

Besluit van het College ter beoordeling van geneesmiddelen van 28 januari 2010 op het bezwaarschrift van de Stichting Centraal Bureau Drogisterij- en parfumeriebedrijven te Maarsssen en de Vereniging FaCo Formuledeelnemers te Diemen tegen de besluiten van het College ter beoordeling van geneesmiddelen tot toekenning van de AV-afleverstatus aan de volgende aciclovirbevattende geneesmiddelen (hierna ook aan te duiden in enkelvoud: het Besluit):

Tabel 1

RVG 21247	Aciclovir CF 50 mg/g, crème
RVG 21578=21247	Koortslipcrème aciclovir 50 mg/g, crème
RVG 21659=21247	Kruidvat Koortslipcrème, crème 50 mg/g
RVG 22124=21247	Aciclovir 50 PCH, crème 50 mg/g
RVG 22202	Aciclovir ratiopharm koortslipcrème, crème 50 mg/g
RVG 23505=22202	Aciclovir koortslipcrème Katwijk, crème 50 mg/g
RVG 23506=22202	Aciclovir koortslipcrème, crème 50 mg/g
RVG 23765	Zinolium Aciclovir 50 mg/g crème, crème
RVG 24000=21247	Aciclovir ratiopharm 50 mg/g, crème
RVG 25160=21247	Trekpleister Aciclovir Koortslipcrème, crème 50 mg/g
RVG 26416=21247	Koortslipcrème aciclovir 50 mg/g, crème
RVG 28498=21247	Koortslipcrème Aciclovir 50 mg/g HTP Huismerk, crème
RVG 28616=21247	Koortslipcrème Aciclovir 50 mg/g, crème
RVG 29019=21247	Koortslipcrème Aciclovir 50 mg/g, crème
RVG 103771	Koortslipcrème Aciclovir 50 mg/g HTP Huisapotheek, crème

Procedure

De Stichting Centraal Bureau Drogisterij- en parfumeriebedrijven te Maarsssen en de Vereniging FaCo Formuledeelnemers te Diemen (hierna: CBD en FaCo) hebben pro forma bezwaar gemaakt tegen de navolgende besluiten van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (hierna: het College), waarbij het College de genoemde aciclovirbevattende producten (RVG-nummers) definitief heeft ingedeeld in de AV-categorie (hierna ook aan te duiden in enkelvoud: het Besluit):

Tabel 2

RVG-nummer	Datum besluit	Datum pro forma bezwaar
22202	3-4-2008	5-5-2008
23505=22202	4-4-2008	5-5-2008
23506=22202	3-4-2008	5-5-2008
26416=21247	4-4-2008	5-5-2008
28616=21247	29-4-2008	5-6-2008
29019=21247	25-4-2008	5-6-2008

De gronden van het bezwaar zijn door CBD en FaCo aangevuld bij brief met bijlagen van 9 maart 2009. In dit aanvullend bezwaarschrift hebben CBD en FaCo tevens bezwaar gemaakt tegen de verlening door het College van de AV-afleverstatus aan de volgende aciclovirbevattende producten:

Tabel 3

RVG-nummer	Datum besluit
21247	27-9-2007
21578=21247	18-10-2007
21659=21247	8-11-2007
22124=21247	2-2-2009
23765	30-10-2007
24000=21247	18-12-2007
25160=21247	8-11-2007
28498=21247	18-10-2007

In het kader van de bezwaarprocedure zijn CBD en FaCo uitgenodigd om mondeling te worden gehoord. Ter gelegenheid van de bezwaarprocedure hebben de volgende belanghebbenden schriftelijk zienswijzen ingediend:

- Apotex Nederland B.V. te Leiden;
- Bond van generieke geneesmiddelen Nederland (Bogin) te Den Haag;
- Centraal Bureau Levensmiddelenhandel te Leidschendam;
- Koninklijke Nederlandse Drogisten Bond te Woerden;
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) te Den Haag;
- Nprofarm B.V. te Huizen.

De hoorzitting heeft plaatsgevonden op 16 april 2009 te Den Haag. Tijdens deze hoorzitting zijn ook derdebelanghebbenden gehoord, voor zover zij hadden aangegeven daarop prijs te stellen. Van de hoorzitting is een woordelijk verslag gemaakt. Dit verslag is, tezamen met de pleitnotities van de gemachtigde van CBD en FaCo, aan deze beslissing op bezwaar gehecht.

Tijdens de Collegevergadering van 27 augustus 2009 heeft het College een besluit op de bezwaren van CBD en FaCo genomen. Nadien is de motivering van dit besluit aangepast. Daarom trekt het College het besluit van 27 augustus 2009 hierbij in en neemt het onderhavige besluit daarvoor in de plaats.

Ontvankelijkheid

Termijn

Zoals uit het overzicht hierboven blijkt, zijn alle AV-besluiten ten aanzien van de aciclovirbevattende producten genomen in de periode van 27 september 2007 tot en met 2 februari 2009. Deze indelingsbesluiten zijn door toezending bekendgemaakt aan de betrokken registratiehouders. Derdebelanghebbenden zijn van de besluiten op de hoogte gesteld door middel van publicatie van de besluiten op de website van het College.

Het College is van oordeel dat CBD en FaCo tijdig (pro forma) bezwaar hebben gemaakt tegen de in tabel 2 genoemde besluiten. CBD en FaCo hebben ten aanzien van deze besluiten telkens binnen zes weken na de datum van het desbetreffende besluit gereageerd.

In het aanvullend bezwaarschrift van 9 maart 2009 hebben CBD en FaCo voor het eerst bezwaar gemaakt tegen de in tabel 3 genoemde besluiten. Met betrekking tot de bezwaren tegen deze besluiten concludeert het College dat wél sprake is van overschrijding van de in art. 6:7 Algemene wet bestuursrecht (Awb) genoemde termijn en dat die overschrijding niet verschoonbaar is in de zin van art. 6:11 Awb. Uitzondering hierop vormen de besluiten ten aanzien van de producten met RVG-nummers 22124=21247 en 103771. Met betrekking tot deze besluiten geldt het volgende. In de regel vindt elke woensdag een actualisering plaats van de zogenaamde Geneesmiddeleninformatiebank op de website van het College, waarop de gewijzigde handelsvergunningen worden gepubliceerd. Als publicatietijdstip van de besluiten kan daarom de eerste woensdag na de datum van het desbetreffende besluit worden aangehouden. Op basis hiervan meent het College dat CBD en FaCo tijdig bezwaar hebben gemaakt tegen de overige in tabel 3 genoemde besluiten. Voor zover de wettelijke termijn van zes weken wel zou zijn overschreden, acht het College deze overschrijding verschoonbaar in de zin van art. 6:11 Awb. De termijnoverschrijdingen zijn steeds marginaal en kunnen in dat geval hun oorzaak vinden in een te laat bekend worden met het besluit als gevolg van het feit dat CBD en FaCo slechts op indirecte wijze via de website van het College van het betreffende besluit kennis hebben kunnen nemen. De termijnoverschrijding kan CBD en FaCo daarom niet worden verweten.

Met betrekking tot de niet-ontvankelijkheid van CBD en FaCo ten aanzien van de hierboven genoemde besluiten uit tabel 3 het volgende. CBD en FaCo hielden zich goed op de hoogte van de besluiten omtrent de AV-afleverstatus, zoals die door het College werden genomen en gepubliceerd op de website van het College. Dit blijkt uit het feit dat CBD en FaCo tegen de in tabel 2 genoemde besluiten steeds binnen de wettelijke termijn bezwaar hebben gemaakt. Door pas gemiddeld ruim een jaar later op 9 maart 2009 (aanvullend) bezwaar te maken tegen de in tabel 3 genoemde besluiten,

terwijl zij redelijkerwijs eerder van het bestaan van deze besluiten hebben kunnen weten en dus ook eerder bezwaar hadden kunnen maken tegen deze besluiten, hebben CBD en FaCo de bezwaartermijn overschreden in een zodanige mate dat de termijnoverschrijding niet meer als verschoonbaar kan worden aangemerkt.

Concluderend acht het College CBD en FaCo ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten. Het College acht CBD en FaCo niet-ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 3 genoemde besluiten, met uitzondering van de besluiten ten aanzien van productnummers RVG 22124=21247 en 103771.

Belanghebbendheid

Het College is van oordeel dat CBD en FaCo kunnen worden aangemerkt als belanghebbenden als bedoeld in art. 1:2 lid 1, in samenhang met lid 3, van de Awb bij de onderhavige besluiten.

Bezwaren

CBD en FaCo hebben – samengevat – de volgende gronden van bezwaar aangevoerd:

1. Het Besluit bevat geen motivering.
2. Het Besluit is niet zorgvuldig voorbereid (art. 3:2 Awb).
3. De (achteraf aangeleverde) motivering van het bestreden Besluit is niet draagkrachtig.
4. Bij de totstandkoming van het Besluit is het criterium ‘verwaarloosbaar risico’ niet daadwerkelijk toegepast.
5. Het Besluit is tot stand gekomen op basis van toetsing aan de klinische baten-risico balans en de wenselijkheid van een brede verkrijgbaarheid van aciclovir en is aldus in strijd met de wet.
6. De door het College meegewogen uitgangspunten zijn feitelijk onjuist en/of niet dan wel onvoldoende onderbouwd. Dit levert een motiveringsgebrek op.
7. Niet is gebleken welke invulling het College aan het criterium ‘verwaarloosbaar risico’ heeft gegeven noch op welke wijze het College dit criterium concreet heeft gehanteerd. Dit leidt tot een motiveringsgebrek, schending van het verbod op willekeur en het rechtszekerheidsbeginsel.
8. Het College heeft ten onrechte niet kennis genomen van en/of onderzoek gedaan naar en/of in zijn overwegingen betrokken, laat staan overtuigend weerlegd, de specifieke, wezenlijke feiten en argumenten die tegen indeling in AV pleiten, ofschoon dergelijke feiten en argumenten – deels op eigen verzoek – schriftelijk onder de aandacht van het College zijn gebracht. Aldus heeft het College niet voldaan aan zijn onderzoeks- en responsieplicht. De voorbereiding van het Besluit is derhalve niet zorgvuldig geschied en er is sprake van ernstige motiveringsgebreken.

Aanvullend bezwaar CBD en FaCo

Tijdens de hoorzitting hebben CBD en FaCo als aanvullend bezwaar geformuleerd dat aan het bestreden besluit geen rechtsgeldige aanvraag ten grondslag heeft gelegen omdat sprake is geweest van een collectieve AV-aanvraag zonder bijbehorende machtigingen, althans omdat in de individuele aanvragen naar die collectieve aanvraag is verwezen.

Juridisch en beleidskader

Op 1 juli 2007 is de Geneesmiddelenwet (Gmw) in werking getreden, alsmede de Regeling Geneesmiddelenwet (Rgw). In de Geneesmiddelenwet is voor niet-receptplichtige geneesmiddelen, ook wel zelfzorggeneesmiddelen genoemd, een nieuwe indeling opgenomen op basis van de afleverstatus. Deze geneesmiddelen zijn ingedeeld in drie categorieën: uitsluitend apotheek (UA), uitsluitend apotheek en drogist (UAD) en algemeen verkrijgbaar (AV). Deze indeling van geneesmiddelen is geregeld in de artikelen 56 tot en met 60 van de Geneesmiddelenwet. De Rgw, met name Hoofdstuk 4, is een uitwerking van art. 58 lid 5 Gmw.

Aan de hand van de criteria die in de Rgw zijn opgenomen deelt het College de geneesmiddelen in. In art. 4.1 en 4.2 van de Rgw zijn de criteria vastgelegd voor de UA-categorie respectievelijk de AV-

categorie. Geneesmiddelen worden in de UAD-categorie ingedeeld indien zij niet voor indeling als UA-geneesmiddel of als AV-geneesmiddel in aanmerking komen (art. 58 lid 3 Gmw).

Op grond van art. 4.2 Rgw besluit het College tot indeling van een geneesmiddel als AV-geneesmiddel indien voldaan is aan de volgende vijf, cumulatief geldende voorwaarden:

- a. met de werkzame stof van het geneesmiddel in de Gemeenschap of in de Verenigde Staten van Amerika ten minste vijf jaren ervaring is opgedaan als werkzame stof van een geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is,
- b. bij het gebruik van het geneesmiddel het risico op schade verwaarloosbaar is,
- c. er geen aanwijzingen zijn voor abnormaal gebruik,
- d. het aantal eenheden per verpakking relatief gering is, en
- e. de verpakking en de bijsluiter waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties.

Parallel aan het proces omtrent de vaststelling van de ministeriële regeling heeft het College een conceptlijst van werkzame bestanddelen opgesteld die als geneesmiddel in aanmerking kunnen komen voor de AV-afleverstatus. Het College heeft deze lijst samen met een conceptbesluit over de indeling van zelfzorggeneesmiddelen op 28 maart 2007 bekendgemaakt. Het College heeft daarbij belanghebbende organisaties uitgenodigd over dit besluit en de lijst een zienswijze in te dienen. Een groot aantal organisaties, waaronder CBD, heeft een zienswijze ingediend. Daarna heeft op 18 april 2007 een openbare hoorzitting plaatsgehad, waarbij elke belanghebbende organisatie zijn zienswijze kon toelichten en kon reageren op de zienswijzen van andere organisaties. Hierbij zijn voor- en tegenargumenten van een AV-status uitgebreid uitgewisseld met belangenorganisaties, registratiehouders en experts en deze hebben meegewogen bij de beoordeling. Het College heeft verder met de hoorzitting beoogd een breed draagvlak voor zijn besluitvorming te creëren en in het kader van een soort openbare voorbereidingsprocedure een afgewogen besluit te nemen. Vervolgens heeft het College op 6 juni 2007 het *Besluit indeling zelfzorggeneesmiddelen* genomen en de AV-lijst vastgesteld en deze beide documenten naar de minister gezonden. Het genoemde *Besluit indeling zelfzorggeneesmiddelen* en de AV-lijst zouden pas met ingang van 1 juli 2007, het moment van inwerkingtreding van de Gmw, van kracht worden.

Op 21 juni 2007 heeft de Tweede Kamer de motie Van der Veen c.s. aangenomen. Deze motie heeft ervoor gezorgd dat het aanvankelijke criterium in art. 4.2 Rgw 'geen onevenredig risico op schade' is vervangen door het criterium '... het risico op schade verwaarloosbaar is'. Als gevolg van het aannemen van deze motie zijn de Rgw en de toelichting daarop aangepast.

In de aanpassing van de Rgw en de toelichting daarbij ter uitvoering van de motie Van der Veen c.s. heeft het College aanleiding gezien de AV-lijst opnieuw te beoordelen. Daarbij heeft het College getoetst of de in de lijst opgenomen werkzame bestanddelen van geneesmiddelen en de voorwaarden waaronder algemene verkoop van die geneesmiddelen is toegelaten, voldoen aan de gewijzigde AV-indelingscriteria van de ministeriële regeling, met name derhalve het criterium van het verwaarloosbaar risico. Die toets leidde niet tot wijzigingen in de AV-lijst (hierop komt het College in onderstaande motivering uitgebreid terug). Het College heeft de AV-lijst vervolgens op 1 juli 2007 definitief vastgesteld (met volgnummer 1).

Het College heeft op 6 september 2007 de AV-lijst opnieuw vastgesteld (met volgnummer 2). Ten opzichte van de lijst van 1 juli 2007 is alleen een wijziging ten aanzien van de stof paracetamol opgenomen.

Het College heeft vervolgens, op basis van deze AV-lijst per afzonderlijk geneesmiddel (product) de afleverstatus toegekend, waartoe ook de producten behoren, waarop het Besluit betrekking heeft.

Voor geneesmiddelen waarvan de werkzame stof niet op de AV-lijst voorkomt, kan de vergunninghouder de AV-afleverstatus aanvragen, maar dient dan argumentatie te overleggen waaruit moet blijken dat het geneesmiddel aan de in de Regeling geformuleerde criteria voldoet. De lijst zal zonodig voortdurend worden aangepast aan de hand van besluiten op aanvragen voor een AV-status dan wel besluiten op bezwaar ten aanzien van een verlening van een AV-status en worden openbaar gemaakt op de website van het College.

Motivering in primo

De motivering van het College in het kader van de primaire besluitvorming voor het verlenen van de AV-status aan aciclovirbevattende geneesmiddelen luidde als volgt:

“Het CBG heeft zich gebogen over de vraag in welke categorie **aciclovir**bevattende crème met de indicatie “de behandeling van koortslip veroorzaakt door het herpes simplex virus”, gelet op de hierboven beschreven grondslag ingedeeld zou moeten worden. Daarbij hebben de volgende argumenten een rol gespeeld:

- Met aciclovirbevattende crèmes is gedurende langer dan 5 jaar ervaring opgedaan als geneesmiddel verkrijgbaar zonder recept.
- Er zijn geen aanwijzingen voor abnormaal gebruik.
- Er is een verwaarloosbaar interactierisico.
- Bij kortdurend gebruik bestaat er geen bezwaar tegen toepassing tijdens de zwangerschap en borstvoeding.
- De crèmes hebben een zeer mild bijwerkingenprofiel.
- Aciclovir crème wordt lokaal toegepast op de lip voor kortdurend gebruik (kuur van 4 dagen tot een maximum van 10 dagen).
- Bij kortdurend en lokaal gebruik wordt het risico op resistentie ontwikkeling acceptabel geacht.
- De inhoud van de verpakking is beperkt tot 2 gram crème vanwege het beoogde kortdurende gebruik en de verpakking. De huidige productinformatie bevat voldoende informatie voor een verantwoord gebruik als zelfzorggeneesmiddel.
- De AV-status van aciclovirbevattende crème met de indicatie “de behandeling van koortslip veroorzaakt door het herpes simplex virus” wordt geschikt geacht voor gebruik bij volwassenen en kinderen in alle leeftijdscategorieën.

Alle argumenten in overweging genomen, acht het CBG de status van Algemene Verkoop vanuit het perspectief van de volksgezondheid aanvaardbaar voor aciclovirbevattende crème met de indicatie “de behandeling van koortslip veroorzaakt door het herpes simplex virus” bij volwassenen en kinderen. Gelet op de werkzame stof, de dosering en de verpakkingsgrootte, zijn de mogelijke gezondheidsrisico's dusdanig verwaarloosbaar dat verdere risico-minimalisering niet noodzakelijk wordt geacht.”

Heroverweging en motivering van de afleverstatus

A. Algemeen en wijze van toetsing

Ratio van de bezwaarprocedure is dat, op basis van de door een belanghebbende aangevoerde bezwaargronden, een heroverweging plaatsvindt van het besluit waartegen het bezwaar is gericht. Kern van het bezwaar tegen het bestreden besluit met betrekking tot de werkzame stof aciclovir is, dat niet zou zijn voldaan aan de vijf criteria waaraan niet-receptplichtige geneesmiddelen op grond van art. 4.2 Rgw moeten voldoen om in aanmerking te komen voor de AV-afleverstatus, althans dat niet voldoende is gemotiveerd waarom de in het bestreden besluit genoemde geneesmiddelen aan deze criteria voldoen. In dit verband stellen CBD en FaCo met name dat niet is voldaan aan het tweede criterium (onder b) dat bij het gebruik van het geneesmiddel het risico op schade verwaarloosbaar moet zijn. Het College komt tot de volgende heroverweging en motivering.

Op grond van art. 58 lid 2 Gmw besluit het College tot indeling van een geneesmiddel in de AV-categorie indien dit naar zijn oordeel uit een oogpunt van veilig gebruik verantwoord is, gelet op de werkzame stof, de dosering en de verpakkingsgrootte. Art. 4.2 Rgw noemt vervolgens 5 criteria waaraan niet-receptplichtige geneesmiddelen moeten voldoen om in aanmerking te komen voor de AV-afleverstatus. Het tweede criterium (onder b) luidt dat bij het gebruik van het geneesmiddel het risico op schade verwaarloosbaar moet zijn. Het College merkt over de wijze waarop het dit criterium toepast het volgende op.

Met de totstandkoming van de Geneesmiddelenwet, die op 1 juli 2007 in werking is getreden, heeft de wetgever een ruimere verkrijgbaarheid van niet-receptplichtige geneesmiddelen (zelfzorggeneesmiddelen) mogelijk willen maken. Op grond van de Wet op de geneesmiddelenvoorziening, die gold tot de inwerkingtreding van de Geneesmiddelenwet, konden zelfzorggeneesmiddelen slechts worden verstrekt door apothekers en drogisten. Niet-drogisten konden alleen zelfzorggeneesmiddelen verkopen indien er geen drogist in de nabijheid was en zij daarvoor een vergunning hadden. Onder de nieuwe wetgeving is besloten voor niet-receptplichtige geneesmiddelen drie aflevermodaliteiten in te voeren: uitsluitend apotheek (UA), uitsluitend apotheek en drogist (UAD) en algemene verkoop (AV). Doelstelling van de AV-categorie was het beschikbaar maken van een aantal geneesmiddelen zonder tussenkomst van apotheker of drogist. De wetgever heeft uitdrukkelijk een AV-categorie voor de niet-receptplichtige geneesmiddelen gewild.

De drie aflevermodaliteiten zijn in de regelgeving duidelijk van elkaar afgebakend. De afbakening verloopt aldus, dat allereerst moet worden nagegaan of een niet-receptplichtig geneesmiddel de UA-status behoort te krijgen. Een geneesmiddel moet als UA-geneesmiddel worden ingedeeld indien voldaan is aan één van de drie criteria die zijn genoemd in art. 4.1 Rgw. Is gelet op die criteria indeling van een geneesmiddel als UA-geneesmiddel niet aan de orde, dan moet op grond van de criteria genoemd in art. 4.2 Rgw worden vastgesteld of het geneesmiddel als AV-geneesmiddel moet worden ingedeeld. Is dat evenmin het geval, dan vindt indeling in de UAD-categorie plaats. Alle geneesmiddelen die niet voor indeling als UA-geneesmiddel of AV-geneesmiddel in aanmerking komen, vallen dus automatisch in de UAD-categorie.

Mensen worden overal in de samenleving en in vele uiteenlopende situaties geconfronteerd met risico's. Bijvoorbeeld gaat deelname aan het verkeer gepaard met risico's, evenals het omgaan met bestrijdingsmiddelen, cosmetica, voedingssupplementen, schoonmaakmiddelen of andere producten waarbij gevaar voor de gezondheid kan ontstaan. Ook voor de indeling van niet-receptplichtige geneesmiddelen in de UA-, UAD- of AV-categorie geldt als vertrekpunt dat er altijd een risico verbonden is en blijft aan het gebruik van geneesmiddelen: een veiligheidsgarantie in de zin dat er geen risico, hoe klein ook is, is niet te geven. De stof moet immers het gewenste effect hebben, en inherent aan een effectieve dosis van een geneesmiddel is de kans op ongewenste (farmacologische en/of toxicologische) bijwerkingen, vooral in (zeer) gevoelige personen. Dit risico wordt (sterk) beperkt door het geneesmiddel te gebruiken volgens voorschrift: normaal gebruik, op basis van de informatie in de (patiënten)bijsluiter waarin ook waarschuwingen zijn opgenomen voor de gebruiker, zoals situaties waarin het geneesmiddel niet gebruikt dient te worden, omdat dit een verhoogd risico met zich mee zou brengen. Ook staat op bijsluiters altijd te lezen dat men zich tot de arts moet wenden als de klachten ondanks het gebruik van het desbetreffende zelfzorggeneesmiddel niet overgaan. Aan de omstandigheid dat een risico nooit geheel te elimineren is maar dat het erom gaat dat het voldoende wordt beheerst is uiting gegeven in de volgende passage in paragraaf 6 van de toelichting bij de Regeling geneesmiddelenwet:

“Niet altijd wordt voldoende gerealiseerd dat geneesmiddelen op zichzelf beschouwd nooit geheel veilig (kunnen) zijn. Vrijwel alle geneesmiddelen hebben bijwerkingen. Bovendien kunnen geneesmiddelen bij verkeerd gebruik schadelijk zijn. Daarom dienen geneesmiddelen altijd conform het gebruiksvoorschrift te worden gebruikt. Het uitgangspunt bij alle zelfzorggeneesmiddelen is dat zij bij een normaal gebruik, conform het voorschrift, niet onveilig zijn.” [curs. CBG]

De toelichting bij de Regeling geneesmiddelenwet gaat vervolgens nader in op de wijze waarop het College moet beslissen tot indeling in een bepaalde categorie. Met betrekking tot de AV-categorie is allereerst de volgende passage van belang:

“Het belangrijkste onderscheid tussen UAD en AV is dat wanneer een zelfzorggeneesmiddel aan alle AV-criteria voldoet de noodzaak van advies door een drogist of apotheker ontbreekt. Bij UAD-geneesmiddelen dient altijd advies door een drogist of apotheker gegeven te (kunnen) worden.

Ook bij zelfzorggeneesmiddelen staat veiligheid altijd voorop. Uitsluitend wanneer tegelijkertijd wordt voldaan aan alle vijf de criteria genoemd in artikel 4.2, komt een geneesmiddel in aanmerking voor indeling in de AV-categorie. De vijf criteria worden door het College niet afzonderlijk, maar in onderlinge samenhang en tegen de achtergrond van het gebruik van en de ervaringen met het middel gezien. Daarbij zal het College ook de vraag betrekken in hoeverre het middel breed wordt gebruikt en/of een bredere verkrijgbaarheid wenselijk is; bij zeldzame aandoeningen is dat bijvoorbeeld niet het geval. [curs. CBG]

Een onderscheid in categorie komt neer op een onderscheid in het mogelijke risico van het geneesmiddel. Bij het bepalen van de afleverstatus wordt dan ook gebruikt gemaakt van een trechtermodel.

Geneesmiddelen met een relatief hoog potentieel risico vallen in de categorie UR, geneesmiddelen met een relatief mild potentieel risico vallen in de categorie UA, geneesmiddelen met een relatief laag potentieel risico vallen in de categorie UAD, en geneesmiddelen met een relatief zeer laag potentieel risico vallen in de categorie AV. *In het laatste geval, een relatief zeer laag risico, wordt het risico bij gebruik van het geneesmiddel verwaarloosbaar geacht. Dit komt tot uitdrukking in criterium b van artikel 4.2. Ook voor dit criterium geldt dat het wordt gezien in samenhang met de andere criteria, en tegen de achtergrond van het gebruik van het middel. De hele maatschappelijke context van de ervaring met en de kennis over het middel is van belang voor de vraag of het risico op schade verwaarloosbaar is en daarbij worden ook de effecten van een brede en gemakkelijke verkrijgbaarheid op zich betrokken. Zo kan een middel met een stof die op zich niet ongevaarlijk is, acceptabel zijn voor de AV-categorie wanneer het maatschappelijk gebruik dusdanig is dat het praktisch risico op schade verwaarloosbaar is.” [curs. CBG]*

Hieruit volgt:

- Er moet zijn voldaan aan alle vijf criteria van art. 4.2 Rgw;
- de vijf criteria moeten niet afzonderlijk, maar in onderlinge samenhang en tegen de achtergrond van het gebruik en de ervaringen met het middel worden gezien;
- gekeken moet worden naar de mate van beschikbaarheid van het middel;
- een risico wordt verwaarloosbaar geacht wanneer sprake is van een relatief zeer laag potentieel risico;
- de vraag of sprake is van een verwaarloosbaar risico wordt gezien:
 - in samenhang met de andere criteria;
 - tegen de achtergrond van het gebruik van het middel;
 - rekening houdend met de hele maatschappelijke context van de ervaring met en de kennis over het middel;
 - rekening houdend met de effecten van de schaal waarop en de intensiteit waarmee het middel wordt gebruikt;
- een middel met een stof die op zich niet ongevaarlijk is kan acceptabel zijn voor de AV-categorie wanneer het maatschappelijk gebruik dusdanig is dat het praktisch risico op schade verwaarloosbaar is.

Verderop in de toelichting staat te lezen:

“De afleverstatus hangt samen met het veiligheidsrisico van het geneesmiddel. Dat veiligheidsrisico wordt niet alleen bepaald door de werkzame stof, maar ook de omstandigheden waaronder dat geneesmiddel wordt aangeboden - bijvoorbeeld de dosering, verpakkingsgrootte en additionele informatie - en aan wie het wordt aangeboden, bijvoorbeeld aan kinderen.”

Hieruit volgt:

- Het risico wordt niet alleen bepaald door de werkzame stof, maar ook door factoren als de dosering, verpakkingsgrootte, additionele informatie en aan wie het wordt aangeboden.

En voorts:

“Geneesmiddelen hebben, blijkens het advies van het CBG, naast hun werking altijd kans op bijwerkingen of ongewenste effecten; dit geldt in mindere mate ook voor zelfzorggeneesmiddelen. Daarmee moet rekening worden gehouden bij de beoordeling van de wijze waarop geneesmiddelen beschikbaar worden gesteld.

Bij geneesmiddelen dient een onderscheid gemaakt te worden tussen het middel en het gebruik. Het CBG registreert een geneesmiddel indien dit middel een positieve balans heeft in werking en schadelijkheid en relatief veilig kan worden gebruikt. Door ondersteuning van zorgvuldig gebruik, op basis van goede informatie, wordt ernaar gestreefd mogelijke risico's voor patiënten te vermijden.

Daarnaast geldt volgens het CBG de eigen verantwoordelijkheid van een patiënt/consument. Het omgaan met risico's van zelfzorggeneesmiddelen is voor gebruikers niet anders dan het omgaan met risico's van andere activiteiten of producten, zoals bestrijdingsmiddelen of voedingssupplementen. Elke gebruiker is er dan ook uiteindelijk zelf verantwoordelijk voor dat hij het middel daadwerkelijk gebruikt volgens de instructies in de bijsluiter.

Te allen tijde geldt dat patiënten kunnen besluiten een zelfzorggeneesmiddel via een apotheek te betrekken vanwege bijvoorbeeld individuele additionele risico's. Hierbij is het van belang dat een individuele gebruiker op basis van criteria en informatie bij de aanschaf van het geneesmiddel een inschatting kan maken. Dit kan worden gerealiseerd door middel van extra informatie op de verpakking en in de bijsluiter, die in de verpakking aanwezig is. Het CBG onderkent dat verpakkingsgrootte en doseersterkte een aanknopingspunt kunnen bieden om het potentiële risico van oneigenlijk gebruik van zelfzorggeneesmiddelen nog verder te beperken wanneer deze geneesmiddelen ook buiten de apotheek en drogisterij verkrijgbaar zijn. De mogelijkheid van oneigenlijk gebruik wordt dan immers fysiek beperkt. Een beperking van de dosering en verpakkingsgrootte draagt weliswaar bij aan een beperking van het oneigenlijk gebruik, maar biedt hiervoor volgens het CBG geen garantie (iemand kan bijvoorbeeld meerdere verpakkingen tegelijk of kort na elkaar kopen) en kan daarom niet in de plaats komen van informatie in de bijsluiter en op de verpakking, maar hooguit als aanvulling daarop dienen.”

Hieruit volgt:

- De patiënt heeft een eigen verantwoordelijkheid bij het omgaan met zelfzorggeneesmiddelen, die niet anders is dan het omgaan met risico's van andere activiteiten of producten, zoals cosmetica, schoonmaakmiddelen, bestrijdingsmiddelen of voedingssupplementen;
- die eigen verantwoordelijkheid houdt mede in dat de gebruiker het middel daadwerkelijk gebruikt volgens de instructies in de bijsluiter;
- die verantwoordelijkheid houdt tevens in dat een gebruiker zich vanwege bijvoorbeeld individuele additionele risico's besluit te wenden tot de arts of apotheker;
- een beperking van dosering en verpakkingsgrootte kan bijdragen aan een beperking van het oneigenlijk gebruik, maar biedt hiervoor geen garantie en kan daarom hoogstens als aanvulling dienen op de informatie in de bijsluiter en op de verpakking.

Tot slot staat nog te lezen:

“Bij het bepalen van de afleverstatus moet rekening worden gehouden met geneesmiddelfactoren. Het aantal eenheden per verpakking en de doseersterkte zullen medebepalend zijn voor de beslissing in welke categorie het desbetreffende middel zal vallen. Middelen in de categorie UA kunnen een relatief hogere doseersterkte en groter aantal

eenheden per verpakking hebben, terwijl middelen in categorie AV een relatief lagere doseersterkte en kleiner aantal eenheden per verpakking mogen hebben. Bij het bepalen van de afleverstatus wordt tevens rekening gehouden met gebruikersfactoren. De verpakking en bijsluiter van middelen in de categorie UAD en vooral in de categorie AV zullen voor zover van belang waarschuwingen dienen te bevatten voor bepaalde risicovolle situaties, waaronder specifieke gebruikersgroepen, om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen.”

(...)

“Bij geneesmiddelen in de categorie UAD en AV dienen de verpakking en de bijsluiter te zijn aangepast aan een relatief brede verkrijgbaarheid. Het College is zich ervan bewust dat uit overwegingen van kosten en efficiëntie moet worden voorkomen dat onnodige eisen worden gesteld aan de verpakkingsgrootte. In veel gevallen zal aangesloten kunnen worden bij de bestaande handelsverpakkingen. Indien een middel schadelijk kan zijn, of niet bestemd is voor een bepaalde patiëntengroep of een bepaalde leeftijdsgroep, dient op verpakking en bijsluiter duidelijk te worden vermeld: waarschuwing voor gebruik [bij zwangerschap/kinderen (t/m [...] jaar)/leeftijdsgroep [...]].”

Hieruit volgt:

- middelen in de categorie AV mogen een relatief lage doseersterkte en kleiner aantal eenheden per verpakking hebben;
- verpakkingen en bijsluiters in de categorie AV moeten voor zover van belang voldoende waarschuwingen bevatten voor bepaalde risicovolle situaties om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen;
- uit overwegingen van kosten en efficiency mogen geen onnodige eisen worden gesteld aan de verpakkingsgrootte.

Met betrekking tot de aan de buitenverpakking te stellen eisen, wijst het College er nog op dat het ook ten aanzien van AV-middelen gebonden is aan de verpakkingseisen die voortvloeien uit Richtlijn 2001/83, zoals gewijzigd bij Richtlijn 2004/27, en de Geneesmiddelenwet. Art. 4.2 Rgw beoogt immers ten aanzien van de verplichting tot het vermelden van waarschuwingen op de buitenverpakking van het geneesmiddel geen zwaardere verplichting op te leggen aan de fabrikant dan de Richtlijn en de Geneesmiddelenwet vereisen. Op grond van art. 69 lid 1 Geneesmiddelenwet, waarin de art. 54 en 55 van de Richtlijn zijn geïmplementeerd, dient, voor zover hier relevant, op de verpakking een speciale waarschuwing te worden opgenomen indien dat voor het gebruik van het geneesmiddel kennelijk noodzakelijk is (sub g). Bovendien dient op de verpakking een vermelding te staan dat vóór het gebruik de bijsluiter moet worden geraadpleegd (sub p). Voorts moet een gebruiksaanwijzing worden opgenomen indien het gaat om een UA-, UAD- of een AV-geneesmiddel (sub q). Onder gebruiksaanwijzing moet minimaal worden verstaan: indicaties en contra-indicaties. De dosering mag, maar hoeft niet te worden toegevoegd. Zoals aangegeven in de toelichting op de Rgw, dienen bij geneesmiddelen in de categorie UAD en AV, indien een middel schadelijk kan zijn of niet bestemd is voor een bepaalde patiëntengroep of een bepaalde leeftijdsgroep, in ieder geval op verpakking en bijsluiter duidelijk de waarschuwingen voor gebruik te worden vermeld (bijvoorbeeld bij zwangerschap of kinderen tot een bepaalde leeftijd). Dit loopt synchroon met de eisen van de Geneesmiddelenwet.

In verband met de opmerking in de toelichting dat de verpakking en de bijsluiter in de categorie UAD en vooral in de categorie AV voor zover van belang waarschuwingen dienen te bevatten voor bepaalde risicovolle situaties, merkt het College op dat het sinds de inwerkingtreding van de Rgw het beleid voert dat de informatie op verpakking en bijsluiter niet mag verschillen tussen een UAD product en een AV product met dezelfde werkzame stof. Indien het College van mening is dat er speciale waarschuwingen moeten worden opgenomen in verpakking en bijsluiter in geval een product de AV-status krijgt, dan dienen die waarschuwingen ook te worden vermeld op alle soortgelijke producten die in de UAD-categorie vallen. De reden daarvoor is dat de drogist geen verplichting heeft om informatie te geven, deze dient immers alleen informatie te geven als een patiënt daarom vraagt. Dat betekent dat een patiënt ook zonder verdere mondelinge informatie tot aankoop kan overgaan bij een UAD-product. Daarom zullen in een voorkomend geval zowel bij AV- als UAD-middelen waarschuwingen moeten worden opgenomen.

De toelichting bij de Rgw brengt gelet op het voorgaande tot uitdrukking dat het antwoord op de vraag of bij een bepaald geneesmiddel sprake is van een verwaarloosbaar risico niet kan worden gevonden in (inter)nationaal erkende of vastgestelde afkappunten of rekenmodellen waaruit een "verwaarloosbaarheid" kan worden afgeleid, maar de resultante is van een brede afweging, waarbij tal van factoren moeten worden betrokken, die in hun onderlinge samenhang moeten worden gezien. Deze variëren van de samenhang met de andere criteria en de ervaring met en de kennis over het middel, tot de omstandigheden waaronder en aan wie het geneesmiddel wordt aangeboden. Van belang daarbij is de balans tussen voordelen (per indicatie) en nadelen (ongewenste bijwerkingen) en of risico's kunnen worden geminimaliseerd en zo ja op welke wijze. Bijvoorbeeld kan relevant zijn of bij normaal gebruik volgens de bijsluiter en gebleken gevoeligheden de effecten van voorbijgaande aard zijn respectievelijk sprake is van spontane genezing, dan wel de bijwerkingen zouden kunnen leiden tot onomkeerbare effecten en ziekenhuisopnames. In dat verband is tevens relevant dat het College voor alle zelfzorggeneesmiddelen een gebruiksbepijking van maximaal 14 dagen hanteert. Het College zal derhalve voor elke stof de potentiële risico's moeten afwegen om te bepalen of het risico verwaarloosbaar is. Op grond van alle relevante aspecten wordt een risicoprofiel van het geneesmiddel en zijn toegestane indicaties vastgesteld. Bij een relatief zeer laag potentieel risico wordt het risico verwaarloosbaar in de zin van art. 4.2 Rgw onder b geacht.

Onder verwijzing naar het voorgaande acht het College van belang dat voor iedere werkzame stof, en zo nodig ieder product dat eenzelfde werkzame stof bevat, per geval een individuele afweging kan plaatsvinden met betrekking tot de mate van verwaarloosbaarheid van het risico, zodat ten volle rekening kan worden gehouden met de specifieke omstandigheden van het individuele geval. Gezien de toelichting bij de Rgw heeft de wetgever dit ook uitdrukkelijk gewild. Elke afweging is dus individueel, hetgeen ook leidt tot individuele uitkomsten. Dit is geoorloofd zolang die uitkomsten begrijpelijk en niet willekeurig zijn.

B. Concrete toetsing aan de criteria van art. 4.2 Rgw

In het licht van voorgaande uiteenzetting beoordeelt het College of ten aanzien van de producten met als werkzame stof aciclovir, waartegen het bezwaar zich richt, is voldaan aan de criteria van art. 4.2 Rgw voor toekenning van de AV-status, waaronder het criterium dat er sprake moet zijn van een verwaarloosbaar risico (onder b).

Werking en dosering

Aciclovir crème is een crème die gebruikt kan worden bij behandeling van een koortslip veroorzaakt door het herpes simplex virus. Het behoort tot de farmacotherapeutische groep: antivirale middelen voor dermatologisch gebruik.

Aciclovir is een purine (guanine)nucleoside-analoon, met grote werkzaamheid tegen herpes simplex virussen (HSV) type I en II, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV) en Epstein-Barr virus (EBV).

Aciclovir wordt in de cel door het virale enzym thymidine kinase omgezet in zijn monofosfaat derivaat, waarna het door cellulaire enzymen omgezet wordt in het difosfaat en het actieve trifosfaat. Deze actieve vorm wordt ingebouwd in het virale DNA en remt de virale DNA aanmaak en verdubbeling, door het enzym DNA polymerase te remmen. Dit proces is zeer selectief voor geïnfecteerde cellen, wat de geringe toxiciteit in normale, ongeïnfecteerde cellen verklaart.

Aciclovir dringt slechts langzaam door in de huid: na lokale behandeling met aciclovir is de plasmaspiegel verwaarloosbaar.

De crème dient zowel bij volwassenen als kinderen vijfmaal daags met tussenpozen van ongeveer 4 uur te worden aangebracht op de aangedane delen van de huid, waarbij de nachtelijke dosering komt te vervallen.

De crème dient zo spoedig mogelijk te worden aangebracht, bij voorkeur gedurende de vroege stadia van de infectie (prodroom of erytheem). De behandeling kan echter ook in een latere fase (papulaire of vesiculaire fase) worden gestart.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende 4 dagen. Indien de laesies, gerekend vanaf de eerste dag van behandeling, na tien dagen nog aanwezig zijn wordt gebruikers geadviseerd om een arts te raadplegen.

Art. 4.2 sub a Rgw

Met betrekking tot het criterium onder a dat met de werkzame stof van het geneesmiddel in de Gemeenschap of in de Verenigde Staten van Amerika ten minste vijf jaren ervaring moet zijn opgedaan als werkzame stof van een geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is, geldt dat het innovator product Zovirax Koortslip, creme 50 mg/g, 2g sinds 26 april 1996 als niet-receptplichtig is geregistreerd. Aciclovir is al meer dan 10 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal. Er is dus zeer ruime ervaring met de verkrijgbaarheid van aciclovir zonder recept en daarmee is voldaan aan criterium a.

Art. 4.2 sub b Rgw

In het verlengde van het eerder genoemde onder 'A. Algemeen en wijze van toetsing', komt het College bij de beoordeling of het risico verwaarloosbaar is tot de volgende overweging.

Bij de beoordeling wordt de SmPC (de samenvatting van de productkenmerken) als uitgangsdokument gebruikt omdat dit een samenvatting is van alle gegevens die in het registratiedossier zijn opgenomen en daarin meestal de laatste stand van de wetenschap wordt weergegeven. Naast de SmPC worden alle andere specifieke bronnen die het College ter beschikking staan geraadpleegd zoals bijvoorbeeld recente publicaties, de LAREB databank, Eudragilance (Europese databank) etc.

In de SmPC bevatten met name de rubrieken 4.1 t/m 4.9 de belangrijkste informatie voor een goed gebruik: 4.1 indicaties; 4.2 dosering en wijze van gebruik; 4.3 contra-indicaties; 4.4 waarschuwingen en voorzorgen (voor specifieke patiëntengroepen); 4.5 interacties; 4.6 zwangerschap en borstvoeding; 4.7 invloed op de rijvaardigheid; 4.8 bijwerkingen; 4.9 overdosering.

De informatie in de patiëntenbijsluiters is rechtstreeks afgeleid van de SmPC en bevat derhalve alle voor de patiënt noodzakelijke informatie voor een goed en verantwoord gebruik. Iedere geneesmiddelverpakking bevat een bijsluiters en deze informatie is dus beschikbaar voor de gebruiker.

Eventuele risico's en hoe de schade ten gevolge van deze risico's is te voorkomen en te beperken staan hierin duidelijk beschreven.

Hieronder zal het College de belangrijkste risico's bespreken en afwegen en daarbij aangeven of die als verwaarloosbaar kunnen worden beschouwd.

Indicaties en contra-indicaties

Aciclovir crème is gecontraïndiceerd bij reeds gebleken overgevoeligheid voor aciclovir, valaciclovir of voor één van de bestanddelen van de crèmebasis. Deze contra-indicatie is vermeld in rubriek 4.3 van de SmPC en in de bijsluiter en mag bij patiënten als bekend worden verondersteld. Het College is dan ook van mening dat met betrekking tot de contra-indicaties er sprake is van een relatief zeer laag risico.

Waarschuwingen en voorzorgen

Aciclovir crème mag niet worden aangebracht op slijmvliezen, aangezien dat lokale irritatie kan veroorzaken. Abusievelijke toediening in het oog (verwarring met de aciclovir oogzalf) dient te worden voorkomen. Hiervoor wordt nadrukkelijk gewaarschuwd in de bijsluiter. Ernstig immuun-gecompromiteerde patiënten (bijvoorbeeld patiënten met aids) worden gewaarschuwd voor virus-resistentie tegen aciclovir. Deze groep patiënten is echter ernstig ziek en zal onder begeleiding van een arts staan. In de bijsluiter wordt gewaarschuwd dat deze patiënten zich moeten wenden tot een arts indien zij therapie nodig hebben voor de behandeling van een koortslip; deze waarschuwing in de bijsluiter is een voldoende maatregel om het risico te beperken.

Mogelijke resistentievorming

Met betrekking tot het mogelijke risico op resistentievorming bij de behandeling met aciclovir merkt het College het volgende op. Bij de behandeling van een virale infectie bestaat het risico dat het virus resistent wordt tegen de behandeling. In de literatuur staat beschreven dat de prevalentie van aciclovir resistente HSV in immuno-competente personen laag is (0.3%) en bij immuno-gecompromiteerde iets hoger (7%).¹ Er is geen overdracht van aciclovir resistent virus van mens op mens waargenomen.² Er wordt zelden melding gemaakt van verminderde werkzaamheid. In EudraVigilance zijn een paar meldingen van 'geen efficacy' (< 20 in een paar jaar). In de praktijk blijkt het risico op het ontstaan van aciclovir resistente HSV-stammen bij lokale toepassing gering te zijn.

Zwangerschap of het geven van borstvoeding

Er is geen bezwaar tegen kortdurend gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Registratiehouders dienen met periodes van 3-5 jaar Periodic Safety Update Reports (PSURs) in waarin zij alle nieuwe informatie op het gebied van risico's en veiligheid van het geneesmiddel moeten melden voorzien van commentaar. Het College beoordeelt deze gegevens. Zo nodig kan dit aanleiding geven tot aanpassing van de SmPC en bijsluiter. In de meest recent ingediende PSUR komt niet naar voren dat er extra risico's zijn voor specifieke groepen anders dan reeds in de SmPC en bijsluiter zijn opgenomen. Dit betekent dat in de achterliggende periode geen nieuwe risico's (ten aanzien van specifieke patiëntengroepen) zijn gesignaleerd bij gebruik van dit middel in de zelfzorg.

Interacties

Er zijn bij de lokale toepassing van aciclovir geen interacties met andere geneesmiddelen bekend, hetgeen ook vermeld wordt in de SmPC. Ook de Martindale³ en het Farmacotherapeutisch Kompas (FTK)⁴ vermelden geen interacties. In de databank van LAREB⁵ staat een melding van verlengde protrombine tijd, bij een man die tevens acenocoumarol gebruikt. Dit betreft een incidentele melding.

¹ Stránská R, et al, Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization, J Clin Virol, 2005; 32:7-18. Teresa H. Bacon, et al, Herpes Simplex Virus Resistance to Acyclovir and Penciclovir after Two Decades of Antiviral Therapy, Clinical Microbiology Reviews 2003; 16:114-128.

² Pottage JC Jr, Kessler HA, Herpes simplex virus resistance to acyclovir: clinical relevance, Infect Agents Dis, 1995; 4:115-24.

³ <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/>.

⁴ <http://www.fk.cvz.nl/>.

⁵ <http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekgeneesmiddel.asp>.

In bovengenoemde bronnen is hier geen verdere informatie over te vinden en een daadwerkelijke interactie wordt derhalve onwaarschijnlijk geacht.

Bijwerkingen

Behalve het gewenste effect kan aciclovir bijwerkingen geven. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Soms (0,1-1%) treedt een branderig gevoel op na het aanbrengen, jeuk, uitdroging en schilfering van de huid. Zelden (0,01-0,1%): erytheem, contacteczeem. Zeer zelden (< 0,01%): overgevoelighedsreacties inclusief angio-oedeem. Deze bijwerkingen worden ook als zodanig vermeld in de SmPC. De in dit kader geraadpleegde bronnen Martindale, de meest recente PSUR, het FTK en diverse databanken (LAREB, EudraVigilance) leiden niet tot andersluidende informatie. De volgende bijwerkingen zijn incidenteel gemeld in postmarketing surveillance en/of case reports (deze omvatten onder meer berichtgeving uit LAREB, PSUR, EudraVigilance, Martindale): huidhyperpigmentatie, bovenbuikpijn. Er zijn enkele artikelen over contact overgevoelighedsreacties bij gebruik van aciclovir crème gevonden.⁶ Hieruit blijkt dat na het stoppen van de behandeling de overgevoelighedsreacties verdwijnen. Ten aanzien van onvoorspelbare maar soms ernstige meestal immunologische/allergische bijwerkingen, te weten angio-oedeem, mits zeldzaam in voorkomen moet worden gesteld dat het (overigens zeer geringe) risico op het optreden daarvan niet te vermijden is. Pas bij het optreden van een dergelijke bijwerking (en pas dan kan dat!) komt de patiënt bij de arts terecht. Deze bijwerkingen treden op los van op welke wijze de patiënt het middel heeft verkregen (UR/UA/UAD of AV). Hierbij kan dan ook op geen enkele wijze risicominimalisatie plaatsvinden door een andere vorm van kanalisatie. Op grond van het feit dat deze bijwerking in principe bij alle geneesmiddelen kan optreden, ze niet "gereguleerd" kan worden en de onvoorspelbaarheid en zeldzaamheid ervan, wordt deze bij de inschatting van het risico in relatie tot de kanalisatiestatus beschouwd als een relatief zeer laag risico.

Voorts is na lokale behandeling met aciclovir de plasmaspiegel verwaarloosbaar.⁷ Derhalve zijn systemische bijwerkingen niet te verwachten.

Samenvattend heeft het College ten aanzien van de bijwerkingen (ernst en frequentie) in relatie tot het bepalen van het (verwaarloosbaar) risico van aciclovir de volgende afweging gemaakt. De frequentie van elk van de bijwerkingen is laag (minder dan 1%), de aard van de bijwerkingen is over het algemeen niet ernstig maar mild, en de bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard. Overgevoelighedsreacties worden zeer zelden (<1-10.000) waargenomen en verdwijnen na stoppen van behandeling. Concluderend kan worden gesteld dat op grond van het bijwerkingenprofiel aciclovir een relatief zeer laag risico kent bij het gebruik volgens de voorschriften.

Rijvaardigheid

Er zijn geen aanwijzingen dat lokaal toegediend aciclovir van invloed is op de rijvaardigheid. De SmPC geven aan dat een effect op de rijvaardigheid niet waarschijnlijk is. Daarnaast zijn andere bronnen geraadpleegd. Het ICADTS (International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety), die stoffen classificeert op basis van gegevens uit Frankrijk, België en Spanje,⁸ maakt geen melding over aciclovir. Ook het BIVV (Belgisch Instituut voor VerkeersVeiligheid)⁹ en de KNMP/WINap (wetenschappelijk instituut Nederlandse apothekers) vermelden niets over aciclovir. Kiesbeter.nl (onafhankelijke informatie over zorg en gezondheid en een product van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) ontwikkeld in samenwerking met vele andere organisaties in de zorg) meldt tenslotte eveneens geen beperkingen ten aanzien van autorijden. Op basis van het voorgaande concludeert het College dat er geen invloed op de rijvaardigheid is.

Eindconclusie ten aanzien van art. 4.2 sub b Rgw

Met betrekking tot de vraag of sprake is van een verwaarloosbaar risico in de zin van art. 4.2 onder b Rgw constateert het College het volgende. Geneesmiddelen met aciclovir zijn al meer dan 10 jaar beschikbaar in het zelfzorgkanaal zonder problemen. Ernstig immuun-gecompromiteerde patiënten (bijvoorbeeld patiënten met aids) worden gewaarschuwd voor virus-resistentie tegen aciclovir: (zie ook boven). Deze groep patiënten is echter ernstig ziek en zal onder begeleiding van een arts staan. In de

⁶ Nino M, Balato N, Di Costanzo L, Gaudiello F, Scratch-patch test for the diagnosis of allergic contact dermatitis to acyclovir, Contact Dermatitis, Case report, 2009; 60:56-7. Holdiness MR, Contact dermatitis from topical antiviral drugs, Review, Contact Dermatitis 2001; 44: 265-269.

⁷ Martindale: The complete drug reference, 2009, Pharmaceutical press.

⁸ ICADTS; Categorizing system for medicinal drugs affecting driving performance (List version, June 26th, 2006).

⁹ Belgisch instituut voor de verkeersveiligheid. Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid. April 1999.

bijsluiter wordt gewaarschuwd dat deze patiënten zich moeten wenden tot een arts indien zij therapie nodig hebben voor de behandeling van een koortslip. De crème wordt kortdurend lokaal toegepast (maximaal 10 dagen). Bij kortdurend gebruik bestaat er geen bezwaar tegen toepassing tijdens de zwangerschap en borstvoeding. Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen gemeld voor de lokale toepassing van aciclovir. De frequentie van bijwerkingen is laag (minder dan 1%), de aard van de bijwerkingen is over het algemeen mild en de bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard. Directe overgevoeligheidsreacties worden zeer zelden waargenomen en verdwijnen na het stoppen van de behandeling. Het risico op resistentieontwikkeling is gering. Er is geen overdracht van aciclovir resistent virus van mens op mens beschreven. Er is geen nadelig effect op de rijvaardigheid en het bedienen van machines.

De conclusie is dan ook dat de risico's verbonden aan het gebruik van aciclovir door de genomen maatregelen en de voor de patiënt beschikbare informatie op verpakking en bijsluiter dermate zijn beperkt dat er slechts een relatief zeer laag risico overblijft. Daarmee is voldaan aan criterium b van art. 4.2.

Art. 4.2 sub c Rgw

Met betrekking tot het criterium onder c dat er geen aanwijzingen mogen zijn voor abnormaal gebruik geldt het volgende. In de meest recente PSUR's voor aciclovir worden geen meldingen gedaan van gevallen van misbruik. Voorts zijn in diverse nationale en internationale bronnen – de wetenschappelijke database Pubmed, de LAREB database, EudraVigilance, de Martindale en het Trimbos instituut - geen meldingen gedaan van misbruik bij aciclovir. Overigens is zelfs bij abnormaal gebruik (bijvoorbeeld inname van crème) de hoeveelheid aciclovir die wordt ingenomen zo gering dat het risico op schade verwaarloosbaar is (1 tube van 3 gram bevat 150 mg aciclovir (ter vergelijking: de laagst gedoseerde tablet aciclovir bevat 200 mg)).

Uit het bovengenoemde kan worden geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn voor abnormaal gebruik van aciclovir in Nederland.

Art. 4.2 onder d Rgw

Met betrekking tot het criterium onder d dat het aantal eenheden per verpakking relatief gering moet zijn merkt het College het volgende op. De inhoud van de verpakking is beperkt tot 2 of 3 gram crème vanwege het beoogde kortdurende gebruik. De verpakkingsgrootte en de doseersterkte behoeven naar het oordeel van het College daarom ten behoeve van de toekenning van de AV-afleverstatus niet meer opnieuw te worden aangepast.

Art. 4.2 onder e Rgw

Met betrekking tot het criterium onder e dat de verpakking en de bijsluiter moeten waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties merkt het College het volgende op. De bijsluiter vermeldt dat de crème niet gebruikt mag worden bij overgevoeligheid van aciclovir of een van de bestanddelen en dat de crème niet op de slijmvliezen (inclusief ogen) mag worden aangebracht. Verder wordt patiënten met verminderde werking van het afweersysteem geadviseerd een arts te raadplegen omdat deze patiënten mogelijk met aciclovir tabletten behandeld dienen te worden. De mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden staan adequaat vermeld. Daarmee bevatten de bijsluiters voldoende informatie voor een veilig en verantwoord gebruik als zelfzorgmiddel.

De verpakkingen van aciclovirbevattende producten bevatten de voor de zelfzorgcategorie nodige informatie. Indicaties en contra-indicaties zijn in patiëntvriendelijke bewoordingen op de buitenverpakking opgenomen, verder verwijst de buitenverpakking naar de bijsluiter. Het College is van mening dat op deze wijze situaties waarbij het middel schadelijk kan zijn, dus waarbij het middel niet gebruikt mag worden, afdoende op de buitenverpakking worden vermeld en ziet geen aanleiding voor het opnemen van additionele waarschuwingen.

Conclusie concrete toetsing aan criteria art. 4.2 Rgw

Op grond van bovenstaande overwegingen en gelet op de criteria zoals omschreven in art. 4.2 Rgw, in onderlinge samenhang bezien, is het College na heroverweging van oordeel dat aan de in het bestreden Besluit genoemde aciclovirbevattende producten terecht de AV-afleverstatus is toegekend. Het Besluit voldoet blijkens het voorgaande immers aan de indelingsvoorwaarden zoals verwoord in art. 4.2 Rgw.

C. Met betrekking tot de naar voren gebrachte bezwaren

Tegen de achtergrond van het voorgaande overweegt het College met betrekking tot de door CBD en FaCo aangevoerde inhoudelijke bezwaargronden als volgt.

Bezwaargrond 3 en 4

Naar aanleiding van het bezwaar dat het Besluit niet draagkrachtig is gemotiveerd (bezwaargrond 3) en van het bezwaar dat bij de totstandkoming van het besluit het criterium verwaarloosbaar risico niet daadwerkelijk is toegepast (bezwaargrond 4) merkt het College op dat, voor zover er inderdaad sprake zou zijn geweest van een gebrek, dit gebrek in de onderhavige beslissing op bezwaar is hersteld. Het College verwijst naar zijn overwegingen onder het kopje 'B. Concrete toetsing aan de criteria van art. 4.2 Rgw'. Uit deze overwegingen blijkt dat alle mogelijke risico's zijn geïnventariseerd, beoordeeld en gewogen. Daarbij is gebruikgemaakt van alle bronnen die bij het College ter beschikking staan (zie ook hieronder naar aanleiding van bezwaargrond 8). De risico's zijn zodanig klein dat naar het oordeel van het College inderdaad sprake is van een verwaarloosbaar risico. Het College heeft geen aanknopingspunten gevonden om te veronderstellen dat het risico niet verwaarloosbaar zou zijn. In dat verband merkt het College nog eens op dat het antwoord op de vraag of bij een bepaald geneesmiddel sprake is van een verwaarloosbaar risico niet kan worden gevonden in (inter)nationaal erkende of vastgelegde afkappunten of rekenmodellen, maar de resultante is van een brede afweging, waarbij tal van factoren moeten worden betrokken, die in hun onderlinge samenhang moet worden gezien. Gelet op het beschreven risicoprofiel is het College van oordeel dat verdere risicominimalisering niet noodzakelijk is. Het College is van mening dat de informatie in de bijsluiter en verpakking duidelijk is over de wijze van gebruik en de eventuele risico's die verbonden zijn aan het gebruik van aciclovir (en hoe die te beperken) en dat derhalve extra en expliciete (persoonlijke) informatie dan wel waarschuwingen voor dit product niet noodzakelijk zijn.

Bezwaargrond 5

Naar aanleiding van het bezwaar dat het Besluit is tot stand gekomen op basis van toetsing aan de klinische baten-risicobalans, de wenselijkheid van een brede verkrijgbaarheid van aciclovir en de veronderstelling dat gebruikers voldoende zouden afweten van algemeen bekende zelfzorggeneesmiddelen (bezwaargrond 5) merkt het College het volgende op.

De afweging van de klinische werkzaamheid tegen de risico's bij gebruik, ofwel de klinische baten-risico balans, vindt plaats bij de voorbereiding van een besluit om wel of niet een handelsvergunning te verlenen. Bij besluiten omtrent de indeling van geneesmiddelen gaat het om de minimalisatie van de risico's bij gebruik van het geneesmiddel. Ook in dat verband speelt de klinische baten-risicobalans een rol, maar wel in het kader van een bredere context en zonder dat de baten-risicobalans zelf opnieuw onderwerp van beoordeling is. De afweging tot een bepaalde indeling vindt plaats op grond van beschikbare, zowel reeds bekende als eventuele nieuwe wetenschappelijke gegevens betreffende de klinische baten-risicobalans gegeven de inschatting van mogelijke risico's bij één van de aflevermogelijkheden. Bij deze afweging worden factoren betrokken als indicaties voor gebruik, bijwerkingenprofiel, dosering, interactierisico, toedieningsvorm, doelgroepen voor het middel (met hun eigen specifieke risicoprofiel) contra-indicaties en risico's in de zwangerschap. Deze afweging vindt plaats in het kader van de toetsing aan de wettelijke criteria. Gaat het om het al dan niet toekennen van de AV-afleverstatus, dan vormt dus art. 4.2 Rgw het toetsingskader. Uit de toelichting bij de Rgw volgt dat in dat verband ook de effecten van de schaal waarop en de intensiteit waarmee het middel wordt gebruikt, een rol mogen spelen. Eveneens mag worden uitgegaan van de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt, die mede inhoudt dat de gebruiker het middel daadwerkelijk gebruikt volgens de instructies in de bijsluiter en in staat is om zelf te bepalen of het nodig is om zich vanwege bijvoorbeeld individuele additionele risico's te wenden tot de arts of apotheker. In casu is het risicoprofiel van aciclovir crème zodanig overzichtelijk en inzichtelijk en de bijsluiter bijgevolg zodanig duidelijk dat tegen een toekenning van de AV-status ook uit dien hoofde geen enkel bezwaar bestaat.

Bezwaargrond 8

Naar aanleiding van het bezwaar dat het College ten onrechte geen kennis heeft genomen van en/of onderzoek heeft gedaan naar feiten en argumenten die tegen indeling in AV pleiten (bezwaargrond 8) merkt het College het volgende op.

Het College gebruikt ten behoeve van de besluitvorming omtrent de indeling van een geneesmiddel alle bronnen die hem ter beschikking staan. Voor een beoordeling van een mogelijk risico van aciclovir is een zoekactie uitgevoerd van een aantal medische zoekmachines (o.a. Pubmed), dit om een

overzicht te krijgen van alle relevante additionele informatie betreffende de stof naast de reeds bekende informatie die is vastgelegd in de SmPC. Om een overzicht te krijgen van het bijwerkingenprofiel zijn naast de SmPC standaardwerken gebruikt (o.a. Martindale), zijn verschillende databases met bijwerkingen geconsulteerd (o.a. Lareb, EudraVigilance en FDA) en zijn de door de verschillende firma's overgelegde dossiers (met inbegrip van de PSUR's) bestudeerd. De literatuur die gevonden is met de zoekmachines is *peer reviewed* en wordt in zijn algemeenheid als betrouwbaar en robuust beschouwd.

Het is het College niet duidelijk op welke gegevens de stelling is gebaseerd dat consumenten tegenwoordig elk branderig gevoel voor een beginnende koortslip aanzien, waardoor in 90% van de gevallen met aciclovir een niet-bestaande koortslip wordt behandeld. De stelling wordt op geen enkele wijze onderbouwd of anderszins aannemelijk gemaakt. Zelfs als er overigens sprake zou zijn van onnodig gebruik van aciclovir, is dit niet schadelijk. Zoals immers aangegeven is het risico van resistentieontwikkeling laag en goeddeels theoretisch. De prevalentie van aciclovir resistente HSV in immunocompetente personen is 0,3%. In de PSUR's is geen melding gemaakt van resistentie. Verder is er in de EudraVigilance slechts een paar keer melding gemaakt van 'geen efficacy' (<20 in paar jaar). Deze gegevens wijzen niet op resistentieontwikkeling.

Met betrekking tot de brief van de KNMP van 11 april 2007, waarin onder meer wordt gesteld dat er alternatieve middelen zijn en dat een product met aciclovir niet significant beter werkt dan een product met zinksulfaat terwijl dit laatste de nadelen van aciclovir niet heeft, waardoor plaatsing op de AV-lijst met als argument een bredere verkrijgbaarheid niet opportuun is, merkt het College het volgende op.

Er zijn diverse onderzoeken beschreven waarin geconcludeerd wordt dat zinksulfaat werkzaam is tegen een koortslip. Ook in het Farmacotherapeutisch Kompas staat vermeld dat men een niet-ernstige herpes-simplex-infectie symptomatisch kan behandelen met een indifferente (vette) crème met zinkoxide of zinksulfaat. Echter op grond van indirecte vergelijking tussen verschillende studies mag de conclusie dat zinksulfaat even goed werkt als aciclovir niet getrokken worden. Om te kunnen beoordelen of aciclovir niet significant beter werkt dan zinksulfaat is een gerandomiseerde dubbelblinde bij voorkeur placebo gecontroleerde studie nodig, dat wil zeggen een drie-armige studie waarin patiënten *at random* verdeeld worden over aciclovir, zinksulfaat en placebo en zowel de patiënt als de behandelaar niet op de hoogte is van de therapie die de patiënt krijgt. Eindpunten kunnen zijn: de tijd tot genezing, optreden van korsten/blaasjes, pijn.

Aciclovir crème is in twee grote, dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studies met 1385 proefpersonen bijvoorbeeld vergeleken met placebo crème. In deze studies was de tijd tot genezing na gebruik van aciclovir crème 4,6 dagen en na gebruik van placebo 5,0 dagen ($p < 0,001$). De periode van pijn was in de aciclovir crème groep 3,0 dagen en in de placebogroep 3,4 dagen ($p = 0,002$). In totaal begonnen ongeveer 60% van de proefpersonen de behandeling tijdens de vroege stadia van de infectie (prodromale en erythemateuze fase) en 40% tijdens de late stadia (papulaire of vesiculaire fase). In de groep die behandeling in de vroege fase startte, was de tijd tot genezing in de aciclovir crème groep 4,3 dagen en de duur van de pijn 3,0 dagen (placebo groep 4,8 dagen en 3,4 dagen respectievelijk); in de groep die behandeling in de late fase startte was de tijd tot genezing in de aciclovir crème groep 4,6 dagen en de duur van de pijn 2,9 dagen (placebo groep 5,3 dagen en 3,4 dagen respectievelijk). Uit de studies blijkt dat aciclovir statistisch significant beter werkt dan placebo.

Een vergelijkende studie waarin aciclovir met zinksulfaat wordt vergeleken is niet beschikbaar. Op grond van de huidige beschikbare gegevens is dus geen conclusie te trekken met betrekking tot een directe vergelijking van aciclovir en zinksulfaat.

Zelfs indien er echter wel een goed opgezet onderzoek zou zijn waaruit blijkt dat aciclovir niet significant beter werkt dan zinksulfaat, dan nog zou de afweging met betrekking tot de AV-status voor aciclovir alleen op grond van kenmerken van aciclovir moeten worden gemaakt. De AV-status wordt bepaald aan de hand van de wettelijke criteria, die zijn neergelegd in art. 4.2 Rgw. Daarbij wordt geen rekening gehouden met de omstandigheid dat er mogelijk andere middelen zijn die voor diezelfde indicatie gebruikt kunnen worden.

Conclusie

Op grond van het bovenstaande is het College na heroverweging van oordeel dat het risico op schade bij het gebruik van de in het bestreden Besluit genoemde producten met de werkzame stof aciclovir verwaarloosbaar is. Tevens concludeert het College op grond van bovenstaande overwegingen dat

aan de in het bestreden Besluit genoemde producten terecht de AV-afleverstatus is toegekend. Gelet op het voorgaande is het College van oordeel dat het bezwaar voor wat betreft de bezwaargronden 3, 4, 5 en 8 in zoverre ongegrond is. Het bestreden Besluit kan in zoverre dan ook gehandhaafd blijven, zij het met een uitvoeriger, beter beschreven en draagkrachtige, hierboven uitgewerkte motivering.

Met betrekking tot de overige bezwaren

Met betrekking tot de motivering

Naast de inhoudelijke bezwaargronden voeren CBD en FaCo een aantal formele bezwaargronden aan, die er in de kern op neerkomen dat het bestreden besluit niet naar behoren zou zijn gemotiveerd en niet voldoende zorgvuldig zou zijn voorbereid. Met betrekking tot deze bezwaargronden, te weten nummers 1, 3, 6, 7 en 8 merkt het College het volgende op.

In de bezwaargronden die CBD en FaCo hebben aangevoerd tegen de toekenning van de AV-afleverstatus aan de in het bestreden besluit genoemde producten met als werkzame stof aciclovir heeft het College aanleiding gevonden en ook de noodzaak gezien om de motivering van de beslissing tot indeling van deze producten in de AV-categorie beter, accurater en uitvoeriger te beschrijven zodat duidelijker wordt welke onderbouwing aan de beslissing ten grondslag heeft gelegen dan in het bestreden besluit is gebeurd. Hierin ligt besloten dat de motivering van de AV-afleverstatus in het bestreden besluit niet voldoende deugdelijk c.q. draagkrachtig is geweest. Het College ziet dan ook reden om de bezwaren gegrond te verklaren voor zover in de bezwaargronden 1, 3, 6, 7 en 8 wordt gesteld dat er geen sprake is van een deugdelijke c.q. draagkrachtige motivering en het Besluit in zoverre niet voldoende zorgvuldig is voorbereid.

Met betrekking tot bezwaargrond 2

In bezwaargrond 2 stellen CBD en FaCo dat uit het bestreden besluit op geen enkele wijze blijkt dat het College de nodige kennis omtrent de relevante feiten en de af te wegen belangen bij het voorbereiden van het Besluit heeft vergaard. Deze stelling is onjuist.

Het College merkt allereerst op dat zowel over de criteria voor het bepalen van de afleverstatus van niet-receptplichtige geneesmiddelen als over de zogeheten AV-lijst belanghebbenden uitvoerig zijn geraadpleegd. In september 2006 heeft het College een advies opgesteld aan de Minister van VWS over de criteria voor het bepalen van niet-receptplichtige geneesmiddelen. Dit advies is opgesteld na raadpleging van belanghebbende organisaties, zoals organisaties van artsen, apothekers, industrie, consumenten, patiënten en drogisten. Het College heeft iedere belanghebbende met een startnotitie benaderd met het verzoek mee te denken over de categorieën afleverstatus en aanvaardbare criteria daarvoor op te stellen. Vervolgens heeft het CBG op 13 september 2006 een openbare consultatiebijeenkomst georganiseerd, waarbij de betrokken organisaties in de gelegenheid zijn gesteld hun standpunten toe te lichten en op elkaar te reageren. Naar aanleiding van het commentaar van partijen zijn de door het College voorgestelde concept-criteria verder aangescherpt en verfijnd. Het College heeft vervolgens het advies over de indelingscriteria van niet-receptplichtige geneesmiddelen aan de Minister aangeboden. Voor zover het College opmerkingen van belanghebbende organisaties niet heeft overgenomen, heeft het die opmerkingen van commentaar voorzien. De Minister heeft het advies van het College overgenomen en geïmplementeerd in een ontwerp-ministeriële regeling die in het kader van de op grond van art. 58 lid 5 Geneesmiddelenwet verplicht te volgen voorhangprocedure aan de Tweede Kamer is gezonden. Naar aanleiding van het debat in de Kamer en de motie Van der Veen c.s. zijn de Regeling Geneesmiddelenwet en de toelichting daarop aangepast.

Parallel aan het proces omtrent de vaststelling van de ministeriële regeling heeft het College, zoals ook aangegeven in zijn advies van september 2006, een concept-lijst van werkzame bestanddelen opgesteld die als geneesmiddel in aanmerking kunnen komen voor de AV-afleverstatus. Door een dergelijke lijst in een vroeg stadium van het debat over de afleverstatus van zelfzorggeneesmiddelen op te stellen, heeft het College een op dat moment gewenste concretisering gegeven van de wijze waarop het de indelingscriteria toepaste en tot welk resultaat dat leidde. In de lijst stonden werkzame bestanddelen die aan alle voorwaarden van art. 2 van de ontwerp-ministeriële regeling voldeden en die het College zonder meer toelaatbaar achtte als AV-geneesmiddel. Naar gelang het bestanddeel golden bepaalde voorwaarden en opmerkingen. Het College heeft ten behoeve van het opstellen van de AV-lijst ten aanzien van alle geneesmiddelen beoordeeld of ze veilig genoeg waren om algemeen verkrijgbaar te laten zijn. Het College heeft de AV-lijst samen met een concept-besluit over de indeling

van zelfzorggeneesmiddelen op 28 maart 2007 bekendgemaakt en daarbij belanghebbende organisaties uitgenodigd over dit concept-besluit en de lijst een zienswijze in te dienen. Een groot aantal organisaties, waaronder CBD en FaCo, heeft een zienswijze ingediend. Daarna heeft op 18 april 2007 een openbare hoorzitting plaatsgevonden, waarbij elke belanghebbende organisatie haar zienswijze kon toelichten en kon reageren op de zienswijzen van andere organisaties. Het College heeft met de hoorzitting beoogd een breed draagvlak voor zijn besluitvorming te creëren en in het kader van een brede openbare voorbereiding een afgewogen besluit te nemen. Op 6 juni 2007 heeft het College vervolgens een besluit over de indeling van zelfzorggeneesmiddelen genomen en de AV-lijst vastgesteld. Bij de vaststelling van de lijst is rekening gehouden met de ingebrachte zienswijzen en het verhandelde op de hoorzitting. Het College heeft alle argumenten en belangen uitvoerig afgewogen. Op grond van de commentaren hebben in de AV-lijst de nodige verschuivingen plaatsgevonden. In enkele gevallen heeft het College nog nader onderzoek verricht naar aanleiding van opmerkingen van de betrokken partijen.

In de aanpassing van de ontwerp-Regeling Geneesmiddelenwet en de toelichting daarop ter uitvoering van de motie Van der Veen c.s. heeft het College vervolgens aanleiding gezien de AV-lijst opnieuw te beoordelen. Daarbij heeft het College getoetst of de in de lijst opgenomen werkzame bestanddelen van geneesmiddelen en de voorwaarden waaronder algemene verkoop van die geneesmiddelen is toegelaten, voldeden aan de gewijzigde AV-indelingscriteria van de ontwerp-ministeriële regeling, met name derhalve het criterium van het verwaarloosbaar risico. Die toets leidde niet tot wijzigingen van de AV-lijst. Het College heeft de AV-lijst vervolgens op 1 juli 2007 definitief vastgesteld.

De stelling van CBD en FaCo in dit verband dat het College zich zou hebben gebaseerd op het verkeerde centrale schadecriterium "geen onevenredig risico" treft geen doel. Het College heeft zich wel degelijk op adequate wijze rekenschap gegeven van de vervanging van dit aanvankelijke criterium door het criterium "verwaarloosbaar risico". Het College heeft in het kader van de aanpassing van de ontwerp-Regeling Geneesmiddelenwet de AV-lijst opnieuw bezien op grond van de maatstaf "verwaarloosbaar risico". Het College heeft daarbij de passages in aanmerking genomen die in de uiteindelijke toelichting zijn toegevoegd ten opzichte van het eerdere concept (zie daarvoor de cursieve gedeeltes in de eerder aangehaalde passages).

De indeling in de AV-categorie van de in het bestreden Besluit genoemde producten is gebaseerd op de AV-lijst. Uit de bespreking van de procedure die aan de vaststelling van de AV-lijst is voorafgegaan blijkt dat van een zorgvuldige voorbereiding van het bestreden Besluit wel degelijk sprake is geweest. In aanvulling hierop merkt het College op dat CBD en FaCo in het kader van de bezwaarprocedure die tot de onderhavige heroverweging heeft geleid uitvoerig de gelegenheid hebben gehad hun standpunten nog nader naar voren te brengen en toe te lichten. CBD en FaCo hebben in het kader van de bezwaarprocedure deskundigenrapporten overgelegd. De desbetreffende deskundigen hebben tijdens de hoorzitting van 16 april 2009 eveneens uitvoerig de gelegenheid gehad hun opvattingen toe te lichten. De tijdens de hoorzitting aanwezige leden van het College hebben met de daar aanwezige deskundigen over de inhoud van hun opvattingen gesproken. Het College heeft dit alles in de onderhavige besluitvorming meegenomen. Voor zover er derhalve in de besluitvorming met betrekking tot het bestreden besluit al sprake zou zijn geweest van een onzorgvuldige voorbereiding daarvan, geldt in ieder geval dat eventuele gebreken in het kader van de voorbereiding van de onderhavige beschikking op bezwaar volledig zijn hersteld.

Gelet op het voorgaande is het College van oordeel dat het bezwaar voor wat betreft bezwaargrond 2 ongegrond is.

Met betrekking tot het aanvullend bezwaar

Naar aanleiding van het aanvullend bezwaar merkt het College op dat er geen collectieve aanvragen in behandeling zijn genomen wanneer deze niet berusten op een rechtsgeldige machtiging van de houders van de desbetreffende individuele handelsvergunning. Dit laat onverlet dat het de houders van een individuele handelsvergunning uiteraard vrijstond om naar de inhoud van zulke collectieve aanvragen te verwijzen. Het buiten behandeling laten van een collectieve aanvraag maakt niet de verwijzing daarnaar in een aanvraag van een houder van een individuele handelsvergunning ongeldig en tast derhalve de rechtsgeldigheid van die individuele aanvraag niet aan.

Gelet op het voorgaande is het College van oordeel dat het bezwaar voor wat betreft de aanvullende bezwaargrond ongegrond is.

Met betrekking tot de terinzagelegging voorafgaande aan de hoorzitting

Tijdens de reeks van hoorzittingen die op 14, 15 en 16 april 2009 hebben plaatsgevonden, waaronder de hoorzitting naar aanleiding van het bezwaar tegen het onderhavige bestreden besluit, heeft de gemachtigde van CBD en FaCo nog bezwaar gemaakt tegen de wijze van terinzagelegging van de op de zaak betrekking hebbende stukken als bedoeld in art. 7:4 lid 2 Awb.

Het College stelt allereerst vast dat CBD en FaCo gedurende de periode voorafgaande aan de eerste dag van de hoorzitting niet van hun inzagerecht gebruik hebben gemaakt. Wel heeft voorafgaande aan de hoorzitting een individueel persoon inzage gepleegd. Naar tijdens de hoorzitting bleek, heeft deze persoon zijn inzagewerkzaamheden in opdracht van de gemachtigde van CBD en FaCo verricht. Hij had kritiek op de wijze van terinzagelegging. Deze kritiek heeft echter geen bespreking, omdat betrokkene zich niet namens CBD en FaCo maar als individuele belangstellende had aangemeld en niet valt te beschouwen als belanghebbende in de zin van art. 7:4 lid 2 Awb.

Na aanvang van de hoorzittingen heeft de desbetreffende persoon wel alsnog namens CBD en FaCo de op de zaak betrekking hebbende stukken geraadpleegd. De gemachtigde van CBD en FaCo heeft in dat verband bezwaar gemaakt tegen het feit dat een deel van de stukken alleen langs elektronische weg viel te raadplegen, namelijk voor zover deze deel uitmaakten van het oorspronkelijke registratiedossier ten behoeve van het aanvragen van de handelsvergunning. Het College merkt naar aanleiding hiervan op dat in de onderhavige bezwaarprocedure niet de oorspronkelijke handelsvergunning maar alleen de wijziging in verband met de afleverstatus aan de orde is. Voor zover CBD en FaCo stukken betrekking hebbend op de afleverstatus wilden inzien en art. 7:4 lid 6 Awb hieraan niet in de weg stond, hebben medewerkers van het College desgewenst geassisteerd bij het zoeken en vinden van de desbetreffende stukken. Aan de gemachtigde van CBD en FaCo is aan het einde van de hoorzitting inzake aciclovir op 16 april 2009 gevraagd of CBD en FaCo zich door de gang van zaken uiteindelijk gedupeerd hebben gevoeld. De gemachtigde van CBD en FaCo heeft hierop ontkennend geantwoord. Gelet op dit alles is het College van oordeel dat met betrekking tot de terinzagelegging voldoende zorgvuldigheid is betracht en dat de gang van zaken rond de terinzagelegging geen aanleiding geeft om te concluderen dat de besluitvorming inzake de heroverweging een gebrek vertoont dat tot consequentie zou moeten hebben dat die besluitvorming niet kan worden afgerond.

Besluit

Het College trekt het besluit van 27 augustus 2009 op de bezwaren van CBD en FaCo in.

Het College verklaart CBD en FaCo ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 2 genoemde besluiten en tegen de in tabel 3 genoemde besluiten ten aanzien van productnummers RVG 22124=21247 en 103771. Het College verklaart CBD en FaCo niet-ontvankelijk in hun bezwaren tegen de in tabel 3 genoemde besluiten, met uitzondering van de besluiten ten aanzien van productnummers RVG 22124=21247 en 103771.

Het College verklaart de bezwaren van CBD en FaCo tegen de in tabel 2 genoemde besluiten, alsmede tegen de in tabel 3 genoemde besluiten ten aanzien van productnummers RVG 22124=21247 en 103771, gegrond voor zover in de bezwaargronden 1, 3, 6, 7 en 8 wordt gesteld dat er geen sprake is van een deugdelijke c.q. draagkrachtige motivering en de besluiten in zoverre niet voldoende zorgvuldig zijn voorbereid, en voor het overige ongegrond.

Het College blijft van oordeel dat aan de aciclovirbevattende producten de AV-status terecht is toegekend.

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen,

Voorzitter

Secretaris

Prof. dr. H.G.M. Leufkens

Dr. R.T.W. Meijer

Rechtsmiddelen

Tegen dit besluit kan door belanghebbenden gedurende zes weken beroep worden ingesteld bij de sector bestuursrecht van de rechtbank binnen het rechtsgebied waarvan de woonplaats van de belanghebbende is gelegen.