

---

## 101

### **Besluit van 22 februari 2006 tot wijziging van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten in verband met de implementatie van een aantal bepalingen van richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad inzake de bereiding en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en de implementatie van Hoofdstuk 3 van richtlijn 2005/28 van de Commissie van de Europese Gemeenschappen inzake de bereiding en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek**

---

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

Op de voordracht van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 6 mei 2004, kenmerk GMT/G 2465839, onderscheidenlijk van 27 december 2005, kenmerk DWJZ/SWW-2646138;

Gelet op:

- artikel 13 van richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 121),
- hoofdstuk 3 van richtlijn 2005/28/EG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 8 april 2005 tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen (PbEU L 91), en
- de artikelen 1, derde lid, en 26, onder g en i, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening;

De Raad van State gehoord (advies van 31 januari 2006, nr. W13.05.0598/III);

Gezien het nader rapport van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 21 februari 2006, nr. DWJZ/SWW-2657964;

Hebben goedgevonden en verstaan:

## ARTIKEL I

Het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten wordt als volgt gewijzigd:

### A

Artikel 1, eerste lid, wordt als volgt gewijzigd:

1. Onderdeel c komt te luiden:

c. fabrikant: degene aan wie krachtens artikel 2, eerste lid, onder d, onderscheidenlijk vierde lid, van de wet een vergunning is verleend tot het bereiden en afleveren van farmaceutische producten onderscheidenlijk geneesmiddelen voor onderzoek;.

2. Onderdeel d komt te luiden:

d. loonfabrikant: degene aan wie krachtens artikel 2, eerste lid, onder d, onderscheidenlijk vierde lid, van de wet een vergunning is verleend tot het verrichten van een of meer deelbewerkingen van de bereiding van farmaceutische producten onderscheidenlijk geneesmiddelen voor onderzoek of tot het bereiden van zodanige farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend in opdracht van en ten behoeve van een ander;.

3. Onderdeel e komt te luiden:

e. importeur: degene die farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek invoert en aan wie krachtens artikel 2, eerste lid, onder d, onderscheidenlijk vijfde lid, van de wet een vergunning is verleend voor het afleveren daarvan;.

4. Onderdeel h komt te luiden:

h. charge: hoeveelheid eenheden van een farmaceutisch product of een geneesmiddel voor onderzoek in een farmaceutische vorm die uit één homogene uitgangsmassa is bereid en dezelfde reeks van bereidings-handelingen heeft ondergaan;.

5. Onderdeel l komt te luiden:

l. lidstaat: een land dat lid is van de Europese Unie of een ander land dat partij is bij de Overeenkomst inzake de Europese Economische Ruimte;.

6. Onder vervanging van de punt achter onderdeel o door een puntkomma, worden de volgende onderdelen toegevoegd:

p. onderzoekersdossier: een dossier als bedoeld in artikel 1, eerste lid, onder p, van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen;

q. richtlijn 2001/83: Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 311);

r. richtlijn 2001/20: Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 121);

s. invoeren: het binnen het grondgebied van Nederland brengen van farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek vanuit een ander land dan een lidstaat.

### B

Artikel 2 wordt als volgt gewijzigd:

1. In de leden 1, 2 en 3 wordt telkens na «farmaceutische producten» dan wel «farmaceutisch product» ingevoegd «of geneesmiddelen voor onderzoek» onderscheidenlijk «of geneesmiddel voor onderzoek».

2. Het eerste lid, onder b, komt te luiden:

b. een opgave van de farmaceutische producten of de geneesmiddelen voor onderzoek die zullen worden bereid en van de farmaceutische vormen daarvan alsmede, voor zover het geneesmiddelen voor onderzoek betreft, om welke van de volgende soorten het gaat:

- 1°. bloedproducten;
- 2°. immunologische producten;
- 3°. celtherapieproducten;
- 4°. genetherapieproducten;
- 5°. biotechnologieproducten;
- 6°. producten afkomstig van mensen of dieren;
- 7°. kruidenproducten;
- 8°. homeopathische producten;
- 9°. radiofarmaceutische producten;
- 10°. producten die chemische bestanddelen bevatten.

3. In het eerste lid, onder d, wordt voor de puntkomma aan het eind ingevoegd: alsmede, voor zover het geneesmiddelen voor onderzoek betreft, een precieze beschrijving van het bereidingsprocédé en de bereidingshandelingen.

4. Na het zesde lid wordt een nieuw lid toegevoegd, luidende:

7. Het eerste lid tot en met vijfde lid is niet van toepassing op een aanvraag om een vergunning voor het bereiden en afleveren van geneesmiddelen voor onderzoek voor zover gegevens of bescheiden als bedoeld in die artikelleden reeds in het bezit zijn van Onze Minister.

C

Na artikel 2 wordt een artikel ingevoegd, luidende:

#### **Artikel 2a**

Een vergunning voor het bereiden van geneesmiddelen voor onderzoek geldt alleen voor de bereiding in de in de aanvraag vermelde percelen en voor de desbetreffende types en farmaceutische vormen van de geneesmiddelen voor onderzoek.

D

Artikel 4 komt te luiden:

#### **Artikel 4**

1. De fabrikant brengt zonder vergunning van Onze Minister geen wijzigingen aan in feiten of omstandigheden die zijn beschreven in de door hem verstrekte gegevens en bescheiden, bedoeld in artikel 2, eerste tot en met vijfde lid. Indien een persoon als bedoeld in artikel 5 onverwachts wordt vervangen, wordt de vergunning onverwijld aangevraagd.

2. Onze Minister stelt de fabrikant zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen dertig dagen na ontvangst van de aanvraag om een vergunning als bedoeld in het eerste lid, in kennis van zijn besluit. In bijzondere gevallen kan die periode worden verlengd tot negentig dagen.

## E

Artikel 5 wordt als volgt gewijzigd:

1. Het eerste lid komt te luiden:

1. De bereiding van farmaceutische producten en het verrichten van controles daarop geschieden onder leiding en toezicht van een persoon die voldoet aan artikel 49 van richtlijn 2001/83 dan wel op wie artikel 50, eerste lid, van die richtlijn van toepassing is. De bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek of het verrichten van controles daarop geschieden onder leiding en toezicht van een persoon die voldoet aan artikel 49 van richtlijn 2001/83 dan wel op wie artikel 13, vijfde lid, van richtlijn 2001/20 van toepassing is.

2. De eerste volzin van het tweede lid komt te luiden:

Onze Minister kan, indien gewichtige redenen daartoe aanleiding geven, toestaan dat de bereiding of een onderdeel van de bereiding van farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek dan wel het verrichten van controles daarop geschiedt onder leiding en toezicht van een persoon die ten minste twee jaren direct betrokken is geweest bij de industriële bereiding van farmaceutische producten dan wel bij de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek en een met het oog op die taak adequaat examen aan een instelling voor wetenschappelijk onderwijs met goed gevolg heeft afgelegd.

3. In het derde lid wordt na «farmaceutische producten» ingevoegd: of geneesmiddelen voor onderzoek.

## F

Artikel 6 wordt als volgt gewijzigd:

1. In het eerste lid, eerste volzin, wordt na «farmaceutische producten» ingevoegd: of geneesmiddelen voor onderzoek.

2. In het eerste lid, tweede volzin, wordt «en geneesmiddelen als bedoeld in artikel 1, eerste lid, onder e, van de wet» vervangen door: of geneesmiddelen voor onderzoek.

3. Het vierde lid wordt als volgt gewijzigd:

a. In de aanhef wordt na «farmaceutische producten» ingevoegd: of geneesmiddelen voor onderzoek.

b. In de onderdelen a en b wordt «en farmaceutische producten» telkens vervangen door: , farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek.

## G

Artikel 7 komt te luiden:

### **Artikel 7**

De bereiding van een farmaceutisch product en het verrichten van controles geschieden overeenkomstig de in het register opgenomen bereidingswijze onderscheidenlijk met gebruikmaking van de in het register opgenomen analyse- en andere controlemethodieken en is overigens in overeenstemming met de bij ministeriële regeling vast te leggen beginselen inzake goede praktijken bij de bereiding van farmaceutische producten. De bereiding van een geneesmiddel voor onderzoek en het verrichten van controles geschieden overeenkomstig de product-

specificatie, de informatie die is opgenomen in het onderzoekersdossier en de bij ministeriële regeling vast te leggen beginselen inzake goede praktijken bij de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek.

H

Artikel 8 wordt als volgt gewijzigd:

1. In het eerste lid, aanhef, wordt na «charge» ingevoegd: van farmaceutische producten.
2. Het eerste lid, onder c, sub 3°, komt te luiden:  
3°. de verkregen grootte van de charge van het farmaceutische product en een code ter aanduiding van die charge;
3. De aanhef van het tweede lid komt te luiden:  
Met betrekking tot elke ingevoerde charge van farmaceutische producten of elk deel daarvan:.
4. De aanhef van het derde lid komt te luiden:  
Met betrekking tot elk charge van farmaceutische producten of elk deel daarvan, betrokken uit een lidstaat:.
5. In het vijfde lid wordt na «charge» telkens ingevoegd: van farmaceutische producten.

I

Na artikel 8 wordt een nieuw artikel ingevoegd, luidende:

#### **Artikel 8a**

1. De fabrikant draagt ervoor zorg dat de in artikel 5, eerste lid, bedoelde persoon met betrekking tot elke charge van geneesmiddelen voor onderzoek ter zake waarvan hij heeft vastgesteld dat aan het bij en krachtens artikel 7, tweede volzin, bepaalde is voldaan, dit in een door hem ondertekend document vastlegt.
2. Het in het eerste lid bedoelde document wordt bij iedere verrichting bijgesteld en wordt ten minste vijf jaren bewaard, te rekenen vanaf de datum waarop de laatste klinische proef met gebruikmaking van de geneesmiddelen voor onderzoek van de desbetreffende charge is beëindigd.

J

In artikel 11, eerste lid, wordt na «charge» ingevoegd: van een farmaceutisch product.

K

Artikel 18 vervalt.

L

Artikel 19 wordt als volgt gewijzigd:

1. In het eerste lid, aanhef, wordt «artikel 1, onder d, sub 1°,» vervangen door: artikel 1, onder d,.

2. In het tweede lid wordt «of farmaceutische producten» vervangen door: of een geneesmiddel voor onderzoek.

3. Het vierde lid vervalt, onder vernummering van het vijfde lid tot vierde lid.

M

Artikel 21 komt te luiden:

#### **Artikel 21**

Ten aanzien van de loonfabrikant is artikel 4 van overeenkomstige toepassing.

N

Artikel 24 komt te luiden:

#### **Artikel 24**

Het verrichten van een deelbewerking of van een onderdeel van de bereiding van een charge van farmaceutische producten onderscheidenlijk van geneesmiddelen voor onderzoek geschiedt overeenkomstig het bij en krachtens artikel 7, eerste onderscheidenlijk tweede volzin, bepaalde.

O

Artikel 25 wordt als volgt gewijzigd:

1. In het eerste lid wordt «charge als bedoeld in artikel 23, eerste lid» vervangen door: charge van een farmaceutisch product, bestaande uit enkele opeenvolgende deelbewerkingen.

2. Het vijfde lid komt te luiden:

5. Indien in opdracht en ten behoeve van een ander een charge van een farmaceutisch product wordt bereid, zijn de artikelen 5, 6, 7, eerste volzin, 8, eerste lid, 9, eerste lid, onder a tot en met f, derde en vijfde lid, 10, eerste, derde en vijfde lid, en 11, eerste lid, eerste volzin, en tweede lid, van overeenkomstige toepassing.

P

Na artikel 25 wordt een nieuw artikel ingevoegd, luidende:

#### **Artikel 25a**

Onverminderd artikel 24, zijn met betrekking tot het verrichten van een deelbewerking of een onderdeel van de bereiding van een charge van geneesmiddelen voor onderzoek, de artikelen, 5, 6 en 8a van overeenkomstige toepassing.

Q

Artikel 27 vervalt.

R

Artikel 29 wordt als volgt gewijzigd:

1. In het eerste lid wordt in de aanhef na «artikel 1» ingevoegd «, eerste lid,» en wordt in de onderdelen b, d en e na «farmaceutische producten» telkens ingevoegd «of geneesmiddelen voor onderzoek».

2. Na het vijfde lid worden twee nieuwe leden toegevoegd, luidende:

6. Voor zover het geneesmiddelen voor onderzoek betreft, wordt in de in het eerste lid, onder b, sub 1°, bedoelde opgave tevens vermeld om welke van de in artikel 2, eerste lid, onder b, bedoelde soorten het gaat.

7. Het eerste tot en met vierde lid is niet van toepassing op een aanvraag om een vergunning als bedoeld in artikel 1, eerste lid, onder e, voor zover gegevens of bescheiden als bedoeld in die artikelleden reeds in het bezit zijn van Onze Minister.

S

Na artikel 29 wordt een artikel ingevoegd, luidende:

#### **Artikel 29a**

1. Een aanvraag ter verkrijging van een vergunning voor het afleveren van ingevoerde geneesmiddelen voor onderzoek bevat, naast de in artikel 29 bedoelde gegevens, een beschrijving van de handelingen die ter zake van de invoer van het geneesmiddel voor onderzoek zullen worden verricht.

2. Een vergunning voor het invoeren van geneesmiddelen voor onderzoek geldt alleen voor de types en farmaceutische vormen van de geneesmiddelen voor onderzoek en de percelen die in de bij de aanvraag om de vergunning overgelegde gegevens en bescheiden worden genoemd.

T

Artikel 31 komt te luiden:

#### **Artikel 31**

1. De importeur brengt zonder vergunning van Onze Minister geen wijzigingen aan in feiten of omstandigheden die zijn beschreven in artikel 29, eerste tot en met vierde lid. Indien een persoon als bedoeld in artikel 33 wordt vervangen, wordt de vergunning onverwijld aangevraagd.

2. Artikel 4, tweede lid, is van overeenkomstige toepassing ten aanzien van de importeur.

U

In artikel 32, tweede lid, onder e en f, wordt na «charge» telkens ingevoegd: van een farmaceutisch product.

V

Na artikel 32 wordt een artikel ingevoegd, luidende:

#### **Artikel 32a**

1. De importeur draagt ervoor zorg dat met betrekking tot elke ingevoerde charge van geneesmiddelen voor onderzoek een door degene die de charge heeft bereid, opgesteld protocol aanwezig is waaruit blijkt dat:

a. de charge is bereid en gecontroleerd overeenkomstig normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de in artikel 7, tweede volzin, bedoelde beginselen en overeenkomstig de productspecificatie;

b. de charge in overeenstemming is met de in het onderzoekersdossier opgenomen informatie.

2. Indien met betrekking tot een ingevoerde charge van een geneesmiddel voor onderzoek dat dient ter vergelijking en is ingeschreven in een register als bedoeld in artikel 3 van de wet, geen documenten kunnen worden overgelegd waaruit blijkt dat die charge is bereid overeenkomstig normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de in artikel 7, tweede volzin, bedoelde beginselen, draagt de importeur ervoor zorg dat de desbetreffende charge van geneesmiddelen voor onderzoek alle relevante analyses, tests en controles ondergaat die nodig zijn om te kunnen vaststellen of de kwaliteit ervan in overeenstemming is met hetgeen daarover in het onderzoekersdossier is beschreven.

3. De importeur belast een of meer personen met de taak te onderzoeken of aan het eerste lid is voldaan. Indien het geneesmiddelen voor onderzoek betreft als bedoeld in het tweede lid, belast de importeur een of meer personen met de taak alle relevante analyses, tests en controles te verrichten die nodig zijn om te kunnen vaststellen of de kwaliteit van de desbetreffende charges van geneesmiddelen voor onderzoek in overeenstemming is met de kwaliteit die wordt beschreven in het onderzoekersdossier. Indien de betrokken persoon heeft vastgesteld dat aan het bepaalde in het eerste dan wel het tweede lid is voldaan, legt deze dat in een door hem ondertekend document vast. Het document wordt bij iedere verrichting bijgesteld en wordt ten minste vijf jaren bewaard.

W

Artikel 33 wordt als volgt gewijzigd:

1. Het eerste lid komt te luiden:

1. De in artikel 32, eerste lid, onder c, bedoelde controles geschieden onder leiding en toezicht van een persoon die voldoet aan artikel 49 van richtlijn 2001/83 dan wel op wie artikel 50, eerste lid, van die richtlijn van toepassing is. De in artikel 32a, derde lid, bedoelde taken geschieden onder leiding en toezicht van een persoon die voldoet aan artikel 49 van richtlijn 2001/83 dan wel op wie artikel 13, vijfde lid, van richtlijn 2001/20 van toepassing is.

2. In het derde lid wordt na «controles» ingevoegd: of de in artikel 32a, derde lid, bedoelde taken.

X

Voor de tekst van artikel 48 wordt het cijfer 1 geplaatst en wordt een lid toegevoegd, luidende:

2. Indien met betrekking tot geneesmiddelen voor onderzoek die worden betrokken uit een andere lidstaat waarin zij zijn bereid of waarin zij zijn ingevoerd, een document aanwezig is waaruit blijkt dat de geneesmiddelen voor onderzoek zijn bereid overeenkomstig het bij en krachtens artikel 7, tweede volzin, bepaalde en dat is ondertekend door de persoon die in de andere lidstaat belast is met de in artikel 5, eerste lid, of de in artikel 33, eerste lid, bedoelde taken, zijn deze geneesmiddelen voor onderzoek vrijgesteld van de in artikel 32a, derde lid, bedoelde analyses, tests en controles.



## Y

Artikel 54 wordt als volgt gewijzigd:

1. Het eerste lid komt te luiden:

1. Het in artikel 3, vierde lid, van de wet vervatte verbod op invoer van ongeregistreerde farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek geldt niet indien:
  - a. het een farmaceutisch product betreft dat bestemd is om als monster te worden overgelegd bij een aanvraag tot inschrijving van dat product in het register,
  - b. het een farmaceutisch product of een geneesmiddel voor onderzoek betreft dat kennelijk voor eigen gebruik is bestemd door degene die het invoert, of
  - c. de hoofdinspecteur toestemming tot invoer van een farmaceutisch product voor een daarbij aangegeven doeleinde heeft verleend.

2. Het tweede lid vervalt, onder vernummering van het derde en vierde lid tot tweede en derde lid.

3. In het nieuwe tweede lid wordt «de in het eerste lid, onder d, bedoelde toestemming» vervangen door: de in het eerste lid, onder c, bedoelde toestemming.

4. Het nieuwe derde lid komt te luiden:

3. Het in artikel 3, vierde lid, van de wet vervatte verbod tot het afleveren van ongeregistreerde farmaceutische producten geldt niet ten aanzien van een in het eerste lid, onder a of c, bedoeld farmaceutisch product voor zover het wordt afgeleverd voor de bestemming onderscheidenlijk het doeleinde waarvoor de invoer is toegestaan.

## Z

Artikel 55 wordt als volgt gewijzigd:

1. In het eerste lid worden de woorden «andere dan bedoeld in het derde lid» vervangen door: die niet zijn bestemd voor het verrichten van onderzoeken aan de mens.

2. Het derde tot en met negende lid vervallen.

## AA

De bijlage vervalt.

## **ARTIKEL II**

Dit besluit treedt in werking met ingang van 1 maart 2006.

Het advies van de Raad van State is openbaar gemaakt door terinzagelegging bij het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Tevens zal het advies met de daarbij ter inzage gelegde stukken worden opgenomen in het bijvoegsel bij de Staatscourant van 14 maart 2006, nr. 52.

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

's-Gravenhage, 22 februari 2006

Beatrix

De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
C. I. J. M. Ross-van Dorp

Uitgegeven de *achtentwintigste* februari 2006

De Minister van Justitie,  
J. P. H. Donner

## NOTA VAN TOELICHTING

### Algemeen

Richtlijn 2001/20/EG van het Europese Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 121) (hierna: richtlijn 2001/20) maakt het noodzakelijk de nationale regelgeving inzake medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen en de nationale regelgeving inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik aan te passen.

De implementatie van richtlijn 2001/20 vindt grotendeels plaats in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en voor een klein onderdeel in de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG). De Wet van 24 november 2005 tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen), Stb. 2006, 3, voorziet daarin. De implementatie van artikel 13 van richtlijn 2001/20, dat betrekking heeft op de bereiding en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek, vindt plaats door wijziging van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten (BBA). Voorts bevat het onderhavige besluit tot wijziging van het BBA de implementatie van hoofdstuk 3 van Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie van 8 april 2005 tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen (PbEU L 91) (hierna: richtlijn 2005/28). Hoofdstuk 3 van richtlijn 2005/28 bevat nadere regels voor de bereiding en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek. De overige hoofdstukken van richtlijn 2005/28 zijn geïmplementeerd in het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Laatstgenoemd besluit is gebaseerd op de door de Wet van 24 november 2005, Stb. 2006, 3, gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Richtlijn 2001/20 bepaalt dat voor het bereiden of invoeren van geneesmiddelen voor onderzoek een vergunning is vereist. Die richtlijn bepaalt niet dat voor het afleveren van geneesmiddelen voor onderzoek een vergunning is vereist. Aangezien een fabrikant of importeur niets aan een vergunning tot bereiden of invoeren heeft indien hij niet ook de bereide of ingevoerde geneesmiddelen mag afleveren, moet er vanuit worden gegaan dat de vergunning om geneesmiddelen voor onderzoek te bereiden of in te voeren impliceert dat de fabrikant of importeur die producten mag distribueren. Deze opvatting strookt met die welke is vastgelegd in artikel 40 juncto artikel 77, derde lid, van richtlijn 2001/83. Daarin wordt bepaald dat de vergunning tot bereiding of invoer van geneesmiddelen de vergunning tot het drijven van een groothandel in zelf bereide of ingevoerde geneesmiddelen omvat. Artikel II van de Wet van 24 november 2005, Stb. 2006, 3, gaat daar vanuit door te bepalen dat voor het bereiden en afleveren van geneesmiddelen voor onderzoek dan wel voor het uitsluitend afleveren van ingevoerde geneesmiddelen voor onderzoek een vergunning is vereist.

Volledigheidshalve wordt hier opgemerkt dat ingevolge artikel II van de wet van 24 november 2005 ook de gevestigde apothekers een vergunning behoeven voor het bereiden en afleveren van geneesmiddelen voor onderzoek. Door de onderhavige wijziging van het BBA vallen zij onder de definitie van fabrikant.

Over de vraag of ook anderen dan fabrikanten en importeurs geneesmiddelen voor onderzoek mogen afleveren, laat richtlijn 2001/20 zich niet uit. Artikel II van de wet van 24 november verbiedt dat evenwel. Dat betekent niet dat anderen niet bij de distributie van geneesmiddelen voor onderzoek zouden mogen worden betrokken. Niet alleen geneesmiddelen voor onderzoek die uit een andere lidstaat of een derde land komen, maar ook in Nederland bereide geneesmiddelen voor onderzoek worden in de praktijk naar hun bestemming vervoerd of onderweg daar naar toe opgeslagen.

Dat gebeurt meestal niet door de desbetreffende in Nederland of de andere lidstaat gevestigde fabrikant of importeur zelf, maar door tussenpersonen die door hem worden ingeschakeld. In de Nederlandse praktijk zijn dat vaak groothandelaren in «gewone» geneesmiddelen. Deze (rechts)personen fungeren als verlengde arm van de desbetreffende fabrikant of importeur bij de uitvoering van diens opdracht tot vervoer of opslag. Zij mogen de geneesmiddelen voor onderzoek geen andere bestemming geven. Dat zou immers neerkomen op het vrij verhandelen van die producten en dat is zonder registratie verboden.

Het onderhavige wijzigingsbesluit is gebaseerd op de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening zoals die luidt na de inwerkingtreding van de Wet van 24 november 2005. Dit besluit treedt tegelijk met de Wet van 24 november 2005 in werking. Op de datum dat het advies van de Raad van State werd uitgebracht over een ontwerpbesluit tot wijziging van het BBA, waarin alleen een aantal bepalingen van richtlijn 2001/20 waren geïmplementeerd, te weten 18 juni 2004, lag het aan de Wet van 24 november 2005 ten grondslag liggende wetsvoorstel 28 804 ter behandeling in de Eerste Kamer. De datum waarop de implementatie van richtlijn 2001/20 moest zijn voltooid (1 mei 2003) was ruimschoots verstreken en de datum waarop de gewijzigde wetgeving moest worden toegepast (1 mei 2004) was eveneens verstreken. Het ontwerpbesluit tot wijziging van het BBA ter implementatie van de desbetreffende bepalingen van richtlijn 2001/20 kon gedurende de periode dat wetsvoorstel 28 804 nog niet tot wet was verheven, gelet op de Nederlandse rechtsorde, niet worden vastgesteld. Gelet op de Europese rechtsorde, diende de toepassing van die richtlijn wel plaats te vinden. Anticiperend op de vaststelling van de gewijzigde regelgeving als gevolg van artikel 13 van richtlijn 2001/20, was op 3 maart 2004 een circulaire van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid aangaande de productie en invoer van geneesmiddelen voor klinisch onderzoek aan alle belanghebbenden verzonden. Daarin werd de mogelijkheid geopend om vanaf die datum een vergunning voor het bereiden of invoeren van geneesmiddelen voor onderzoek aan te vragen. De circulaire was afgestemd op de Europese regels met betrekking tot het bereiden en invoeren van geneesmiddelen voor onderzoek en bepaalde in ieder geval tot de inwerkingtreding van de wijzigingsregelgeving de werkwijze met betrekking tot de vergunningaanvragen en de vergunningverlening. Vergunningaanvragers ontvingen, indien zij aan de voorwaarden voor het verkrijgen van een vergunning voldeden, bericht dat de formele vergunning verleend zou worden zodra het wijzigingsbesluit in werking zou zijn getreden, en dat zij tot die tijd konden handelen als ware de vergunning verleend. De voorwaarden waaraan moest worden voldaan, waren die welke zijn vervat in artikel 13 van richtlijn 2001/20, met dien verstande dat, indien nodig, voor de nadere invulling van dat artikel zou worden teruggegrepen op de artikelen 54, eerste en tweede lid, en 55 van het BBA zoals die voor de inwerkingtreding van het onderhavige besluit luiden.

Van deze hier boven beschreven werkwijze werd mededeling gedaan in het antwoord dat de aanvragers van een vergunning voor het bereiden of invoeren van geneesmiddelen voor onderzoek op hun aanvraag ontvingen van het ministerie van VWS.

### **Administratieve lasten**

De implementatie van Richtlijn 2001/20 kan slechts door wetgeving tot stand worden gebracht. Het gaat om gebods- of verbodsbepalingen die strafrechtelijk of bestuursrechtelijk moeten worden gesanctioneerd. Een instrument in de zin van een convenant of publiek-private samenwerking komt niet in aanmerking voor het te bereiken doel. Ook het toepassen van andere legale middelen, ter voorkoming van extra administratieve handelingen, is in dit geval niet mogelijk. De administratieve lasten die het voorstel tot wijziging van het besluit met zich meebrengt, zijn de volgende.

Het gewijzigde artikel 2 bepaalt dat bereiders van geneesmiddelen voor onderzoek voor de bereiding van deze geneesmiddelen een vergunning nodig hebben. Het aanvragen van een vergunning, meer specifiek de informatie die daarbij moet worden overlegd, is een administratieve lastenverzwaring. Om de administratieve lasten die deze verplichting met zich meebrengt, goed te kunnen kwantificeren, is het van belang onderscheid te maken tussen de twee categorieën bereiders van onderzoeksgeneesmiddelen, te weten de fabrieksmatige bereiders, hierna geneesmiddelenfabrikanten genoemd, en (ziekenhuis)apothekers. De geneesmiddelenfabrikanten beschikken per definitie over een vergunning voor het bereiden van «gewone» geneesmiddelen. Dat betekent dat de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) bij haar laatste inspectie heeft geoordeeld dat de fabrikant voldoet aan de eisen die aan de goede bereiding van geneesmiddelen (Good Manufacturing Practise) worden gesteld. Op aanvragen van fabrikanten om een vergunning voor de bereiding van onderzoeksgeneesmiddelen die voor de datum van inwerkingtreding van het onderhavige besluit worden ingediend, kan door de IGZ zonder meer positief worden geadviseerd. Hierop kan de vergunning worden verleend. Uitgaande van de regeling in artikel 2, zevende lid, van het BBA dat alleen de relevante gegevens en bescheiden moeten worden overgelegd die niet reeds in het bezit zijn van de vergunningverlener (in casu de minister van VWS), wordt de tijd die zal zijn gemoeid met een vergunningaanvraag voor de bereiding van onderzoeksgeneesmiddelen door een geneesmiddelenproducent die al beschikt over een fabrikantenvergunning per vergunning geschat op een uur. Uitgaande van een uurtarief van € 60,= en rekening houdend met ten hoogste dertig geneesmiddelenfabrikanten, levert dit een eenmalige administratieve lastenverzwaring op van € 800,=. De wettelijke verplichting van het doorgeven van wijzigingen in de vergunning heeft weliswaar een jaarlijkse administratieve lastenverzwaring tot gevolg van € 108.000,=, maar feitelijk zal deze verplichting niet tot extra kosten leiden omdat deze procedure door de fabrieksmatige bereider nu al wordt gevolgd.

Bereiders van onderzoeksgeneesmiddelen die niet over een fabrikantenvergunning beschikken – in de regel zullen dat de ziekenhuisapothekers zijn – zijn naar verwachting meer tijd kwijt met het indienen van een vergunningaanvraag. Voor de berekening van de administratieve lastenverzwaring die deze vergunningaanvraag met zich meebrengt, wordt gebruik gemaakt van de gegevens uit de nulmeting van de administratieve lastendruk. Uit deze nulmeting blijkt dat de aanvraag om een fabrikantenvergunning een jaarlijkse lastendruk oplevert van € 900,=. Er vanuit gaande dat ten hoogste vijftig ziekenhuisapothekers een vergunning om geneesmiddelen voor onderzoek te bereiden (en

aflleveren) zullen aanvragen, levert dit een jaarlijkse lastenverzwaring van € 45.000,= op.

Daarbij komen nog de jaarlijkse administratieve lasten die verband houden met wijzigingen in de vergunning. Deze zijn in de nulmeting vastgesteld op € 3.600,= per vergunninghouder. Uitgaande van vijftig apothekers, levert dit een verzwaring van de administratieve lastendruk op van € 180.000,= per jaar.

Voor alle nieuwe vergunninghouders geldt vervolgens op grond van het gewijzigde artikel 7 BBA dat zij de geneesmiddelen moeten bereiden volgens de beginselen van goede praktijken bij het bereiden van geneesmiddelen en van geneesmiddelen voor onderzoek (GMP). Om de administratieve lasten die deze verplichting met zich meebrengt goed te kunnen kwantificeren, is het van belang ook hier onderscheid te maken tussen ziekenhuisapothekers en geneesmiddelenfabrikanten. Voor de laatstgenoemde categorie verandert er door de wijziging van artikel 7 feitelijk niets. Geneesmiddelenfabrikanten zijn voor de bereiding van reguliere geneesmiddelen al jaren verplicht om de GMP-beginselen in acht te nemen; het hele productieproces bij een geneesmiddelenfabrikant is hierop ingericht en ook de onderzoeksgeneesmiddelen die vóór de inwerkingtreding van het onderhavige besluit zijn bereid, zijn volgens deze beginselen bereid. Voor geneesmiddelenfabrikanten heeft deze verplichting dus geen administratieve lastenverzwaring tot gevolg.

Voor de meeste ziekenhuisapothekers zal het bereiden volgens de GMP-beginselen wel enige administratieve lastenverzwaring met zich mee brengen. Hoewel veel ziekenhuisapothekers bekend zijn met de GMP-Z beginselen, waarbij de Z staat voor ziekenhuis, zal het voldoen aan de GMP-beginselen enige studie van die beginselen vereisen, los van eventuele aanpassingen aan de productiemethode. De tijd die gemoeid is met het bestuderen van de GMP-beginselen bedraagt per ziekenhuis-apotheker ongeveer honderdtwintig uur, vermenigvuldigd met een uurtarief van € 60,= levert dit een administratieve lastenverzwaring op van € 7200 per apotheker. Uitgaande van maximaal vijftig ziekenhuis-apothekers resulteert dit in een eenmalige administratieve lastenverzwaring van € 360.000,=.

Wat betreft de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek volgens de GMP-beginselen, legt artikel 8a aan de bereider de verplichting op om door een daartoe gekwalificeerde persoon te laten controleren of de geneesmiddelen zijn bereid en gecontroleerd volgens die beginselen, waarop deze het product vrijgeeft. De gekwalificeerde persoon legt zijn bevindingen vast in een document dat vijf jaar lang moet worden bewaard. De jaarlijkse verzwaring van de administratieve lastendruk als gevolg van deze verplichting wordt geschat op € 204.000,=, uitgaande van ongeveer 100 charges per jaar. Ook deze verplichting brengt in de praktijk echter hoegenaamd geen extra kosten met zich mee nu deze procedure zowel door de fabrieksmatige bereider als de ziekenhuisapotheker reeds sinds jaar en dag wordt gevolgd. De ziekenhuisapotheker is zelf degene die gekwalificeerd is om de taak van de gekwalificeerde persoon uit te voeren.

Voor de invoer van onderzoeksgeneesmiddelen wordt in artikel 29 een vergunningplicht ingevoerd. Daar staat tegenover dat de notificatieverplichting die vóór de inwerkingtreding van het onderhavige besluit al bestond voor de invoer van onderzoeksgeneesmiddelen, komt te vervallen. De verzwaring van de administratieve lastendruk die de vergunningplicht met zich meebrengt kan worden weggestreept tegen de vermindering die het gevolg is van het verdwijnen van de notificatieplicht. Al met al levert de importvergunning voor onderzoeksgeneesmiddelen voor bestaande houders van een importvergunning dan ook geen extra administratieve lasten op.

Ook voor ingevoerde geneesmiddelen voor onderzoek geldt op grond van artikel 32a dat een daartoe gekwalificeerde persoon, namens de importeur, deze producten moet controleren en vrijgeven. Diens bevindingen worden vastgelegd in een document dat vijf jaar moet worden bewaard. De extra administratieve lasten die hiermee jaarlijks zijn gemoeid worden, uitgaande van 800 geïmporteerde partijen geneesmiddelen in 2003 en een gemiddelde tijdsduur van 5 uur per vrijgifte, geschat op € 240.000,=. Wederom geldt dat deze verplichting feitelijk geen extra administratieve lasten met zich mee omdat hier sprake is van een reeds gangbare procedure.

De totale administratieve lastenverzwaring van het wijzigingsvoorstel wordt hiermee gekwantificeerd op ongeveer € 361.800,=, naast een jaarlijkse verzwaring van € 777.000,=. Het Adviescollege toetsing administratieve lasten heeft het wijzigingsvoorstel getoetst en heeft geadviseerd het voorstel in te dienen.

Ook de implementatie van Richtlijn 2005/28/EG kan slechts door wetgeving tot stand worden gebracht. Het gaat om verbods- en gebodsbepalingen die strafrechtelijk of bestuursrechtelijk moeten worden gehandhaafd.

Wat betreft de administratieve lasten van deze implementatie wordt het volgende opgemerkt. In het deel van deze nota van toelichting dat betrekking heeft op de implementatie van een aantal bepalingen van Richtlijn 2001/20/EG in het BBA is reeds ingegaan op de administratieve lasten die het stelsel van vergunningen voor het bereiden en invoeren van geneesmiddelen voor onderzoek met zich brengt voor het betrokken bedrijfsleven. Bij het in kaart brengen van die administratieve lasten is reeds rekening gehouden met de verplichting dat er tal van gegevens en bescheiden moeten worden overgelegd ten behoeve van de beoordeling van de aanvraag om de vergunning. Het feit dat richtlijn 2005/28/EG woorden als «specificeert» en «preciseert» gebruikt met betrekking tot de over te leggen gegevens en bescheiden, heeft geen praktische betekenis voor de administratieve lasten van de vergunningaanvragers.

Het onderdeel van het onderhavige besluit dat betrekking heeft op de implementatie van Richtlijn 2005/28, is voorgelegd aan het Adviescollege toetsing administratieve lasten. Het College heeft besloten dit onderdeel niet te selecteren voor een toets.

## **Artikelsgewijs**

### **Artikel I**

#### *Artikel 1 BBA*

In artikel 1 van het BBA wordt de definitie van fabrikant zodanig aangepast dat daaronder ook valt degene aan wie een vergunning is verleend voor het bereiden en afleveren van geneesmiddelen voor onderzoek.

De definitie van loonfabrikant is zodanig aangepast dat hieronder ook valt degene aan wie vergunning is verleend voor de deelbereiding van geneesmiddelen voor onderzoek. In deze definitie is overigens «een fabrikant als bedoeld in artikel 19, zevende lid,» geschrapt. Artikel 19 kent geen zevende lid meer; bovendien zou het een fabrikant betreffen die Richtlijn 2001/83/EG van het Europese Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 31) niet kent.

Ook de definitie van importeur is zodanig uitgebreid dat de geneesmiddelen voor onderzoek tot diens werkterrein kunnen behoren. In artikel 1 van het BBA is de importeur niet gedefinieerd als degene die geneesmiddelen invoert en daarvoor een vergunning bezit, maar als degene die

geneesmiddelen uit een andere staat dan een lidstaat betreft en aan wie voor het uitsluitend afleveren van die geneesmiddelen vergunning is verleend.

Aangezien het BBA begrippen als «het invoeren van geneesmiddelen» hanteert naast «het betrekken van geneesmiddelen uit een andere staat dan een lidstaat», is besloten een definitie van «invoeren» op te nemen die deze begrippen verenigt (zie onderdeel s van het eerste lid van artikel 1 van het BBA).

Het begrip charge (onderdeel h) is uitgebreid met geneesmiddelen voor onderzoek. Dit betekent dat daar waar in het BBA een charge van uitsluitend farmaceutische producten wordt bedoeld dan wel een charge van uitsluitend geneesmiddelen voor onderzoek, dat expliciet in de desbetreffende bepaling wordt vermeld.

De toegevoegde definitie van onderzoekersdossier in onderdeel p, vloeit voort uit artikel 2, onder g, van Richtlijn 2001/20.

#### *Artikel 2 BBA*

De eerste wijziging van dit artikel strekt ertoe te bepalen dat de gegevens die bij een aanvraag om een vergunning voor het bereiden of afleveren van geneesmiddelen voor onderzoek moeten worden overgelegd, dezelfde of van dezelfde aard zijn als die welke moeten worden overgelegd bij de aanvraag om een vergunning voor het bereiden en afleveren van «gewone» geneesmiddelen. Daarop wordt één uitzondering gemaakt. Het nieuwe artikel 2, eerste lid, onder b, welke het gevolg is van artikel 10, eerste lid, laatste volzin, van richtlijn 2005/28, bepaalt dat de aanduiding van de soorten van geneesmiddelen voor onderzoek expliciet in de aanvraag om de vergunning moet worden aangegeven. Een dergelijke explicitering van het begrip «soorten geneesmiddelen» komt niet voor in de Europese regelgeving inzake «gewone» geneesmiddelen.

Gaat het om aanvragers van een vergunning voor het bereiden en afleveren van geneesmiddelen voor onderzoek die reeds in het bezit zijn van een vergunning voor het bereiden en afleveren van «gewone» geneesmiddelen, dan zullen de meeste van de gegevens al in het bezit zijn van de minister van VWS, zijnde de vergunningverlenende instantie. Het nieuwe zevende lid van artikel 2 bepaalt dat die niet opnieuw hoeven te worden overgelegd.

#### *Artikel 2a*

Dit artikel bevat de implementatie van artikel 12, tweede lid, van richtlijn 2005/28.

#### *Artikel 4 BBA*

Artikel 13, onder c, van richtlijn 2005/28 bepaalt dat de fabrikant de vergunningverlenende autoriteit vooraf in kennis moet stellen van wijzigingen in de feiten of omstandigheden die zijn beschreven in de bescheiden die hij bij de aanvraag om een vergunning voor het bereiden van geneesmiddelen voor onderzoek heeft overgelegd. Voorts bepaalt artikel 13, onder c, van richtlijn 2005/28 dat een vervanging van de bevoegde persoon, bedoeld in artikel 13, tweede lid, van richtlijn 2001/20, in de praktijk de «qualified person» genoemd, onverwijld ter kennis moet worden gebracht van de vergunningverlenende autoriteit. Wat met dit soort kennisgevingen moet gebeuren, wordt niet bepaald. Het is dus onduidelijk wat het rechtsgevolg van de kennisgeving zou moeten zijn.

In de praktijk van de verlening van vergunningen in Nederland wordt een melding van een wijziging van feiten of omstandigheden, waaronder de vervanging van de qualified person, die bepalend waren voor de



vergunningverlening, opgevat als een aanvraag tot wijziging van de vergunning en wordt op die aanvraag een beschikking gegeven. Dat is in overeenstemming met de strekking van artikel 13, onder c, van richtlijn 2005/28. De richtlijn gebruikt het woord «vooraf». Dat duidt er op dat er voorafgaande toestemming is vereist van de vergunningverlener om de voorgestelde wijzigingen door te voeren en dat er niet zonder meer met een melding kan worden volstaan.

Artikel 4 van het BBA, waarin artikel 13, onder c, van richtlijn 2005/28 wordt geïmplementeerd, dient met het oog hierop opnieuw te worden geformuleerd. Van deze gelegenheid van herformulering is gebruik gemaakt om ook de wijzigingen in de feiten of omstandigheden met betrekking tot een vergunning voor «gewone» geneesmiddelen te regelen op de wijze waarop dat voor geneesmiddelen voor onderzoek wordt gedaan. Met de nieuwe redactie van artikel 4 wordt tevens aangesloten bij de formulering van artikel 18 van het voorstel van Wet houdende vaststelling van een nieuwe Geneesmiddelenwet (Kamerstukken II, 2003–2004, 29 359, nr. 8)

#### *Artikel 5 BBA*

De wijziging van het eerste lid van dit artikel houdt verband met feit dat richtlijn 75/319/EEG is vervallen met de inwerkingtreding van richtlijn 2001/83. De desbetreffende materie, zijnde de bekwaamheidseisen van de persoon die is belast met de leiding en het toezicht op de bereiding van geneesmiddelen, is thans geregeld in artikel 49 van richtlijn 2001/83. De werking van artikel 5, eerste lid, wordt uitgebreid naar de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek. Hetzelfde geldt voor het tweede lid, waar het gaat om de mogelijkheid tot afwijking van de bekwaamheidseisen van de desbetreffende persoon.

Zowel voor degene die is belast met de leiding en het toezicht op de bereiding van «gewone» geneesmiddelen (in het BBA aangeduid met de term farmaceutische producten) als voor degene die is belast met de leiding en het toezicht op de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek wordt bepaald dat indien die persoon niet voldoet aan de vakbekwaamheidseisen, bedoeld in artikel 49 van richtlijn 2001/83, maar wel met de desbetreffende taken was belast op het tijdstip waarop de desbetreffende vakbekwaamheidseisen voor deze functionaris gelden, hij die taken mag blijven uitoefenen. Voor deze leidinggevende/toezichthouder op de bereiding van «gewone» geneesmiddelen vloeit deze vrijstelling voort uit artikel 50, eerste lid, van richtlijn 2001/83; voor de leidinggevende/toezichthouder op de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek vloeit deze vrijstelling voort uit artikel 13, vijfde lid, van richtlijn 2001/20.

#### *Artikel 6 BBA*

Dit artikel is in die zin gewijzigd dat de eisen die gesteld worden aan de bereiding en aan de lokalen waarin geneesmiddelen worden bereid, ook gelden voor de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek. In het eerste lid van dit artikel vervalt «geneesmiddelen als bedoeld in artikel 1, eerste lid, onder e, van de wet» omdat het begrip «farmaceutische producten» dat al omvat en overigens omdat de verwijzing naar de wet in strijd is met de aanhef van artikel 1 van de WOG.

#### *Artikel 7 BBA*

Gelet op artikel 13, derde lid, onder a, van richtlijn 2001/20, moeten de beginselen inzake goede praktijken bij de bereiding van geneesmiddelen ook gelden voor geneesmiddelen voor onderzoek. De tweede volzin van artikel 7 voorziet daarin. De Europese regelgeving inzake goede praktijken

bij de bereiding van farmaceutische producten en geneesmiddelen voor onderzoek zullen worden geregeld bij ministeriële regeling krachtens dit artikel, voor zover niet reeds geregeld in het BBA. In verband hiermee kan artikel 18 van het BBA vervallen.

#### *Artikelen 8, 11 en 32 BBA*

De wijziging van artikel 8 is noodzakelijk om te bewerkstelligen dat dit artikel alleen betrekking heeft op charges van farmaceutische producten. Hetzelfde geldt voor de wijziging van de artikelen 11 en 32 BBA.

#### *Artikel 8a BBA*

Op grond van dit artikel controleert de qualified person of een charge van geneesmiddelen voor onderzoek is bereid en gecontroleerd overeenkomstig de productspecificatie, de informatie die is opgenomen in het onderzoekersdossier en de beginselen van goede praktijken bij het vervaardigen van farmaceutische producten en geneesmiddelen voor onderzoek, in de wandeling met GMP aangeduid. Volledigheidshalve wordt hier opgemerkt dat het begrip bereiden ook kan inhouden het verpakken en etiketteren.

Indien de bereiding van een charge en de controle daarop aan de hiervoor genoemde eisen voldoen, legt de betrokken persoon dit vast in een door hem ondertekend document. De ondertekening van dit document heeft tot gevolg dat de desbetreffende charge mag worden vrijgegeven voor gebruik. Het document moet ten minste vijf jaar worden bewaard, te rekenen vanaf de aanvang van de bereiding van de desbetreffende charge. Dit document dient bij elke verrichting die de charge verder in het productieproces ondergaat, te worden bijgesteld. Te denken valt aan opnieuw verpakken en etiketteren van een charge.

Een en ander vloeit voort uit artikel 13, vierde lid, van richtlijn 2001/20.

#### *Artikel 18 BBA*

Dit artikel vervalt nu het gewijzigde artikel 7 de basis zal zijn van nadere regelgeving ter zake van de bereiding van farmaceutische producten en geneesmiddelen voor onderzoek.

#### *Artikel 21 BBA*

Dit artikel is het gevolg van het bepaalde in artikel 9, eerste lid, van Richtlijn 2005/28/EG dat hoofdstuk 3 van die richtlijn ook van toepassing is op gedeeltelijke vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek.

#### *Artikelen 19, 24, 25, 25a en 27 BBA*

Ook de loonfabrikant moet voldoen aan de eisen inzake de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek. De wijziging van de hier boven vermelde artikelen voorziet daarin.

De eerste wijziging in artikel 19 sluit aan bij de in artikel 1 aangebrachte wijziging van de definitie van loonfabrikant,

In artikel 19 vervalt het vierde lid. Richtlijn 2001/83 en richtlijn 2001/20 dwingen ertoe dat voor alle vormen van bereiding van farmaceutische producten onderscheidenlijk van geneesmiddelen voor onderzoek een inhoudelijk gereguleerd vergunningensysteem van toepassing is. Het ligt dan niet in de rede dat er voor sommige fabrikanten wordt volstaan met een eenvoudige (niet inhoudelijk gereguleerde) toestemming van de hoofdinspecteur.

Artikel 24 voorziet erin dat ook een gedeeltelijke bereiding van een geneesmiddel voor onderzoek moet voldoen aan het bij en krachtens artikel 7 bepaalde.

Artikel 25 is gewijzigd om buiten twijfel te stellen dat het alleen van toepassing is op farmaceutische producten en niet op geneesmiddelen voor onderzoek.

Artikel 25a verklaart een aantal artikelen uit de paragraaf die betrekking heeft op de fabrikant van geneesmiddelen voor onderzoek, van overeenkomstige toepassing op de gedeeltelijke bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek. Hoewel richtlijn 2001/20, anders dan richtlijn 2001/83, niet expliciet bepaalt dat ook voor de gedeeltelijke bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek een vergunning is vereist, is dat in de op richtlijn 2001/20 gebaseerde richtlijn 2005/28 wel expliciet bepaald. Het van toepassing verklaren van artikel 5 impliceert dat de in artikel 49 van richtlijn 2001/83 bedoelde vakbekwaamheid van degene die leiding geeft en toezicht houdt op de gedeeltelijke bereiding van farmaceutische producten ook moet gelden met betrekking tot de deelbereiding van geneesmiddelen voor onderzoek. Voor degenen die deze taak al uitoefenden voor de inwerkingtreding van het onderhavige besluit, is de vrijstelling, bedoeld in artikel 13, vijfde lid, van richtlijn 2001/20 van toepassing.

Artikel 27 bevatte voor een groot gedeelte een overlap met artikel 25, vijfde lid. Alle relevante verwijzingen in artikel 27 worden ondergebracht in artikel 25. Daardoor kan artikel 27 vervallen.

#### *Artikel 29 BBA*

De eerste wijziging van dit artikel vloeit voort uit artikel 13, eerste lid, van richtlijn 2001/20, waarin is bepaald dat voor de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek een vergunning is vereist. Gaat het om aanvragers van een vergunning om geneesmiddelen voor onderzoek in te voeren en af te leveren die reeds een invoer- en afleververgunning met betrekking tot «gewone» geneesmiddelen bezitten, dan zullen de meeste van de over te leggen gegevens al in het bezit zijn van de minister van VWS, zijnde de vergunningverlenende instantie. Het nieuwe zevende lid van artikel 29 bepaalt dat die niet opnieuw hoeven te worden overgelegd.

Het nieuwe zesde lid bevat de implementatie van artikel 10, eerste lid, laatste alinea van richtlijn 2005/28.

#### *Artikel 29a*

Dit artikel bevat de inhoud van artikel 10, eerste lid, onder b, van richtlijn 2005/28.

#### *Artikelen 32a en 33 BBA*

Op grond van het eerste lid, onder a, van artikel 32a BBA moet de importeur er onder andere voor instaan dat iedere charge van geneesmiddelen voor onderzoek die hij invoert, is bereid en gecontroleerd volgens normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de beginselen inzake goede praktijken bij de bereiding van farmaceutische producten en geneesmiddelen voor onderzoek die zijn vervat in artikel 7 en de daarop gebaseerde ministeriële regeling. Voor die taak moet hij beschikken over een functionaris die voldoet aan de vakbekwaamheidseisen die zijn geregeld in artikel 49 van richtlijn 2001/83. Naar die richtlijn bepaling wordt verwezen in artikel 33, eerste lid, BBA. Een en ander vloeit voort uit artikel 13, tweede lid, en derde lid, onder a, van richtlijn 2001/20. Uit artikel 13,

vijfde lid, van richtlijn 2001/20 vloeit voort dat een functionaris als hier bedoeld, die niet voldoet aan die vakbekwaamheidseisen, toch die taken mag uitoefenen indien hij op het tijdstip van inwerkingtreding van het onderhavige besluit al met die taken was belast. Het in artikel 33 BBA geïmplementeerde artikel 13, vijfde lid, van richtlijn 2001/20 is tevens geïmplementeerd in artikel 5 van het BBA. In laatstgenoemde bepaling gaat het om een dergelijke functionaris (qualified person) ter zake van de bereiding.

Daarnaast moet de importeur ervoor instaan dat de geneesmiddelen voor onderzoek die hij invoert, overeenstemmen met de productspecificatie en met de in het onderzoekersdossier opgenomen informatie. Of dit het geval is moet ook worden gecontroleerd door een functionaris als hier boven bedoeld.

Indien er in Nederland geregistreerde geneesmiddelen worden ingevoerd die in het kader van een medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dienen als vergelijkingsmateriaal, maar ter zake waarvan geen documenten kunnen worden overgelegd waaruit blijkt dat deze zijn bereid overeenkomstig normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de bij en krachtens artikel 7 van het BBA vastgestelde beginselen, moet de importeur (laten) controleren of elke charge de kwaliteit heeft die in het onderzoekersdossier is beschreven (artikel 13, derde lid, onder c, richtlijn 2001/20).

Ook zodanige controles moet hij laten uitvoeren door een of meer personen die voldoen aan de hier boven bedoelde vakbekwaamheidseisen.

In de een na laatste volzin van het derde lid van artikel 32a is geregeld dat de persoon die met de in artikel 32a bedoelde taken is belast, in een document vastlegt dat de ingevoerde charge van geneesmiddelen voor onderzoek voldoet aan de eisen die in artikel 32a aan de desbetreffende charges worden gesteld. De laatste twee volzinnen van artikel 32a, derde lid, vloeien voort uit artikel 13, vierde lid, van richtlijn 2001/20.

#### *Artikel 48 BBA*

Op grond van het aan artikel 48 toegevoegde tweede lid zijn geneesmiddelen voor onderzoek die in een andere lidstaat zijn bereid of daarin zijn ingevoerd, en uit die lidstaat worden betrokken, vrijgesteld van controles indien de charges van de desbetreffende geneesmiddelen worden vergezeld door een bepaald document. Wat betreft geneesmiddelen voor onderzoek die in de andere lidstaat zijn bereid, is dat het in artikel 8a, eerste lid, bedoelde document, ondertekend door degene die in de andere lidstaat belast is met de controle op de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek. Wat betreft geneesmiddelen voor onderzoek die in de andere lidstaat zijn ingevoerd, is dat het in artikel 32a, derde lid, bedoelde document dat is ondertekend door degene die in de andere lidstaat belast is met de controle op ingevoerde charges van geneesmiddelen voor onderzoek.

#### *Artikel 54 BBA*

In het eerste lid werd verwezen naar artikel 3, vijfde lid, van de WOG. Dat moet een verwijzing naar artikel 3, vierde lid, van de WOG zijn.

Onderdeel b van het eerste lid is vervallen aangezien, als gevolg van de implementatie van richtlijn 2001/20, voor het invoeren van ongeregistreerde geneesmiddelen voor onderzoek een invoervergunning wordt vereist. De terminologie van de wet spreekt weliswaar over een vergunning tot het uitsluitend afleveren van uit een andere staat dan een lidstaat betrokken producten, maar dat komt feitelijk neer op een invoervergunning.

Evenals voor ongeregistreerde farmaceutische producten die zijn bestemd voor eigen gebruik, bestaat er ook behoefte aan een regeling die het invoeren van ongeregistreerde geneesmiddelen voor onderzoek voor eigen gebruik toelaat zonder dat er een invoervergunning is vereist. Het eerste lid, onder b (nieuw), is met het oog daarop uitgebreid en voorziet er in dat ook voor ongeregistreerde geneesmiddelen voor onderzoek deze vorm van grensoverschrijding is toegelaten.

Vervallen is de bepaling die ertoe verplicht de hoofdinspecteur te informeren over de invoer van ongeregistreerde farmaceutische producten die bestemd zijn voor het doen verrichten van onderzoeken aan de mens of over de invoer van farmaceutische producten die als monster moeten worden overgelegd bij een aanvraag om inschrijving in het register. De noodzaak hiertoe is niet langer aanwezig nu, als gevolg van de implementatie van richtlijn 2001/20, informatie over ingevoerde onderzoeksgeneesmiddelen op andere wijze wordt verzameld. Informatie betreffende monsters die zijn overgelegd bij de aanvraag om inschrijving in het register, bevindt zich bij het College ter beoordeling van geneesmiddelen.

#### *Artikel 55 BBA*

Het eerste en tweede lid van dit artikel hebben betrekking op andere onderzoeksproducten dan geneesmiddelen voor onderzoek. Deze vallen buiten de reikwijdte van richtlijn 2001/20 en behoeven dus geen aanpassing.

Het vierde tot en met negende lid dienen te vervallen. Het gaat hier om bepalingen waarvan de inhoud na afronding van de implementatie van richtlijn 2001/20 deel zal uitmaken van het bij en krachtens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen bepaalde. Het derde lid kan eveneens vervallen nu de op artikel 1, derde lid, van richtlijn 2001/20 gebaseerde Europese richtsnoeren inzake GCP hun beslag hebben gekregen in de desbetreffende op artikel 13b, tweede lid, van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen gebaseerde algemene maatregel van bestuur. Die algemene maatregel van bestuur overlapt op het punt van de GCP-richtsnoeren artikel 55, lid 3, van het BBA en treedt eveneens in werking op het tijdstip waarop wetsvoorstel 28 804 in werking treedt.

#### *Artikel I, onderdeel AA*

De bijlage bij het BBA, waarin de vakbekwaamheidseisen staan vermeld van de persoon die is belast met de leiding en het toezicht op de bereiding van farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek onderscheidenlijk met de leiding van de controles op farmaceutische producten of geneesmiddelen voor onderzoek die worden ingevoerd ter aflevering in Nederland, kan vervallen. De vakbekwaamheidseisen van deze personen zijn geregeld in artikel 5 van het BBA door middel van een verwijzing naar de desbetreffende eisen in artikel 49 of 50 van richtlijn 2001/83.

## **Artikel II**

Het onderhavige wijzigingsbesluit dient tegelijk met de Wet van 24 november 2005 tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen), (Stb. 2006/3), in werking te treden. De inwerkingtredingsdatum van de Wet van 24 november 2005 is vastgesteld op 1 maart 2006.

De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
C. I. J. M. Ross-van Dorp

## Transponeringstabel 1

Artikel van richtlijn 2001/20/EG	Artikel nationale regelgeving
Artikel 13, eerste lid, eerste volzin	Artikel 2, vierde en vijfde lid, van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG) en artikel 1, onder c, d en e, van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten (BBA)
Artikel 13, eerste lid, tweede volzin	Artikel 2 BBA
Artikel 13, tweede lid	Artikelen 5 en 33 van het BBA
Artikel 13, derde lid, onder a	Artikelen 5, 7, tweede volzin, en 24 van het BBA
Artikel 13, derde lid, onder b	Artikel 32a, eerste lid, van het BBA
Artikel 13, derde lid, onder c	Artikel 32a, tweede lid, van het BBA
Artikel 13, derde lid, tweede alinea, eerste volzin	Een ministeriële regeling op grond van artikel 7 van het BBA
Artikel 13, derde lid, tweede alinea, tweede volzin	Artikel 48, tweede lid, van het BBA
Artikel 13, vierde lid	Artikelen 8a en 32a, derde lid, van het BBA en artikel 5:17 AWB
Artikel 13, vijfde lid	Artikel 5, eerste lid, tweede volzin, artikel 33, eerste lid, tweede volzin, van het BBA

## Transponeringstabel 2

Artikel van richtlijn 2005/28/EG	Artikel nationale regelgeving
Artikel 9, eerste lid	Artikel 2, vierde lid, van de WOG en artikel 1, eerste lid, onder d, van het BBA
Artikel 9, tweede lid	Wordt geïmplementeerd in artikel 18 van de Geneesmiddelenwet (Kamerstukken II, 2004–2005, 29 359, nr. 9).
Artikel 10, eerste lid, onder a	Artikelen 2, eerste lid, onder b, en 29, eerste lid, onder b, van het BBA
Artikel 10, eerste lid, onder b	Artikelen 2, eerste lid, onder d, en 29a van het BBA
Artikel 10, onder c	Artikel 2, eerste lid, onder d, van het BBA
Artikel 10, onder d	Artikelen 2, eerste lid, onder c en d, en 29, onder d en e, van het BBA
Artikel 10, onder e	Artikelen 5 en 33, eerste lid, van het BBA
Artikel 10, eerste lid, laatste alinea	Artikelen 2, eerste lid, onder b, en l 29, zesde lid, van het BBA
Artikel 10, tweede lid	Artikelen 2 en 29 van het BBA
Artikel 11, eerste lid	Behoeft geen implementatie; betreft praktische uitvoering.
Artikel 11, tweede lid	Artikelen 2, zesde lid, en 29, vijfde lid, van het BBA
Artikel 11, derde lid	Artikel 4:15 Algemene wet bestuursrecht (AWB)
Artikel 12, eerste lid	Artikel 2, eerste lid, onder d, van de WOG
Artikel 12, tweede lid	Artikel 2a van het BBA
Artikel 13, eerste lid, onder a	Artikelen 5 en 33 van het BBA
Artikel 13, eerste lid, onder b	Behoeft geen implementatie. De artikelen 8:11 en 10:37 van de Wet milieubeheer zijn van toepassing.
Artikel 13, eerste lid, onder c	Artikelen 4 en 31 van het BBA
Artikel 13, eerste lid, onder d	Artikel 5:15 AWB
Artikel 13, eerste lid, onder e	Artikelen 3 en 30 van het BBA
Artikel 13, eerste lid, onder f	Artikel 7 van het BBA
Artikel 14	Artikelen 4, tweede lid, en 31 van het BBA
Artikel 15	Artikel 2, eerste lid, onder d, van de WOG