

RIVM rapport 370001001/2006

Ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen

Geregeld in de knel?

M. Weda, I. Hegger

Contact:

H.J.G.M. Derks

Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-
Farmaceutische Producten

E-mail: HJGM.Derks@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport, Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie.

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon 030-274 91 11; fax: 030-274 29 71

Het rapport in het kort

Ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen

Geregeld in de knel?

Regelgeving op het gebied van geneesmiddelenregistratie vormt geen belangrijke barrière, die de registratie van geneesmiddelen ernstig verhindert of vertraagt. Wél kan de Nederlandse overheid een aantal verbeteringen doorvoeren.

Een nieuw geneesmiddel doorloopt een bepaald ontwikkelings- en registratietraject, voordat het een handelsvergunning verkrijgt. Dit traject is aan strikte regels gebonden. Hoewel de regelgeving geen echte barrière vormt, worden in dit rapport wel aanbevelingen gedaan voor verbeteringen. Deze aanbevelingen richten zich op het vergroten van de betrouwbaarheid, voorspelbaarheid en transparantie van de overheid. Zo zou de totstandkoming van regelgeving verbeterd kunnen worden. Daarnaast is nader onderzoek naar de doelmatigheid van bepaalde onderdelen van de geneesmiddelenregelgeving wenselijk en kan de informatievoorziening over de regelgeving worden verbeterd. Dergelijke maatregelen kunnen voorkomen dat het bedrijfsleven in de toekomst kiest voor andere EU-landen dan Nederland om onderdelen van de ontwikkeling uit te voeren en een registratieprocedure op te starten.

Het rapport bevat een schematische beschrijving van het ontwikkelings- en registratietraject. Er is een overzicht opgenomen van betrokken nationale en Europese overheidsinstanties en van de belangrijkste regelgeving. Voor de situatie in Nederland zijn de knelpunten in kaart gebracht door het voeren van gesprekken met vertegenwoordigers van nationale overheidsinstanties en koepelorganisaties uit het farmaceutische bedrijfsleven. Daarbij is gevraagd naar de praktijkervaring en mening van personen, die direct betrokken zijn bij de uitvoering van de regelgeving. Het traject na registratie, zoals opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel, is buiten beschouwing gelaten.

Trefwoorden: geneesmiddel, regelgeving, registratie, klinisch onderzoek, knelpunt

Abstract

Development and registration of medicines

Are there regulatory barriers?

There are no important regulatory barriers obstructing or delaying the registration of new medicines in the Netherlands. Nonetheless, the Dutch government could introduce a number of improvements in the whole process.

Before a new medicinal product can be granted a marketing authorisation, it must follow a specific development and registration path. This path is bound to strict rules. Although these rules do not form a real barrier, improvements in implementing the rules themselves could be made. Here, several recommendations have been made. These aim at increasing the reliability, predictability and transparency of the government's role, such as improving the development and establishment of rules. The efficiency of specific parts of the regulation should also be investigated, along with the information service. Such measures can prevent companies from choosing EU countries outside the Netherlands for development studies and starting a marketing authorisation procedure.

Besides the schematic representation of the development and registration path, an overview of the national and European government authorities concerned is included, along with major rules. The presence of any barriers in the Netherlands was investigated through discussions with representatives of national authorities and umbrella organisations of pharmaceutical companies. The emphasis was on experience gained in implementing the rules and on the opinion of the interviewee. The route after registration, such as inclusion in the medicine reimbursement system, was not covered here.

Key words: medicine, rules, registration, clinical trial, barrier

Inhoud

Lijst van afkortingen en terminologie	9
Samenvatting	11
1 Inleiding	13
1.1 Achtergrond en doelstelling	13
1.2 Werkwijze	13
2 Geneesmiddelenregistratie	15
2.1 Geneesmiddelenregistratietraject	15
2.2 Overheidsinstanties	16
2.2.1 Nationaal	16
2.2.2 Europees	19
2.3 Preregistratiefase	20
2.3.1 Basisonderzoek, farmaceutische ontwikkeling en preklinisch onderzoek	20
2.3.2 Klinisch onderzoek	25
2.4 Registratiefase	29
2.4.1 Registratieaanvraag	30
2.4.2 Beoordeling	33
3 Knelpuntenonderzoek	35
3.1 Regelgeving	35
3.1.1 Totstandkoming van de regelgeving	35
3.1.2 Doelmatigheid van de regelgeving	37
3.2 Uitvoering van de regelgeving	44
3.2.1 Preregistratiefase	44
3.2.2 Registratiefase	46
3.3 Kwaliteit van de uitvoering	46
3.3.1 Preregistratiefase	46
3.3.2 Registratiefase	47
3.4 Relatie tussen preregistratiefase en registratiefase	49
3.5 Toekomst	50
3.5.1 Ontwikkelingen	50
3.5.2 Verwachtingen	51
4 Conclusie en aanbevelingen	53
Dankbetuiging	55
Literatuur	57
Geraadpleegde organisaties en instanties	60

Lijst van afkortingen en terminologie

Afkortingen

AWB	Algemene Wet Bestuursrecht
BBA	Besluit bereiding en aflevering farmaceutische producten
BCB	Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
BIF	Besluit immunologische farmaceutische producten
BRG	Besluit registratie geneesmiddelen
CBD	Commissie Biotechnologie bij Dieren
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCD	Centrale Commissie Dierproeven
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMD	Co-ordination group Mutual recognition and Decentralised procedures
COGEM	Commissie Genetische Modificatie
CP	Centrale Procedure
CRO	Contract Research Organisation
CTD	Common Technical Document
DCP	Decentrale Procedure
DEC	Dierenexperimentencommissie
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
EC	Europese Commissie
EU	Europese Unie
Farmatec	Farmacie en Geneeskundige Technologie
FDA	Food and Drug Administration
FMT	sectie Farmacie en Medische Technologie
GCP	Good Clinical Practice
GGO	Genetisch Gemodificeerde Organismen
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonisation
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MRA	Mutual Recognition Agreement
MRP	Mutual Recognition Procedure
NtA	Notice to Applicants
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling

RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVG	Register Verpakte Geneesmiddelen
SME	Small and Medium-sized Enterprises
SPC	Summary of Product Characteristics
VROM	Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
WOD	Wet op de dierproeven
WOG	Wet op de geneesmiddelenvoorziening

Terminologie

EU Verordening:	bindend voorschrift met rechtstreekse werking in de EU-lidstaten.
EU Richtlijn:	Europese kaderwet, verbindend ten aanzien van het resultaat. Met een richtlijn wordt beoogd de wetgeving van de EU-lidstaten te harmoniseren. Een EU richtlijn dient in de nationale wetgeving van de lidstaten te worden geïmplementeerd.
regelgeving:	zowel de wetgeving als de directieve (niet bindende) kaders voor het correct implementeren of toepassen van wetgeving, zoals bijvoorbeeld de EMEA-richtsnoeren.
richtsnoer:	sturend, niet bindende kader voor het correct implementeren of toepassen van EU-wetgeving
wetgeving:	de verzameling algemeen verbindende regels (wetten), waar men zich aan dient te houden

Samenvatting

Tijdens het Nederlands voorzitterschap van de Europese Unie is in 2004 door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de conferentie “Priority Medicines for the Citizens of Europe and the World” georganiseerd. Het doel van deze conferentie was om onderzoeksprioriteiten te stellen voor nieuwe geneesmiddelen, alsmede om de kloof tussen deze onderzoeksprioriteiten en de ontwikkelingsprioriteiten van de farmaceutische industrie te overbruggen. Eén van de conclusies van deze conferentie betrof regulatoire barrières: “The efficiency of the system of marketing authorisation of medicines could be improved. Research on the regulatory barriers would be necessary.” Daarnaast heeft het kabinet Balkenende II aan het bedrijfsleven in het algemeen een aanpak gepresenteerd voor de vermindering van de administratieve lasten. Op grond van beide zaken heeft het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan het RIVM opdracht gegeven om onderzoek te doen naar de nationale en internationale regulatoire knelpunten in het geneesmiddelenregistratietraject. Doelstelling van dit onderzoek is om de belangrijkste knelpunten, gezien vanuit de Nederlandse situatie, in kaart te brengen en concrete voorstellen tot verbeteringen te doen.

Geneesmiddelenregistratie is vanuit de overheid sterk gereguleerd. Daarbij geldt dat veel regelgeving afkomstig is van de Europese Unie. Voor aanvang van het knelpuntenonderzoek is een schematische beschrijving gemaakt van het geneesmiddelenregistratietraject. Dit traject omvat zowel de diverse onderdelen van de preregistratie- als de registratiefase, waarbij het traject na toekenning van de handelsvergunning buiten beschouwing is gelaten. Er is een overzicht gemaakt van de nationale en Europese overheidsinstanties die een rol spelen en voor elk onderdeel van het traject is aangegeven welke overheidsinstanties betrokken zijn, inclusief de taken die hierbij worden vervuld. Tevens is een overzicht gecreëerd van de belangrijkste regelgeving die van toepassing is bij de uitvoering van deze taken.

Teneinde de belangrijkste knelpunten te identificeren zijn vervolgens gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van diverse betrokken overheidsinstanties en van de koepelorganisaties die tezamen de belangen van het merendeel aan in Nederland gevestigde farmaceutische bedrijven behartigen. Daarbij is nadrukkelijk naar de praktijkervaringen en mening gevraagd van personen die direct betrokken zijn bij de uitvoering van regelgeving.

De informatie verkregen uit de diverse gesprekken is vervolgens samengevat, waarbij de onderzoekers in geval van tegengestelde meningen zelf een weging hebben gemaakt of het aspect al dan niet als belangrijk knelpunt moet worden beschouwd. Voor de gesignaleerde knelpunten zijn aanbevelingen opgesteld, waarbij de genoemde oplossingen uit de gevoerde gesprekken als leidraad hebben gediend.

Geconcludeerd wordt dat er geen belangrijke regulatoire barrières zijn die de registratie van geneesmiddelen ernstig verhinderen of vertragen. Wél komt een aantal verbeterpunten naar voren met betrekking tot de totstandkoming van wetgeving (namelijk meer transparantie door de beleidsafdelingen van de ministeries, betere afstemming tussen Nederlandse vertegenwoordigers in de Europese Unie, tijdige consultatie van het werkveld), de doelmatigheid van wetgeving (nader onderzoek naar de doelmatigheid van specifieke onderdelen) en informa-

tievoorziening (opzetten van een centrale website door de overheid, meer transparantie door uitvoerende instanties). Het opvolgen van deze aanbevelingen zal de betrouwbaarheid, voorspelbaarheid en transparantie van de overheid vergroten en kan mogelijk voorkomen dat het bedrijfsleven kiest voor andere EU-landen dan Nederland om onderdelen van de preregistratie- en registratiefase uit te voeren.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond en doelstelling

Tijdens het Nederlands voorzitterschap van de Europese Unie (EU) is op 18 november 2004 door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de conferentie “Priority Medicines for the Citizens of Europe and the World” georganiseerd. Doel van deze conferentie was om onderzoeksprioriteiten te stellen op basis van volksgezondheidsoverwegingen, alsmede om de kloof tussen deze onderzoeksprioriteiten en de ontwikkelingsprioriteiten van de farmaceutische industrie te overbruggen. Eén van de conclusies van de conferentie betrof regulatoire barrières: “The efficiency of the system of marketing authorisation of medicines could be improved. Research on the regulatory barriers would be necessary.” Daarnaast heeft het kabinet Balkenende II aan het bedrijfsleven in het algemeen een aanpak gepresenteerd voor de vermindering van de administratieve lasten.

Beide zaken hebben ertoe geleid dat door het Ministerie van VWS aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) opdracht is gegeven om onderzoek te doen naar de nationale en internationale regulatoire knelpunten in de preregistratie- en registratiefase van geneesmiddelen. Doelstelling van dit onderzoek is om de belangrijkste knelpunten, gezien vanuit de Nederlandse situatie, in kaart te brengen en concrete voorstellen tot verbeteringen te doen. Deze verbeteringen kunnen betrekking hebben op de regelgeving, alsmede aspecten gerelateerd aan de uitvoerbaarheid hiervan en de kwaliteit van de uitvoering.

1.2 Werkwijze

Voor aanvang van het knelpuntenonderzoek is een schematische beschrijving gemaakt van het geneesmiddelenregistratietraject. Dit traject omvat zowel de diverse onderdelen van de preregistratie- als de registratiefase, waarbij het traject na toekenning van de handelsvergunning buiten beschouwing wordt gelaten. Er is een overzicht gemaakt van de nationale en Europese overheidsinstanties die een rol spelen. Vervolgens is voor elk onderdeel van het traject aangegeven welke overheidsinstanties betrokken zijn, inclusief de taken die hierbij worden vervuld. Tevens is een overzicht gecreëerd van de belangrijkste regelgeving die van toepassing is bij de uitvoering van deze taken. Voor het opstellen van deze schematische beschrijving is gebruikgemaakt van kennis binnen het RIVM, van openbare literatuur, van informatie beschikbaar op internet en van informatie verkregen bij diverse overheidsinstanties.

Teneinde de belangrijkste knelpunten te identificeren zijn vervolgens gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van diverse betrokken overheidsinstanties en van de koepelorganisaties die tezamen de belangen van het merendeel van in Nederland gevestigde farmaceutische bedrijven behartigen. De overheidsinstanties en koepelorganisaties zijn daarbij gevraagd om personen af te vaardigen op basis van hun ervaring met en hun directe betrokken-

heid bij (specifieke onderdelen van) de uitvoering van regelgeving. De betreffende personen zijn in de gesprekken nadrukkelijk naar hun praktijkervaringen en meningen gevraagd.

Ter voorbereiding op de gesprekken is een vragenlijst toegezonden waarbij een oordeel werd gevraagd over de volgende aspecten:

- totstandkoming regelgeving (zowel op Europees als nationaal niveau)
- doelmatigheid regelgeving
- uitvoering regelgeving (uitvoerbaarheid, informatievoorziening)
- kwaliteit uitvoering (kwaliteit toetsing, tijdigheid, transparantie)
- overige knelpunten

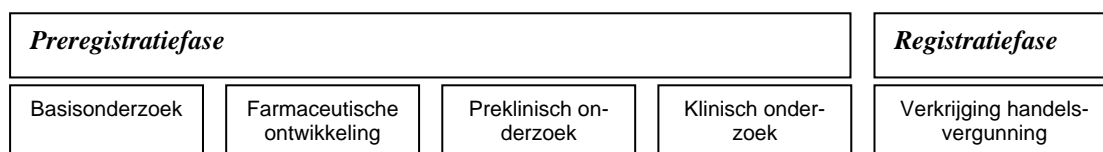
In de gesprekken is vervolgens gevraagd het oordeel nader toe te lichten, waarbij de nadruk werd gelegd op het geven van concrete voorbeelden teneinde het oordeel te staven. Ook is gevraagd naar mogelijke oplossingen voor gesignaleerde knelpunten. Tijdens de gesprekken is tevens gevraagd naar het oordeel over de relatie tussen de preregistratie- en registratiefase, alsmede belangrijke ontwikkelingen en toekomstverwachtingen. Tot slot is in elk gesprek verzocht om aan te geven wat als het belangrijkste knelpunt wordt beschouwd.

De informatie verkregen uit de diverse gesprekken is vervolgens samengevat, waarbij de onderzoekers in geval van tegengestelde meningen zelf een weging hebben gemaakt of het aspect al dan niet als belangrijk knelpunt moet worden beschouwd. Voor de gesignaleerde knelpunten zijn door de onderzoekers aanbevelingen opgesteld, waarbij de genoemde oplossingen uit de gevoerde gesprekken als leidraad hebben gediend.

2 Geneesmiddelenregistratie

2.1 Geneesmiddelenregistratietraject

Het registratietraject voor een nieuw geneesmiddel bestaat uit een preregistratiefase (ontwikkelingsfase) en een registratiefase (Figuur 2.1). De preregistratiefase start met onderzoek naar nieuwe werkzame stoffen die mogelijk tot een geneesmiddel kunnen worden ontwikkeld. Dit basisonderzoek vindt plaats binnen farmaceutische bedrijven en in universitaire onderzoekscentra, tegenwoordig ook vaak in onderlinge samenwerking. Vervolgens worden in de fase van farmaceutische ontwikkeling een geschikte toedieningsvorm en formulering gezocht en wordt het productieproces stapsgewijs opgeschaald. De eerste partijen van het geneesmiddel worden geproduceerd voor gebruik in preklinisch onderzoek in dieren en de eerste fasen van klinisch onderzoek. Na opschaling van het productieproces worden partijen ingezet in grotere klinische studies. Voordat het geneesmiddel in de handel mag worden gebracht, moet door de overheid een handelsvergunning worden afgegeven. Dit geschiedt middels beoordeling van het geneesmiddel in de registratiefase. De handelsvergunning kan worden afgegeven op nationaal of op Europees niveau.



Figuur 2.1 Het geneesmiddelenregistratietraject

Voor uitbreidingen op bestaande geneesmiddelen en voor generieke geneesmiddelen is de preregistratiefase veelal kort en behelst doorgaans een beperkt klinisch onderzoek, voorafgegaan door een fase van farmaceutische ontwikkeling.

Het gehele traject is vanuit de overheid sterk gereguleerd. Het merendeel van de regelgeving komt voort uit wetten afkomstig van de EU. De toetsing vindt echter grotendeels plaats op nationaal niveau. De diverse nationale (i.e. Nederlandse) en Europese overheidsinstanties die betrokken zijn bij de toetsing worden weergegeven in paragraaf 2.2. De beschrijving van de Europese instanties beperkt zich tot die organen die een directe rol spelen bij het verlenen van Europese handelsvergunningen voor geneesmiddelen. De talrijke overheidsinstanties uit andere EU-lidstaten dan Nederland blijven buiten beschouwing. In paragrafen 2.3 en 2.4 wordt besproken in welke fase de betreffende instanties een rol spelen en wordt nader ingegaan op hun taken in het kader van specifieke regelgeving.

2.2 Overheidsinstanties

2.2.1 Nationaal

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)

VWS verleent vergunningen voor het uitvoeren van dierexperimenteel onderzoek. Voor de productie in Nederland en de invoer uit niet-EU-landen van geneesmiddelen voor onderzoek is per 1 maart 2006 een vergunning van het Ministerie van VWS benodigd. Tot slot is voor farmaceutische bedrijven een vergunning vereist voor de productie, verpakking, vrijgiftekeuring, vrijgifte en distributie van geneesmiddelen. Voor in Nederland gevestigde bedrijven wordt deze vergunning afgegeven door VWS via Farmatec. Farmatec is een onderdeel van het agentschap Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg, dat deel uitmaakt van VWS, en houdt zich onder anderen bezig met het verlenen van farmaceutische vergunningen en het toekennen van vergoedingslimieten voor geneesmiddelen in het kader van het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem (GVS).

Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM)

De minister van VROM is het bevoegd gezag voor het verlenen van vergunningen voor het vervaardigen van en werken met genetisch gemodificeerde organismen (GGO's). Aanvragen voor vergunningen verlopen via het Bureau GGO dat belast is met de afhandeling van vergunningaanvragen en wordt daarbij geadviseerd door de Commissie Genetische Modificatie (COGEM).

Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV)

LNV is belast met het verlenen van vergunningen voor het genetisch modificeren van dieren. De minister wordt voor de vergunningverlening geadviseerd door de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), welke bestaat uit deskundigen op het gebied van maatschappijwetenschappen, biotechnologie, diergeneeskunde, medische wetenschappen en ethiek. De Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) houdt toezicht op de naleving van voorwaarden en beperkingen die verbonden zijn aan de verleende vergunning.

Voedsel en Waren Autoriteit (VWA)

VWA functioneert onder verantwoordelijkheid van de minister van LNV. VWA houdt toezicht op dierproeven. Tijdens inspecties wordt nagegaan of de huisvesting van de dieren voldoet aan de wettelijke regeling, of de dieren zorgvuldig worden behandeld en verzorgd en of de onderzoekers en dierverzorgers de juiste opleidingen hebben. Ook wordt nagegaan of een dierexperimentencommissie positief heeft geadviseerd over de dierproeven.

Daarnaast voert VWA het toezicht uit op de implementatie van Good Laboratory Practice (GLP) door Nederlandse onderzoeksinstituten. Voor geneesmiddelen die volgens de Centrale Procedure (CP) worden geregistreerd, coördineert het European Medicines Agency (EMA) de GLP-inspecties tijdens de registratieprocedure.

Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)

IGZ vormt tezamen met de VWA het Staatstoezicht op de Volksgezondheid. De minister van VWS is verantwoordelijk voor het functioneren van IGZ.

IGZ houdt per 1 maart 2006 toezicht op de productie en invoer (uit niet-EU-landen) van geneesmiddelen voor klinisch onderzoek. IGZ is daarnaast belast met het toezicht op de naleving van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek bij mensen (WMO). IGZ voert inspecties uit om te verifiëren of klinische studies worden uitgevoerd volgens de beginselen van Good Clinical Practice (GCP).

Binnen IGZ heeft de sectie Farmacie en Medische Technologie (FMT) een specifieke taak tot toezicht op fabrieksmatig geproduceerde geneesmiddelen. IGZ toetst of aan de wettelijke criteria, waaronder de eisen ten aanzien van Good Manufacturing Practice (GMP), wordt voldaan. Daarnaast worden ook farmaceutische bedrijven buiten de EU geïnspecteerd teneinde GMP compliantie te toetsen. IGZ is tevens de instantie die immunologische producten voor klinisch onderzoek partijgewijs dient vrij te geven. IGZ wordt bij de uitvoering hiervan geadviseerd door het RIVM.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)

Het CBG is verantwoordelijk voor de toelating (i.e. registratie) van geneesmiddelen in Nederland. Daarnaast kunnen farmaceutische bedrijven gedurende de ontwikkelingsfase van een geneesmiddel wetenschappelijk advies bij het CBG vragen.

Het CBG is een zelfstandig bestuursorgaan waarvan de taken zijn neergelegd in artikel 29, lid 1 van de Wet op de geneesmiddelenvoorziening (WOG). Naast het besluit over het al dan niet verlenen van een handelsvergunning, beslist het CBG tevens over de afleverstatus van het geneesmiddel: uitsluitend met recept via de apotheek of zonder recept. Het CBG bestaat uit een college van 15 leden, waaronder artsen, apothekers en wetenschappers, en wordt ondersteund door het agentschap CBG. Het agentschap is verantwoordelijk voor de voorbereiding en uitwerking van besluiten van het CBG. De verantwoordelijkheid voor het functioneren van het agentschap CBG ligt bij de minister van VWS.

Het CBG maakt voor zijn besluitvorming gebruik van farmaceutische, farmacologische en toxicologische expertise die aanwezig is bij het RIVM. Daarnaast worden soms specialisten vanuit diverse ziekenhuizen ingehuurd, die specifieke kennis op terreinen bezitten die niet bij het CBG en/of RIVM aanwezig is. Klinische expertise is binnen het agentschap CBG aanwezig.

Naast de Nederlandse markt is het CBG tevens betrokken bij de toelating van geneesmiddelen in de gehele EU.

Dierenexperimentencommissies (DEC's)

De DEC's toetsen onderzoeksprotocollen waarbij proefdieren worden gebruikt. Het betreft een ethische toetsing waarbij het ongerief van het proefdier wordt afgewogen tegen het wetenschappelijk en maatschappelijk belang. Een DEC bestaat uit minimaal zeven deskundigen op het gebied van proefdieren, dierproeven, alternatieven voor dierproeven en ethische toetsing. Een DEC heeft een erkenning nodig van de minister van VWS. Er zijn ongeveer 26 DEC's erkend.

Centrale Commissie Dierproeven (CCD)

De CCD is ingesteld op grond van artikel 18 van de Wet op de dierproeven (WOD) en heeft negen leden. De leden zijn deskundig op het gebied van dierproeven, proefdieren en dierenbescherming en worden benoemd bij Koninklijk Besluit. De CCD fungeert als beroepsorgaan bij een negatief advies van de DEC en adviseert de minister van VWS met betrekking tot de erkenning van dierenexperimentencommissies.

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)

De CCMO heeft als taak het waarborgen van de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. De CCMO is ingesteld op basis van artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De CCMO bestaat uit maximaal veertien leden, waaronder in elk geval een of meer artsen, en personen die deskundig zijn op het gebied van de embryologie, farmacologie, verpleegkunde, gedragswetenschappen, rechtswetenschap, methodologie van wetenschappelijk onderzoek en ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon. De commissie is verder uitgebreid met een deskundige op het gebied van genterapie en een ziekenhuisapotheker. De CCMO beschikt over een ambtelijk secretariaat dat de CCMO ondersteunt in haar taken.

De CCMO beoordeelt thans onder andere onderzoeksprotocollen waarbij sprake is van genterapie, xenotransplantatie of onderzoek met middelen die vallen onder de Opiumwet. Daar zijn sinds februari 2006 protocollen bijgekomen voor studies aangaande (somatische) celtherapie, vaccinontwikkeling, anti-sense oligonucleotiden en interferentie-RNA. Overige onderzoeksprotocollen worden door Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) beoordeeld.

Ernstige onverwachte bijwerkingen die optreden bij het gebruik van ongeregistreerde geneesmiddelen in klinisch onderzoek dienen gemeld te worden aan de CCMO en METC, alsmede aan het CBG.

Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's)

METC's hebben tot taak protocollen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek bij mensen te toetsen aan de wettelijke eisen. In bepaalde gevallen is de CCMO echter de beoordelende instantie (zie hierboven). Een METC dient erkend te zijn door de CCMO. Voor de organisatie, werkwijze en deskundigheidseisen van METC's heeft de CCMO richtlijnen opgesteld.

Een METC bestaat uit één of meer artsen en uit personen die deskundig zijn op het gebied van rechtswetenschap, methodologie van wetenschappelijk onderzoek en ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon. Na implementatie van Richtlijn 2001/20/EG moeten METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen ook beschikken over een ziekenhuisapotheker en een klinisch farmacoloog, eventueel vertegenwoordigd in één persoon. Er zijn op dit moment 24 erkende METC's met de vereiste deskundigheid voor geneesmiddelenonderzoek.

Loket Gentherapie

Bij de beoordeling van klinisch gentherapie-onderzoek bij mensen zijn verschillende overheidsinstanties betrokken:

- de CCMO
- het Ministerie van VROM en het Bureau GGO, daarbij geadviseerd door de COGEM
- de sector FMT van IGZ, daarbij geadviseerd door het RIVM

Van elk van deze instanties is toestemming noodzakelijk voordat het gentherapie-onderzoek gestart kan worden. Om een verbeterde afstemming en uitvoering van de verschillende wetten door deze instanties mogelijk te maken en om voor aanvragers tot één aanspreekpunt voor gentherapie bij de overheid te komen is het Loket Gentherapie opgericht per 1 oktober 2004.

Het Loket Gentherapie neemt de (gecombineerde) aanvragen voor toestemming, wijzigingen, meldingen en verslagen in ontvangst, stroomlijnt de behandeling, communiceert de besluiten met de aanvrager en dient als informatiepunt. Het Loket Gentherapie is ondergebracht bij het Bureau GGO.

2.2.2 Europees

Europese Commissie (EC)

De EC verleent registraties voor producten die een registratieaanvraag hebben ingediend bij het EMEA. De hieruit voortvloeiende handelsvergunning geldt voor alle lidstaten van de Europese Unie. In het beslissingsproces gaat de EC na of de te verlenen handelsvergunning in lijn is met EU-regelgeving. De wetenschappelijke beoordeling wordt door het EMEA uitgevoerd.

European Medicines Agency (EMA)

Een registratieaanvraag voor een Europese handelsvergunning wordt ingediend bij het EMEA. Het EMEA adviseert de EC over het al dan niet afgeven van de handelsvergunning. Daarnaast kunnen farmaceutische bedrijven gedurende de ontwikkelingsfase van een geneesmiddel wetenschappelijk advies zowel bij het CBG als bij het EMEA vragen.

Het EMEA wordt bij zijn geneesmiddelregistratieactiviteiten wetenschappelijk ondersteund door het Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP), welke bestaat uit 32 leden en een voorzitter. Elk van de 25 EU-lidstaten is middels één persoon vertegenwoordigd. Daarnaast nemen ook afgevaardigden van IJsland, Liechtenstein en Noorwegen deel, alsmede vijf additionele personen met specifieke expertise. De beoordelingen van de registratiedossiers worden uitgevoerd door experts uit de diverse EU-lidstaten. Aan het CBG is middels artikel 8a van het Besluit op het College ter beoordeling van geneesmiddelen de bevoegdheid verleend om namens Nederland bij te dragen aan de totstandkoming van Europese handelsvergunningen.

Voor producten met een Europese handelsvergunning (of een aanvraag daartoe) worden GLP-, GCP- en GMP-inspecties gecoördineerd door de EMEA. Vanuit Nederland zijn IGZ en VWA betrokken bij deze activiteiten. Alle EU-lidstaten erkennen elkaars inspectieresultaten, zodat duplicatie van werk wordt voorkomen. Er zijn daarnaast Mutual Recognition Agreements (MRA's) met onder anderen Zwitserland, Australië, Nieuw-Zeeland en Canada.

Ook deze MRA's hebben tot doel het dupliceren van werk te vermijden en consistente inspecties uit te voeren.

2.3 Preregistratiefase

2.3.1 Basisonderzoek, farmaceutische ontwikkeling en preklinisch onderzoek

Basisonderzoek richt zich op de ontwikkeling van nieuwe werkzame stoffen die de potentie hebben om tot geneesmiddel uit te groeien. Voor deze levensfase van een geneesmiddel bestaat geen specifieke farmaceutische regelgeving. In deze fase moet echter wel worden geanticipeerd op eisen waaraan het geneesmiddel en het onderzoek met het geneesmiddel, voor zowel preklinische als klinische studies alsmede ten behoeve van registratie, moeten voldoen. In de fase van farmaceutische ontwikkeling worden partijen van het geneesmiddel geproduceerd voor gebruik in preklinisch onderzoek in dieren en de eerste fasen van klinisch onderzoek in mensen. Het productieproces en de controlemethoden worden gevalideerd. Specifieke regelgeving wordt nu relevant, aangezien de betreffende studies moeten worden gerapporteerd in het uiteindelijk in te dienen dossier in de registratiefase.

Het preklinisch onderzoek wordt verricht om het werkingsmechanisme van het actieve bestanddeel te onderzoeken en mogelijke schadelijke effecten te bepalen. Deze fase omvat studies waaronder dierexperimenteel onderzoek naar de acute toxiciteit, de farmacologie en de chronische toxiciteit van het geneesmiddel. De studies vereisen specifieke faciliteiten en vinden plaats in gespecialiseerde centra en bedrijven. De studies zijn duur, tijdrovend en worden vanwege ethische aspecten zo beperkt mogelijk gehouden. Ook voor deze fase moet rekening worden gehouden met specifieke regelgeving.

In de fase van farmaceutische ontwikkeling en preklinisch onderzoek kan bij de producent de behoefte ontstaan tot vooroverleg met overheidsinstanties ten aanzien van klinische studies en eisen voor registratie, waarbij advies wordt ingewonnen over de te verrichten studies en over het protocol van de studies. Dit geschiedt in de vorm van wetenschappelijk advies dat zowel op EU-niveau (EMA) als op nationaal niveau (CBG) kan worden ingewonnen.

De diverse onderwerpen die in de preregistratiefase zijn gereguleerd worden hieronder besproken. Een overzicht van regelgeving en betrokken instanties is weergegeven in

Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Overzicht regelgeving basisonderzoek, farmaceutische ontwikkeling en preklinisch onderzoek

Onderwerp	Regelgeving	Instanties	
		Betrokken instanties	Rol instantie
<i>GLP</i>	<p>Europees: Richtlijn 2004/10/EG Richtlijn 2004/9/EG Richtlijn 2001/83/EG OESO Besluit C(81)30</p> <p>Nationaal: Regeling proeven op farmaceutische producten</p>	VWA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toezicht naleving GLP
<i>Dierexperimenteel onderzoek</i>	<p>Europees: Richtlijn 86/609/EEG Richtlijn 2003/65/EG Conventie 123 Raad van Europa Conventie 170 Raad van Europa Council decision 1999/575/EC Council decision 2005/584/EC</p> <p>Nationaal: Wet op de dierproeven Dierproevenbesluit Regeling proeven op farmaceutische producten</p>	minister van VWS VWA CCD DEC's	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verlening vergunning ▪ toezicht uitvoering wet ▪ beroepsinstantie; advies aan minister ▪ toetsing protocollen
<i>GGO's</i> (ook van toepassing bij klinisch onderzoek en registratie)	<p>Europees: Richtlijn 98/81/EG Richtlijn 2001/18/EG</p> <p>Nationaal: Wet Milieubeheer Besluit GGO Regeling GGO</p>	minister van VROM Bureau GGO COGEM Gemeente/provincie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verlening vergunning ▪ toetsing aanvragen vergunning ▪ advies aan minister ▪ verlening vergunning

<i>Genetisch gemodificeerde dieren (aanvullend op dierexperimenteel onderzoek en GGO's)</i>	Nationaal: Gezondheids- en welzijnswet voor dieren Besluit biotechnologie bij dieren	minister van LNV CBD VWA minister van VROM Bureau GGO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verlening vergunning genetisch modificeren ▪ advies aan minister ▪ toezicht ▪ verlening import vergunning ▪ registratie import
<i>Productie geneesmiddelen voor klinisch onderzoek</i>	Europees: Richtlijn 2001/20/EG Richtlijn 2003/94/EG Nationaal: Besluit bereiding en aflevering farmaceutische producten Regeling goede praktijken bij de bereiding van farmaceutische producten	minister van VWS IGZ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verlening vergunning ▪ toetsing naleving GMP

Good Laboratory Practice (GLP)

Voor geneesmiddelen voor humaan gebruik is in Richtlijn 2001/83/EG vastgelegd dat niet-klinische onderzoeken (preklinische farmacologisch-toxicologische studies) moeten worden verricht volgens de beginselen van GLP. In de nationale wetgeving is deze bepaling overgenomen in de Regeling proeven op farmaceutische producten.

GLP is een kwaliteitssysteem met betrekking tot de organisatorische gang van zaken en de omstandigheden waaronder laboratoriumonderzoek wordt voorbereid, uitgevoerd, gecontroleerd, geregistreerd en gerapporteerd. De principes van GLP zijn vastgelegd in Annex II van het Besluit van de Raad van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) van 12 mei 1981. Dit besluit bepaalt dat voor de wederzijdse erkenning van de gegevens voor de evaluatie van chemische producten, zoals de registratie van geneesmiddelen, het noodzakelijk is dat de gegevens verkregen zijn in overeenstemming met de beginselen van GLP.

Het OESO-besluit is in de EU-regelgeving geïmplementeerd in de Richtlijnen 2004/10/EG en 2004/9/EG. Richtlijn 2004/10/EG bepaalt dat de EU-lidstaten maatregelen moeten treffen om er voor te zorgen dat laboratoria, die tests op chemische stoffen verrichten, handelen in overeenstemming met GLP. De OESO-beginselen van GLP zijn opgenomen in bijlage I van deze richtlijn. Op welke wijze EU-lidstaten toezicht dienen te houden op de naleving van GLP is vastgelegd in Richtlijn 2004/9/EG.

Dierexperimenteel onderzoek

In de EU moet dierexperimenteel onderzoek worden verricht in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG. Tevens is Conventie 123 van de Raad van Europa, die voorwaarden en eisen bevat ten aanzien van dierexperimenteel onderzoek, bekrachtigd door besluiten van de Europese Raad (Council decision 1999/575/EC en 2003/584/EC).

Het doel van Richtlijn 86/609/EEG is de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen ter bescherming van proefdieren binnen de EU te harmoniseren op zodanige wijze dat het aantal gebruikte proefdieren tot een minimum wordt beperkt, dat deze dieren een passende verzorging krijgen en dat hun niet onnodig pijn, lijden, ongemak of blijvend letsel wordt berokkend. In de Nederlandse regelgeving is Richtlijn 86/609/EEG geïmplementeerd in de WOD, waarbij in het Dierproevenbesluit nadere bepalingen zijn opgenomen. Voor humane geneesmiddelen is in de Regeling proeven op farmaceutische producten vastgelegd dat alle dierproeven in het registratiedossier van een geneesmiddel dienen te zijn uitgevoerd in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG.

Volgens de WOD moet een instelling of bedrijf een door de minister van VWS afgegeven vergunning hebben om dierproeven te mogen verrichten. Daarnaast mag de vergunninghouder pas een dierproef verrichten als een DEC positief heeft geadviseerd over de betreffende dierproef. De DEC toetst het protocol voor de dierproef aan de wettelijke eisen en gaat na of het beoogde doel van de proef in verhouding staat tot het ongerief dat het dier wordt berokkend. Bij een positief advies is het door de DEC beoordeelde protocol bindend, bij een negatief advies is de dierproef verboden. De vergunninghouder kan tegen een negatief advies in beroep gaan bij de CCD, waarvan het oordeel bindend is. De VWA heeft een aantal zoge-

noemde “Codes of practice” opgesteld waarin richtlijnen staan voor het uitvoeren van dierproeven.

De vergunninghouders moeten jaarlijks aan de minister van VWS gegevens verstrekken over de dierproeven die zij hebben verricht.

Genetisch Gemodificeerde Organismen (GGO's)

Indien voor de ontwikkeling en productie van geneesmiddelen gebruik gemaakt wordt van GGO's of wanneer het geneesmiddel een GGO bevat is de specifieke regelgeving ten aanzien van GGO's relevant. In de regelgeving wordt onderscheid gemaakt tussen ingeperkt gebruik van GGO's en doelbewuste introductie in het milieu van GGO's. Met ingeperkt gebruik worden werkzaamheden verstaan die plaatsvinden binnen inrichtingen zoals laboratoria. In de fase van basisonderzoek, farmaceutische ontwikkeling en preklinisch onderzoek van het geneesmiddel is met name ingeperkt gebruik aan de orde. Hierbij kan gedacht worden aan het gebruik van GGO's bij de productie van biotechnologische geneesmiddelen of het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren in het preklinisch onderzoek. Over de inrichting van de faciliteiten waarin met GGO's gewerkt wordt, worden op basis van de Wet milieubeheer speciale bepalingen opgenomen in de vergunning van de lokale overheid (gemeente/provincie). Wanneer GGO's buiten inrichtingen als laboratoria worden gebruikt spreekt men van doelbewuste introductie in het milieu. In de context van geneesmiddelen kan men hierbij denken aan het toepassen van gentherapie en bepaalde levende vaccins bij mensen. Ook het op de markt brengen van producten die GGO's bevatten is een vorm van doelbewuste introductie in het milieu.

Voor het vervaardigen van en het werken met GGO's zijn relevant de Richtlijnen 98/81/EG (ingeperkt gebruik) en 2001/18/EG (doelbewuste introductie in het milieu). In de Nederlandse wetgeving zijn deze richtlijnen geïmplementeerd in het Besluit GGO en de Regeling GGO. Op grond van het Besluit GGO mag alleen met GGO's gewerkt worden wanneer daarvoor een vergunning is verleend door de minister van VROM. De Regeling GGO bevat nadere regels, algemene veiligheidsvoorschriften en inrichtings- en werkvoorschriften voor het werken met GGO's.

De vergunning voor het werken met GGO's moet worden aangevraagd bij Bureau GGO dat gevestigd is in het RIVM. De aanvrager dient op basis van een aanvraagformulier de gegevens over de beoogde werkzaamheden met het GGO in. Voor het verlenen van de vergunning worden op basis van het ingediende dossier de risico's beoordeeld voor mens en milieu. Hier vallen ook de maatregelen ter voorkoming van de verspreiding van het GGO onder. Over de beoordeling van Bureau GGO geeft de COGEM advies.

Voor markttoelating van een GGO is een speciale Europese beoordelingsprocedure beschreven in Richtlijn 2001/81/EG. De vergunning voor markttoelating wordt verleend door de EC. Wanneer een biotechnologisch geneesmiddel voor humaan gebruik een GGO bevat, moet dit geneesmiddel voor markttoelating zowel geregistreerd worden via de CP van de EMEA als een milieurisicobeoordeling ondergaan volgens Richtlijn 2001/18/EG. De milieurisicobeoordeling wordt in dit geval ingebed in de CP van het EMEA, die de Europese GGO-autoriteiten bij de beoordeling betreft (zie ook subparagraaf 2.4.1 Registratieaanvraag).

Genetisch gemodificeerde dieren

Het genetisch modificeren van dieren valt zowel onder de regelgeving ten aanzien van dier-experimenteel onderzoek als de regelgeving ten aanzien van GGO's. Daarnaast zijn er bepalingen voor het genetisch modificeren van dieren opgenomen in Gezondheids- en welzijnswet voor dieren. Het is verboden om het genetisch materiaal van dieren te wijzigen en om biotechnologische handelingen bij een dier toe te passen tenzij de minister van LNV hiervoor een vergunning heeft afgegeven. Voorwaarden voor de vergunning zijn dat de biotechnologische handelingen geen gevolgen mogen hebben voor de gezondheid of het welzijn van het dier en dat er geen ethische bezwaren bestaan tegen de biotechnologische handelingen. Naderre bepalingen zijn vastgelegd in het Besluit biotechnologie bij dieren. Dit betekent dat er tevens een vergunning van de minister van LNV vereist is naast de vergunning van de minister van VWS voor het uitvoeren van dierexperimenteel onderzoek, de goedkeuring van een DEC voor het protocol en de vergunning van de minister van VROM op grond van het Besluit GGO.

Voor de import van genetisch gemodificeerde dieren is een vergunning van de minister van VROM vereist op basis van het Besluit GGO. De import wordt geregistreerd door Bureau GGO.

Productie van geneesmiddelen voor klinisch onderzoek

De beginselen van GMP voor geneesmiddelen voor humaan gebruik én voor onderzoeks-geneesmiddelen voor humaan gebruik zijn met de bijbehorende richtsnoeren vastgesteld in Richtlijn 2003/94/EG. Om deze Richtlijn te implementeren is de Regeling goede praktijken bij de bereiding van farmaceutische producten gewijzigd per 1 maart 2006.

In Richtlijn 2001/20/EG is bepaald dat de principes van GMP ook dienen te worden toegepast bij de productie van geneesmiddelen voor klinisch onderzoek. In de nationale wetgeving is deze bepaling geïmplementeerd door wijziging van het Besluit bereiding en aflevering farmaceutische producten (BBA), eveneens per 1 maart 2006. Met inwerkingtreding van het gewijzigde BBA wordt een vergunning voor het produceren van geneesmiddelen voor klinisch onderzoek verleend door het ministerie van VWS nadat IGZ door middel van een inspectie heeft vastgesteld dat de aanvrager produceert op GMP-niveau.

2.3.2 Klinisch onderzoek

In klinische studies worden geneesmiddelen toegediend aan gezonde vrijwilligers en/of patiënten. Klinisch onderzoek met een geneesmiddel wordt ingedeeld in vier fasen.

In fase I wordt de veiligheid van het geneesmiddel onderzocht. De acute bijwerkingen in relatie met een toenemende dosis worden vastgesteld en er wordt informatie verkregen over het metabolisme en de farmacologische werking van het geneesmiddel. Eventueel levert de studie een voorlopig bewijs van werkzaamheid. De studies vinden plaats in kleine groepen gezonde vrijwilligers en/of patiënten (circa 10-100 personen).

In fase II wordt in groepen patiënten van beperkte omvang (circa 100-300 personen) het bewijs voor de werkzaamheid voor een bepaalde indicatie gezocht en worden de meest voorkomende bijwerkingen en risico's vastgesteld. Op basis van deze studies worden effectieve en veilige doseringen geselecteerd voor de Fase III-studies.

In fase III wordt in uitgebreide klinische studies het geneesmiddel onderzocht in grote groepen patiënten (veelal meer dan 1000 patiënten) op meerdere onderzoekslocaties zoals ziekenhuizen en instellingen. De werkzaamheid van het geneesmiddel wordt vergeleken met de werkzaamheid van andere therapieën. De ratio werkzaamheid:veiligheid wordt bepaald en de bijwerkingen op langere termijn worden in kaart gebracht.

Op basis van de onderzoeksresultaten verkregen in fase I, II en III wordt de registratie van het geneesmiddel aangevraagd.

Na registratie van het geneesmiddel wordt structureel bijgehouden of bij gebruik in grote groepen patiënten over langere tijd onverwachte bijwerkingen of interacties met andere geneesmiddelen optreden. Tevens worden gegevens over optimaal gebruik van het geneesmiddel verzameld (farmacovigilantie). Dit wordt fase IV-onderzoek genoemd.

De regulering van de fase van klinisch onderzoek voor registratie (fase I tot en met III) wordt hieronder besproken. Een overzicht van regelgeving en betrokken instanties is weergegeven in Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Overzicht regelgeving klinisch onderzoek*

Regelgeving	Instanties	
	Betrokken instanties	Rol instantie
Europees: Richtlijn 2001/20/EG Richtlijn 2005/28/EG Nationaal: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen Besluit immunologische farmaceutische producten Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen	CCMO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erkenning METC's ▪ marginale toetsing protocollen ▪ toetsing bepaalde protocollen
	METC's	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toetsing protocollen
	IGZ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toezicht naleving WMO ▪ vrijgifte immunologische farmaceutische producten
	CBG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ beoordelen onverwachte ernstige bijwerkingen
	RIVM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ advies aan IGZ

*Ook van toepassing is de regelgeving voor GGO's en Productie geneesmiddelen voor klinisch onderzoek, zoals vermeld in Tabel 2.1.

Protocollen voor klinisch onderzoek

Voordat klinisch onderzoek mag worden uitgevoerd, moeten de protocollen door de overheid getoetst en goedgekeurd worden. De in te dienen documentatie omvat onder andere het onderzoeksprotocol, patiënteninformatie inclusief toestemmingsformulier, wervingsmateriaal proefpersonen, de Investigator's Brochure en het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). Het IMPD is een dossier waarin klinische, preklinische en chemisch-farmaceutische documentatie over het geneesmiddel is opgenomen.

Richtlijn 2001/20/EG geeft voor de EU-lidstaten een kader voor de regelgeving ten aanzien van klinische studies met geneesmiddelen. In deze richtlijn is onder andere het volgende vastgelegd:

- bepalingen ten aanzien van de bescherming van de proefpersonen
- de verplichting dat alle klinische studies met geneesmiddelen worden uitgevoerd volgens de beginselen van GCP
- bepalingen ten aanzien van een toetsing door een METC en door een bevoegde autoriteit
- de verplichting dat onderzoeksgeneesmiddelen zijn geproduceerd volgens de principes van GMP
- bepalingen ten aanzien van inspecties om de navolging van GCP en GMP vast te stellen
- de taak van de EC om gedetailleerde richtsnoeren vast te stellen voor de aanvragen van toestemming voor klinische studies

In Richtlijn 2005/28/EG is een aantal bepalingen uit Richtlijn 2001/20/EG nader uitgewerkt. De beginselen van GCP worden vastgesteld en tevens zijn er eisen geformuleerd ten aanzien van vergunningen voor de productie van geneesmiddelen voor klinisch onderzoek, voor het onderzoeksdossier, voor inspecteurs en inspectieprocedures. Volgens deze richtlijn mogen lidstaten voor niet-commercieel onderzoek specifieke regelingen treffen, bijvoorbeeld ten aanzien van de bereidingsvergunning en het onderzoeksdossier. Voor de implementatie van Richtlijn 2005/28/EG is per 1 maart 2006 van kracht het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met de daarbij behorende Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

Naast de uitwerkingen in Richtlijn 2005/28/EG is een aantal bepalingen uit Richtlijn 2001/20/EG door de EC uitgewerkt in richtsnoeren.

In de Nederlandse wetgeving wordt Richtlijn 2001/20/EG voornamelijk geïmplementeerd door wijziging van de WMO. Deze wet heeft betrekking op wetenschappelijk onderzoek waarbij personen aan handelingen worden onderworpen of hun gedragsregels worden opgelegd en zal worden aangevuld met specifieke bepalingen voor klinisch onderzoek met geneesmiddelen. In de WMO is nu reeds bepaald dat medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen moet worden uitgevoerd volgens een vastgelegd protocol dat moet worden getoetst aan de wettelijke eisen door een erkende METC. Het onderzoek mag pas van start gaan nadat een positief oordeel van de METC is verkregen.

De gewijzigde WMO (inclusief novelle) is van kracht per 1 maart 2006. Vanaf die datum moet een aanvraag voor toestemming voor klinisch onderzoek met geneesmiddelen worden

ingediend bij zowel een erkende METC als bij de bevoegde instantie, de CCMO. De METC voert een inhoudelijke beoordeling van het onderzoek uit, waarbij ook het geneesmiddel wordt beoordeeld op basis van het IMPD. De CCMO gaat na of op grond van de Europese databank bijwerkingen met onaanvaardbare risico's te verwachten zijn en of er mogelijk strijdigheid is met de beginselen van GCP.

De beoordeling door de METC dient afgerond te zijn binnen 60 dagen na ontvangst van de aanvraag. Het oordeel wordt ook naar de CCMO gezonden. De marginale toets door de CCMO dient te zijn afgerond binnen 14 dagen. Beide instanties kunnen één maal om aanvullende informatie vragen waarbij de klok stopt.

In het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) is bepaald voor welk onderzoek een positief oordeel moet worden verkregen van de CCMO in plaats van een erkende METC. Per februari 2006 is een wijziging van het BCB van kracht geworden, waarmee de lijst van soorten onderzoek, waarvoor de CCMO het onderzoeksprotocol beoordeelt, is uitgebreid. Onderzoeksprotocollen op het gebied van gentherapie, xenotransplantatie met levende cellen van dierlijke oorsprong, heroïneverslaving, (somatische) celtherapie, vaccinontwikkeling, anti-sense oligonucleotiden en interferentie-RNA moeten door de CCMO worden beoordeeld. In geval de CCMO fungeert als toetsingscommissie, is de minister van Volksgezondheid de bevoegde instantie en moet de aanvraag voor toestemming voor de klinische studie dus worden ingediend bij de CCMO en de minister van Volksgezondheid.

Bij multicenteronderzoek in Nederland hoeft slechts één Nederlandse METC een oordeel te geven. Wel is voor iedere instelling die betrokken is bij het onderzoek een lokale uitvoerbaarheidsverklaring van de raad van bestuur noodzakelijk. Voor multicenter-onderzoek uitgevoerd in diverse EU-lidstaten geldt geen wederzijdse erkenning van het oordeel ten aanzien van het onderzoeksprotocol en zal het protocol per lidstaat worden getoetst.

Immunologische farmaceutische producten

Voor niet-geregistreerde immunologische farmaceutische producten is in het Besluit immunologische farmaceutische producten (BIF) bepaald dat partijen die gebruikt worden voor klinisch onderzoek, eerst door IGZ moeten worden getoetst via een vrijgifteprocedure voordat zij voor toepassing in het onderzoek worden afgeleverd. In opdracht van IGZ draagt het RIVM zorg voor de uitvoering van de vrijgifteprocedure volgens het BIF. Hiertoe moeten chemisch-farmaceutische gegevens (productie- en controlegegevens), preklinische gegevens (studies in diermodellen en cellijnen) en controlegegevens van de vrij te geven partij worden ingediend. Het RIVM beoordeelt deze gegevens waarbij de nadruk ligt op de veiligheid van de vrij te geven partij. De bevindingen worden gerapporteerd naar de hoofdinspecteur voor de sectie FMT, die op basis van de rapportage een beslissing neemt over de vrijgifte. De beslissing dient genomen te worden binnen 60 dagen na ontvangst van de aanvraag. Indien om aanvullende informatie wordt gevraagd stopt de klok.

Voor immunologische farmaceutische producten, die gebruikt worden in gentherapie, dient de aanvraag te verlopen via het Loket Gentherapie.

2.4 Registratiefase

Om een geneesmiddelregistratie te verkrijgen, moet door de aanvragende firma een dossier worden ingediend. Na validatie van de aanvraag, waarin onder andere getoetst wordt of de aanvraag aan de wettelijke gronden voldoet, start de feitelijke registratieprocedure, waarbij een wetenschappelijke beoordeling van het registratiedossier plaatsvindt. De wetenschappelijke informatie wordt beoordeeld door experts op het terrein van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Op grond van de beoordelingsrapporten neemt de bevoegde instantie een besluit tot het al dan niet verlenen van de handelsvergunning. Daarbij geldt dat de balans tussen werkzaamheid en veiligheid positief moet zijn en het geneesmiddel een acceptabele en consistente kwaliteit dient te bezitten. De registratieaanvraag en de beoordeling worden hieronder besproken. Een overzicht van regelgeving en betrokken instanties is weergegeven in Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Overzicht regelgeving registratiefase

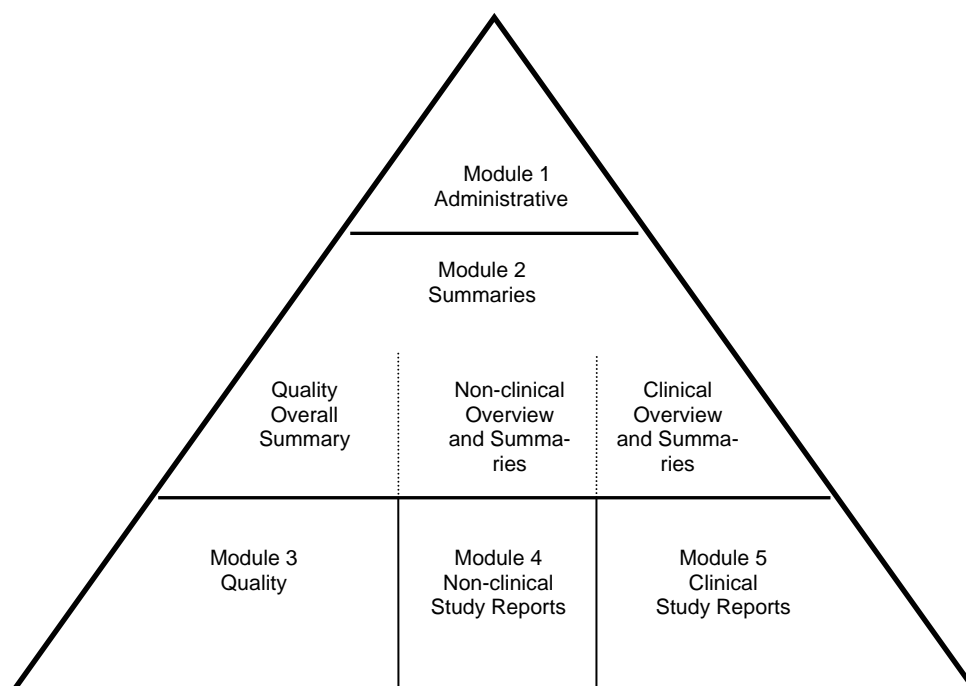
Regelgeving	Instanties	
	Betrokken instanties	Rol instantie
Europees: Verordening 2309/93 Verordening 726/2004 Richtlijn 2001/18/EG Richtlijn 2001/83/EG Richtlijn 2004/24/EG Richtlijn 2004/27/EG Europese Farmacopee	Ministerie van VWS IGZ CBG EC EMEA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verlening vergunningen productie, verpakking, vrijgifte en distributie ▪ toezicht naleving WOG ▪ verlenen nationale handelsvergunning ▪ verlenen EU handelsvergunning ▪ toetsing en advies t.b.v. handelsvergunning ▪ coördinatie toezicht naleving GLP, GCP en GMP
Nationaal: Wet op de geneesmiddelenvoorziening Besluit registratie geneesmiddelen Besluit bereiding en aflevering farmaceutische producten Besluit op het college ter beoordeling van geneesmiddelen Regeling proeven op farmaceutische producten	Agentschap CBG RIVM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ voorbereiding en uitwerking besluiten CBG ▪ advies aan CBG

2.4.1 Registratieaanvraag

Bij een aanvraag tot registratie moet een registratiedossier worden ingediend. Dit registratiedossier is opgebouwd volgens het Common Technical Document (CTD) formaat welke is vastgesteld in een richtsnoer die is overeengekomen met de Verenigde Staten, Europa en Japan. De opbouw van het CTD wordt weergegeven in Figuur 2.1. De drie pijlers van het dossier zijn de onderdelen kwaliteit (Module 3; chemische, farmaceutische en biologische informatie), veiligheid (Module 4; verslagen van niet-klinische onderzoek) en werkzaamheid (Module 5; verslagen van klinische onderzoeken). Daarnaast is er administratieve informatie aanwezig in Module 2 en EU specifieke documentatie in Module 1. De gedetailleerdheid van de in te dienen documentatie is in principe voor alle producten vergelijkbaar, zonder weging van risicofactoren (zoals toedieningsvorm, therapeutische breedte, ervaring opgedaan met vergelijkbare producten). Voor eerste aanvragen van specialités (gepatenteerde geneesmiddelen met een nieuw werkzaam bestanddeel, die onder een merknaam op de markt worden gebracht) dient volledige documentatie aanwezig te zijn in Module 3, 4 en 5. Voor generieke geneesmiddelen, die veelal onder de naam van het werkzaam bestanddeel op de markt worden gebracht, geldt dat doorgaans geen preklinisch (Module 4) en klinisch (Module 5) onderzoek benodigd is, maar wordt verwezen naar het specialité. Dit onder de voorwaarde dat aannemelijk wordt gemaakt dat het geneesmiddel therapeutisch equivalent is aan het specialité waarnaar verwezen wordt. Dit bewijs kan bijvoorbeeld geleverd worden door middel van bioequivalentieonderzoek (i.e. vergelijkend farmacokinetisch onderzoek) versus het specialité. Als bioequivalentie is aangetoond, wordt aangenomen dat de preklinische en klinische onderzoeksresultaten verkregen met het specialité overdraagbaar zijn op het generieke product en derhalve gelijke werkzaamheid en veiligheid aannemelijk is.

Voor de diverse onderdelen is in Bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG (en geamendeerd door Richtlijn 2003/63/EG) op gedetailleerde wijze aangegeven over welke zaken informatie moet worden verstrekt. Dit is in Nederland geïmplementeerd in de Regeling proeven op farmaceutische producten. Voorts heeft de EC in de Notice to Applicants (NtA) regulatoire richtsnoeren opgenomen, zoals bijvoorbeeld voor de opbouw en inhoud van de Summary of Product Characteristics (SPC) en de bijsluiter, alsmede informatie die op de verpakking moet komen. Ook zijn in de NtA procedurele richtsnoeren beschikbaar voor de diverse registratieprocedures en voor administratieve zaken.

De registratieaanvraag kan plaatsvinden op EU-niveau (EMA) of op nationaal niveau (CBG). Indien de aanvraag op EU-niveau plaatsvindt, wordt gesproken van een CP. Op nationaal niveau kan er gebruik worden gemaakt van een nationale procedure, een wederzijdse erkenningsprocedure (MRP) of een decentrale procedure (DCP). De verschillende procedures worden hieronder beschreven.



Figuur 2.1 Organisatie van het CTD

Centrale Procedure (CP)

In de Europese Verordening 2309/93 werd bepaald dat de EC binnen zes jaar na inwerking-treding van die verordening een algemeen verslag zou moeten publiceren over de ervaring die is opgedaan met de toepassing van de registratieprocedures die in die verordening zijn vast-gesteld. Naar aanleiding van dit verslag, beter bekend als Review 2001, is recent een nieuwe Verordening 726/2004 van kracht geworden die Verordening 2309/93 vervangt. Als direct gevolg van de nieuwe Verordening 726/2004 is Richtlijn 2001/83/EG grondig herzien mid-dels Richtlijnen 2004/27/EG en 2004/24/EG. De herzieningen moeten in elke lidstaat geïm-plementeerd worden in de nationale wetgeving. In Nederland wordt daartoe momenteel de WOG aangepast.

In de nieuwe verordening is vastgelegd welk type geneesmiddelen verplicht de CP moet vol-gen. Dit betreft naast biotechnologische producten (die ook al volgens de oude verordening deze procedure volgden) tevens weesgeneesmiddelen en geneesmiddelen met een nieuw werkzaam bestanddeel voor de behandeling van immundeficiëntiesyndroom, kanker, een neurodegeneratieve stoornis of diabetes. In 2008 worden hieraan toegevoegd geneesmiddelen met een nieuw werkzaam bestanddeel voor de behandeling van auto-immuunziekten en ande-re immuundisfuncties en virale aandoeningen. De procedure is facultatief voor geneesmidde-len die een therapeutische, wetenschappelijke of technische innovatie vormen, dan wel van groot belang zijn voor de samenleving of de patiënt. Tevens staat de CP nu open voor gene-rieke producten van centraal geregistreerde specialitées. Voor alle generieke geneesmiddelen geldt dat een aanvraag voor een handelsvergunning kan worden ingediend op het moment dat het referentiegeneesmiddel tenminste acht jaar in een lidstaat of in de Gemeenschap een ver-gunning bezit. Het generieke geneesmiddel mag pas na tien jaar na het verlenen van de ver-

gunning van het referentiegeneesmiddel daadwerkelijk in de handel worden gebracht. Deze periode wordt verlengd tot elf jaar als er in de eerste acht jaar een of meer therapeutische indicaties zijn toegevoegd die een belangrijk klinisch voordeel hebben ten opzichte van de bestaande behandelingen.

De registratieaanvrager dient bij het EMEA een registratiedossier in. Vanuit het wetenschappelijk comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) worden een rapporteur en een co-rapporteur benoemd. Dit zijn beide CHMP-leden afkomstig uit twee verschillende EU-lidstaten. De rapporteur en co-rapporteur leveren ieder beoordelingsrapporten aan die voor de overige lidstaten openstaan ter commentaar. Na overeenstemming over de beoordelingsrapporten worden aan de registratieaanvrager de hierin opgekomen bedenkingen tegen de aanvraag medegedeeld. De registratieaanvrager wordt in de gelegenheid gesteld om de bedenkingen te beantwoorden. De tijd die hiervoor genomen wordt, valt buiten de officiële proceduretijd. Na 210 dagen proceduretijd moet door de EMEA een beslissing over het verlenen van de handelsvergunning worden genomen. Deze beslissing betreft in feite een advies aan de EC die de handelsvergunning verleent. De handelsvergunning is in beginsel beperkt tot vijf jaar, waarna de vergunning moet worden verlengd. Na deze verlenging is de handelsvergunning onbeperkt geldig. Daarnaast verliest een handelsvergunning zijn geldigheid als het geneesmiddel gedurende drie opeenvolgende jaren niet in de handel is gebracht in de EU (de zogenaamde “sunset clause”).

Voor geneesmiddelen die van groot therapeutisch belang zijn moet een versnelde procedure worden ingesteld. Daarnaast moet de mogelijkheid worden geboden om tijdelijke vergunningen te verlenen die aan bepaalde jaarlijks herziene voorwaarden zijn gebonden. Tot slot moeten criteria en voorwaarden worden geformuleerd voor het gebruik van nieuwe geneesmiddelen in schrijnende gevallen (zogenaamd “compassionate use”).

Nationale procedure

De registratieaanvrager dient bij het CBG een registratiedossier in. In het Besluit registratie geneesmiddelen (BRG) wordt aangegeven welke gegevens een aanvraag tot inschrijving van een farmaceutisch product moet bevatten en wat de administratieve rol van het CBG is bij de registratieaanvraag. Het registratiedossier moet op dezelfde wijze worden opgebouwd als bij een CP (zie hierboven). Tevens worden dezelfde tijdspaden gehanteerd. Bij een positief advies wordt het product geregistreerd in het Register Verpakte Geneesmiddelen (RVG).

Een registratieaanvraag kan alleen in Nederland ingediend worden, als dezelfde aanvraag niet in een ander EU-lidstaat is ingediend, dan wel reeds een handelsvergunning door een ander EU-lidstaat is verleend. Als dit het geval is, moet verplicht de wederzijdse erkenningsprocedure worden gevolgd.

Wederzijdse erkenningsprocedure (MRP)

Als een geneesmiddel een handelsvergunning heeft gekregen in één EU-lidstaat middels een nationale procedure, dan kan vervolgens in andere lidstaten een wederzijdse erkenningsprocedure (Mutual Recognition Procedure; MRP) worden opgestart met het eerste EU-lidstaat

als gidsland. De beoordelingsrapporten van het gidsland worden ter beschikking gesteld aan de betrokken lidstaten. Binnen 90 dagen moeten de lidstaten besluiten om de handelsvergunning van het gidsland al dan niet te erkennen. Indien een betrokken lidstaat van mening is dat geen handelsvergunning kan worden verleend op grond van een ernstig risico voor de volksgezondheid en daarmee de beoordeling van de referentielidstaat ter discussie stelt, wordt dit besproken in de recent opgerichte Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures (CMD). Indien tussen de lidstaten binnen 60 dagen geen overeenstemming wordt bereikt, dient de kwestie te worden neergelegd bij de EMEA. De erkenning kan slechts worden geweigerd als er vanuit het oogpunt van kwaliteit, veiligheid en/of werkzaamheid redenen zijn om aan te nemen dat het product een gevaar voor de volksgezondheid vormt. Door de EC moeten richtsnoeren worden opgesteld die definiëren wat een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid is. Indien op dag 90 van de MRP nog bedenkingen bestaan die in potentie een ernstig risico voor de volksgezondheid vormen, dan moet verplicht een arbitrageprocedure bij de CMD worden opgestart. Als de leden van de CMD binnen 60 dagen niet tot overeenstemming kunnen komen, volgt verwijzing naar de CHMP die een uitspraak in de kwestie zal moeten doen.

Decentrale procedure (DCP)

Naast de wederzijdse erkenningsprocedure is met Verordening 726/2004 een tweede procedure geïntroduceerd, namelijk de DCP. In tegenstelling tot de MRP wordt nu niet eerst een nationaal traject in één lidstaat afgerond. Een registratieaanvrager dient een eerste aanvraag in voor een handelsvergunning in meerdere EU-lidstaten tegelijkertijd. Eén van deze lidstaten fungeert op instigatie van de aanvrager als gidsland. Het gidsland stelt de beoordelingsrapporten op en stelt deze ter beschikking van de betrokken lidstaten welke commentaar kunnen leveren. Na overeenstemming over de beoordelingsrapporten worden aan de registratieaanvrager de hierin opgenomen bedenkingen tegen de aanvraag medegedeeld. De registratieaanvrager wordt in de gelegenheid om de bedenkingen te beantwoorden. De tijd die hiervoor genomen wordt, valt buiten de officiële proceduretijd. Na 210 dagen proceduretijd moet door elke lidstaat een beslissing over het verlenen van de handelsvergunning worden genomen. Ook hier geldt dat het oordeel van het gidsland slechts kan worden geweigerd als er vanuit het oogpunt van kwaliteit, veiligheid en/of werkzaamheid redenen zijn om aan te nemen dat het product een gevaar voor de volksgezondheid vormt. Indien op dag 210 van de DCP nog bedenkingen bestaan die in potentie een ernstig risico voor de volksgezondheid vormen, dan moet verplicht de hierboven beschreven arbitrageprocedure worden opgestart.

2.4.2 Beoordeling

Zoals hierboven aangegeven wordt het besluit tot het verlenen van een handelsvergunning genomen op basis van wetenschappelijke beoordelingen ten aanzien van de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Toetsingscriteria zijn aanwezig in:

- verordeningen
- richtlijnen
- beschikkingen
- Europese Farmacopee

- Europese jurisprudentie
- nationale jurisprudentie
- farmacopee uit andere EU-lidstaten
- richtsnoeren
- farmacopees uit de Verenigde Staten en Japan

Bij het ontbreken van toetsingscriteria geldt dat een oordeel wordt gegeven op grond van de specifieke expertise van beoordelaars.

Verordeningen, richtlijnen, beschikkingen en de Europese Farmacopee hebben kracht van wet. Met name in de Europese Farmacopee zijn gedetailleerde eisen voor farmaceutische substanties en producten aanwezig. In bijlage 1 van Richtlijn 2001/83/EG is aangegeven dat de monografieën van de Europese Farmacopee bindend zijn voor alle daarin voorkomende producten. In de Nederlandse wetgeving is dit geïmplementeerd in de Regeling proeven op farmaceutische producten.

Een veel groter deel van de toetsingscriteria is echter te vinden in richtsnoeren die nadere details aangeven waaraan studies gepresenteerd in een registratiedossier inhoudelijk moeten voldoen. Deze richtsnoeren kunnen afkomstig zijn van het EMEA en de EC, maar kunnen ook zijn opgesteld in internationale samenwerking tussen de Verenigde Staten, Japan en Europa (zgn. International Conference on Harmonisation; ICH). Daarnaast wordt gebruik gemaakt van standaarden opgesteld door de International Standards Organisation en richtsnoeren van de World Health Organisation.

Het aantal wetenschappelijke richtsnoeren op het terrein van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid ligt in de orde van grootte van tenminste 200 stuks! Hoewel niet alle richtsnoeren voor elk product van toepassing zijn, wordt ingeschat dat per registratieaanvraag minstens 50 richtsnoeren moeten worden geraadpleegd. Hoewel de richtsnoeren in principe alleen richtinggevend zijn, kan er in de praktijk alleen gemotiveerd van worden afgeweken. Het aantal richtsnoeren neemt nog steeds toe.

Het concept van risicoanalyse, zoals bijvoorbeeld toegepast in het medische hulpmiddelenveld, wordt bij de beoordeling van geneesmiddelen (nog) niet in ruime mate toegepast. Voor alle geneesmiddelen wordt bij indiening in Nederland (nationale procedure, Nederland gidsland in MRP/DCP) de ingezonden documentatie in principe volledig getoetst aan de regelgeving en richtlijnen, zonder noemenswaardige weging van risicofactoren (zoals toedieningsvorm, therapeutische breedte, ervaring opgedaan met vergelijkbare producten, complexiteit productieproces, etcetera).

Bij het uiteindelijke oordeel over de balans tussen werkzaamheid en veiligheid spelen risicoafwegingen uiteraard wél een rol. Daarbij worden tevens de voorwaarden waaronder het product in de handel mag worden gebracht, vastgelegd in de SPC. Daarnaast wordt er een besluit genomen over eventuele documentatie die na registratie moet worden verstrekt, ter aanvulling en/of nadere onderbouw van de werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit.

3 Knelpuntenonderzoek

3.1 Regelgeving

3.1.1 Totstandkoming van de regelgeving

Totstandkoming van EU-wetgeving

In Nederland is de nationale wetgeving ten aanzien van geneesmiddelen grotendeels gebaseerd op EU-wetgeving. Nederlandse inbreng bij de totstandkoming van EU-wetgeving is dan ook belangrijk om eventuele regulatoire barrières bij het registreren van geneesmiddelen te voorkomen dan wel weg te nemen. Door zowel het farmaceutische bedrijfsleven als de overheidsinstanties wordt een aantal problemen gesignaleerd ten aanzien van de Nederlandse inbreng. Allereerst wordt de Nederlandse inbreng als weinig consistent ervaren, mogelijk door gebrek aan coördinatie en afstemming tussen Nederlandse vertegenwoordigers in verschillende gremia en gebrek aan adequate overdracht tussen personen in de verschillende stadia in het besluitvormingsproces. Daarnaast vindt er onvoldoende (tijdig) overleg plaats tussen beleidsafdelingen van ministeries en belanghebbende partijen zoals uitvoerende overheidsinstanties en het farmaceutische bedrijfsleven. De Nederlandse vertegenwoordigers die betrokken zijn bij het opstellen van wetgeving in de Europese gremia, hebben niet altijd technisch-inhoudelijke kennis over het onderwerp. De uitvoerende overheidsinstanties en het farmaceutische bedrijfsleven ervaren hierdoor regelmatig een kloof in de communicatie met beleidsambtenaren over de inhoud en geven als knelpunt aan dat geleverd technisch-inhoudelijk commentaar niet altijd goed begrepen dan wel erkend wordt. Bij de totstandkoming van de wetgeving is er daardoor te weinig aandacht voor de praktische uitvoerbaarheid. Als voorbeeld werd onder andere genoemd de EU Verordening met betrekking tot de zogenaamde “advanced therapies”. De structuur voor beoordeling die is opgenomen in deze EU Verordening, wordt gezien als voorbeeld van nodeloos ingewikkelde regelgeving, die het uiteindelijke toelatingsproces niet ten goede zal komen. Ook de eisen ten aanzien van braille op de verpakking van geneesmiddelen en het opstellen van een lijst van GMP-plichtige hulpstoffen, beide opgenomen in Richtlijn 2004/27/EG, zijn voorbeelden van onvoldoende aandacht voor praktische uitvoeringsaspecten. Zie ook subparagraaf 3.1.2.2. De indruk bestaat dat door beter overleg op nationaal niveau Nederland meer invloed had kunnen uitoefenen om beter uitvoerbare wetgeving tot stand te brengen. *Zie Aanbeveling 1.*

Totstandkoming van nationale wetgeving

Door de overheidsinstanties en het bedrijfsleven worden ook bij de totstandkoming van de Nederlandse wetgeving problemen gesignaleerd in de communicatie met de beleidsafdelingen van het Ministerie van VWS. Anders dan bij de EU-wetgeving is het proces van totstandkoming van nationale wetgeving weinig transparant: door belanghebbenden kan niet goed gevolgd worden in welk stadium het wetsontwerp zich bevindt. De uitvoerende instanties ervaren een gebrek aan gestructureerde consultatie in een vroeg stadium van het wetsontwerp over de technisch-inhoudelijke aspecten. Het gevolg is dat de Nederlandse wetge-

ving elementen bevat die lastig uitvoerbaar zijn. Zo zal de bepaling in het wetsontwerp van de nieuwe Geneesmiddelenwet dat vergaderingen van het CBG openbaar zijn, moeilijk uitvoerbaar zijn. De meeste zaken binnen het CBG moeten strikt vertrouwelijk behandeld worden en het CBG moet hierbij ook rekening houden met andere partijen binnen de EU, zoals het EMEA en het farmaceutische bedrijfsleven.

De implementatie van nieuwe EU-wetgeving in de Nederlandse wetgeving is soms ernstig vertraagd en wordt niet altijd binnen de vastgestelde termijn gerealiseerd (bijvoorbeeld de implementatie van Richtlijn 2001/20/EG en wetgeving rondom Review 2001). Zowel uitvoerende instanties als het farmaceutische bedrijfsleven vinden dit een groot probleem. Bij de inwerkingtreding van nieuwe wetgeving wordt in de meeste gevallen niet voorzien in overgangsbepalingen. Het blijkt echter vaak niet mogelijk voor zowel uitvoerende overheidsinstanties als het farmaceutische bedrijfsleven om van de één op de andere dag te voldoen aan alle nieuwe bepalingen in de wetgeving, hetgeen leidt tot (tijdelijke) regulatoire barrières. *Zie ook Aanbeveling 1.*

Afstemming tussen EU-lidstaten bij de implementatie van EU-wetgeving

Tussen EU-lidstaten ontbreekt afstemming over de implementatie van de EU-wetgeving in de nationale wetgeving. Dit heeft tot gevolg dat de uiteindelijke nationale wetgeving in de verschillende lidstaten meer of minder van elkaar afwijkt, hetgeen voor het farmaceutische bedrijfsleven extra administratieve lasten en tijdverlies met zich meebrengt. Als voorbeeld van nationale implementatie van EU-wetgeving die problemen oplevert, wordt de milieurisicobeoordeling van geneesmiddelen die GGO's bevatten genoemd. Deze wordt in bepaalde landen uitgevoerd op basis van Richtlijn 2001/18/EG (introductie in het milieu), in andere landen op basis van Richtlijn 98/81/EG (ingeperkt gebruik) en in sommige landen op basis van beide richtlijnen, hetgeen in de centrale registratieprocedure van dergelijke geneesmiddelen problemen op kan leveren. Nederland heeft dit probleem bij de Europese Commissie onder de aandacht gebracht. Ook het EMEA dringt aan op harmonisatie. De huidige situatie wordt nu onderzocht en geïnventariseerd. Verwacht mag worden dat dit uiteindelijk tot harmonisatie zal leiden.

Ook in de preregistratiefase werken verschillen in nationale wetgeving belemmerend voor het bedrijfsleven. Zo heeft Nederland Richtlijn 2001/20/EG geïmplementeerd in de WMO op een wijze die afwijkt van de meeste andere lidstaten. Gecombineerd met de ernstige vertraging van de implementatie in Nederland heeft het farmaceutische bedrijfsleven de verwachting uitgesproken dat farmaceutische bedrijven naar andere landen zullen uitwijken voor het verrichten van klinisch onderzoek. *Zie ook subparagraaf 3.1.2.1.*

Totstandkoming EMEA-richtsnoeren

Bij de totstandkoming van de richtsnoeren van het EMEA, zijn de technisch-inhoudelijk deskundigen van de uitvoerende instanties, zoals CBG en IGZ, betrokken en wordt door deze instanties geen informatie- en consultatiekloof ervaren. Men is dan ook tevreden over de Nederlandse inbreng. Het farmaceutische bedrijfsleven mist echter gestructureerd overleg op nationaal niveau in het stadium vóór de formele consultatieronde van het EMEA, omdat de indruk bestaat dat het zeer lastig is om ongewenste bepalingen in een conceptrichtsnoer terug te

draaien op basis van geleverd commentaar in de formele consultatieronde. De huidige procedures van het EMEA belemmeren echter om concept richtsnoeren buiten de formele consultatieronde ter beschikking te stellen aan derden. Wél zou een informele raadpleging kunnen plaatsvinden over het onderwerp van het richtsnoer.

3.1.2 Doelmatigheid van de regelgeving

3.1.2.1 Preregistratiefase

Dierproeven

In 2005 is in opdracht van de minister van VWS een evaluatie uitgevoerd van de WOD. In het evaluatierapport zijn onder andere aanbevelingen gedaan om de vergunningenprocedure op basis van de WOD te laten aansluiten bij de Algemene Wet Bestuursrecht (AWB) en om wijzigingen aan te brengen in de taken van de DEC's. De farmaceutische bedrijven zijn van mening dat het doorvoeren van deze aanbevelingen zal leiden tot ondoelmatige regelgeving omdat het tot grote administratieve lasten bij zowel onderzoekers als DEC's zal leiden en het biomedisch onderzoek in Nederland ernstig zal worden belemmerd, terwijl tegelijkertijd deze wijzigingen niet zullen leiden tot minder dierproeven of verbetering van het dierenwelzijn. De minister van VWS heeft inmiddels aan de Tweede Kamer laten weten de aanbevelingen vooralsnog niet op te volgen en de Europese discussie over de herziening van de EU-dierproevenrichtlijn (86/609/EG) af te wachten.

GGO's

De wijze waarop de milieurisicobeoordeling van GGO's is geïmplementeerd in Nederland wordt door de betrokken overheidsinstanties als doelmatig beoordeeld. Door wetenschappelijke ontwikkelingen ontstaan discussies over de toetsingscriteria voor de milieurisicobeoordeling van gentherapie. Er wordt daarom regelmatig en doelbewust bekeken of de toetsingscriteria voor de milieurisicobeoordeling nog doelmatig zijn en of vereenvoudiging mogelijk is. Hiertoe wordt ook de COGEM geraadpleegd voor wat betreft de wetenschappelijke argumenten. Een voorbeeld daarvan is de discussie over de vraag of plasmiden wel of niet onder GGO-regelgeving zouden moeten vallen.

De problemen die bestaan bij de centrale registratieprocedure van GGO-bevattende geneesmiddelen ten gevolge van nationale verschillen in de milieurisicobeoordeling, zijn onder de aandacht van de EC gebracht en lijken opgelost te gaan worden. Zie ook subparagraaf 3.1.1. Het farmaceutische bedrijfsleven is van mening dat op basis van de kennis en ervaring, die inmiddels is opgedaan met GGO's, de regelgeving vereenvoudigd kan worden. De uitgebreide openbare procedure volgens de Algemene Wet Bestuursrecht bij aanvragen voor vergunningen voor introductie in het milieu wordt bezwaarlijk gevonden vanwege de lange openbare inzagetermijn. Een werkgroep Regelgeving biotechnologie heeft binnen het kader van het programma Bruikbare rechtsorde gekeken naar mogelijkheden om de regelgeving op het terrein van de biotechnologie te verbeteren en te vereenvoudigen en zal binnenkort met een eindrapport met aanbevelingen komen. De regelgeving met betrekking tot biotechnologie bij dieren en met betrekking tot gentherapie, dat wil zeggen geneesmiddelen op basis van GGO's, wordt hier ook in betrokken.

Klinisch onderzoek

De wetgeving ten aanzien van klinische studies met geneesmiddelen was tot voor kort een geheel nationale aangelegenheid binnen de EU. Met Richtlijn 2001/20/EG is een gemeenschappelijk kader gecreëerd, hoewel implementatie van deze richtlijn in de nationale wetgeving van de EU-landen nog niet tot volledige harmonisatie van procedures en eisen heeft geleid.

Het farmaceutische bedrijfsleven vindt dat de nieuwe eisen aan klinische studies leiden tot een forse toename van de administratieve lasten. Vooral het opstellen en laten beoordelen van het IMPD wordt genoemd en het feit dat voor de beoordeling van het IMPD nog geen wederzijdse erkenning tussen de EU-landen bestaat. Om een klinische studie voor de registratie van een geneesmiddel te verrichten is meestal één land te klein, in verband met het vereiste aantal patiënten. Binnen de EU moeten studieprotocollen nog steeds aangepast worden aan de specifieke eisen van het land waar de studie verricht wordt. Wanneer internationale multicenterstudies worden gebruikt ter onderbouwing van een registratieaanvraag kunnen de ontstane verschillen in het studieprotocol consequenties hebben tijdens de registratieprocedure.

Door de toegenomen administratieve lasten en doordat harmonisatie nog altijd ontbreekt bij de beoordeling van klinisch onderzoek binnen de EU vindt het farmaceutische bedrijfsleven de nieuwe wetgeving op basis van Richtlijn 2001/20/EG niet doelmatig en voor de Nederlandse situatie geen echte bijdrage leveren aan de verbetering van de veiligheid en kwaliteit van de klinische studies met geneesmiddelen. Vanuit de overheidsinstanties wordt die mening niet op alle punten onderschreven: het wordt nuttig geacht dat er een gedegen toetsing voor het verrichten van klinische studies wordt uitgevoerd en dat de kwaliteitseisen voor klinische studies zijn vastgelegd. Ook wordt verwacht dat de harmonisatie binnen de EU langzaam zal toenemen.

Implementatie van Richtlijn 2001/20/EG in de Nederlandse wetgeving

De noodzaak tot toetsing vooraf van klinisch onderzoek met geneesmiddelen op ethische aspecten en veiligheidsaspecten wordt breed onderschreven, maar de wijze waarop Richtlijn 2001/20/EG in de Nederlandse wetgeving, met name in de WMO, is geïmplementeerd roept veel reacties op. Afwijkend van de meeste andere EU-landen is in Nederland de bevoegde autoriteit voor het goedkeuren van klinisch onderzoek niet dezelfde autoriteit als voor de registratie van geneesmiddelen. Sommige overheidsinstanties zien het als een voordeel dat de registratieautoriteit zich niet committeert aan een oordeel over het geneesmiddel in het stadium van ontwikkeling. Daarbij wordt echter opgemerkt dat er door zowel het CBG als het EMEA steeds meer advies wordt gegeven over de opzet van klinische studies. Dit maakt een goede afstemming tussen de METC's/CCMO enerzijds en de registratieautoriteiten anderzijds noodzakelijk.

Door zowel het farmaceutische bedrijfsleven als overheidsinstanties worden belangrijke nadelen van de implementatie van Richtlijn 2001/20/EG in de Nederlandse wetgeving naar voren gebracht waardoor de doelmatigheid van de wetgeving als niet optimaal wordt beschouwd. Zo wordt sinds het van kracht zijn van de gewijzigde WMO per 1 maart 2006 van de beoordelende instanties (METC's of CCMO) een oordeel over de kwaliteit en de veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel op basis van het IMPD verwacht. Er wordt echter aan-

gegeven dat de kwaliteit evenals de consistentie van de toetsing door METC's ten aanzien van de preklinische documentatie en de kwaliteitsgegevens (i.e. chemische, farmaceutische en biologische documentatie) een probleem zou kunnen gaan vormen. Voor complexe geneesmiddelen, zoals biotechnologische producten en producten met technisch complexe toedieningsvormen, geldt dat expertise op de betreffende terreinen slechts moeizaam kan worden opgebouwd en onderhouden door het relatief geringe aantal beoordelingen van dergelijke complexe geneesmiddelen per METC. Deze zorg wordt uitgesproken door zowel het farmaceutische bedrijfsleven als de overheidsinstanties. Goede communicatie tussen partijen die reeds kennis over deze geneesmiddelen hebben opgebouwd en de METC's met minder expertise op dit terrein is wenselijk en kan mogelijke knelpunten in de toekomst voorkomen. Een andere optie is om de preklinische en chemisch-farmaceutische toetsing uit te laten voeren door instanties die reeds expertise op dit terrein hebben opgebouwd in het registratieproces voor geneesmiddelen. Ter vergelijking wordt opgemerkt dat voor de registratie van complexe geneesmiddelen de CP bij het EMEA is ontworpen, juist om bij de beoordeling gebruik te kunnen maken van de aanwezige expertise binnen de EU. Daarnaast is het met name voor fase III-studies van belang dat bij de toetsing van het IMPD wordt geanticipeerd op de eisen die gesteld worden in de registratiefase. Zie ook paragraaf 3.4.

Hoewel van meerdere kanten zorg werd geuit over de doelmatigheid van de implementatie van Richtlijn 2001/20/EG in de Nederlandse wetgeving is het door de recente inwerkingtreding per 1 maart 2006 nog te vroeg om na te gaan of deze zorg door daadwerkelijke ervaringen bewaarheid wordt. Evaluatie van de gewijzigde WMO is voorzien binnen vier jaar na inwerkingtreding. Bepleit wordt bovengenoemde zorgen expliciet mee te nemen in de evaluatie. Zie Aanbeveling 2.

Ook komt naar voren dat veel klinische studies met geneesmiddelen worden uitgevoerd in de Verenigde Staten. Geschat wordt dat 80% van de data die bij de registratie van geneesmiddelen worden gebruikt, afkomstig is van onderzoek aldaar verricht. Deze data worden meestal zonder meer geaccepteerd door de Europese registratieautoriteiten en het komt weinig voor dat klinisch onderzoek specifiek in de EU verricht moet worden. Het klinisch onderzoek met geneesmiddelen dat in Nederland wordt verricht, is van beperkt belang voor de registratie van geneesmiddelen. De wetgeving met betrekking tot klinisch onderzoek in Nederland is daardoor geen werkelijke barrière voor de registratie van geneesmiddelen. Voor de bevordering van hoogwaardig onderzoek en de aantrekkingskracht van Nederland op farmaceutische bedrijven is de wetgeving uiteraard wél van groot belang.

Klinisch onderzoek met GGO's (gentherapie)

Het farmaceutische bedrijfsleven ervaart het als een belemmering dat voor klinisch gentherapie-onderzoek verschillende vergunningen noodzakelijk zijn: een vergunning van de minister van VROM, een positief oordeel van de CCMO en de bevoegde autoriteit VWS, en in bepaalde gevallen ook partijgewijze vrijgifte van het geneesmiddel voor gentherapie door IGZ. Men vermoedt overlap in de beoordelingen voor deze vergunningen omdat aan de drie instanties gedeeltelijk dezelfde informatie moet worden overgelegd, die vervolgens vanuit een ander toetsingskader wordt beoordeeld. Daarnaast is men van mening dat voldoende ervaring en kennis is opgedaan met gentherapie om de regelgeving te herzien. Deze mening wordt niet

zonder meer gedeeld vanuit de betrokken overheidsinstanties, waarbij tevens wordt opgemerkt dat het aantal beoordeelde gevallen van gentherapie nog niet groot is. Daarbij komt dat zowel de regelgeving ten aanzien van klinisch geneesmiddelenonderzoek als de milieurisico-beoordeling van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) zijn gebaseerd op EU-richtlijnen. Alleen voor de partijgewijze vrijgifte van ongeregistreerde geneesmiddelen geldt dit niet.

Naar aanleiding van de bezwaren die het veld heeft met het moeten doorlopen van verschillende procedures voor het verkrijgen van de benodigde vergunningen voor klinisch gentherapieonderzoek is per 1 oktober 2004 het Loket Gentherapie ingesteld. Doel van het loket is om de verschillende procedures te stroomlijnen en voor de onderzoekers inzichtelijker te laten verlopen, en een betere afstemming te bewerkstelligen tussen de verschillende beoordelende instanties. Binnenkort worden de ervaringen met Loket Gentherapie geëvalueerd door de werkgroep "Stroomlijnen gentherapieonderzoek", waarin vertegenwoordigers van VROM, VWS, COGEM, CCMO en RIVM zitting hebben.

Immunologische farmaceutische producten

Voor niet-geregistreerde immunologische farmaceutische producten geldt op basis van het BIF de verplichting tot partijgewijze vrijgifte door IGZ voor gebruik in klinisch onderzoek. Deze procedure is niet gebaseerd op EU-wetgeving en wordt door het farmaceutische bedrijfsleven als een onnodige belemmering ervaren voor het verrichten van klinisch onderzoek in Nederland. De te overleggen documentatie over het geneesmiddel voor de partijgewijze vrijgifte is gedeeltelijk gelijk aan de te overleggen documentatie voor de beoordeling van het klinisch onderzoek door METC's/CCMO, waardoor tegenstrijdige oordelen van de verschillende instanties mogelijk zijn.

Een probleem bij deze procedure is dat de definitie van een immunologisch farmaceutisch product niet duidelijk is: de omschrijving zoals gehanteerd in het BIF voldoet niet meer aan de huidige stand van wetenschap en voor menig nieuw geneesmiddel is het lastig aan te geven of het onder het BIF valt. Hierdoor wordt de uitvoerbaarheid van de partijgewijze vrijgifte van niet-geregistreerde immunologische farmaceutische producten bemoeilijkt.

Hoewel de problemen met de definitie van immunologisch farmaceutisch product erkend worden, wordt de extra waarborg voor de veiligheid en kwaliteit van iedere partij van immunologische farmaceutische producten voor klinisch onderzoek door de betrokken overheidsinstanties van belang geacht. Deze producten kunnen (met name in de ontwikkelingsfase) een dusdanige biologische variatie vertonen dat het veilig gebruik bij mensen beter gewaarborgd is nadat een extra controle op de kwaliteit en veiligheid van deze middelen is uitgevoerd. Overigens bestaat ook voor bepaalde geregistreerde immunologische farmaceutische producten om deze reden een partijgewijze vrijgifte door de overheid, die echter wel op Europese richtlijnen gebaseerd is. Een goede afstemming tussen IGZ/RIVM en METC/CCMO wordt van belang geacht om tegenstrijdige oordelen te voorkomen. In verband met de overlap in beoordeling wordt geadviseerd de doelmatigheid van de uitvoering nader te onderzoeken. Zie Aanbeveling 3.

Bij de partijgewijze vrijgifte van niet-geregistreerde geneesmiddelen volgens het BIF, waarvoor een vergoeding van €400 per partij moet worden betaald, komt een algemeen knelpunt

voor gesubsidieerd academisch onderzoek naar voren. Bij dit type klinisch onderzoek zijn in de regel geen middelen beschikbaar om de vergoedingen te betalen die opgelegd worden voor beoordelingen door overheidsinstanties. Dit type onderzoek wordt dan ook geremd door de wettelijk opgelegde vergoedingen. *Zie ook Aanbeveling 3.*

3.1.2.2 Registratiefase

Algemeen

Het doel van de regelgeving ten aanzien van de registratie van geneesmiddelen, namelijk garanderen dat geneesmiddelen effectief, veilig en van goede en consistente kwaliteit zijn, wordt door zowel de overheid als het farmaceutische bedrijfsleven onderschreven. De nationale wetgeving is vooral gebaseerd op EU-wetgeving en binnen de EU is hierdoor al een grote mate van harmonisatie bereikt bij de registratie van geneesmiddelen.

Centrale Procedure (CP)

De invoering van de CP voor registratie van geneesmiddelen via het EMEA wordt als een grote verbetering ervaren ten aanzien van de situatie in het verleden (vóór 1995), waarbij men voor ieder land een aparte registratie moest zien te verkrijgen. De procedure wordt om een aantal redenen als zeer positief beoordeeld: de proceduretijden zijn strak en worden niet overschreden, de toetsingscriteria in de vorm van richtsnoeren hebben geleid tot een grote mate van harmonisatie in de beoordeling en de procedure heeft de mogelijkheid tot hoorzittingen. Daarbij wordt de EMEA ervaren als een zeer behulpzame organisatie, die zich continu verbetert. Met het van kracht worden van nieuwe wetgeving als gevolg van Review 2001 is het aantal typen geneesmiddelen dat verplicht de CP moet volgen uitgebreid. Bij het farmaceutische bedrijfsleven bestaat de wens de categorieën van geneesmiddelen die volgens de CP worden geregistreerd nog verder uit te breiden.

Wederzijdse erkenningsprocedure (MRP)

De MRP zoals geldend tot november 2005 wordt zowel door het farmaceutische bedrijfsleven als overheidsinstanties minder gunstig beoordeeld. De erkenning van het oordeel van het gidsland kan door een betrokken lidstaat slechts worden geweigerd als er vanuit het oogpunt van kwaliteit, veiligheid en/of werkzaamheid redenen zijn om aan te nemen dat het product een ernstig gevaar voor de volksgezondheid vormt. Desalniettemin worden er door betrokken lidstaten regelmatig additionele bedenkingen gesteld in aanvulling op de rapporten van het gidsland, die niet worden gesteld vanuit het oogpunt van volksgezondheid, maar veelal op grond van nationale wet- en regelgeving. Dit wordt als een grote belemmering voor registratie ervaren. Indien echter aan het einde van een MRP nog bedenkingen bestaan, dan moet sinds november 2005 op grond van nieuwe wetgeving als gevolg van Review 2001 verplicht een arbitrageprocedure worden gevolgd. De uitspraak van deze procedure is bindend voor alle EU-lidstaten. De verwachting is dan ook dat deze arbitrageprocedure de harmonisatie, en daarmee de wederzijdse erkenning, zal bevorderen. Ook de door de EC op te stellen richtsnoeren die definiëren wat een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid is, kunnen de harmonisatie en wederzijdse erkenning verder verbeteren.

Een ander belangrijk obstakel voor de MRP is de vaststelling van de SPC. Voor generieke geneesmiddelen is dit veelal het gevolg van verschillen in de SPC van het referentiegeneesmiddel tussen EU-lidstaten. Daarnaast spelen ook verschillen in de medische praktijk per land een rol. Ook hier zal naar verwachting de nieuwe wetgeving geleidelijk verandering in brengen. Door het toenemen van het aantal geneesmiddelen dat de CP moet volgen en met de komst van de DCP, zal het probleem van obstakels bij de wederzijdse erkenning van SPC's in omvang afnemen. Ook het wegnemen van de mogelijkheid om één product al dan niet tegelijkertijd in meerdere EU-lidstaten ter registratie aan te bieden (ten gevolge van nieuwe wetgeving van kracht geworden in 1998), zal hiertoe in positieve zin aan bijdragen.

Nieuwe wetgeving

De introductie van de wetgeving rondom Review 2001 sinds november 2005 heeft een groot aantal veranderingen met zich meegebracht ten aanzien van de registratiefase. Zie ook hierboven. Een belangrijke wijziging betreft de mogelijkheid van “conditional approval”, “compassionate use” en de “accelerated procedure”, waardoor geneesmiddelen onder bepaalde voorwaarden sneller ter beschikking kunnen komen van patiënten. Anderzijds kan de versnelde beschikbaarheid ook risico's met zich meebrengen, omdat de wetenschappelijke kennis over het betreffende geneesmiddel in het algemeen geringer van omvang zal zijn vergeleken met producten die een reguliere registratieaanvraag volgen. In dat opzicht is echter vermeldenswaardig dat de relatie tussen de registratiefase en post-registratiefase momenteel sterk verbeterd is door de introductie van de eis om risk-management plannen te ontwikkelen en in het registratiedossier op te nemen.

Een andere belangrijke wijziging betreft de noodzaak tot grotere transparantie. De wetgeving en uitvoering rondom dit onderwerp kunnen niet zonder meer op nationaal niveau worden geïmplementeerd, omdat een registratieaanvraag doorgaans meerdere of alle EU-lidstaten aangaat. Ook zijn er diverse belanghebbende partijen, waaronder het farmaceutische bedrijfsleven, de registratieautoriteiten, diverse beroepsgroepen en, niet in de laatste plaats, de uiteindelijke gebruikers van een geneesmiddel. Dit maakt consensus over “vertrouwelijk” en “niet-vertrouwelijk” lastig.

Review 2001 heeft ook wetgeving met zich meegebracht die minder positief wordt beoordeeld. Zo worden de eisen ten aanzien van braille op de verpakking van geneesmiddelen gezien als doorgeschoten wetgeving. Omdat dit voor alle nieuwe geneesmiddelen moet worden doorgevoerd, brengt deze wetgeving hoge kosten met zich mee, terwijl braille op de verpakking slechts voor een zeer beperkte groep patiënten nuttig is.

Over de verplichting een leesbaarheidstest op bijsluiterteksten uit te voeren wordt wisselend geoordeeld. De overheid ziet het als een doelmatige eis, omdat er in de praktijk veel kritiek op deze teksten wordt geleverd door beroepsgroepen en patiënten. Het farmaceutische bedrijfsleven beoordeelt de eis voor deze test echter als een regulatoire barrière. De leesbaarheidstesten kosten namelijk veel tijd en geld. Deze kosten zouden echter teruggebracht kunnen worden door samenwerking tussen de verschillende registratiehouders. Per product is namelijk slechts één test benodigd en de diverse generieke fabrikanten zouden gebruik kunnen maken van dezelfde testresultaten. Een zwak punt bij de verplichting tot een leesbaar-

heidstest is dat deze binnen de EU slechts éénmalig in één taal uitgevoerd hoeft te worden. Het risico bestaat dat bij vertaling alsnog een minder goed leesbare tekst ontstaat.

Volgens Richtlijn 2004/27/EG moeten bepaalde hulpstoffen voor geneesmiddelen zijn geproduceerd volgens GMP. De intentie van deze bepaling is duidelijk, maar de uitwerking blijkt problemen op te leveren. Vastgesteld moet worden welke hulpstoffen onder dit regime vallen. Inhoudelijke experts hebben geopperd om hiervoor een risicoanalyse te gebruiken, met een voorstel voor de in acht te nemen risicocriteria. Dit voorstel werd echter door de Europese Commissie afgewezen, omdat volgens de Richtlijn een lijst van grondstoffen dient te worden vastgesteld. Deskundigen zijn echter van mening dat een lijst ondoelmatig is, omdat deze zeer moeilijk actueel te houden is en een rigide karakter heeft. Zie ook subparagraaf 3.1.1.

Wetgeving rondom weesgeneesmiddelen heeft veel nieuwe geneesmiddelen voor kleine patiëntenpopulaties opgeleverd. Echter, dit heeft nu een knelpunt opgeleverd ten aanzien van vergoeding van deze producten. Het vergoedingentraject wordt overigens ook voor reguliere geneesmiddelen als belangrijk knelpunt gemeld, maar valt verder buiten het kader van dit onderzoek.

EU-richtsnoeren

Het bestaan van en de procedure rondom EMEA-richtsnoeren wordt als zeer gunstig voor het registratieproces ervaren. De richtsnoeren bewerkstelligen harmonisatie en consistentie van de beoordeling voor registratie binnen de EU en verschaffen duidelijkheid aan het farmaceutische bedrijfsleven. Door het opstellen van richtsnoeren bereiken de registratieautoriteiten binnen de EU overeenstemming over het beoordelingsbeleid en kan het farmaceutische bedrijfsleven hier duidelijkheid over krijgen voordat de registratieaanvraag wordt ingediend. De richtsnoeren worden bewust zodanig opgesteld dat het farmaceutische bedrijfsleven nog enige ruimte heeft tot invulling. Omdat richtsnoeren geen wettelijke status hebben, zijn ze relatief snel aan te passen aan de stand der wetenschap en huidige inzichten. Richtsnoeren worden gemiddeld om de vijf jaar gereviseerd.

Wél wordt door het farmaceutische bedrijfsleven opgemerkt dat de EMEA-richtsnoeren soms voornamelijk gericht zijn op nieuwe substanties en niet op generieke geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld de richtsnoeren op het terrein van toxiciteitsstudies. Voor generieke geneesmiddelen zou een specifieke aanvulling op deze richtsnoeren nuttig zijn, omdat de huidige richtsnoeren tot onduidelijkheden en interpretatieverschillen tussen EU-lidstaten leiden. Ook de eisen ten aanzien van bioequivalentie van generieke geneesmiddelen zijn verschillend in de EU-lidstaten. Het EMEA-richtsnoer wordt als niet eenduidig ervaren en wordt verschillend geïnterpreteerd binnen de EU. Dit probleem is inmiddels op EU-niveau onderkend en er wordt aan harmonisatie gewerkt.

Zowel de overheidsinstanties als het farmaceutische bedrijfsleven geven aan dat er tot op heden een redelijk evenwicht bestaat tussen de hoeveelheid data die ingediend moet worden voor registratie en de garantie van effectiviteit en veiligheid die dit oplevert. Er worden echter wél kritische kanttekeningen geplaatst bij de uiteindelijke toetsing van de aangeleverde data. De ingezonden documentatie wordt doorgaans volledig getoetst (tenzij reeds een beoor-

deling door een andere EU-lidstaat is uitgevoerd), ongeacht de risico's in het licht van het beoogde gebruik van het geneesmiddel. Als voorbeeld wordt genoemd de toetsing van documentatie met betrekking tot de kwaliteit van het geneesmiddel, maar dit geldt wellicht ook voor preklinische en klinische documentatie. De omvang van de kwaliteitstoetsing is voor alle geneesmiddelen vergelijkbaar, ongeacht of het een geneesmiddel is met een hoog of laag risico op kwaliteitsdefecten. Invoering van risicogestuurde beoordeling zou mogelijk een doelmatiger inzet van middelen met zich mee kunnen brengen. Aangetekend wordt dat een goede systematiek om tot een verantwoorde risicoanalyse te komen noodzakelijk is, waarbij ook allerlei secundaire risicofactoren, zoals de marktsituatie waarin het product zich bevindt en de herkomst/prijs van grondstoffen, worden meegenomen. Er moet dan tevens meer nadruk komen te liggen op productspecifieke inspecties. Naast kritiek op de toetsing, worden er ook zorgen geuit over het toenemende aantal richtsnoeren, alsmede de grotere hoeveelheid details, op het terrein van de kwaliteit van geneesmiddelen. Het is onduidelijk of deze toename op een doelmatige wijze bijdraagt aan de productkwaliteitsgarantie en de garantie voor een adequate werkzaamheid en veiligheid. Een onderzoek naar de doelmatigheid kan ter ondersteuning dienen voor een eventuele wijziging in de regelgeving en/of de uitvoering van regelgeving. *Zie Aanbeveling 4.*

3.2 Uitvoering van de regelgeving

3.2.1 Preregistratiefase

Uitvoerbaarheid

De uitvoerbaarheid van de regelgeving in de preregistratiefase wordt door het farmaceutische bedrijfsleven over het algemeen als matig tot voldoende beoordeeld. Er is met name kritiek op de omvang, eenduidigheid, complexiteit en gedetailleerdheid van de regelgeving ten aanzien van klinische studies. Deze kritiek blijkt echter voornamelijk voort te komen uit het ontbreken van overzicht over de eisen waaraan moet worden voldaan alsmede over de diverse overheidsinstanties waarbij zaken moeten worden gemeld dan wel aanvragen moeten worden ingediend. Door het farmaceutische bedrijfsleven wordt aangegeven dat er om deze redenen relatief minder vaak voor Nederland wordt gekozen om klinisch onderzoek uit te voeren, ondanks het feit dat de kwaliteit van het onderzoek in Nederland als goed wordt beoordeeld. Zie verder ook onder *Informatievoorziening*.

Gezien de vele overheidsinstanties die bij de uitvoering van de regelgeving in de fase van klinisch onderzoek betrokken zijn (zie ook hoofdstuk 2), wordt door de instanties zelf een goede onderlinge communicatie als essentieel beschouwd, maar deze is nog voor verbetering vatbaar (zie ook paragraaf 3.4). Dit geldt bijvoorbeeld voor de interpretatie van wetgeving door toetsende en toezichhoudende instanties, zoals de beslissing of een klinisch onderzoek valt onder de bevolkingsonderzoekwet of onder de WMO. Ook is een optimale onderlinge communicatie tussen overheidsinstanties gewenst ten aanzien van de (verplichte) terugkoppeling ten aanzien van bijwerkingen van het farmaceutische bedrijfsleven en onderzoekers naar de overheid. Het CBG heeft reeds in het recente verleden aangegeven dat dit probleem on-

dervangen kan worden door het opzetten van een ontvangst-portal. Het verspreiden van informatie met betrekking tot de veiligheid van geneesmiddelen onder betrokken overheidsinstanties is namelijk essentieel voor een adequate bescherming en bevordering van de volksgezondheid. Met andere woorden: een goede afstemming is noodzakelijk voor een betrouwbare overheid. *Zie Aanbeveling 5.*

Informatievoorziening

De informatievoorziening van de overheid in de preregistratiefase wordt door het farmaceutische bedrijfsleven als matig tot voldoende gewaardeerd. Het belangrijkste punt van kritiek betreft het feit dat de informatie te gefragmenteerd beschikbaar is. Daarnaast zou de gepresenteerde informatie soms onvolledig en/of onvoldoende actueel zijn. Tot slot is het door de vele betrokken overheidsinstanties niet altijd duidelijk bij welke instantie men terecht kan voor specifieke vragen. Dit laatste punt vormt voornamelijk een probleem in geval van complexere producten, zoals biotechnologische producten, en treft vooral kleine en jonge bedrijven, maar ook academische onderzoekscentra. Het opzetten van een centrale website voor geneesmiddelenregelgeving, gericht op de specifieke situatie in Nederland en met verwijzingen naar alle relevante nationale en internationale websites, kan een belangrijke verbetering vormen voor het farmaceutische bedrijfsleven. De betreffende website en de onderliggende websites moeten samen een volledig, actueel en betrouwbaar overzicht bieden. De websites en nieuwsbrieven van de CCMO, het CBG en het Ministerie van VROM worden bijvoorbeeld zeer gewaardeerd en kunnen als voorbeeld dienen voor andere overheidsinstanties. *Zie Aanbeveling 6.*

Daarnaast wordt door het farmaceutische bedrijfsleven de wens geuit tot meer mogelijkheden om (informele) vragen te stellen waarvoor de procedure van wetenschappelijk advies te zwaar is. Er bestaat in dat opzicht behoefte aan onafhankelijke gesprekspartners die een goed en compleet zicht hebben op ontwikkelingen en beoordelingsstandpunten bij overheidsinstanties en die wetenschappelijke kennis van zaken hebben. Deze wens wordt erkend door diverse overheidsinstanties. Het gebrek aan onafhankelijke gesprekspartners wordt overigens ook aangehaald in het rapport Innovative Medicines Initiative dat door de EC in samenwerking met de European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) is opgesteld. Het ontbreken van een duidelijke gesprekspartner van overheidszijde kan er toe leiden dat bedrijven uitwijken naar andere landen voor het uitvoeren van onderzoek, zoals bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk waar het Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) aanspreekpunt is. Dit betreft een punt van zorg.

Er valt verder winst te behalen door overheidsinstanties, die (direct of indirect) bij de registratie van geneesmiddelen betrokken zijn, veel meer naar buiten te laten treden door middel van workshops, publicaties en inhoudelijke jaarverslagen, waarin men gesignaleerde knelpunten en ontwikkelingen bespreekt. Dit verhoogt tevens de transparantie. Zie ook subparagraaf 3.3.2. Bij het CBG, en de daarmee verbonden expertisecentra (zoals het RIVM), is bijvoorbeeld veel kennis aanwezig over de opzet van (pre)klinische studies en de inhoud van registratiedossiers. Deze kennis zou actief overgedragen kunnen worden op het farmaceutische bedrijfsleven. Met name kleine en jonge bedrijven kunnen hiervan profiteren. *Zie ook Aanbeveling 6.*

3.2.2 Registratiefase

Uitvoerbaarheid

De uitvoerbaarheid van de regelgeving in de registratiefase wordt zowel door het farmaceutische bedrijfsleven als door de overheidsinstanties overwegend als voldoende beoordeeld. Echter, gezien het feit dat meerdere overheidsinstanties bij de uitvoering betrokken zijn (zie ook hoofdstuk 2), wordt ook in deze fase een goede onderlinge communicatie tussen deze instanties als essentieel beschouwd. Dit geldt met name voor de afstemming tussen IGZ en CBG, maar ook tussen IGZ en Farmatec. Het ontbreken van inhoudelijke afstemming kan bijvoorbeeld in het geval van een CP tot oponthoud leiden, omdat door andere EU-lidstaten bezwaren/vragen naar voren worden gebracht door het ontbreken van informatie/standpunten in het Nederlandse beoordelingsrapport. Ook moet er een betere procedurele afstemming plaatsvinden tussen CBG en IGZ, bijvoorbeeld voor de afgifte van een site clearance door IGZ en voor situaties waarbij nog een inspectie uitgevoerd moet worden. Door gebrek aan tijdige afstemming gaat tijd verloren en ontstaat onvoorspelbaarheid. Dit kan er toe leiden dat bedrijven besluiten om voor registratie uit te wijken naar een andere EU-lidstaat, bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk. Dit betreft een punt van zorg. *Zie ook Aanbeveling 5.*

Informatievoorziening

De informatievoorziening in de registratiefase wordt over het algemeen als voldoende bevonden. In tegenstelling tot de preregistratiefase is er in deze fase een duidelijk aanspreekpunt, namelijk het CBG.

3.3 Kwaliteit van de uitvoering

3.3.1 Preregistratiefase

Kwaliteit van de toetsing

De kwaliteit van de toetsing wordt door het farmaceutische bedrijfsleven tot op heden als voldoende ervaren. Er wordt echter aangegeven dat met het van kracht worden van de gewijzigde WMO per 1 maart 2006 de kwaliteit alsmede de consistentie van de toetsing door METC's ten aanzien van de preklinische en chemisch-farmaceutische-biologische documentatie een belemmering zou kunnen gaan vormen voor complexe geneesmiddelen, zoals biotechnologische geneesmiddelen en geneesmiddelen met technisch complexe toedieningsvormen. *Zie ook subparagraaf 3.1.2.1.*

Tijdigheid van de genomen besluiten

De tijdigheid waarmee besluiten worden genomen wordt door het farmaceutische bedrijfsleven meestal als voldoende beoordeeld. Echter, de formele beoordelingstijd lijkt vaak (informeel) verlengd te worden. Een voorbeeld hiervan is de beoordeling van een klinisch onderzoeksprotocol waarbij meerdere onderzoekscentra zijn betrokken. De primaire METC, die de studie inhoudelijk beoordeelt, hanteert de formele beoordelingstijd van 60 dagen zoals be-

paald in de WMO. Bij de instellingen, waar de studie wordt uitgevoerd, wordt bij de lokale haalbaarheidstoets regelmatig ook een inhoudelijke beoordeling van de studie uitgevoerd door de lokale METC. Het farmaceutisch bedrijfsleven geeft aan dat dit ongewenst is en niet goed voor het klinisch onderzoeksklimaat in Nederland. Daarnaast zijn er verschillende termijnen voor de diverse toetsingsonderdelen ten aanzien van GGO's (VROM, CCMO, IGZ). Deze termijnen sluiten niet altijd goed op elkaar aan, waardoor onnodige vertragingen kunnen optreden. Tot slot wordt opgemerkt dat er in de EU verschillende proceduretijden voor de beoordeling van klinische onderzoeksprotocollen worden gehanteerd. In het Verenigd Koninkrijk worden bijvoorbeeld kortere termijnen gehanteerd voor fase I-onderzoek. Dit leidt tot concurrentie tussen EU-lidstaten. Deze concurrentie op proceduretijden leidt er soms toe dat farmaceutische bedrijven uitwijken naar andere landen voor het uitvoeren van klinisch onderzoek. Hierbij is opgemerkt door overheidsinstanties dat het onverstandig lijkt om juist voor fase I-onderzoek de proceduretijd in te korten, omdat in dergelijke studies het geneesmiddel voor het eerst aan mensen wordt toegediend en een zorgvuldige, complete beoordeling van groot belang is, waarvoor de overheid voldoende tijd en gelegenheid moet krijgen.

Transparantie van de besluiten

De transparantie ten aanzien van de genomen besluiten is voldoende. Indien wenselijk kan er door navraag altijd nog meer duidelijkheid worden verkregen. Desalniettemin is het wenselijk dat de wetenschappelijke motivatie voor de vragen standaard ter beschikking van de aanvrager wordt gesteld. Dit kan de transparantie nog verder vergroten en het vertrouwen in de overheid doen toenemen. Daarnaast neemt voor het farmaceutische bedrijfsleven de voorspelbaarheid toe, doordat duidelijk wordt met welke redenen geleverde documentatie al dan niet wordt goedgekeurd. Hiermee kan dan bij volgende aanvragen rekening worden gehouden. *Zie Aanbeveling 7.*

3.3.2 Registratiefase

Kwaliteit van de toetsing

Naar de mening van het farmaceutische bedrijfsleven wordt er in Nederland streng, maar op rechtvaardige wijze getoetst. De EMEA richtsnoeren hebben met name in de CP geleid tot veel harmonisatie. Dit is de voorspelbaarheid ten goede gekomen. Wel is het van belang dat de toetsende overheidsinstanties niet louter oordelen of er aan de regels wordt voldaan, maar dat per geval wordt nagegaan of de betreffende regels doelmatig zijn in de specifieke situatie die ter beoordeling voorligt. Voor het kwaliteitsdeel van het registratiedossier wordt dit principe reeds jaren gehanteerd, ongeacht de gevolgde registratieprocedure.

Voor geneesmiddelen die een MRP of DCP volgen bestaan er wél problemen ten aanzien van de consistentie van beoordelen en de harmonisatie in de interpretatie van richtsnoeren tussen EU-lidstaten. Dit leidt tot onvoorspelbaarheid. Het blijkt dat andere lidstaten soms minder pragmatisch beoordelen dan Nederland. Dit leidt bijvoorbeeld in een MRP met Nederland als gidsland regelmatig tot additionele vragen richting de aanvrager ten aanzien van met name het kwaliteitsdeel van het registratiedossier. Tegen het stellen van deze vragen wordt door het CBG doorgaans geen bezwaar gemaakt, waardoor er bij herziening van richtsnoeren, maar ook bij nieuwe richtsnoeren, steeds meer details worden gevraagd om aan de wensen/eisen

van alle lidstaten tegemoet te komen. Zie ook subparagraaf 3.1.2.2. Volgens het farmaceutische bedrijfsleven blijkt soms bovendien uit de vragen die uit de toetsing voortkomen dat de betreffende beoordelaar geen kennis van de praktijk heeft. Men realiseert zich onvoldoende dat een extra vragenronde tot drie maanden vertraging leidt.

De verwachting is dat met het verplicht worden van het volgen van een arbitrageprocedure in MRP's en DCP's waarbij de betrokken EU-lidstaten niet tot een eenduidig oordeel kunnen komen, de harmonisatie zal bevorderen en interpretatieverschillen uit de weg zal nemen.

Tijdigheid van de genomen besluiten

De tijdigheid wordt over het algemeen als goed beoordeeld, behalve voor nationale aangelegenheden, zoals nationale aanvragen/wijzigingen en het verlenen van een handelsvergunning na afloop van een MRP met Nederland als betrokken lidstaat. De wettelijke termijn van 30 dagen voor dit laatste aspect wordt regelmatig overschreden, wat mede het gevolg zou zijn van het feit dat het farmaceutische bedrijfsleven pas in een laat stadium de benodigde, adequate vertalingen aanlevert. Voorbeelden van trage nationale afhandeling zijn verder belangrijke wijzigingen ten aanzien van veiligheidsaspecten in de SPC van een geneesmiddel en de toevoeging van een productielocatie. Regelmatig worden de nationale achterstanden weggewerkt, maar deze ontstaan weer opnieuw na verloop van tijd. Dit is veelal het gevolg van veranderde wetgeving die tot piekbelastingen leidt vlak voor invoering ervan. Ook houdt deze cyclus zichzelf in stand, doordat bij goede tijdigheid bedrijven weer massaal voor Nederland als gidsland kiezen, waardoor weer achterstanden ontstaan. Dit probleem is bekend en ook aanwezig in andere EU-lidstaten. Daartegenover staat dat het CBG belast wordt met juridische procedures die door het farmaceutische bedrijfsleven zijn aangespannen. Een belangrijk deel van deze procedures lijkt tot doel te hebben de toelating van generieke geneesmiddelen te vertragen. De tijdigheid van andere zaken wordt door de tijdsbelasting die dit met zich mee brengt, negatief beïnvloed.

Het farmaceutische bedrijfsleven geeft aan dat in geval van vertragingen in registratieprocedures de onvoorspelbaarheid van de termijn waarbinnen de procedure alsnog afgerond kan worden, als zeer hinderlijk wordt ervaren. Een volgsysteem met voortgangsinformatie per procedure via Internet wordt als oplossing voorgesteld.

Het wordt door het farmaceutische bedrijfsleven verder betreurd dat het CBG te weinig capaciteit heeft om op alle aanvragen (met name DCP's) in te kunnen gaan. Ook worden aanvragen voor wetenschappelijk advies soms niet gehonoreerd als deze niet binnen het speerpuntenbeleid van het CBG vallen. Dit zijn echter beleidsmatige keuzes van het CBG.

Transparantie van de besluiten

De besluiten van het CBG worden als helder omschreven. Daarnaast wordt de toegankelijkheid van het CBG bij vragen over gestelde bedenkingen gewaardeerd. Het wordt echter als een nadeel gezien dat er niet altijd met een ter zake deskundige kan worden gesproken bij vragen. In dat opzicht is het wenselijk om de wetenschappelijke motivatie voor de vragen standaard ter beschikking te stellen aan de aanvrager. Zie ook subparagraaf 3.3.1. *Zie ook Aanbeveling 7.*

3.4 Relatie tussen preregistratiefase en registratiefase

Het naast elkaar opereren en de fysieke scheiding van diverse overheidsinstanties in Nederland, zoals de CCMO, METC's, IGZ, CBG, etc., vereist een gestructureerde en intensieve communicatie om de preregistratiefase en registratiefase goed op elkaar aan te laten sluiten. De mening van zowel het farmaceutische bedrijfsleven als diverse overheidsinstanties is dat dit niet optimaal verloopt. In een enkel geval leidt dit er toe dat bijvoorbeeld zaken die geëist worden voor registratie niet door een METC worden goedgekeurd. Anderzijds zullen er ook zaken door een METC worden goedgekeurd die niet door het CBG worden geaccepteerd. Verder geven de overheidsinstanties aan dat er onvoldoende begrip voor en acceptatie van elkaars denken is en dat de onderlinge communicatie sterk afhangt van personen in plaats van structuren. Door het toenemen van aanvragen voor wetenschappelijk advies in de preregistratiefase ten behoeve van de registratiefase is een betere afstemming aan het ontstaan, maar het komt wel voor dat het advies van het CBG (en soms de EMEA) uiteindelijk leidt tot protocollen voor klinische studies die niet worden goedgekeurd door de CCMO/METC's op basis van ethische argumenten. *Zie ook Aanbeveling 5.*

Intensieve communicatie is ook van belang voor de nationale vertegenwoordigers in de diverse Europese gremia. De CCMO is bijvoorbeeld, in tegenstelling tot het CBG, vertegenwoordigd in de Clinical Trial Facilitation Group, terwijl het CBG is vertegenwoordigd in de CHMP en diverse EMEA-werkgroepen. In de Safety Working Party van de EMEA worden bijvoorbeeld discussies gevoerd over carcinogeniteit van nieuwe antidiabetica en over de inclusie van vrouwen in de vruchtbare leeftijd in klinische studies, terwijl deze discussies niet altijd bekend zullen zijn bij de CCMO/METC's. Intensieve communicatie tussen beide partijen is wenselijk om als overheid betrouwbaar en voorspelbaar te kunnen opereren. *Zie ook Aanbeveling 1.*

In dit verband is regelmatig de wens van één geneesmiddelenautoriteit in Nederland geuit. Er heerst echter verdeeldheid over het nut hiervan, zowel bij overheidsinstanties als het farmaceutische bedrijfsleven. Sommigen oordelen dat dit een verbetering oplevert ten aanzien van informatievoorziening, aanspreekbaarheid en eenduidigheid/consistentie van beslissingen. Ook zou er dan één strategie, inclusief prioritering in activiteiten, kunnen worden ontwikkeld. Anderen zijn van mening dat het gevaar van een bureaucratische moloch dreigt en dat vereenvoudiging van de regelgeving een betere optie is. Anderen pleiten voor een tussenvorm: een geneesmiddelen centrum met een topstructuur die er zorg voor draagt dat er met één gezicht naar buiten wordt getreden en die zorgt voor interne afstemming.

3.5 Toekomst

3.5.1 Ontwikkelingen

Een punt van zorg voor het farmaceutische bedrijfsleven zijn de voornemens binnen de EU tot het onderbrengen van nieuwe categorieën medische producten onder de farmaceutische regelgeving, zoals tissue engineering en autologe vaccins. Voor dit type producten is het moeilijk om aan alle farmaceutische regelgeving te voldoen. Voor de meestal kleine bedrijven, die deze producten ontwikkelen, wordt het daardoor een probleem het product op de markt te brengen in verband met de zeer hoge kosten. De nieuwe regels van de EMEA voor small and medium-sized enterprises (SME's) waarbij kleine bedrijven onder andere korting krijgen op het tarieven van de EMEA lossen dit probleem niet op. De zorg bestaat dat veel producten het stadium, waarbij de EMEA een rol gaat spelen, niet eens zullen bereiken, omdat de ontwikkeling wegens hoge kosten eerder gestopt moet worden. Hoewel het een logische keus is de beoordeling van dit type producten bij de EMEA onder te brengen, wordt er door het farmaceutische bedrijfsleven voor gepleit kritisch na te gaan welke onderdelen van de farmaceutische regelgeving wel adequaat en toepasbaar zijn voor dit type producten en welke niet.

Over het toenemende aantal richtsnoeren heerst een verdeelde mening. Sommigen oordelen dat meer richtsnoeren niet veel meer zullen toevoegen aan het bestaande arsenaal. Dit geldt met name voor richtsnoeren op het terrein van de kwaliteit van geneesmiddelen. Het is onduidelijk of het grotere aantal richtsnoeren alsmede het toegenomen detailniveau ook daadwerkelijk een grotere productkwaliteit heeft bewerkstelligd. Anderen zijn van mening dat meer en/of uitgebreidere richtsnoeren de harmonisatie tussen EU-lidstaten bevorderen. *Zie ook Aanbeveling 4*. De noodzaak tot verdere harmonisatie komt bijvoorbeeld tot uiting in het feit dat meerdere EU-lidstaten steeds meer details ten aanzien van het productieproces van het geneesmiddel vragen. Dit leidt tot een veelheid aan irrelevante variaties na registratie. Een richtsnoer dat duidelijk beschrijft welke zaken onder GMP vallen en welke details in het registratiedossier moeten worden vastgelegd kan er zeer toe bijdragen om het tij te keren. Ook de ontwikkeling van concepten zoals “process analytical technologies”, “design space” en “risk assessment” ten behoeve van de productie en kwaliteitscontrole van geneesmiddelen kan mogelijk in de toekomst resulteren in minder variaties. Hierbij zal de samenwerking tussen IGZ en CBG verder geïntensiveerd moeten worden.

Een belangrijke internationale ontwikkeling is momenteel het “critical path initiative” van de FDA. Dit initiatief is tot stand gekomen naar aanleiding van het feit dat de introductie van nieuwe geneesmiddelen stagneert en geen gelijke tred houdt met basale wetenschappelijke ontwikkelingen. Het “critical path” betreft het traject van preklinisch onderzoek tot registratie. Relatief veel kandidaat-geneesmiddelen bereiken uiteindelijk niet de registratiefase, omdat ze onvoldoende veilig dan wel effectief blijken te zijn. Om de preregistratiefase efficiënter, voorspelbaarder en productiever te maken, wordt o.a. gezocht naar tests en modellen die een grotere voorspellende waarde hebben voor de werkzaamheid en veiligheid van een kan-

didaat-geneesmiddel. Dit initiatief zal uiteindelijk leiden tot modernisering van richtsnoeren en verdient navolging in de EU.

3.5.2 Verwachtingen

De regelgeving voor geneesmiddelen is zeer gedetailleerd. Voor de registratie van effectieve en veilige geneesmiddelen wordt door alle partijen een enorme inspanning geleverd. Om de middelen van de overheid voor toelating en toezicht effectief in te zetten wordt gepleit voor meer focus op activiteiten waarvan de risico's het grootst zijn. Verwacht wordt daarom dat er zowel op nationaal als Europees niveau een noodzakelijke verschuiving zal gaan plaatsvinden naar meer risico- en wetenschappelijk gestuurde toetsing, zodat de bureaucratie verminderd wordt. Ook het toezicht zal nog meer dan nu het geval is gaan plaatsvinden op basis van risico's, met minder reactieve toetsing en meer productgerelateerde inspecties. Hierbij wordt door IGZ tevens gedacht aan GCP-certificering van Contract Research Organisations (CRO's) en certificering voor het uitvoeren van fase I-onderzoek. Daarnaast wordt bij IGZ voor geneesmiddelen een verschuiving verwacht van focus op toezicht op het voldoen aan registratievoorwaarden naar focus op de gebruikspraktijk, omdat bij de daadwerkelijke toepassing van geneesmiddelen de kans op fouten groot blijkt te zijn. Ook binnen de registratieprocedure zal naar verwachting meer aandacht komen op de toepassingsaspecten en gebruiksvriendelijkheid van geneesmiddelen. Tevens wordt genoemd dat zich belangrijke volksgezondheidsrisico's kunnen voordoen bij semi-industrieel bereide geneesmiddelen die niet onder het registratieregime vallen.

De harmonisatie van de implementatie en toepassing van regelgeving tussen EU-lidstaten is een voortdurend punt van zorg. De verwachting is echter dat de EMEA in de nabije toekomst steeds meer de regie in handen zal nemen, ook in het stadium van klinisch onderzoek. Daarbij bestaat overigens het gevaar dat de centralisatie zal leiden tot verminderde voeling met het werkveld en de burgers (patiënten).

4 Conclusie en aanbevelingen

Geconcludeerd wordt dat er geen belangrijke regulatoire barrières zijn die de registratie van geneesmiddelen ernstig verhinderen of vertragen. Wél komt een aantal verbeterpunten naar voren met betrekking tot de totstandkoming van wetgeving, de doelmatigheid van wetgeving en de informatievoorziening van de overheid. Deze aanbevelingen worden hieronder verwoord. Het opvolgen van deze aanbevelingen zal de betrouwbaarheid, voorspelbaarheid en transparantie van de overheid vergroten en kan mogelijk voorkomen dat het bedrijfsleven kiest voor andere EU-lidstaten dan Nederland of voor niet EU-landen om onderdelen van de preregistratie- en registratiefase uit te voeren.

Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt de transparantie van de totstandkoming van EU- en nationale geneesmiddelenwetgeving te verbeteren en de consultatie door de beleidsafdelingen van de ministeries van zowel uitvoerende instanties als het werkveld zodanig vorm te geven dat deze systematisch, tijdig en effectief verloopt. Ook wordt aanbevolen de afstemming en coördinatie tussen Nederlandse vertegenwoordigers in Europese gremia te verbeteren.

Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt in de eerste evaluatie van de WMO (conform artikel 37 van de WMO) de naar voren gebrachte zorgen over de doelmatigheid van deze wetgeving expliciet mee te nemen: de complexiteit, mogelijke problemen door gebrek aan harmonisatie met andere EU-lidstaten, de administratieve lasten ten aanzien van het IMPD, de kwaliteit en de consistentie van de beoordeling van het IMPD en de afstemming tussen de preregistratie- en registratiefase.

Aanbeveling 3

Aanbevolen wordt de doelmatigheid en de effecten van de partijgewijze vrijgifte van ongeregistreerde, immunologische farmaceutische geneesmiddelen te evalueren, waarbij aspecten als de extra waarborgen voor veiligheid en kwaliteit, de overlap in beoordeling met andere betrokken instanties, de onduidelijkheid over de definitie “immunologisch farmaceutisch product” en problemen met de betaling van het tarief van gesubsidieerd academisch onderzoek aan de orde komen.

Aanbeveling 4

Het verdient aanbeveling om onderzoek te doen naar de doelmatigheid van de huidige toetsingscriteria en wijze van toetsing van het registratiedossier. De resultaten van een dergelijk onderzoek kunnen door Nederland in EU-verband worden ingebracht ter ondersteuning voor eventuele voorstellen tot wijzigingen in de regelgeving en/of de uitvoering van regelgeving, zoals bijvoorbeeld een sterker risicogestuurde toetsing van het kwaliteitsdeel van het registratiedossier in combinatie met meer productspecifieke inspecties.

Aanbeveling 5

Gezien de vele overheidsinstanties die bij het registratietraject zijn betrokken, is het van groot belang de onderlinge communicatie te structureren en, waar nodig, te verbeteren. Aanbevolen wordt om daartoe een heldere structuur op te zetten, waarin men van elkaars besluiten, discussies, ervaringen, en van relevante (inter-)nationale ontwikkelingen op de hoogte wordt gebracht. Concrete onderdelen van een dergelijke structuur kunnen bijvoorbeeld zijn:

- een overkoepelende intranet website toegankelijk voor betrokken overheidsinstanties
- structureel overleg, met name gericht op verschillen in standpunten
- een jaarlijkse thema- c.q. netwerkdag

In de relatie tussen de preregistratie- en registratiefase is het van belang om tot één aanbeveling voor klinisch onderzoek te komen, gedragen door zowel CCMO/METC's als CBG. Dit heeft tevens een ethisch aspect: klinische geneesmiddelstudies die voor gebruik in de registratieprocedure onbruikbaar of onnodig zijn, moeten worden voorkomen.

In de registratiefase is het van belang dat er goede afstemming wordt bewerkstelligd tussen CBG en IGZ.

Aanbeveling 6

Ten behoeve van een verbeterde informatievoorziening voor het bedrijfsleven en om te voorkomen dat Nederland minder frequent wordt gekozen voor het uitvoeren van onderzoek dan wel om als gidsland te dienen in een registratieaanvraag, wordt aanbevolen om een overkoepelende internet website voor het gehele geneesmiddelenregistratietraject (inclusief preregistratie- en registratiefase) op te zetten, gericht op de specifieke situatie in Nederland en met verwijzingen naar alle relevante nationale en internationale websites. Deze website moet zich tevens richten op ontwikkelingen op het terrein van nieuwe/herziene wetgeving, zodat belanghebbende partijen reeds in een vroeg stadium op de hoogte zijn van mogelijke toekomstige aspecten.

Daarnaast wordt geadviseerd om actiever de kennis die bij overheidsinstanties beschikbaar is, over te dragen op het farmaceutische bedrijfsleven. Met name kleine en jonge bedrijven kunnen hiervan profiteren.

Aanbeveling 7

Aanbevolen wordt om de transparantie ten aanzien van de toetsing door de overheid in het gehele traject te verbeteren. Het standaard ter beschikking stellen van de wetenschappelijke motivatie voor vragen c.q. bedenkingen gesteld aan aanvragers wordt daarbij als adequaat middel gezien. Daarnaast zouden er meer mogelijkheden voor het farmaceutische bedrijfsleven moeten worden gecreëerd tot communiceren met inhoudelijke experts over de gestelde vragen c.q. bedenkingen, ter verbetering van het wederzijds begrip. Tot slot wordt aanbevolen om ten behoeve van de transparantie in proceduretijden een voortgangsinformatiesysteem te overwegen.

Dankbetuiging

De auteurs willen de geraadpleegde overheidsinstanties en koepels van farmaceutische bedrijven hartelijk bedanken voor hun welwillende medewerking aan dit onderzoek. In het bijzonder gaat hun dank uit naar alle geïnterviewde personen van deze organisaties. Daarnaast wordt een woord van dank gericht aan Peter Melis, werkzaam bij het RIVM, voor zijn opbouwende commentaar op hoofdstuk 2 van dit rapport.

Literatuur

Literatuur

Advies kennisinfrastructuur Farmaceutisch Zorg. Raad voor gezondheidsonderzoek; Publicatie 51, Den Haag, november 2005.

Challenge and opportunity on the critical path to new medicinal products; critical path opportunities report. FDA, March 2006.

Clinical research with medicinal products in The Netherlands, instruction manual. VWS Working Party for the implementation of the European Clinical trial directive; Ministry of Health, Welfare and Sport; edited by H. Pieterse, M.Sc., Heerhugowaard, The Netherlands, 2005; ISBN 90-810118-1-2.

Evaluatie Wet op de dierproeven; Brief minister bij aanbieding rapport Evaluatie Wet dierproeven. Kamerstuk 2004-2005, 30168, nr. 1, Tweede Kamer; 17-06-2005; KST87801.

Evaluatie Wet op de dierproeven; Brief minister over de laatste stand van zaken t.a.v. de onderwerpen die nu spelen betreffende het beleidsthema dierproeven. Kamerstuk 2005-2006, 30168, nr. 2, Tweede Kamer; 20-12-2005; KST93430.

Geneesmiddelen en recht; preadvies 2006. mr. J.A. Lisman; mr. C. Velink; mr. M.F. van der Mersch; Sdu Uitgevers B.V., 2006; ISBN 90-12-11313 X.

ICH M4 Common Technical Document for the Registration of Pharmaceutical for Human Use: Organisation of the Common Technical Document. CHMP/ICH 2887/99 Rev.2; London, 20 November 2003.

Jaarbericht 2004 Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg. Den Haag, mei 2005.

Jaarverslag College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2004. Den Haag, juli 2005.

Jaarverslag College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2005. Den Haag, mei 2006.

Onderzoek met proefpersonen 1999-2004. CCMO, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, jaarverslag 2004; Den Haag, april 2005.

Pharmaceutical cGMPs for the 21st century: a risk-based approach. FDA, September 2004.

Teksten Farmaceutisch Recht 2002/2003. prof. Mr. Marie-Hélène Schutjens; Koninklijke Vermande 2002; ISBN 90-5903-070-2 NUR 879.

Websites

Regelgeving

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm> (versie 15-01-2006)
<http://pharmacos.eudra.org/F2/review/index.htm> (versie 15-01-2006)
<http://www.overheid.nl/> (versie december 2005)
<http://wetten.overheid.nl> (versie augustus 2006)
<http://europa.eu.int/eur-lex/nl/index.html> (versie december 2005)
<http://parlando.sdu.nl>

Good Laboratory Practice

http://www2.vwa.nl/portal/page?_pageid=35,1576037&_dad=portal&_schema=portal (versie 15-01-2006)
http://www.oecd.org/departement/0,2688,en_2649_34381_1_1_1_1_1,00.html (versie december 2005)

Dierexperimenteel onderzoek

http://www2.vwa.nl/portal/page?_pageid=35,1556185&_dad=portal&_schema=PORTAL (versie 15-01-2006)
<http://www.nca-nl.org/> (versie 15-01-2006)
<http://www.dec.uu.nl/> (versie 23-01-2006)
<http://www.knaw.nl/publicaties/pdf/20051090.pdf> (versie 21-06-06)
http://www.informatiedierproeven.nl/files/pdf/VSOP_reactie_evaluatie_Wod.pdf (versie 21-06-06)

Genetisch gemodificeerde organismen

<http://www.vrom.nl/pagina.html?id=8322> (versie 15-01-2006)
<http://www.vrom.nl/ggo-vergunningverlening> (versie 15-01-2006)
<http://www.bio-ned.nl/BioOrg-COGEM.htm> (versie 15-01-2006)

Genetisch gemodificeerde dieren

http://www9.minlnv.nl/servlet/page?_pageid=332&_dad=portal30&_schema=PORTAL30 (versie 15-01-2006)
<http://www.vrom.nl/pagina.html?id=8324> (versie 15-01-2006)
http://www9.minlnv.nl/servlet/page?_pageid=106&_dad=portal30&_schema=PORTAL30&p_item_id=110900 (versie 19-01-2006)

Productie geneesmiddelen voor klinisch onderzoek

<http://www.farmatec.nl/> (versie 15-01-2006)
<http://www.igz.nl/indexie.html> (versie 15-01-2006)

Klinisch onderzoek

<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm> (versie 15-01-2006)
<http://www.ccmo-online.nl> (versie 15-01-2006)
<http://www.ccmo.nl/main.htm?pid=25&sid=49&ssid=61> (versie 19 december 2005)
<http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=21&thid=3> (versie 19 december 2005)
http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads/Wijzigingsvoorstel_WMO_Mvt_ versie_24-12.pdf (versie 19-01-2006)
<http://www.nvfg.nl> (versie 15-01-2006)

<http://www.nvfg.nl/images/hknvfg/200510051Elenbaas.pdf> (lezing van mw. mr. M. J.F. Elenbaas- Thomas, Ministerie van VWS, symposium nvfg, 5 oktober 2005; versie 15-01-2006)

<http://www.igz.nl/bestanden/circulaire%202001-10-IGZ.pdf> (versie 15-01-2006)

http://www.rivm.nl/preventie/geneesmiddelen/vrijgifte_klinisch_proefmateriaal.jsp (versie 15-01-2006)

Registratie

<http://www.emea.eu.int/Inspections/GLP.html> (versie 15-2-2006)

<http://www.emea.eu.int/Inspections/GCPgeneral.html> (versie 15-01-2006)

<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.html> (versie 19-01-2006)

<http://www.emea.eu.int/htms/general/contacts/CHMP.html> (versie 19-01-2006)

<http://www.cbg-meb.nl/nl/overcbg/index.html> (versie 19-01-2006)

<http://www.cbg-meb.nl/nl/reghoudr/review2001/index.html> (versie 19-01-2006)

<http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.html> (versie 19-01-2006)

http://ec.europa.eu/research/fp6/index_en.cfm?p=1_innomed (versie 30-06-2006)

Geraadpleegde organisaties en instanties¹

Biofarmind

(Belangenvereniging voor de Medisch Biotechnologische Industrie in Nederland)

drs. D. Mulder

dr. F.C. Reman

Bogin

(Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland)

drs. P.F. Bongers

drs. C. Kleinjan

drs. B.V.A Vermeij

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

drs. G.M. Janse-de Hoog

dr. J.F.F. Lekkerkerker

dr. H.S. Mulder

drs. J.W.A. Munninghoff

dr. B.J. van Zwieten-Boot

Inspectie voor de Gezondheidszorg

dr. H.J.M. van den Dungen

drs. A.J. Smallenbroek

Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

drs. I.T.W.C. Haenen

Nefarma

(Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische Industrie)

dr. M. van der Graaff

dr. A.H. Voorschuur

¹ Gezien de rol van de CCMO in de ontwikkelingsfase van geneesmiddelen, is ook deze overheidsinstantie voor het onderzoek benaderd. De CCMO wenste echter niet mee te werken.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen

dr. ing. H.P.H. Hermsen

Centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie

drs. P.M.J.M. Jongen

dr. J.W. van der Laan

Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische Producten

dr. D.M. Barends

drs. D.A. van Riet-Nales