

Project Beleidsregel doorgeleverde bereidingen: Overzicht voorwaarden en toetsing

Bij de keuze van al dan niet toetsen is steeds het uitgangspunt: Is de voorwaarde van belang om de kwaliteit van het product en de veiligheid van de patiënt te borgen.

Bron	Voorwaarde	Toetsen	Opmerkingen
Circulaire, definitie	apotheker een ongeregistreerd geneesmiddel in de vorm van een eigen bereiding aflevert ("doorlevert") <u>aan een andere apotheker</u>	Ja -Controle aan de hand van register van apothekers van IGJ. Hierin worden ook de namen en adressen van de apotheken genoemd. Echter in de G-standaard worden alleen namen van apotheken genoemd, waardoor soms niet duidelijk is welke apotheek in het register van IGJ hierbij hoort. Nee -Controle of de ontvangers van de eigen bereidingen apotheken zijn.	Uitwerken: team Kwaliteit (eventueel 5.1.2e en 5.1.2e) - 5.1.2e heeft al een overzicht gemaakt en 5.1.2e s hier ook mee bezig. -Voorstel om dit als eerste te doen. Als een apotheek niet in het register staat dan mag hij niet doorleveren en is het niet nodig om verdere inspecties uit te voeren. -Voorstel (al deels in gang gezet door team Kwaliteit) Om het toezichtplan te kunnen inrichten moet duidelijk zijn welke apotheek op welk adres (straatnaam en nummer, plaats) bereid en wie de gevestigd apotheker is. Daarbij wordt ook de lijst van producten die ze bereiden opgevraagd almede de vraag of deze producten binnen een periode van x weken/maanden in NL op de markt zijn gebracht. Bovenstaande informatie kan niet allemaal worden gehaald uit de G-standaard en het register van apothekers. Bij de verdere uitwerking dient aandacht te zijn voor de volgende punten: Wat te doen als na ontvangst van de informatie blijkt dat niet aan de voorwaarde wordt voldaan? Krijgt de bereider de tijd voor aanpassingen? Zo ja hoelang? Wordt uiteindelijke maatregeltraject gestart? Wanneer wordt het maatregelentrajact gestart (nog voor de inwerking treden van de beleidsregel, dus onder de Circulaire)?

			-Tijdens contacten met stakeholders zoals de bijeenkomsten in oktober 2023 en Q1 2024 zal ook steeds worden gewezen op de voorwaarde dat de bereider een apotheek moet zijn en de bereidingen die worden doorgeleverd dienen te zijn aangemeld bij de G-standaard.
Annex Notificatie op Productniveau	binnen vijf werkdagen na eerste doorlevering aan te melden bij de G-Standaard van Z-Index	Ja -Toetsen aan de hand van de G-standaard (staat op de G-schijf) of product erin wordt vermeld.	Uitwerken: team Kwaliteit (eventueel 5.1.2e en 5.1.2e) - Er is veel 'verontreiniging' in de G-standaard zoals producten die niet meer op de markt worden gebracht maar wel nog in de G-standaard worden genoemd. Hoewel de G-standaard niet van de IGJ is, is het wel belangrijk om een actueel overzicht van doorleverende bereidingen te hebben. VWS bespreekt dit al met de doorleverende bereiders. Zie ook de actie bovenaan deze tabel om tot een beter overzicht van doorgeleverde bereidingen te komen die op de markt zijn. Een optie is ook om een duidelijke definitie te geven wanneer zou moeten worden afgemeld (bijvoorbeeld als een product drie maanden niet meer in de markt is gebracht). Indien mogelijk zou dit ook in de beleidsregel moeten worden opgenomen (net zoals er nu staat aanmelding binnen 5 werkdagen nadat eerste product in de markt wordt gebracht). -Uitzondering: "Wanneer echter sprake is van een individuele bereiding door een in Nederland gevestigde apotheek voor een van tevoren geïdentificeerde patiënt, waarbij de bereidende apotheker bij het afleveren van de bereiding aan de collega-apotheker, de betreffende patiënt voldoende nauwkeurig vermeldt, is de verplichting voor notificatie bij de G-Standaard van Z-Index niet van toepassing. De patiënt, zoals vermeld op het recept, dient

			bekend te zijn vóór elke bereiding van de betreffende door te leveren bereiding en de bereiding wordt specifiek voor die patiënt verricht. Verder dient de bestelling betrekking te hebben op een voldoende aangeduide patiënt, zodat voor de inspectie binnen het toezicht duidelijk is dat de doorgeleverde bereiding onder de uitzondering van notificatie op productniveau tot stand is gekomen.” <i>In een apart document wordt verdere uitgewerkt of uitzonderingen voor individuele bereidingen of bereidingen op kleine schaal mogelijk zijn.</i> -Wel verder uitwerken wat te doen als na opvragen van informatie blijkt dat niet alle producten in de G-standaard staan. Wordt het maatregelentrace ingezet? Zo ja, al voordat de beleidsregel in werking treedt?
Annex Geregistreerd adequaat alternatief	-Er is geen geregistreerd alternatief dat al dan niet off label kan worden gebruikt. -Behoeft van medische aard is vastgelegd in productdossier	Ja	Uitwerken: 5.1.2e en 5.1.2e -Vermelding in annex: “-Definitie: alle binnen Nederland geregistreerde geneesmiddelen, waarin dezelfde werkzame stof is verwerkt, in dezelfde toedieningsvorm, en dezelfde sterkte. Daarnaast verstaat de inspectie onder geregistreerd adequaat alternatief ook, wanneer binnen Nederland geregistreerde geneesmiddelen nagenoeg dezelfde werkzame stof (hetzelfde actieve deel van de werkzame stof, maar bijv. een andere zout- of estervorm) bevatten, nagenoeg dezelfde toedieningsvorm hebben (bijv. tabletten in plaats van capsules), nagenoeg dezelfde sterkte hebben of een sterkte, waarmee de vereiste dosering ook kan worden bereikt (bijv. vier tabletten in plaats van één tablet). -Leveren op artsenverklaring de voorkeur. -Off label gebruik mogelijk, dan niet doorleveren.

			-Behoeft van medische aard In productdossier vastleggen: Is huidige tekst in annex duidelijk genoeg? -Is het volgende voldoende duidelijk: "Indien een voorschrijver echter in goed overleg met de niet bereidende apotheker van mening is dat de patiëntveiligheid beter geborgd is door het ter hand stellen van een doorgeleverde bereiding, terwijl er tevens een geregistreerd alternatief beschikbaar is, is dit uitsluitend toegestaan in het kader van het VMS Veiligheidsprogramma 'High Risk Medicatie: klaarmaken en toedienen van parenteralia'." -Criteria voor selectie productdossiers Ervaring is dat onderzoek veel tijd kost en dus niet te veel productdossier moeten worden bekeken. Voorstel is om de meerwaarde van twee producten per BCLA te onderzoeken, die wel verschillen van elkaar, zoals bijvoorbeeld verschillende farmaceutische vormen. Voorstel is om dezelfde twee productdossiers te nemen voor alle te toetsen voorwaarden. *Zijn er signalen dat ten onrechte zou worden doorgeleverd/eerdere handhavingsverzoeken *Staan in de G-standaard bij de desbetreffende BCLA producten met een dezelfde of nagenoeg dezelfde werkzame stof, sterkte en farmaceutische vorm als een geregistreerd product in de GIB. *Producten met een groot marktaandeel (bepalen aan de hand van data uit SFK-database eerste helft 2023). *Als meerdere BCLA's hetzelfde product maken, in overweging nemen om het productdossier van dit product voor al deze BCLA's te bekijken. *De productdossiers die per BCLA worden bekeken variëren voldoende van elkaar wat zoals indicatiegebied, farmaceutische vorm en extramuraal/intramuraal gebruik. *checken in WPM of er een kwaliteitsdefect van een van de
--	--	--	--

			producten in het portfolio is gemeld. Indien ja, dan hier op inzoomen. -Moment van toetsing in de periode van inspectie Vaak is naslagwerken nodig bij het onderzoek. Dit kun je niet tijdens een inspectiebezoek toetsen. Bijvoorbeeld vóór inspectiebezoek bekijken en tijdens inspectiebezoek bevindingen bespreken. Voorstel is om via een deskinspectie de gegevens te toetsen en bij de fysieke inspectie de voorlopige resultaten te bespreken en aanvullende vragen te stellen. De aankondigingsbrief dient tijdig te worden verstuurd. -Punten om te toetsen *Nagaan of er daadwerkelijk geen geregistreerd product is met dezelfde of nagenoeg dezelfde werkzame stof, sterkte en farmaceutische vorm. Wat staat hierover in het productdossier? *Beoordelen informatie over behoefte van medische aard. Zonodig de referenties in het dossier bekijken. *De in het productdossier beschreven redenen waarom de betreffende doorgeleverde bereiding therapeutisch zinvol is voor de patiënt toetsen. Zonodig de referenties in het dossier bekijken. -Omgaan met inspectieresultaten Voorstel is om de inspectieresultaten van deze voorwaarde niet mee te nemen bij het afgeven van de gedoogbeslissing. Dit vermindert het risico op beschikbaarheid omdat de bereider minder snel geneigd zal zijn een product van de markt te halen. *Bij onvoldoende resultaat krijgt firma mogelijkheid voor herstel *Indien de aanpassingen niet voldoende zijn, kan afhankelijk van het gegeven of de veiligheid van de patiënt echt in het geding is, een geschikte maatregel worden genomen.
--	--	--	--

			Mogelijk dat in het geval van onvoldoende nog meer productdossiers van deze BCLA worden onderzocht of op de planning staan bij een de reguliere inspectie.
Annex Productdossier en GMP	De meerwaarde van de doorgeleverde bereiding: a geregistreerd adequaat alternatief b 'farmacotherapeutische rationale'; de reden(en) waarom de betreffende doorgeleverde bereiding therapeutisch zinvol is voor patiënten.	Ja	Uitwerken: 5.1.2e en 5.1.2e Voor punt a zie hierboven geregistreerd adequaat alternatief. Voor punt b zie eveneens de aandachtspunten bij geregistreerd adequaat alternatief.
Annex Productdossier en GMP	Productdossier dient informatie te bevatten over: -Beschrijving en samenstelling doorgeleverde bereiding -Farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling -Controle startmaterialen -Controle doorgeleverde bereiding - Verpakking - Stabiliteit	Ja	Uitwerken: 5.1.2e en 5.1.2e - Criteria voor selectie productdossiers Voorstel om dezelfde twee productdossiers te nemen voor alle te toetsen voorwaarden. In plan van toezicht verder uitwerken hoe selectie van productdossier wordt gemaakt rekening houdend met de andere voorwaarden. -Moment van toetsing in de periode van inspectie Voorstel is om via een deskinspectie de gegevens te toetsen en bij de fysieke inspectie de voorlopige resultaten te bespreken en aanvullende vragen te stellen. De aankondigingsbrief dient tijdig te worden verstuurd. -Punten om te toetsen Wordt naar alle onderwerpen vermeld in de annex gekeken of naar een selectie? Wordt alleen gekeken of de gegevens in het productdossier staan of worden deze ook inhoudelijk beoordeeld?

			Let met name op de startmateriaal. Indien van een geregistreerd geneesmiddel als startmateriaal kan worden uitgegaan dan niet een grondstof gebruiken. Wat zijn de criteria om deze voorwaarde als voldoende te beschouwen? -Omgaan met inspectieresultaten Voorstel is om de inspectieresultaten van deze voorwaarde niet mee te nemen bij het afgeven van de gedoogbeslissing. Dit vermindert het risico op beschikbaarheid omdat de bereider minder snel geneigd zal zijn een product van de markt te halen. *Bij onvoldoende resultaat krijgt firma mogelijkheid voor herstel *Indien de aanpassingen niet voldoende zijn, kan afhankelijk van het gegeven of de veiligheid van de patiënt echt in het geding is, een geschikte maatregel worden genomen. Mogelijk dat in het geval van onvoldoende nog meer productdossiers van deze BCLA worden onderzocht of op de planning staan bij een de reguliere inspectie.
Annex Productdossier en GMP	Productdossier dient informatie voor zorgverlener en/of patiënt te bevatten (op verpakking, etiket en in bijsluiter). -Is voldoende duidelijk dat het een ongeregistreerd geneesmiddel betreft. -Voldoende informatie voor correct toepassen van het product (indicatie, gebruik, dosering, werking, bijwerkingen, etc). -Voor vorm: zie wettelijke eisen bijsluiter en SmPC.	Ja	Uitwerken: 5.1.2e en 5.1.2e - Criteria voor selectie productdossiers Voorstel om dezelfde twee productdossiers te nemen voor alle te toetsen voorwaarden. In plan van toezicht verder uitwerken hoe selectie van productdossier wordt gemaakt rekening houdend met de andere voorwaarden. -Moment van toetsing in de periode van inspectie Voorstel is om via een deskinspectie de gegevens te toetsen en bij de fysieke inspectie de voorlopige resultaten te bespreken en aanvullende vragen te stellen. De aankondigingsbrief dient tijdig te worden verstuurd.

			Om de informatie voor de gebruiker en de etikettekst goed te kunnen beoordelen dient het gehele productdossier te worden opgevraagd. -Punten om te toetsen <i>Bijsluiter/informatie voor gebruiker</i> Niet de gehele bijsluiter kan worden bekeken. De punten om te toetsen: *staan de rubrieken zoals vereist voor een bijsluiter (of een SmPC) voor geregistreerde geneesmiddelen in het document inclusief de volgorde. *Wordt het juiste product met de juiste samenstelling en farmaceutische vorm genoemd? *Nagaan of informatie in de rubrieken indicaties, contra-indicaties, dosering en werking correct staat vermeld *Staan er geen claims in het document? *Staat de bereider met gegevens correct vermeld? Worden er geen andere firma's of apotheken genoemd? *Is duidelijk dat het een ongeregistreerd product is *Is de wijze waarop de informatie staat vermeld begrijpelijk voor de patiënt <i>Verpakking/etiket</i> Voor verpakking/etikettekst wordt getoetst of wordt voldaan aan artikel 7 lid 2 Besluit Geneesmiddelenwet: • a. de wijze van gebruik; • b. de woorden «niet om in te nemen» of woorden van gelijke strekking in geval van een andere toedieningsweg dan de orale toedieningsweg; • c. de dosering; • d. de toedieningsfrequentie; • e. een vermelding dat voor het gebruik de bijsluiter moet worden geraadpleegd, indien de verpakking een bijsluiter bevat;
--	--	--	---

		• f.een aanduiding van de ultierte gebruiksdatum met de vermelding van maand en jaartal; • g.de hoeveelheid van een werkzaam bestanddeel, berekend als de chemisch zuivere substantie; • h.de te nemen maatregelen in geval van overdosering of ingeval een of meer doses niet zijn gebruikt; • i.de farmaceutische vorm en de inhoud, uitgedrukt in gewicht, volume of doseringseenheden; • j.de in het geneesmiddel aanwezige hulpstoffen met een bekende werking of een bekend effect, met dien verstande dat, indien er sprake is van een injecteerbaar geneesmiddel of een geneesmiddel dat is bestemd voor lokaal of oogheelkundig gebruik, alle hulpstoffen worden vermeld; • k.de wijze van gebruik en de toedieningsweg; • l.een waarschuwing dat het geneesmiddel buiten het bereik en uit het zicht van kinderen dient te worden gehouden; • m.de wijze waarop het geneesmiddel dient te worden bewaard. Met als aanvulling: *Staan er geen claims in het document? *Staat de bereider met gegevens correct vermeld? Worden er geen andere firma's of apotheken genoemd? *Is duidelijk dat het een ongeregistreerd product is Zowel de buitenverpakking (omverpakking) als de binnenverpakking moet worden beoordeeld. Bij kleine verpakking kan er mogelijk minder informatie op de verpakking (zie ook beleidsdocument Etikettering van het CBG). Handige documenten bij toetsen: Beleidsdocumenten over Bijsluiters en Etikettering van het CBG.
--	--	--

			-Omgaan met Inspectieresultaten Voorstel is om de inspectieresultaten van deze voorwaarde niet mee te nemen bij het afgeven van de gedoogbeslissing. Dit vermindert het risico op beschikbaarheid omdat de bereider minder snel geneigd zal zijn een product van de markt te halen. *Bij onvoldoende resultaat krijgt firma mogelijkheid voor herstel *Indien de aanpassingen niet voldoende zijn, kan afhankelijk van het gegeven of de veiligheid van de patiënt echt in het geding is, een geschikte maatregel worden genomen. Mogelijk dat in het geval van onvoldoende nog meer productdossiers van deze BCLA worden onderzocht of op de planning staan bij een de reguliere inspectie.
Annex Productdossier en GMP	Voldoen aan Good Manufacturing Practices (GMP)	Ja	Uitwerken: 5.1.2e en 5.1.2e
Annex Pharmacovigilantie	a.Melden bij Lareb; niet-ernstige bijwerkingen moeten binnen 90 kalenderdagen; ernstige bijwerkingen binnen 15 dagen b.Iedere apotheek wijst een voldoende gekwalificeerd persoon aan, die verantwoordelijk is voor het farmacovigilantie proces c. Bereidende apotheken dienen een farmacovigilantiesysteem te hanteren voor het vastleggen en beoordelen van (mogelijke) bijwerking d. Het farmacovigilantiesysteem dient ondersteund te worden door een kwaliteitssysteem dat bestaat uit procedures, nalevingsbeheer en	Ja -Globaal bekijken of aan de algemene voorwaarden wordt voldaan (bijvoorbeeld: Is er een farmacovigilantiesysteem (c) en een kwaliteitssysteem (d); is er een gekwalificeerd persoon verantwoordelijk voor het proces (b); worden bijwerkingen geregistreerd en gemeld bij Lareb (a))	Uitwerken: 5.1.2e en 5.1.2e met input van subteam Pharmacovigilantie Team Pharmacovigilantie geeft in november 2023 input. - Met collega's van subteam Pharmacovigilantie verder uitwerken hoe dit op een efficiënte wijze globaal kan worden bekeken. Niet op productniveau; niet te veel tijd aan besteden aangezien dit niet de hoogste prioriteit heeft. - In plan van toezicht aangeven in hoeverre het al dan niet voldoen aan deze voorwaarde wordt meegewogen bij het al dan niet afgeven van een gedoogbeslissing. Hieronder een aantal notitie van het projectteam die door subteam Pharmacovigilantie kunnen worden meegenomen: -Wijze van toetsen Hoe vindt toetsing nu plaats? Toetsing op algemeen niveau per BCLA waarbij de criteria

	documentbeheer (GVP Module 1, I.B.10) e. Personeel van de bereidende apotheek is aantoonbaar getraind en in staat om bijwerkingen te herkennen. f. bereidende apotheek dient alle gemelde bijwerkingen te registreren in het farmacovigilantiesysteem. g. Indien de bereidende apotheker kennis neemt van het gebruik van een geneesmiddel tijdens zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding dient dit in alle gevallen te worden geregistreerd in het farmacovigilantiesysteem. h. Bereidende apothekers volgen de bijwerkingengegevens in hun farmacovigilantiesysteem voortdurend en daarnaast periodiek (signaaldetectie) om te bepalen of zich nieuwe of gewijzigde risico's voordoen.		kwaltelt van de bereiding en veiligheid voor de patiënt worden meegenomen. Daarbij wordt getoetst op de volgende punten: *Wie is/zijn de gekwalificeerde personen verantwoordelijk voor het farmacovigilantie proces? Zijn deze personen ook gekwalificeerd? *Beoordeling farmacovigilantiesysteem van de bereider *Beoordeling kwaliteitssysteem van de bereider *Eventueel andere punten te bespreken met de pharmacovigilantie inspecteur. Dit zal onder andere afhangen van de beschikbare tijd. -Moment van toetsing in de periode van inspectie Voorstel is om via een deskinspectie de gegevens te toetsen en bij de fysieke inspectie de voorlopige resultaten te bespreken en aanvullende vragen te stellen. De aankondigingsbrief dient tijdig te worden verstuurd. -Omgaan met inspectieresultaten Voorstel is om de inspectieresultaten van deze voorwaarde niet mee te nemen bij het afgeven van de gedoogbeslissing. Dit vermindert het risico op beschikbaarheid omdat de bereider minder snel geneigd zal zijn een product van de markt te halen. *Bij onvoldoende resultaat krijgt firma mogelijkheid voor herstel *Indien de aanpassingen niet voldoende zijn, kan afhankelijk van het gegeven of de veiligheid van de patiënt echt in het geding is, een geschikte maatregel worden genomen. Mogelijk dat in het geval van onvoldoende nog meer productdossiers van deze BCLA worden onderzocht of op de planning staan bij een de reguliere inspectie.
Annex Reclame en Gunstbetoon	a.Reclame voor geneesmiddelen waarvoor geen handelsvergunning is verleend, is	Nee	Input team R&I (5.1.2e) (7 november 2023): Heb afgestemd met 5.1.2e 2e Een toetsing vooraf of aan de reclame voorwaarden zoals die in de annex staan beschreven lijkt ons niet nodig. De

	nooit toegestaan. b. De uitzonderingen die art. 94 Gnw geeft op het verbod op gunstbetoon gelden niet voor geneesmiddelen waarvoor geen handelsvergunning is verleend. Geen bonussen, kortingen, geschenken, etc.		voorwaarden zoals nu opgenomen in de annex zijn destijds in lijn met de bestaande regels voor reclame en in afstemming met de CGR tot stand gekomen. Als maar duidelijk wordt vermeld dat in de uitvoering van de werkzaamheden de reclameregels zoals die in de annex staan beschreven onveranderd van kracht blijven, of dat bij de uitvoering van de activiteiten deze daar een structureel onderdeel van zijn.
--	---	--	--

Versie: 9 november 2023