

# De waarschuwingsplicht voor producenten: wanneer wetenschap tot waarschuwen moet leiden

AV&S 2021/41

**In deze bijdrage bespreekt de auteur het arrest van 15 juni 2021, waarin het Gerechtshof Arnhem-Leeuwarden oordeelt over de waarschuwingsplicht voor producenten van geneesmiddelen. Het hof onderstreept dat niet alleen de precieze wetenschap doorslaggevend is bij de vraag of niet-waarschuwen voor potentieel gevaarlijke bijwerkingen tot onrechtmatigheid van een producent leidt, maar toont ook aan dat relevant is aan welke partij de geneesmiddelenproducent deze waarschuwing(en) precies richt.**

## 1. Inleiding

Wanneer handelt een geneesmiddelenproducent onrechtmatig als hij kennis heeft van (mogelijke) bijwerkingen van een door hem ontwikkeld geneesmiddel, maar hier niet expliciet voor waarschuwt? Voor een antwoord op die vraag is niet alleen relevant op welk moment de producent met welke informatie bekend was, maar ook aan wie de waarschuwing precies wordt gericht. Met het arrest van 15 juni 2021 vernietigt het Gerechtshof Arnhem-Leeuwarden<sup>2</sup> het vonnis waarin de Rechtbank Midden-Nederland voor recht verklaarde<sup>3</sup> dat GlaxoSmithKline ('GSK') op de voet van art. 6:162 BW aansprakelijk is voor schade die eiser destijds heeft geleden door het gebruik van Seroxat, een antidepressivum geproduceerd door GSK.

Anders dan de rechtbank oordeelt het hof dat GSK haar waarschuwingsplicht niet heeft geschonden. Het hof oordeelt dus dat GSK jegens eiser niet onrechtmatig heeft gehandeld. Dit arrest onderstreept niet alleen dat de precieze wetenschap doorslaggevend is bij de vraag of niet-waarschuwen voor potentieel gevaarlijke bijwerkingen tot onrechtmatigheid leidt; het arrest toont ook aan dat relevant is aan welke partij de geneesmiddelenproducent deze waarschuwing richt.

## 2. Vonnis Rechtbank Midden-Nederland

Op voorspraak van zijn huisarts heeft eiser als minderjarige vanaf juni 2001 enkele maanden het geneesmiddel Seroxat gebruikt, nadat een reactieve depressie bij hem was gediagnosticeerd. Eiser, geboren in 1985, was op dat moment vijftien jaar oud. Uit het gedeelte van het huisartsenjournaal dat eiser in de procedure heeft overgelegd, volgt dat het gebruik van Seroxat enkele maanden heeft geduurd. Eiser stelt

dat hij sinds het gebruik van Seroxat psychische klachten ervaart, agressief gedrag vertoont en verschillende suïcidepogingen heeft gedaan. Eiser vordert een verklaring voor recht dat GSK aansprakelijk is voor de schade die hij door het gebruik van Seroxat lijdt, omdat GSK ten tijde van dat gebruik met deze bijwerkingen bekend zou zijn geweest, maar hier niet voor zou hebben gewaarschuwd.

Seroxat is een antidepressivum dat behoort tot de SSRI's – de subklasse serotonineheropnameremmers. De werkzame stof in Seroxat is paroxetine. GlaxoSmithKline, de grootste producent van vrij verkrijgbare geneesmiddelen ter wereld, is producent en vergunninghouder van Seroxat. Dit antidepressivum is op 17 juni 1991 in Nederland op de markt gebracht na goedkeuring van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ('CBG'). Eiser stelt dat GSK rond het jaar 2000 al wist dat de werkzame stof paroxetine voor kinderen en minderjarige adolescenten niet of nauwelijks effectief was en dat gebruik bij minderjarigen tot ernstige bijwerkingen kon leiden, waaronder (kort gezegd) suïcidaal gedrag. Eiser stelt dat hij hier niet voor is gewaarschuwd. GSK had die kennis publiek moeten maken, aldus eiser, maar heeft dat niet gedaan; als zij dat wél had gedaan, dan zou de huisarts van eiser hem dit medicijn in 2001 naar eigen zeggen niet hebben voorgeschreven. Gek genoeg spreekt eiser niet (ook) zijn huisarts aan, terwijl de huisarts – zoveel staat vast – door GSK voordien in ieder geval wél voor bijwerkingen was gewaarschuwd, maar Seroxat toch heeft voorgeschreven.

Eiser baseert zijn vorderingen tegen GSK primair op productaansprakelijkheid (art. 6:185 BW e.v.) en subsidiair op onrechtmatige daad (art. 6:162 BW). De vordering op de primaire slaagt niet: de absolute vervaltermijn van art. 6:191 lid 2 BW bepaalt dat het recht op schadevergoeding vervalt door verloop van tien jaren nadat de producent de zaak die de schade heeft veroorzaakt, in het verkeer heeft gebracht. De aanvang van deze vervaltermijn kan, anders dan bij de verjaringstermijn van art. 6:191 lid 1 BW, objectief worden vastgesteld. Omdat Seroxat in 1991 in het verkeer is gebracht<sup>4</sup> en GSK pas in 2017 is gedagvaard, stelt de rechtbank vast dat de vervaltermijn ruimschoots is verlopen.

1 Lucas Dröge is advocaat bij Houthoff. Citeerwijze: L.F. Dröge. 'De waarschuwingsplicht voor producenten: wanneer wetenschap tot waarschuwen moet leiden', AV&S 2021/41, afl. 6.

2 Gerechtshof Arnhem-Leeuwarden 15 juni 2021, ECLI:NL:GHARL:2021:5818.

3 Rechtbank Midden-Nederland 30 mei 2018, ECLI:NL:RBMNE:2018:2298.

4 Het begrip 'in het verkeer brengen' wordt in dit verband uitgelegd als het moment waarop een product het productieproces van de producent heeft verlaten en is opgenomen in een verkoopproces in een vorm waarin het aan het publiek wordt aangeboden voor gebruik of consumptie (HvJ EG 9 februari 2006, ECLI:EU:C:2006:93, NJ 2006, 401 (*O'Byrne/Sanofi Pasteur I*)). In het DAS-arrest van 13 januari 2017 bepaalde de Hoge Raad dat voor de uitleg van 'in het verkeer brengen' bij een vordering op grond van art. 6:162 BW eveneens aansluiting dient te worden gezocht bij de in het arrest *O'Byrne/Sanofi* gehanteerde maatstaf (HR 13 januari 2017, ECLI:NL:HR:2017:32, NJ 2017, 48).

De vordering op de subsidiaire grondslag slaagt wel. In de motivering gaat de rechtbank uitgebreid in op (een deel van) de wetenschappelijke onderzoeken en publicaties waar partijen in de procedure aan hebben gerefereerd. Een belangrijke rol is weggelegd voor het zogenaamde 'case 329'-onderzoek. In dit onderzoek, vóór de eeuwwisseling uitgevoerd in de Verenigde Staten en gepubliceerd in juli 2001, wordt beschreven dat paroxetine voor kinderen en jongeren niet of nauwelijks effectief is en dat het gebruik van paroxetine in elk geval op de korte termijn risico's kent, waaronder ernstige suïciderisico's. Ongeacht of GSK wel of niet direct betrokken was bij dit onderzoek of bij de betreffende publicatie in juli 2001, neemt de rechtbank aan dat zij in 2000 al bekend was met de onderzoeksresultaten: enerzijds omdat sommige coauteurs van de publicatie bij GSK in dienst waren en anderzijds omdat GSK aantoonbaar toegang zou hebben gehad tot het onderzoeksmateriaal. Omdat GSK desondanks pas in 2003 in de bijsluiters aan gebruikers waarschuwde voor mogelijke (zelfmoord-)risico's als gevolg van het gebruik van paroxetine, concludeert de rechtbank dat GSK heeft gehandeld in strijd met de zorgvuldigheid die volgens het ongeschreven recht in het maatschappelijk verkeer betaamt. Dit is onrechtmatig tegenover gebruikers van Seroxat, waaronder eiser.

Aan het verweer dat GSK de bijsluiters alleen in overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen zou mogen aanpassen, wordt naar mijn idee terecht voorbijgegaan. De rechtbank overweegt dat producenten een eigen verantwoordelijkheid hebben en dat GSK zich bij kennis over serieuze bijwerkingen onverwijld tot het CPG had kunnen en moeten wenden. Dat de aanpassing van bijsluiters extra financiële of administratieve lasten met zich brengt, lijkt toch minder zwaar te wegen dan het belang van deugdelijk waarschuwen voor (nieuwe) gezondheidsrisico's.

### 3. Arrest Gerechtshof Arnhem-Leeuwarden

In een goed gemotiveerd arrest komt het hof tot een ander oordeel dan de rechtbank. Het hof overweegt dat GSK haar waarschuwingsplicht jegens eiser niet heeft geschonden en dus ook niet onrechtmatig jegens hem heeft gehandeld. Bovendien overweegt het hof dat het causaal verband tussen de gestelde schade en de vermeende schending van GSK's waarschuwingsplicht niet is komen vast te staan, zodat de vordering van eiser ook daarop strandt.

Uit het arrest volgt helaas niet duidelijk of het hof tot een ander oordeel komt door enkel de overgelegde bewijsmiddelen anders te beoordelen, of dat GSK – ongetwijfeld geschrokken van het vonnis – in hoger beroep veel uitvoeriger en beter gemotiveerd verweer heeft gevoerd. Dat het hof veel meer (wetenschappelijke) publicaties en stukken betreft in het oordeel, doet het laatste vermoeden. Met betrekking tot de waarschuwingsplicht stelt het hof vast dat GSK in de productinformatie voor artsen al ten tijde van de introductie op de markt in 1991 had opgenomen dat het gebruik van Seroxat bij kinderen werd afgeraden omdat "de veiligheid en werkzaamheid" hiervan

niet is vastgesteld bij "deze patiëntengroep". Die waarschuwing heeft GSK in 1999 in deze productinformatie herhaald. Partijdeskundigen van GSK stellen bovendien onder meer dat het in 2001 helemaal niet ongebruikelijk was dat SSRI's, waaronder paroxetine, door kinder- en jeugdpsychiaters werden voorschreven aan kinderen en jongeren met een depressie; pas in 2009 zou in richtlijnen over depressie het gebruik van antidepressiva bij kinderen worden afgeraden. Ook stellen deze partijdeskundigen namens GSK dat niet GSK maar de voorschrijvende arts verantwoordelijk is voor zogenaamd "off label" gebruik, als Seroxat toch wordt voorgeschreven aan minderjarigen ondanks dat het gebruik van Seroxat bij kinderen in de productinformatie (voor de arts) werd afgeraden. Het hof overweegt dat eiser deze deskundigenrapporten onvoldoende heeft weersproken en oordeelt dat GSK geen redenen had om al tijdens het onderzoek naar 'study 329' de artsen en/of het publiek meer specifiek te waarschuwen voor het gebruik van Seroxat. De enkele constatering dat bij vijf deelnemers aan 'study 329' sprake is geweest van suïcidale gedachten, biedt voor het hof onvoldoende aanknopingspunten om een waarschuwingsplicht voor GSK aan te nemen, waarbij het hof mede in overweging neemt dat suïcidale gedachten ook een gevolg kunnen zijn van de onderliggende ziekte (depressie) zelf.

Het hof acht het tijdig en voldoende dat GSK de Britse toezichthouder in mei 2003 heeft geïnformeerd over een verhoogd suïciderisico bij minderjarigen nadat, aldus GSK, pas bij een meta-analyse van verschillende studies (eind 2002) was gebleken dat hiervan sprake was. Een extra generieke waarschuwing door GSK, in aanvulling op de waarschuwingen in de productinformatie, was eerder niet geboden, aldus het hof. Een voortschrijdend inzicht naar aanleiding van verdergaand onderzoek kan volgens het hof niet met terugwerkende kracht aan GSK worden tegengeworpen. Het hof vernietigt het vonnis en wijst de vorderingen van eiser alsnog af.

### 4. Omvang en reikwijdte waarschuwingsplicht

De vraag naar de omvang en reikwijdte van de informatie- en waarschuwingsplicht is voor producenten zeer relevant, niet in de laatste plaats ook voor GSK dat al jarenlang wereldwijd in (collectieve) procedures wordt betrokken omdat zij onvoldoende zou hebben gewaarschuwd voor gevaren van het gebruik van Seroxat voor – met name – minderjarigen. Ook deze Nederlandse procedure staat niet op zichzelf. Op 15 juni 2018, minder dan drie weken nadat de Rechtbank Midden-Nederland de vorderingen van eiser toewees, werd Stichting Seroxatclaim opgericht. Eiser werd secretaris van deze stichting en de advocaat van eiser werd ook de belangenbehartiger van de stichting. In 2019 is Stichting Seroxatclaim namens tientallen claimanten een collectieve actie gestart tegen GSK.<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Vgl. 'Patiënten klagen farmaceut aan om gevaarlijke psychische bijwerkingen antidepressivum', *Volkskrant* 15 februari 2019.

Met het oog op deze collectieve actie verbaast het niet dat eiser in deze 'proefprocedure' een verklaring voor recht met verwijzing naar de schadestaat vordert. Met die vordering beoogt eiser een oordeel uit te lokken over uitsluitend de gebrekkigheid van het geneesmiddel. Eiser heeft daarmee waarschijnlijk willen voorkomen dat de vraag naar (risico-) aansprakelijkheid werd overschaduwd door discussies over de schadeomvang of het causaal verband. Het hof heeft evenwel – ten overvloede – eveneens overwogen dat ook het causaal verband tussen de gestelde schade en een eventuele schending van de waarschuwingplicht niet is komen vast te staan. Voor vernietiging van het bestreden vonnis en afwijzing van de afgebakende vorderingen van eiser was niet vereist dat het hof ook separaat op het ontbreken van causaal verband inging. Mogelijk heeft het hof deze overweging ten overvloede juist in het arrest opgenomen om al op voorhand aan Stichting Seroxat en haar achterban inzicht te geven in de 'causaliteitshobbel' die bij doorprocederen in ogenschouw moet worden genomen om uiteindelijk aanspraak te kunnen maken op schadevergoeding.

Het juridisch kader rondom de aard en omvang van de waarschuwingplicht is overzichtelijk. Een product wordt op grond van art. 6:186 lid 1 BW als gebrekkig beschouwd indien het niet de veiligheid biedt die men daarvan bij regulier gebruik mag verwachten. In de literatuur wordt sinds jaar en dag uitgegaan van drie categorieën gebreken: (i) ontwerpgebreken, (ii) fabricage- en productiegebreken en (iii) instructiegebreken. Die laatste categorie is hier relevant, en ziet op gebreken die voortvloeien uit ondeugdelijke informatie over het product.<sup>6</sup> Zowel het hof als de rechtbank wijden weinig woorden aan de juridische vraag wanneer ondeugdelijke informatie nu precies leidt tot een 'gebrekkig' geneesmiddel, terwijl de Hoge Raad zich hier in 1989 al concreet over heeft uitgesproken in het *Halcion*-arrest.<sup>7</sup> In de kwestie die heeft geleid tot dit arrest ondervonden meerdere personen ernstig letsel als gevolg van gevaarlijke bijwerkingen van het slaapmiddel *Halcion*. Voor deze bijwerkingen werd niet gewaarschuwd in de bijsluiters. In dit arrest bevestigt de Hoge Raad de maatstaf dat een geneesmiddel gebrekkig is wanneer het niet de veiligheid biedt die de gebruiker/consument gerechtigd is te verwachten en dat bijverschijnselen waarvoor de gebruiker niet is gewaarschuwd c.q. waarvoor in de bijsluiters niet is gewaarschuwd, in beginsel niet behoeven te worden verwacht. Het optreden van bijverschijnselen, waarvan de fabrikant de mogelijkheid voorzag of had dienen te voorzien, zonder daarvoor in de bijsluiters te waarschuwen, maakt de fabrikant in beginsel aansprakelijk voor de als gevolg van deze bijverschijnselen geleden schade, aldus de Hoge Raad.<sup>8</sup>

Het enkele feit dat aan een geneesmiddel risico's en (potentiële) bijwerkingen kleven, leidt op zichzelf dus niet tot

het oordeel dat het product gebrekkig is. Dat is logisch: bij ieder medicijn kunnen immers bijwerkingen optreden. Bij de keuze om een bepaald geneesmiddel op de markt te brengen of te gebruiken, moet de aard en ernst van de te behandelen aandoening altijd worden afgewogen tegen de aard, ernst en frequentie van mogelijke bijwerkingen en overige risico's.<sup>9</sup> De producent dient daarbij te waarschuwen voor mogelijke bijwerkingen en risico's.

Om in een concreet geval te beoordelen of de producent aan zijn waarschuwingplicht heeft voldaan, zijn diverse meerdere invalshoeken relevant – gedacht kan worden aan vragen als *wanneer*, *wie*, *waarvoor* en *op welke wijze* moet worden gewaarschuwd.<sup>10</sup> De procedure tegen GSK spitste zich vooral toe op de vraag naar de kenbaarheid van het (potentiële) gevaar dat van het antidepressivum *Seroxat* uitgaat, specifiek bij minderjarigen. Was GSK in 2001 al bekend met de hier relevante risico's, op het moment dat eiser zich tot zijn huisarts wendde met een reactieve depressie, en heeft GSK daar afdoende voor gewaarschuwd? Aan de hand van goed te volgen overwegingen wordt die vraag door het hof bevestigend beantwoord. Het hof stelt vast dat voorschrijvende artsen al in 1991 en 1999 middels de bijgesloten productinformatie zijn gewaarschuwd dat het gebruik van *Seroxat* voor minderjarigen uitdrukkelijk werd afgeraden omdat de veiligheid en werkzaamheid hiervan bij die patiëntengroep niet was vastgesteld. Dat het hof zich in het arrest uitsluitend uitlaat over het waarschuwen van voorlichtende artsen (via de productinformatie) en niet over het rechtstreeks waarschuwen van patiënten (via bijvoorbeeld een bijsluiters), is op zich niet onbegrijpelijk. Bij de vraag *wie* moet worden gewaarschuwd, geldt dat een waarschuwing gericht moet zijn op 'de doelgroep'. Aangezien dit antidepressivum alleen op recept verkrijgbaar is en dus door artsen moet worden voorgeschreven, is die doelgroep in dit geval niet 'de patiënt' maar 'de redelijk handelende en redelijk denkende arts'.<sup>11</sup> Wel dringt de vraag zich op waarom deze informatie niet zekerheidshalve ook in de bijsluiters voor gebruikers was opgenomen. Het hof gaat op die vraag niet in. Ook ten aanzien van het verhoogde risico op suïcide ziet het hof geen schending van de waarschuwingplicht. Op basis van door GSK gestelde feiten en overgelegde producties stelt het hof vast dat pas eind 2002 na een meta-analyse van verschillende studies bleek van het verhoogd risico op suïcide bij minderjarigen en dat GSK hierop voortvarend heeft gehandeld. Een 'extra generieke waarschuwing, zoals eiser die voorstaat, was aldus het hof voor GSK niet geboden.

6 L. Dommering-Van Rongen, *Productaansprakelijkheid*, Deventer: Kluwer 2000, p. 50; R.P. Wijne, *Medische aansprakelijkheid*, Den Haag: Boom Juridisch 2014, p. 350.

7 HR 30 juni 1989, NJ 1990, 652 (*Halcion*).

8 HR 30 juni 1989, NJ 1990, 652, rov. 4.4.2 (*Halcion*).

9 Zo overwoog ook de Rechtbank Arnhem bij vonnis van 25 juni 2008, onder verwijzing naar het *Halcion*-arrest, over de vermeende gebrekkigheid van het medicijn Tegretol dat wordt gebruikt tegen epilepsie: ECLI:NL:RBARN:2008:BD6338.

10 Vgl. S.B. Pape, 'De betekenis van het *Jetblast*-arrest voor de waarschuwing in het productaansprakelijkheidsrecht', *NTBR* 2006, 56; R.P. Wijne, *Medische aansprakelijkheid*, Den Haag: Boom Juridisch 2014, p. 367 e.v.

11 Vgl. R.P. Wijne, *Medische aansprakelijkheid*, Den Haag: Boom Juridisch 2014, p. 353.

De wijze waarop het hof in deze procedure de waarschuwingplicht analyseert, op basis van een inhoudelijke beoordeling van de kenbaarheid van een risico op een concreet moment, vindt steun in recente lagere rechtspraak. Langs dezelfde lijnen beoordeelde de Rechtbank Midden-Nederland in 2018 of de producent van Permax – een medicijn voor de behandeling van de ziekte van Parkinson – in de bijsluiter diende te waarschuwen voor een mogelijk verband tussen gebruik van Permax en een gokverslaving.<sup>12</sup> De rechtbank overwoog in die kwestie dat de beschikbare wetenschappelijke publicaties, literatuur en meldingen van bijwerkingen voor 2003 niet zodanig waren dat voor de producent daar de verplichting uit voortvloeide om zelf nader onderzoek te doen naar dit verband. De voor 2003 bekende signalen waren onvoldoende duidelijk om een dergelijk verband aan te kunnen nemen. In lijn daarmee hoefde de producent niet reeds vóór 2003 een dergelijke waarschuwing in de bijsluiter op te nemen.

## 5. Conclusie

Geneesmiddelenproducenten moeten waarschuwen voor de mogelijke (serieuze) bijwerkingen van het gebruik van hun producten. Wetenschap moet in principe leiden tot waarschuwen, maar voor de vraag of sprake is van een schending van de waarschuwingplicht is niet alleen relevant welke precieze informatie over gezondheidsrisico's bekend was, en wanneer, maar ook aan wie de producent de waarschuwingen vervolgens richt. Dit arrest onderstreept dat een geneesmiddelenproducent c.q. vergunninghouder niet alleen onderzoek moet (blijven) doen naar mogelijke (nieuwe) bijwerkingen van zijn product, maar óók moet waarborgen dat de juiste partij(en) adequaat worden gewaarschuwd voor deze mogelijke (nieuwe) bijwerkingen die volgen uit dergelijk onderzoek.

<sup>12</sup> Rechtbank Midden-Nederland 1 augustus 2018, ECLI:NL:RBMNE:2018:5185.