



354

Besluit van 2 mei 1994, houdende nadere wijziging van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten

Wij Beatrix, bij de gratie Gods, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, enz. enz. enz.

Op de voordracht van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 8 oktober 1993, GMV/G 933106;

Gelet op

– Richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 19 juli 1991 tot wijziging van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (PbEG L 270), welke onder meer betrekking heeft op klinische proeven met farmaceutische produkten; en

– artikel 3, vijfde lid van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening;

Gezien het advies van de Geneesmiddelencommissie (nr. Geco 4747; d.d. 22 januari 1993);

De Raad van State gehoord (advies van 8 maart 1994, no. W13.93.0672);

Gezien het nader rapport van Onze Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 21 april 1994, GMV/G941353;

Hebben goedgevonden en verstaan:

ARTIKEL I

In artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten¹ worden de volgende wijzigingen aangebracht:

1. In het eerste lid wordt:

a. na «farmaceutische produkten» ingevoegd: , andere dan bedoeld in het derde lid,;

b. het zinsdeel «aan de navolgende bepalingen van dit artikel wordt voldaan.» vervangen door het zinsdeel: aan het tweede lid wordt voldaan..

2. Het derde tot en met het zesde lid worden vervangen door de volgende leden:

3. De aflevering van zich nog in het stadium van proefneming bevindende ongeregistreeerde farmaceutische produkten ten behoeve van het verrichten van onderzoeken aan de mens, mag slechts geschieden indien door degene die aflevert aan de navolgende bepalingen van dit artikel wordt voldaan.

4. De betrokken apotheker, dan wel de fabrikant of importeur, moet er zicht van vergewissen dat:

a. het ontwerp, de uitvoering en de rapportage van alle fasen van het klinische onderzoek, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, in overeenstemming met de beginselen van «Good Clinical Practice» geschieden;

b. al het klinische onderzoek in overeenstemming met de in de huidige herziening van de Verklaring van Helsinki vastgelegde ethische beginselen wordt uitgevoerd, waarbij als regel elke proefpersoon, na te zijn voorgelicht, uit vrije wil toestemming heeft gegeven, welke toestemming is vastgelegd;

c. bij het onderzoek rekening wordt gehouden met het richtsnoer «Good clinical practice voor het onderzoek met geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap», opgenomen in deel III, addendum juli 1990, van de reeks «Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap», uitgegeven door de Commissie van de Europese Gemeenschappen;

d. het protocol, de procedures, met inbegrip van de statistische opzet, en de documentatie van het onderzoek door de opdrachtgever of de onderzoeker voor advies zijn voorgelegd aan de desbetreffende medisch-ethische commissie;

e. het onderzoek niet begint, voordat het schriftelijke advies van deze commissie is ontvangen;

f. er vooraf vastgestelde, systematisch schriftelijk vastgelegde procedures zijn voor de organisatie, de uitvoering, de verzameling van de gegevens, de documentatie en de verificatie bij klinisch onderzoek;

g. in het geval van radiofarmaceutica, klinisch onderzoek wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een arts met een vergunning voor het gebruik van radionucliden voor medische doeleinden.

5. Een wijziging van het in het vierde lid, onderdeel c, bedoelde richtsnoer treedt voor de toepassing van dit artikel in werking met ingang van de zevende dag na de datum van publikatie van die wijziging.

6. De betrokken apotheker, dan wel de fabrikant of importeur, moet voorzieningen treffen voor de archivering van documentatie, een en ander overeenkomstig het volgende:

a. de onderzoeker zorgt ervoor dat de identificatiecodes van de patiënt gedurende ten minste vijftien jaar na de voltooiing of stopzetting van het onderzoek worden bewaard;

b. patiëntenbestanden en andere brongegevens worden bewaard gedurende de maximale periode die in het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk wordt toegestaan;

c. de opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over het onderzoek zolang het produkt in de handel is;

d. het eindrapport wordt door de opdrachtgever of de latere eigenaar gedurende vijf jaar nadat het produkt niet meer in de handel is, bewaard.

7. Het in het zesde lid, sub c, bepaalde geldt voor:

a. het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het voor het onderzoek gebruikte produkt, het farmaceutische produkt dat als referentie werd gebruikt of de placebo;

b. de standaard-werkvoorschriften;

c. alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures;

d. het onderzoekersdossier;

e. statussen voor alle proefpersonen;

f. het eindrapport;

g. indien beschikbaar, het audit-certificaat (de audit-certificaten).

8. Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens moet worden gedocumenteerd. Alle gegevens en documenten moeten op

verzoek ter beschikking van het College ter beoordeling van geneesmiddelen, genoemd in artikel 29, eerste lid, van de wet worden gesteld.

9. Degene die het farmaceutisch produkt heeft afgeleverd, draagt er zorg voor dat alle documenten die met het onderzoek samenhangen ter beschikking worden gehouden van de hoofdinspecteur.

10. Indien de proefneming plaats vindt in een ziekenhuis, mag de aflevering van het betrokken farmaceutisch produkt slechts plaatsvinden door tussenkomst van en apotheker als bedoeld in artikel 13, eerste lid, van de wet.

11. Op de verpakking waarin het farmaceutisch produkt wordt afgeleverd moet, tenzij het dubbelblind of een soortgelijk onderzoek betreft, duidelijk leesbaar:

a. een zo nauwkeurig mogelijke omschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het betrokken farmaceutisch produkt worden gegeven;

b. zijn vermeld dat het betrokken farmaceutisch produkt zich nog in het stadium van proefneming bevindt.

ARTIKEL II

In het Besluit immunologische farmaceutische produkten² vervalt artikel 4.

ARTIKEL III

Dit besluit treedt in werking met ingang van de derde maand na de datum van uitgifte van het Staatsblad waarin het wordt geplaatst.

Lasten en bevelen dat dit besluit met de daarbij behorende nota van toelichting in het Staatsblad zal worden geplaatst.

's-Gravenhage, 2 mei 1994

Beatrix

De Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,
H. d'Ancona

Uitgegeven de eenendertigste mei 1994

De Minister van Justitie,
E. M. H. Hirsch Ballin

¹ Stb. 1977, 538, laatstelijk gewijzigd bij besluit van 24 december 1993, Stb. 776

² Stb. 1993, 461

Het advies van de Raad van State is openbaar gemaakt door terinzagelegging bij het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur. Tevens zal het advies met de daarbij ter inzage gelegde stukken worden opgenomen in het bijvoegsel bij de Nederlandse Staatscourant van 14 juni 1994, nr. 110

NOTA VAN TOELICHTING

Inleiding

In artikel 55, derde en volgende leden, van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische produkten (verder: BBA) is een kanalisatie-regeling opgenomen voor de aflevering van zich in het stadium van proefnemings bevindende ongeregistreerde farmaceutische produkten bestemd voor het doen van proefnemingen bij de mens. Kern van de bepaling is dat de voorgenomen aflevering van het desbetreffende farmaceutische produkt moet worden gemeld bij de Hoofdinspecteur van de volksgezondheid voor de geneesmiddelen, waarna deze in de praktijk een schriftelijke ontvangstbevestiging verstrekt. Hoewel deze regeling op zichzelf geen directe aanleiding tot problemen vormt, moet worden erkend dat zij niet meer voldoet aan de in de huidige tijd te stellen kwaliteitseisen. Bepalingen die er direct toe strekken de proefpersoon te beschermen ontbreken in het kader van de huidige meldingsprocedure immers volledig.

In het kader van de intrekking van de Wet op sera en vaccins, waartoe in de wet van 14 november 1991 tot wijziging van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening een voorziening is getroffen, werd de ontoereikbaarheid van genoemde kanalisatie-regeling nadrukkelijk gesignaleerd (Handelingen I, 1991/92, blz. 6-75 tot en met 6-78). Door deze wijziging, die op grond van artikel 11 van het Besluit immunologische farmaceutische produkten met ingang van 3 september 1993 in werking is getreden, is de werkingssfeer van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening uitgebreid tot middelen die voorheen onder de Wet op sera en vaccins vielen. Onder de vigeur van genoemde ingetrokken wet en met name artikel 3, nader uitgewerkt in artikel 14 van de Sera- en vaccinsbesluit was een commissie uit de Gezondheidsraad ook wel genoemd «de Commissie ex artikel 14» belast met onder meer het toezicht op de opzet en uitvoering van veldproeven met niet-geregistreerde sera en vaccins. Bij de memorie van antwoord (kamerstukken I, 1990/91, 21 691, nr. 93a) en bij bovenaangehaalde beraadslaging in de Eerste Kamer heeft de regering het standpunt ingenomen dat het voorheen door «de Commissie ex artikel 14» uitgeoefende toezicht op de aflevering van niet-geregistreerde sera en vaccins ten behoeve van uit te voeren veldonderzoek met sera en vaccins dient te worden vervangen door een kwalitatief gelijkwaardig toezicht. De regering gaf bij vorengenoemde memorie van antwoord voorts aan dat er voor is gekozen de Hoofdinspecteur van de volksgezondheid voor de geneesmiddelen (HIG) met zodanig toezicht te belasten. Tevens werd onder meer aangegeven dat bij de aanmelding van een veldproef bij de HIG in het desbetreffende dossier een goedkeurende verklaring van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) aanwezig moet zijn. Bij de beraadslaging in de Eerste Kamer bevestigde de regering nogmaals de toezegging dat in de in voorbereiding zijnde wijziging van het BBA meer kwalitatieve eisen dan thans vigerend, zouden worden vastgelegd, bijvoorbeeld dat geen proefnemingen met geneesmiddelen mogen worden uitgevoerd, indien niet aan wezenlijke eisen i.v.m. de bescherming van de proefpersoon is voldaan. Voorts stelde de regering dat het onwenselijk is dat voor de categorie van (voormalige) sera en vaccins een ander regime zou gelden dan voor de overige geneesmiddelen. Sedert de behandeling in de Eerste Kamer van meergenoemde wet hebben zich twee belangrijke beleidsontwikkelingen voorgedaan. In de eerste plaats de publikatie van Richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 19 juli 1991 tot wijziging van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en

klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (PbEG L 270).

In de bijlage bij die richtlijn is in deel 4, hoofdstuk B, een regeling opgenomen betreffende de uitvoering van het onderzoek ten behoeve van de klinische documentatie, dat onderdeel moet uitmaken van het in te dienen registratiedossier. Daarenboven wordt in genoemde richtlijn bepaald dat bij het onderzoek rekening moet worden gehouden met het richtsnoer «Good clinical practice voor proeven met geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap», opgenomen in deel III, addendum juli 1990, van de reeks «Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap», uitgegeven door de Commissie van de Europese Gemeenschappen. De in de richtlijn (en het richtsnoer) verwoorde procedure houdt in dat de overheid bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen slechts repressief toezicht uitoefent. Het richtsnoer bevat afdoende waarborgen ter bescherming van de rechten en gezondheid van de proefpersoon, terwijl de geloofwaardigheid van onderzoeksgegevens en de ethische, wetenschappelijke en technische kwaliteit van klinisch experimenteel onderzoek met ongeregistreerde geneesmiddelen op aanvaardbare wijze zijn verzekerd. De vanwege de EEG beschreven gang van zaken bij klinische proefnemingen met geneesmiddelen, hangt overigens ten nauwste samen met de tweede beleidsontwikkeling, namelijk de indiening bij de Tweede Kamer van het wetsvoorstel inzake medische experimenten (kamerstukken II, 1991/92, 22 588). Het uitgangspunt van dit wetsvoorstel is een flexibel systeem dat aansluit bij de praktijk, met zo min mogelijk regels en directe invloed van overheidswegen. Gelet op deze beide beleidsontwikkelingen is derhalve besloten alsnog af te zien van bovenbedoelde door de regering aanvankelijk toegezegd, speciaal op die produktgroep gerichte bijzondere regeling, die, voor wat betreft het toezicht, dicht bij de werkwijze van bedoelde commissie van de Gezondheidsraad zou liggen. Onder andere het aspect van een preventieve toetsing door de overheid van de wetenschappelijke waarde van het onderzoeksprotocol moet als een onwenselijke interventie worden beschouwd, die afbreuk doet aan de eigen verantwoordelijkheid van «het veld», terwijl een dergelijke werkwijze onevenredige bestuurslasten met zich mee zou brengen. Om uitvoering te geven aan richtlijn 91/507/EEG voor wat betreft klinische proeven met geneesmiddelen aan de mens, is ervoor gekozen om in dit stadium slechts een wettelijke voorziening te treffen ten aanzien van experimenten met geneesmiddelen. Bij de invoering van het wetsvoorstel inzake medische experimenten zal worden bezien in hoeverre de onderhavige regeling kan komen te vervallen. Overigens is met betrekking tot de categorie van (voormalige) sera en vaccins in artikel 4 van het reeds genoemde Besluit immunologische farmaceutische producten reeds uitvoering gegeven aan het nieuwe regime.

Het besluit sluit aan bij een ontwikkeling, die in de praktijk reeds in gang is gezet: een groot deel van het klinisch experimenteel geneesmiddelenonderzoek wordt ook thans reeds op enigerlei wijze aan ethische toetsing onderworpen, bij de grotere ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen door tussenkomst van een toetsingscommissie. De voorgeschreven procedure bewerkstelligt door haar verplichte karakter, waarbij tegelijk de onderscheidene verantwoordelijkheden worden gelegd bij diegenen die deze ook behoren te dragen, rechtsgelijkheid. Het besluit leidt niet of nauwelijks tot lastenverzwaring van het bedrijfsleven, aangezien het merendeel van experimenteel geneesmiddelenonderzoek ook thans reeds wordt getoetst en een dergelijke procedure in de planning is meegenomen, zodat geen onnodige vertraging t.a.v. de resultaten van de research behoeft te ontstaan. In het geheel van het ontwikkelingsproces van een nieuw geneesmiddel zijn de geringe kosten van de toetsing zelf overigens nagenoeg te verwaarlozen.

Implementatie richtlijn 91/507/EEG

In het onderhavige besluit wordt uitvoering gegeven aan een klein onderdeel van genoemde richtlijn, te weten onderdeel B, van deel 4, van de bijlage daarvan. In de Regeling proeven op farmaceutische producten is uitvoering gegeven aan de overige bepalingen van deze richtlijn. Vanwege het complexe karakter van dit onderdeel, met name een andere juridische grondslag voor de implementatie (artikel 3, zesde lid van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening) dan voor het overgrote deel van de richtlijn, en een ingrijpende wijziging van de procedure bij klinische proeven met betrekking tot sera en vaccins, kon aan de door de richtlijn gestelde implementatietermijn niet worden voldaan.

Wettelijke basis

Het onderhavige besluit is gestoeld op artikel 3, vijfde lid, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening, zoals die luidt na de aanpassing van die wet aan de Wet voltooiing eerste fase herziening rechterlijke organisatie. Met die wet is namelijk het oorspronkelijke vierde lid van dat artikel komen te vervallen, waarna het oorspronkelijke zesde lid werd vernummerd tot vijfde lid.

Nieuwe opzet van het artikel 55

Artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten is nu als volgt opgesteld.

In het **eerste lid** wordt bepaald dat aflevering van ongeregistreerde geneesmiddelen, anders dan ten behoeve van experimenteel onderzoek bij de mens, slechts mag geschieden indien aan het tweede lid wordt voldaan.

In het **tweede lid** is opgenomen een meldingsplicht bij de hoofdinspecteur. De werking van de in deze leden opgenomen regeling is overigens geheel gelijk aan de vigerende bepaling terzake.

In het **derde lid** wordt bepaald dat aflevering van zich nog in een stadium van proefneming bevindende, ongeregistreerde geneesmiddelen ten behoeve van onderzoeken aan de mens alleen mag plaatsvinden indien wordt voldaan aan het in de leden 3 tot en met 11 van dit artikel bepaalde.

In het **vierde lid** is de kern van bedoelde specifieke regeling ten aanzien van de aflevering van ongeregistreerde geneesmiddelen ten behoeve van medische experimenten ondergebracht. Daarin is aangegeven dat de «afleveraar» (i.c. apotheker, fabrikant of importeur) van ongeregistreerde geneesmiddelen zich ervan vergewist heeft dat de ontvanger van deze producten bij de uitvoering van de proef gehandeld heeft, respectievelijk zal handelen overeenkomstig de voorschriften vervat in de bijlage, deel 4, Hoofdstuk B, paragraaf 1 (*onderdelen a, b, d, e en f*), bij meergenoemde Richtlijn 91/507/EEG. Die richtlijn is in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd via de Regeling proeven op farmaceutische producten. Zij geeft evenwel geen uitvoering aan die richtlijn voor wat betreft de uitvoering van het onderzoek ten behoeve van de klinische documentatie, onder meer in overeenstemming met «Good clinical practice».

In overeenstemming met de richtlijn is in *onderdeel b* opgenomen dat «als regel» de toestemming van de betrokken proefpersoon moet zijn vastgelegd.

Deze formulering is in lijn met vorengenoemd wetsvoorstel inzake medische experimenten, te weten artikel 4, eerste lid, onderdelen b en c, en tweede lid. Indien de betrokken proefpersoon namelijk handelingsonbekwaam mocht zijn, zal niet de persoon zelf, maar de verantwoordelijke persoon een dergelijke toestemming moeten geven (eerste lid), zodat zich de jure te allen tijde toch een toestemming in het dossier zal moeten

bevinden. Het tweede lid ziet op noodsituaties; in dat geval is onder stringente voorwaarden de toestemming niet vereist.

In de richtlijn is onder meer bepaald dat bij het onderzoek rekening moet worden gehouden met het richtsnoer «Good clinical practice voor proeven met geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap», opgenomen in deel III, addendum juli 1990, van de reeks «Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap», uitgegeven door de Commissie van de Europese Gemeenschappen (ISBN 92-826-0421-7). Deze eis is opgenomen in *onderdeel c*.

Dat richtsnoer maakt onderdeel uit van het pakket voorschriften met betrekking tot de registratie van geneesmiddelen. Het moet namelijk worden gelezen als een concrete invulling van de globale uitgangspunten terzake, zoals die in de bijlage, deel 4, Hoofdstuk B, paragraaf 1, behorend bij genoemde richtlijn zijn vervat. De hierin neergelegde beginselen kunnen als het ware worden beschouwd als een gedetailleerde uitwerking van het zgn. Normdocument, dat de Commissie ex artikel 14 bij de beoordeling van veldproeven hanteerde (bijlage bij advies van de Gezondheidsraad d.d. 21 februari 1989, nr. 1989/07, met betrekking tot het concept van de Wet medische experimenten). Mocht dat richtsnoer in de toekomst worden gewijzigd, dan is in het **vijfde lid** bepaald dat een zodanige wijziging voor de toepassing van het onderhavige artikel geldt met ingang van de zevende dag na de publikatie van die wijziging.

Het **zesde, zevende en achtste lid** geven uitvoering aan paragraaf 2 van deel 4 van Hoofdstuk B, van de bijlage bij meergenoemde Richtlijn 91/507/EEG, de wijze van archivering van de bij de klinische proeven noodzakelijke documentatie.

Het **negende lid** strekt ertoe dat een formele basis voor repressief overheidstoezicht vanwege de Inspectie is verzekerd, hetgeen recht doet aan de eerdergenoemde toezegging van de Staatssecretaris omtrent het toezicht.

Ook in het richtsnoer zelf is overigens neergelegd dat alle gegevens en documenten op verzoek ter beschikking van bevoegde instanties moeten worden gesteld.

Het **tiende lid** sluit aan bij het wettelijk stelsel op grond waarvan voor de distributie van (geregistreerde) geneesmiddelen in een ziekenhuis de tussenkomst van een aan dat ziekenhuis verbonden apotheker verplicht is. Uit het oogpunt van de kwaliteit van de geneesmiddelenvoorziening (inclusief de logistieke aspecten) is deze tussenkomst evenzeer wenselijk voor zover het de aflevering van zich nog in het stadium van proefneming bevindende farmaceutische produkten betreft.

In het **elfde lid** is de etikettering geregeld. Zo moet de samenstelling van het farmaceutische produkt op de verpakking zijn vermeld, alsmede de mededeling dat het produkt zich nog in een stadium van proefneming bevindt. Deze etiketteringsvereisten gelden niet wanneer dit om onderzoekstechnische redenen noodzakelijk is, namelijk in geval van dubbelblind onderzoek, d.w.z. dat noch de arts noch de proefpersoon weet welk van beide produkten de te onderzoeken substantie bevat en welke dat niet bevat.

Zoals in de inleiding reeds is uiteengezet vervangt deze regeling de in artikel 4 van het Besluit immunologische farmaceutische produkten opgenomen regeling ten aanzien van immunologische farmaceutische produkten, zoals deze bepaling kan worden ingetrokken. Hieraan is in **artikel II** uitvoering gegeven.

De Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur,
H. d'Ancona