er meer alternatieven beschikbaar komen, is het van essentieel belang dat er een actieve voorlichtingsstrategie wordt ontwikkeld die zorgt voor een grotere betrokkenheid van de patiënt. Dit vereist een gezamenlijke inspanning die moet worden gestuurd en gecoördineerd door nationale regeringen, die daarbij ondersteund moeten worden door in de zorgsector werkzame personen, gezondheidsdiensten, patiëntenverenigingen en fabrikanten van astmageneesmiddelen. Wil de overgang kans van slagen hebben, dan moeten er voldoende middelen beschikbaar worden gesteld om beroepsbeoefenaren en patiënten bewuster te maken.

Overschakeling en voorlichting

8.2. De overschakeling op CFK-vrije middelen kan bijna niet soepel verlopen zonder een nationale of regionale strategie. Hoewel er op de kleinere punten verschillen kunnen bestaan tussen de strategieën van de lidstaten, vertonen ze op hoofdlijnen toch sterke overeenkomsten. In de zorgsector werkzame personen moeten samenwerken op lokaal of regionaal niveau en in dat kader bespreken hoe de overgang moet plaatsvinden. Er moeten al in een vroegtijdig stadium contacten worden gelegd met vertegenwoordigers van patiënten om ervoor te zorgen dat patiënten goede schriftelijke en mondelinge informatie krijgen, een onmisbare bouwsteen voor het vertrouwen van de patiënt in de nieuwe middelen. Verder moet de overstap van patiënten binnen één regio ongeveer op hetzelfde tijdstip plaatsvinden, omdat daarmee de problemen op het gebied van de eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg en die welke zouden ontstaan als de oude en nieuwe middelen langdurig naast elkaar verkrijgbaar zijn, kunnen worden ondervangen.

8.3. Geneesmiddelen worden nog altijd gekozen door de arts en niet door de patiënt, die dit iets voor de arts vindt en daarom ook naar de dokter gaat. De patiënt verwacht uitleg over de keuze voor een bepaald geneesmiddel, vooral wanneer iets anders wordt gekozen dan het normale, vertrouwde middel. Uit onderzoek is naar voren gekomen dat de meeste patiënten graag en met succes overstappen wanneer de overschakeling van CFKhoudende inhalatoren op alternatieven wordt aangeraden door de arts en vergezeld gaat van het geven van goede voorlichting.

8.4. Voorlichting is een continu proces, een soort partnerschap tussen in de zorgsector werkzame personen en patiënten waarbij informatie wordt uitgewisseld en de patiënten de gelegenheid krijgen hun eventuele twijfels en bezorgdheid uit te spreken. Hoewel de arts voor de patiënt de eerste bron van informatie is over geneesmiddelen, leggen zij ook hun oor te luisteren bij andere beroepsbeoefenaren die bij behandeling van astma betrokken zijn, zoals apothekers, en bij patiëntenverenigingen, wanneer zij vragen hebben over de behandeling van hun ziekte. Het is dan ook van het grootste belang dat alle informatieverschaffers over dezelfde informatie beschikken en niet-tegenstrijdige adviezen geven aan de patiënt. Als zij maar goed worden voorbereid en de belangrijkste boodschappen goed overkomen, zullen de meeste patiënten naar verwachting probleemloos overstappen van hun CFK-houdende inhalator op een CFK-vrij middel.

Verenigingen van astmapatiënten

8.5. In de meeste Europese landen bestaan - doorgaans kleine - verenigingen van astmapatiënten. De grote verenigingen in Nederland, het Verenigd Koninkrijk, Italië en de Scandinavische landen hebben al bewezen dat zij een belangrijke bron van informatie zijn voor de patiënt, maar ook de kleinere verenigingen kunnen belangrijke informatie doorspelen aan patiënten. De Europese Federatie van Astma- en allergieverenigingen (EFA) ondersteunt de informatievoorziening via de verspreiding van folders en andere schriftelijke informatie onder leden en aangesloten verenigingen.

Bewustmaking

8.6. Op dit gebied moet de volgende actie worden ondernomen:

i) op regeeringsniveau:

De ministeries van volksgezondheid moeten ervoor zorgen dat alle mensen die in de gezondheidszorg werken worden geïnformeerd en dat er neutrale folders komen voor de patiënt. Er moeten passende middelen worden vrijgemaakt ter financiering van de bewustmakingscampagne. In het kader van nationale stelsels van gezondheidszorg en/of zorgverzekeringsstelsels moeten beheersplannen worden opgesteld voor de periode waarin nieuwe middelen en goedkopere CFK-houdende middelen naast elkaar verkrijgbaar zijn.

ii) op het niveau van beroepsbeoefenaren en patiëntenverenigingen:

8.7. Artsen, verpleegkundigen en apothekers moeten zich ervan bewust worden dat de overgang geen vrijblijvende zaak is en dat alle patiënten die nu CFK-houdende middelen gebruiken binnen een paar jaar moeten zijn overgestapt op CFK-vrije middelen. Zij moeten daar in die zin op voorbereid zijn dat ze het waarom van de omschakeling duidelijk kunnen maken aan de patiënt en hem kunnen bijstaan in die overgangsfase. Patiënten willen er zeker van zijn dat:

- de nieuwe inhalator even veilig en werkzaam is als de vroegere, CFK-houdende inhalator;
- de werking van de nieuwe inhalator nagenoeg identiek is aan die van de CFK-houdende inhalatoren;
- CFK's schadelijk zijn voor het milieu en onschadelijk voor de eigen gezondheid bij inhalatie via een MDI;
- hoewel zij bij het gebruik van de nieuwe middelen verschil merken qua uiterlijk, dosering, smaak en gevoel, die verschillen niet betekenen dat die middelen minder werkzaam zijn.

8.8. Er moet een bewustmakingscampagne voor patiënten worden gestart in samenwerking met patiëntenverenigingen. De voorbereiding van de patiënt op de overschakeling op alternatieven moet op

verschillende manieren worden aangepakt. Waarschijnlijk is een combinatie van mondelinge adviezen en schriftelijke en audiovisuele ondersteuning nodig, waarbij één of meer van de volgende partijen betrokken zijn:

- Patiëntenverenigingen - deze verenigingen kunnen rechtstreekse contacten met patiënten onderhouden via telefonische hulplijnen, steungroepen, regiokantoren en regelmatige bijeenkomsten. Zij kunnen behulpzaam zijn bij het in een zodanige vorm samenstellen van schriftelijk materiaal dat het begrijpelijk is voor de patiënt. Artikelen in vakbladen informeren artsen, verpleegkundigen enz. over de noodzaak en het tijdschema van de overgang.
- Richtsnoeren voor de behandeling - in nationale richtsnoeren voor de behandeling van astma moet ook worden gewezen op de uitbanning van CFK's in MDI's en de nieuwe, herbereide middelen. Het nationaal instituut voor hart, bloed en longen in de Verenigde Staten (NHLBI) en de WGO hebben een wereldwijd initiatief op het gebied van astma (GINA) ontwikkeld, waardoor er internationaal meer aandacht voor dit onderwerp zal komen via symposia in heel Europa en via Internet.
- Medische symposia - artsen, onderzoekers en deskundigen op het gebied van de ontwikkeling van geneesmiddelen zullen de voortgang en laatste ontwikkelingen op het vlak van alternatieve behandelingen aan de orde brengen, bespreken en evalueren. Er zijn voor de komende jaren veel symposia gepland. In december 1998 zal de overschakeling van CFKhoudende op CFK-vrije middelen in een plenaire vergadering worden besproken tijdens het Wereldastmacongres in Barcelona. De verschillende verenigingen van huisartsen en longartsen kunnen fungeren als podium voor de bespreking en evaluatie van de laatste ontwikkelingen op het gebied van alternatieve behandelingen en voor het beter en in breder verband kenbaar maken van het tijdschema en het beheer van de overgang.
- Promotiemateriaal - hierbij gaat het om reclame- en promotiemateriaal dat in vakbladen verschijnt en door farmaceutische bedrijven onder artsen wordt verspreid. Het is van wezenlijk belang dat patiënten inzien dat de verandering nodig is om milieuredenen en niet omwille van de productveiligheid of de kosten.
- Steungroepen - deze groepen geven informatie en organiseren seminars en programma's gericht op de samenleving in het algemeen en scholen, sportverenigingen e.d. in het bijzonder. In het kader van de nationale astma-actie in het Verenigd Koninkrijk is bijvoorbeeld een folder gemaakt waarmee patiënten kunnen worden voorbereid op de overschakeling op andere inhalatoren.
- Media - landelijke én lokale media kunnen een belangrijke rol spelen bij de bewustmaking van patiënten en hen in het bijzonder aanzetten tot het bespreken van hun overstap met artsen, verpleegkundigen enz. Zoals voor alle mediaboodschappen geldt is het ook hier zaak dat de juiste boodschappen positief worden overgebracht met de nodige zorgvuldigheid.

iii) op het niveau van de bedrijfstak:

8.9. Fabrikanten van MDI's kunnen een rol spelen bij de voorlichting van de beroepsgroep via reclame en voorlichtingsmateriaal in vakbladen, ondersteuning van medische symposia en het opnieuw publiceren van reeds bestaande relevante artikelen en rapporten. Ook kunnen zij informatiebladen voor patiënten maken en strategieën uitdenken om zowel mensen die in de sector werken als het grote publiek op de hoogte te houden van ontwikkelingen en alternatieven. Een goed voorbeeld hiervan is de op de betrokken beroepsgroepen gerichte brochure "Naar CFK-vrije dosis-aërosolen" van het Internationale consortium voor medische aërosolen (IPAC).

8.10. Deze voorlichtingsactiviteiten moeten ook gericht zijn op het verbreden van de bekendheid van DPI's en herbereide MDI-middelen. Naarmate er meer alternatieven beschikbaar komen is het van belang een actievere patiëntstrategie te ontwikkelen om verwarring te voorkomen.

De planning: hoe en wanneer?

8.11. De bewustmakingscampagne moet zo snel mogelijk van start gaan aangezien er, zoals het er nu naar uitziet, in 1998 veel nieuwe middelen in de handel zullen komen. Strategieën voor het beheer van de overstap van de meeste patiënten op CFK-vrije alternatieven moeten eind 1998 klaar zijn. Algemene informatie over de uitbanning van CFK's en de vervanging daarvan door alternatieve vormen van behandeling moet voorhanden zijn waanneer de campagne start, of in ieder geval snel daarna. Vóór het op de markt brengen van nieuwe middelen en in de periode waarin van CFK-houdende MDI's wordt overgegaan op nieuwe alternatieven, moeten er door de farmaceutische industrie specifieke informatie en relevante gegevens over herbereide MDI's worden verschaft. Voor deze activiteiten dienen financiële middelen te worden gereserveerd, aangezien de middelen van sommige partijen die deelnemen aan de bewustmakingscampagne wellicht tekortschieten om de kosten van hun bijdragen te dekken.

8.12. Geraadpleegde literatuur

EFA: The Patient, Your Partner. Symp. EFA, congres ERS, Nice, 4 oktober 1994. Samenvatting.

EFA: Information and Decision: Patients' Rights. Symp. EFA, congres EAACI, Boedapest, 4 juni 1996. Samenvatting.

M. R. Partridge: The transition in practice: health professionals and patients. BJCP, suppl. 89, 1997:32-36.

M. R. Partridge: CFC-free inhalers: are we ready?, Asthma Journal, juni 1997, deel. 2, nr. 2:48.

M. R. Partridge: Managing the change: issues for healthcare professionals, physicians and patients. Eur. Resp. Rev. 1997; 7:41. 40-41.

National Asthma Campaign (Verenigd Koninkrijk): NAC CFC Free Inhalers Survey 1997, persbericht, 7 mei 1997.

J. Molema, E.M.A.L. Rameckers, T. Rolle: Empowerment of Patients: a Threat or a Help? Monaldi Arch. Chest Dis., 1995; 50:5, 337-339.

E.M.A.L. Rameckers: What do Patients Want? Handelingen ECACI 1995, Monduzzi Editore 1995.

HOOFDSTUK 9 UITVOER VAN MDI'S VANUIT DE EU

9.1. De helft van de wereldproductie van MDI's vindt plaats in de EG, en 25 % van de in de Gemeenschap geproduceerde MDI's wordt geëxporteerd. Jaarlijks gaan ongeveer 10 miljoen van deze hulpmiddelen naar ontwikkelingslanden. Bovendien importeren in ontwikkelingslanden gelegen en door multinationals geëxploiteerde productiefaciliteiten voor MDI's in veel gevallen CFK's van farmaceutische kwaliteit vanuit de EU. De overschakeling op CFK-vrije MDI's in de EG mag geen belemmeringen opwerpen voor de levering van belangrijke astma- en COPD-geneesmiddelen aan ontwikkelingslanden. In besluit VIII/10 van de partijen bij het Protocol van Montreal wordt bedrijven verzocht verslag uit te brengen over acties die worden ondernomen om de continuïteit van de voorziening van astma- en COPD-geneesmiddelen (waaronder CFK-houdende MDI's) ten behoeve van ontwikkelingslanden te waarborgen. Volgens besluit IX/19 moeten de partijen zich bij het uitwerken van een overgangsstrategie ook laten leiden door de verkrijgbaarheid en prijs van astma- en COPD-

geneesmiddelen in landen die op dit moment CFK-houdende MDI's invoeren.

Bijzondere positie van ontwikkelingslanden krachtens het Protocol

9.2. In het Protocol van Montreal wordt voor de uitbanning van ozonafbrekende stoffen onderscheid gemaakt tussen ontwikkelde landen en ontwikkelingslanden. Terwijl CFK's - essentiële toepassingen daargelaten - sinds 1 januari 1996 zijn uitgebannen in de ontwikkelde landen (voor de EG was deze datum 1 januari 1995), is aan ontwikkelingslanden uitstel verleend tot 2010, tot welk jaar zij door mogen gaan met de productie en het gebruik van CFK's om in hun fundamentele binnenlandse behoeften te voorzien.

9.3. Ontwikkelingslanden komen op dit moment aan hun MDI's via een of meer van de volgende kanalen:

- Invoer uit ontwikkelde landen en met name uit de EU;
- Productie in de ontwikkelingslanden zelf door multinationals;
- Productie in de ontwikkelingslanden zelf van goedkope, generieke middelen door zelfstandige, plaatselijke bedrijven.

9.4. Door de toename van het aantal gevallen van astma en COPD, de betere toegankelijkheid van de gezondheidszorg, de verbeterde diagnoses en het feit dat doeltreffende behandelingen en werkzame geneesmiddelen binnen het bereik van een groter aantal mensen zijn gekomen, zal de vraag naar MDI's in ontwikkelingslanden naar alle waarschijnlijkheid toenemen. Het voor een breed publiek beschikbaar zijn van geneesmiddelen wordt in ontwikkelingslanden belemmerd door de kosten, vooral wanneer het gaat om chronische aandoeningen als astma en COPD. Het beschikbaar en betaalbaar houden van behandelingen en geneesmiddelen voor astma en COPD geniet prioriteit in ontwikkelingslanden, iets waar de fabrikanten van MDI's in de EG niet omheen zullen kunnen.

Strategieën en streefcijfers om exportmarkten in de richting van alternatieven te sturen

9.5. Hoewel de EG druk bezig is met haar eigen overschakeling op CFK-vrije MDI's, moet zij zich ook afvragen wat er moet gebeuren met de export van MDI's naar ontwikkelingslanden. Er moet zodanige actie worden ondernomen dat ook ontwikkelingslanden profiteren van de voordelen van de ontwikkelings- en voorlichtingsactiviteiten in de EG om de overschakeling op CFK-vrije MDI's mogelijk te maken. Als onderdeel van de voordrachtsprocedure voor het verkrijgen van toestemming voor de essentiële toepassing van CFK's ten behoeve van de export van MDI's zal bedrijven worden verzocht verslag uit te brengen over welke maatregelen zij treffen om de overschakeling door hun klanten in ontwikkelingslanden te vergemakkelijken.

9.6. Elke MDI-fabrikant zou bijvoorbeeld wettelijke goedkeuring van zijn CFK-vrije MDI('s) in ontwikkelingslanden moeten proberen te krijgen en die daar zo snel mogelijk verkrijgbaar maken. Het is vrijwel zinloos nieuwe patiënten in andere landen te laten beginnen met CFK-houdende inhalatoren als de CFK-vrije versie al verkrijgbaar is. Ook moeten bedrijven zich inzetten voor een betere bekendheid en acceptatie van alternatieve behandelingsmethoden op basis van inhalatie, zoals DPI's en vernevelaars. Volgens besluit VIII/10 van het Protocol moeten bedrijven denken over verbetering van hun productiefaciliteiten voor MDI's in ontwikkelingslanden in die zin dat ze geschikt worden gemaakt voor de productie van CFK-vrije MDI's.

Schatting van de behoefte aan CFK's voor de productie van voor de export bestemde MDI's tot 2010

9.7. Op dit moment dienen bedrijven verzoeken in voor hoeveelheden CFK's ten behoeve van de productie van

MDI's voor de thuismarkt en de exportmarkt. In besluit VIII/9 is een rekenmodel opgenomen voor verzoeken in verband met essentiële toepassingen, waarin de hoeveelheden CFK's die worden gebruikt in binnen de Gemeenschap verkochte MDI's en die welke worden gebruikt in voor de export bestemde MDI's, apart worden vermeld. Maar zelfs na deze wijziging zal het moeilijk blijven goede langetermijnprognoses te maken van de behoefte aan CFK's; dit geldt met name voor de ontwikkelingslanden, waar de economische groei een prikkel zal toedienen aan de vraag naar astmageneesmiddelen. Het probleem wordt nog complexer doordat moeilijk is te voorspellen wanneer de overgang naar CFK-vrije MDI's precies zal plaatsvinden in deze landen. Desalniettemin moet er toch een schatting worden gemaakt van de toekomstige behoefte aan CFK's voor MDI's die worden geëxporteerd om zoveel als mogelijk te garanderen dat er zoveel CFK's van farmaceutische kwaliteit voorhanden zijn dat aan de vraag kan worden voldaan.

9.8. De productie in de Gemeenschap van CFK-houdende MDI's voor de export zal nog enige tijd door moeten gaan nadat de overgang in de Gemeenschap zelf al is voltooid. Bedrijven die verzoeken om toestemming voor de essentiële toepassing van CFK's bij de productie van MDI's voor de export, moeten aantonen dat zij samen met de bevoegde instanties van de landen waarnaar zij exporteren alles in het werk stellen om een zo snel mogelijke overschakeling op CFK-vrije inhalatoren te bewerkstelligen zonder dat de voorziening van noodzakelijke geneesmiddelen daarbij in het gedrang komt.

Het verkrijgen van CFK's voor de productie van MDI's voor de export na de uitbanning in de Gemeenschap

9.9. Om te voldoen aan de in besluit VIII/10 aangegeven verplichting die wil dat de levering van MDI's aan ontwikkelingslanden afdoende is en blijft zonder dat de continuïteit van de voorziening in gevaar komt, moeten fabrikanten van MDI's toegang krijgen tot betrouwbare kanalen voor de voorziening van CFK's van farmaceutische kwaliteit in zodanige hoeveelheden dat kan worden voorzien in de behoefte aan CFK-houdende MDI's, totdat deze ook in de ontwikkelingslanden zijn uitgebannen. Er zijn drie mogelijkheden:

- voortgezette CFK-productie in de EG op de normale manier;
- periodieke, "seizoensgebonden" productie in de EU;
- invoer van CFK's van fabrikanten in ontwikkelingslanden.

Deze mogelijkheden komen aan de orde in Hoofdstuk 10, "Vraagstukken betreffende de productie van CFK's".

HOOFDSTUK 10 VRAAGSTUKKEN BETREFFENDE DE PRODUCTIE VAN CFK'S

Inleiding

10.1. CFK's voor de productie van MDI's worden in de EG gemaakt door vier fabrikanten:

AlliedSignal (Nederland)
Ausimont (Italië)
Elf-Atochem (Spanje)
Rhône Poulenc (Verenigd Koninkrijk)

Deze fabrikanten maken ook CFK's voor de productie van MDI's in een aantal ontwikkelingslanden en andere ontwikkelde landen.

10.2. Deze bedrijven maken CFK's volgens een nauwkeurig omschreven zuiverheidspecificatie die is vastgesteld door de desbetreffende MDI-fabrikant. CFK's van een gespecificeerde zuiverheid zijn nodig om te kunnen voldoen aan de productregistratie-eisen in de landen waar de CFK-houdende MDI's worden verkocht. Wanneer een MDI-fabrikant in zee zou moeten gaan met een andere CFK-fabrikant (zelfs als die ook in de EG is gevestigd) die uitgaat van andere zuiverheidseisen, zou dat kunnen betekenen dat de MDI-fabrikant zijn MDI's opnieuw ter registratie moet aanbieden. Fabrikanten van MDI's zijn dan ook geneigd hun CFK's te betrekken van één of hooguit twee CFK-producenten.

Toekomstige voorziening van CFK's voor de productie van MDI's binnen de EU

10.3. CFK-producenten binnen de EG maken voornamelijk CFK-11 en CFK-12 voor de fabricage van MDI's binnen de EG en daarbuiten. Ook produceren zij CFK's waarmee kan worden voorzien in de fundamentele binnenlandse behoeften van landen die vallen onder het eerste lid van artikel 5 van het Protocol van Montreal. In 1996 maakten de CFK-fabrikanten in de EG 3 062 ton CFK-11 en 4 757 ton CFK-12 voor de wereldwijde productie van MDI's, tegen 9 430 ton CFK-11 en 14 280 ton CFK-12 om te kunnen voorzien in de fundamentele binnenlandse behoeften van ontwikkelingslanden.

10.4. In de afgelopen jaren heeft de productie van CFK's binnen de EG op uitgebreide schaal een proces van industriële rationalisering ondergaan, dat heeft geresulteerd in de halvering van het aantal fabrikanten. De productie van CFK's is nu geconcentreerd in kleine faciliteiten, die economisch gezien levensvatbaarder zijn. Wel zijn deze faciliteiten pas kosteneffectief als hun productie boven een bepaald minimum blijft, dat afhankelijk is van een aantal parameters en voor elke fabrikant weer anders is. De faciliteiten die de rationalisering hebben overleefd blijven boven het productieminiimum door een combinatie van de productie voor MDI's en de productie voor de fundamentele binnenlandse behoeften van ontwikkelingslanden. Door de verlaging van de hoeveelheid CFK's die nodig is voor de fabricage van MDI's tijdens de overgangperiode zullen CFK-producenten in de EG hun bedrijfsvoering opnieuw aan een kritische beschouwing moeten onderwerpen, wat tot nieuwe bedrijfssluitingen zou kunnen leiden. Hoewel verdere rationalisering van de productiecapaciteit niet uitgesloten is, ziet het er voor de komende vijf jaar toch naar uit dat de vraag naar CFK's in verband met de fundamentele binnenlandse behoeften van ontwikkelingslanden van dien aard zal zijn dat in ieder geval een paar CFK-productiefaciliteiten binnen de EG in bedrijf kunnen blijven.

10.5. In het in april 1997 verschenen rapport van de Panel voor technologie en economische beoordeling (TEAP) is aangegeven dat de CFK-productie in stand gehouden kan worden door "seizoenproductie" en opslag van de CFK's totdat zij nodig zijn, zodra de vraag naar CFK's daalt tot onder het minimum dat nog kosteneffectief is voor de fabrikanten. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat dit voor de EG nodig zal zijn gedurende de overgangperiode. Toch moet de optie van een laatste "seizoenproductie" worden opengehouden voor de periode aan het eind van het proces van uitbanning van CFK-houdende MDI's in de EU. Zo'n "slotproductie" zou goed zijn voor de economische overlevingskansen van CFK-producenten. De gevolgen voor de ontwikkelingslanden worden hieronder besproken.

10.6. Er moet aan worden herinnerd dat de milieuvergunningen voor CFK-producerende bedrijven vroege planning vereisen en geen productie of uitbreidingen van productieperioden op een ad hoc basis toestaan. Een goed uitgevoerde overgangsstrategie maakt een goede prognose mogelijk van de behoefte aan CFK's en van de eventuele behoefte aan een "laatste seizoenproductie".

Productie van CFK's voor de fabricage van MDI's die worden geëxporteerd naar ontwikkelingslanden

10.7. In punt 9 van besluit VIII/10 van de partijen bij het Protocol van Montreal wordt MDI-producerende

bedrijven verzocht zodanige actie te ondernemen dat de continuïteit van de levering van geneesmiddelen (waaronder CFK-houdende MDI's) voor astma en chronisch obstructieve longziekte (COPD) aan importlanden niet in gevaar komt. Om die voorziening in stand te houden moeten MDI-fabrikanten toegang krijgen tot betrouwbare kanalen voor de levering van CFK's van farmaceutische kwaliteit, en wel in zodanige hoeveelheden dat kan worden voorzien in de behoeften van importlanden waar de overschakeling op CFK-vrije middelen meer tijd zal vergen.

10.8. Hoewel in het voorgaande al duidelijk werd gemaakt dat dit waarschijnlijk geen problemen zal opleveren tijdens de overgangperiode voor de EG, bestaat er toch enige vrees dat er een tekort kan gaan ontstaan aan CFK's van farmaceutische kwaliteit voor de voortgezette productie in de EG van voor de export bestemde MDI's, als de CFK-houdende MDI's eenmaal zijn uitgebannen in de EU.

10.9. Gezien het feit dat er op dit moment geen enkele aanwijzing is dat er een tekort gaat ontstaan aan CFK's voor MDI's, is het voorbarig om nu al krachtige besluiten te nemen over de productie van CFK's voor de toekomstige fabricage van MDI's die bestemd zijn voor de export naar ontwikkelingslanden. Er zijn meerdere mogelijkheden, waarvan op dit moment nog niet kan worden gezegd welke de beste is. Eén van de opties is de "seizoenproductie", waarbij faciliteiten voor de productie van CFK's slechts van tijd tot tijd in bedrijf zijn voor de fabricage van een voorraad CFK's die groot genoeg is om de MDI's voor de export te kunnen maken. Voor wat betreft deze aanpak stelt het in april 1997 verschenen TEAP-rapport dat een periode van twee jaar denkbaar - en wellicht ook nodig - is voor het aanleggen van een passende voorraad CFK's via "seizoenproductie", mocht die nodig zijn.

10.10. Hoewel dit op het eerste gezicht een aantrekkelijk idee lijkt gezien de mogelijke productiekostenbesparing, is het grootste nadeel ervan dat er geen oplossing wordt aangedragen voor het probleem van de nauwkeurige inschatting van de toekomstige vraag naar CFK's. Bovendien is er geen enkele garantie dat CFK's die misschien wel voor vijf jaar worden opgeslagen, niet achteruitgaan in kwaliteit, net zo min als dat men zeker weet dat de uiteindelijk met dergelijke CFK's geproduceerde MDI's niet sneller achteruitgaan dan MDI's die worden gemaakt met op dat moment recent geproduceerde CFK's. de huidige ervaring leert dat CFK's twee jaar kunnen worden bewaard zonder hun stabiliteit te verliezen. Een ander risico vanuit gezondheidsoogpunt is dat CFK-fabrikanten grote partijen CFK's gaan maken en vervolgens hun productiebedrijf sluiten, met als gevolg dat er wel eens geen CFK's meer voorhanden zouden kunnen zijn voor de productie van MDI's voor de export naar landen waar zij essentieel blijven voor de gezondheid van de patiënt.

10.11. Een andere mogelijkheid voor MDI-fabrikanten om aan CFK's te komen is ze te betrekken van in ontwikkelingslanden gelegen productiefaciliteiten. Voor dit moment wordt dit niet als een realistische optie beschouwd. Productiefaciliteiten in ontwikkelingslanden zouden geregistreerd moeten worden, en de verkregen CFK's zouden goedgekeurd moeten worden door de bevoegde regelgevende instanties, met inbegrip van die in het land van fabricage van de MDI's. De CFK-productie zou niet alleen moeten voldoen aan strenge goed fabricagepraktijken, maar ook aantoonbaar betrouwbaar en consistent moeten zijn voor wat betreft het volgen van een nauwkeurig omschreven zuiverheidsspecificatie. Dit zou wel eens een echte uitdaging kunnen vormen voor CFK-producenten in ontwikkelingslanden.

10.12. Gezien de voortgezette productie van CFK's binnen de EG teneinde te voorzien in de fundamentele binnenlandse behoeften van partijen die ontwikkelingslanden zijn, is het hoogst onwaarschijnlijk dat er in de overgangperiode van de EG een tekort zal ontstaan aan CFK's van farmaceutische kwaliteit voor de productie van MDI's in de EG, of die nu bestemd zijn voor gebruik binnen de Gemeenschap of voor de export.

HOOFDSTUK 11

DE PROCEDURE VOOR ESSENTIËLE TOEPASSINGEN - OVERZICHT EN TIJDSHEMA

11.1. In dit hoofdstuk wordt de procedure beschreven via welke een vrijstelling voor essentiële toepassing van een dosis-aërosol (MDI) wordt verkregen in de Europese Gemeenschap, en wordt het tijdschema weergegeven voor de voltooiing van het gehele proces.

De procedure voor essentiële toepassingen - Overzicht

11.2. De partijen bij het Protocol van Montreal hebben in 1992 in Kopenhagen tijdens hun vierde bijeenkomst het raamwerk vastgesteld voor de procedure voor essentiële toepassingen. In de Gemeenschap is die procedure geïmplementeerd door de bepalingen van Verordening (EG) nr. 3093/94 van de Raad.

11.3. De procedure in de Europese Gemeenschap bestaat uit drie onderdelen:

1. de voordracht voor essentiële toepassingen in de nabije toekomst, een verzoek om specifieke hoeveelheden CFK's voor essentiële toepassingen in een bepaald jaar daaronder begrepen;
2. de beoordeling van die voordrachten en een besluit van de partijen bij het Protocol van Montreal;
3. de bespreking van en verlening van vergunning voor hoeveelheden voor essentiële toepassingen door de Europese Commissie, die hierin wordt bijgestaan door het comité van beheer van de lidstaten.

In het kader van die onderdelen moet de volgende actie worden ondernomen:

11.4. Voordracht

- het IPAC draagt zorg voor het opstellen en indienen van voordrachtsverzoeken in elke lidstaat waar MDI's worden gemaakt;
- de lidstaten buigen zich over de aanvragen van het IPAC, voegen eventuele goedgekeurde hoeveelheden waarom wordt verzocht door niet bij het IPAC aangesloten bedrijven toe en dienen de voordrachtsverzoeken in bij de Europese Commissie;
- de Europese Commissie buigt zich over de van de lidstaten ontvangen voordrachten, voegt die samen en dient namens de Europese Gemeenschap een voordracht in bij het Milieuprogramma van de Verenigde Naties (UNEP).

Benodigde tijd: ongeveer 6 maanden.

11.5. Beoordeling

- het Comité voor technische opties (TOC) en de Panel voor technologie en economische beoordeling (TEAP) van de partijen bij het Protocol van Montreal buigen zich over de voordrachten, en bepalen of die voldoen aan de bij Besluit IV/25 vastgestelde criteria voor essentiële toepassingen en of de gevraagde hoeveelheden gegrond zijn. De TEAP rapporteert zijn bevindingen en aanbevelingen aan de voor onbepaalde tijd ingestelde werkgroep (OEWG) van het Protocol van Montreal;
- de OEWG bestudeert de aanbevelingen van de TEAP en doet een ontwerp-besluit inzake de essentiële toepassingen toekomen aan de partijen, die zich daar tijdens een bijeenkomst over zullen buigen;
- tijdens die bijeenkomst van de partijen wordt besloten of de voordrachten voldoen aan de criteria voor essentiële toepassingen en zo ja, welke hoeveelheden gereguleerde stoffen moeten worden toegestaan.

Benodigde tijd: ongeveer 6-9 maanden.

11.6. Vergunningverlening

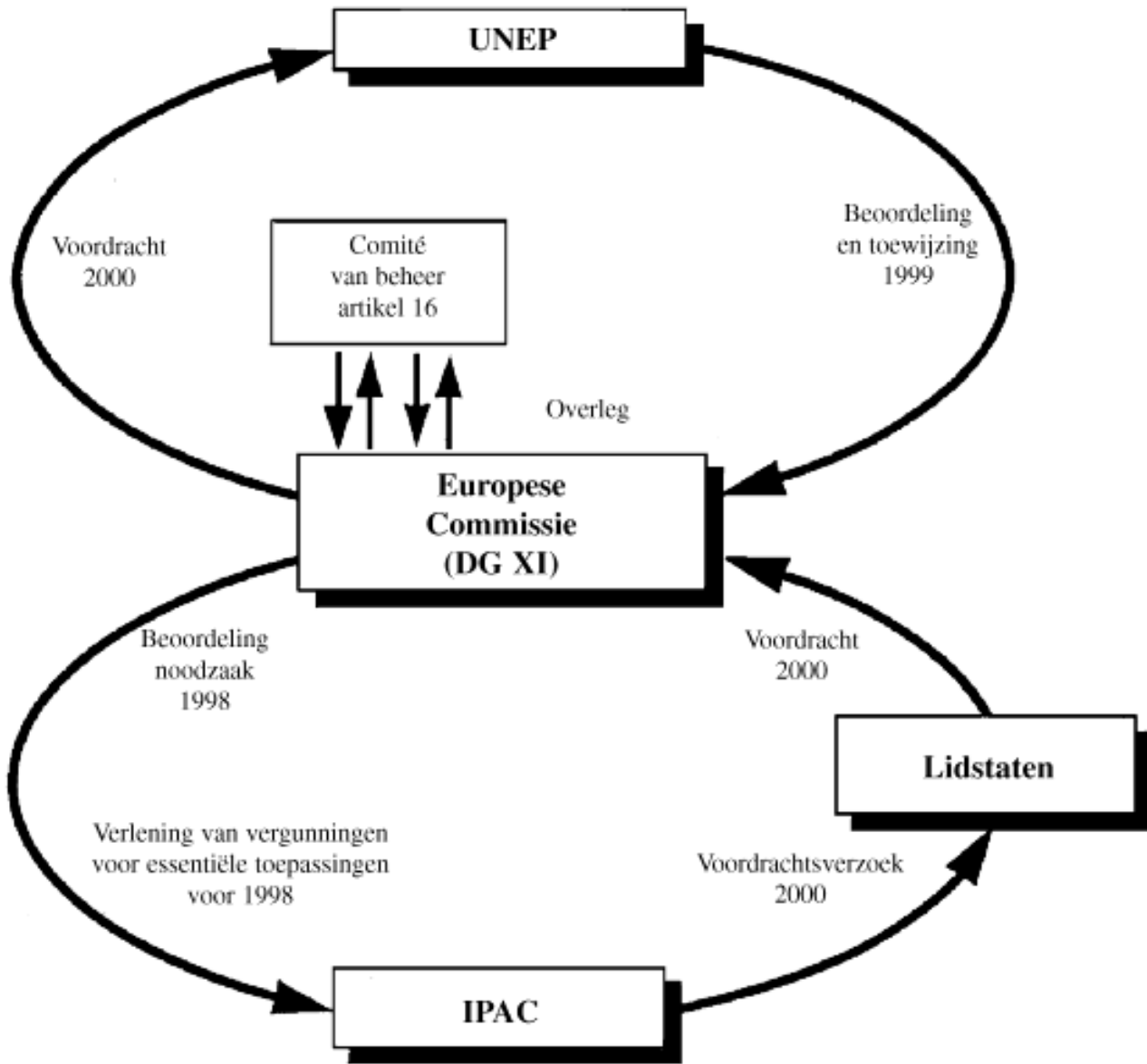
- de Commissie geeft een kennisgeving aan gebruikers af waarin MDI-fabrikanten wordt verzocht aanvragen in te dienen voor vergunningen voor essentiële toepassingen, onder vermelding van de hoeveelheden CFK's die zij voor het volgend jaar nodig hebben;
- MDI-fabrikanten dienen bij de Commissie aanvragen in voor vergunningen voor essentiële toepassingen;
- in overleg met het artikel 16 genoemde Comité van beheer behandelt de Commissie de door de MDI-fabrikanten ingediende aanvragen, wijst hoeveelheden CFK's voor essentiële toepassingen toe en verleent vergunningen voor essentiële toepassingen.

Benodigde tijd: ongeveer 3-6 maanden.

11.7. Hoewel de onderdelen van de procedure voor essentiële toepassingen in de tijd bezien na elkaar komen, komen zij in elk jaar toch gelijktijdig aan bod. Zo omvatte de procedure voor essentiële toepassingen in de Europese Gemeenschap in 1997 de goedkeuring en vergunningverlening door de Commissie voor 1998, de beoordeling door TEAP en de partijen van de voordracht voor 1999 en het opstellen door IPAC en niet-aangesloten bedrijven van de voordracht voor 2000.

Onderstaand diagram geeft het verloop van de procedure voor essentiële toepassingen in de Europese Gemeenschap in 1997 weer.

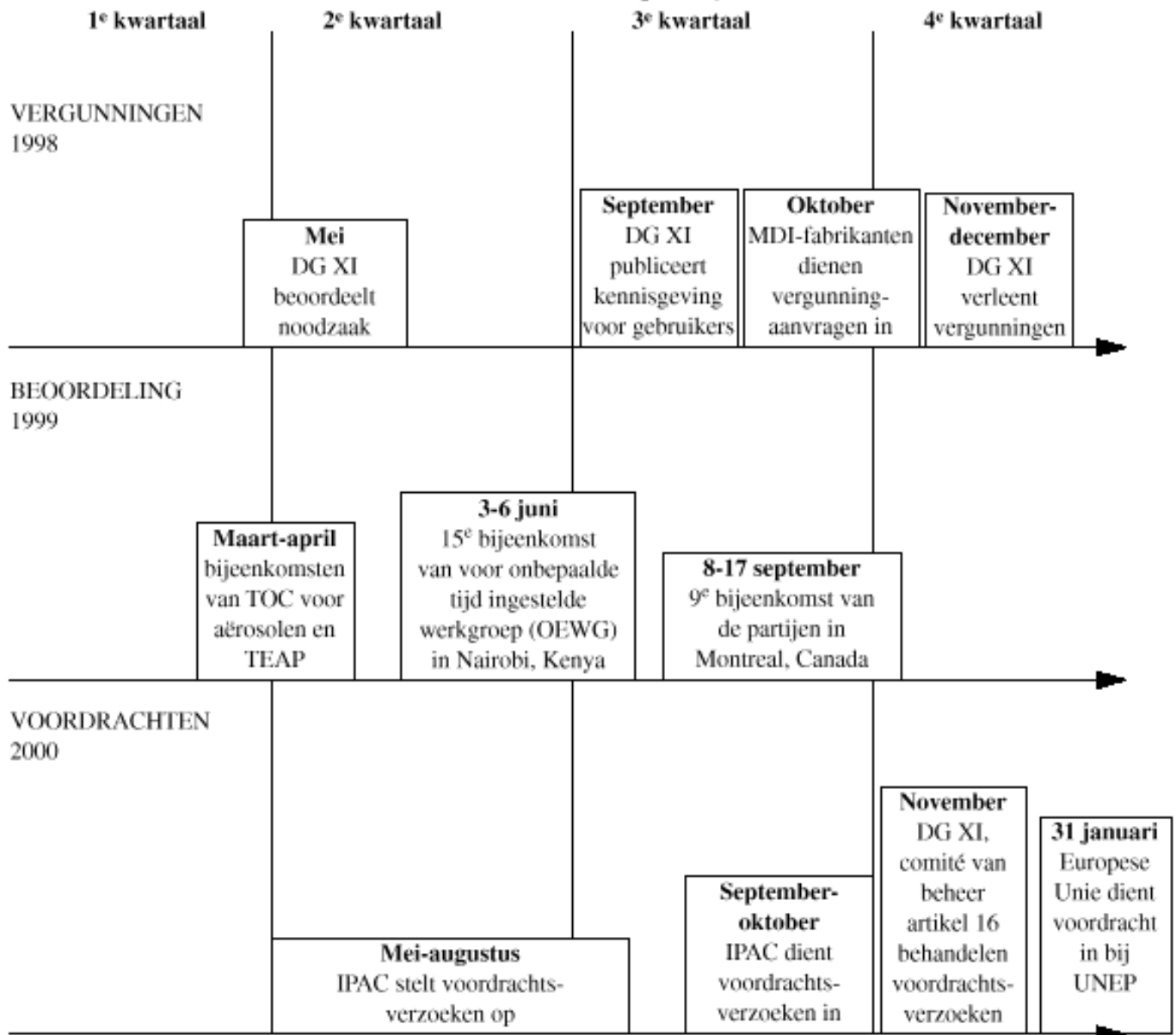
De procedure voor essentiële toepassingen in de Europese Unie: 1997



DE PROCEDURE VOOR ESSENTIËLE TOEPASSINGEN - TIJDSHEMA

Onderstaand diagram geeft het tijdschema van de procedure voor essentiële toepassingen in 1997 weer.

Tijdschema essentiële toepassingen: 1997



Voor vragen en/of opmerkingen over EMIS kunt u mailen naar emis@vito.be

Copyright © [VITO](http://www.vito.be) 24/11/1998

Ontwerp [EMIS](http://www.vito.be).