

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

De Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

Bezoekadres

Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Kenmerk

1501473-188444-GMT

Bijlage(n)

1

Uw brief

-

Datum 8 april 2019
Betreft Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer

*Correspondentie uitsluitend
richten aan het retouradres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.*

Geachte voorzitter,

Inleiding

Op 15 juni 2018 heb ik de Tweede Kamer een brief gezonden over de maatregelen die ik deze kabinetsperiode neem, gericht op een beheerste ontwikkeling van de uitgaven voor genees- en hulpmiddelen.¹ Met uw Kamer is ook meerdere malen gesproken over de mogelijkheden die apotheekbereidingen zouden kunnen bieden in dit kader. Een van mijn toezeggingen betrof een duiding van de zogenoemde magistrale bereidingen door apothekers (hierna: apotheekbereidingen). Ik heb aangegeven dat ik wil zorgen voor voldoende duidelijkheid voor betrokken veldpartijen.² In deze brief licht ik toe wat apotheekbereidingen zijn en hoe de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (hierna: IGJ) daarop toezicht zal houden. Onder een apotheek wordt verstaan zowel de openbare apotheek als de ziekenhuisapotheek.

Deze brief is als volgt opgebouwd. Eerst geef ik de kern weer, daarna volgt een toelichting, en in de bijlage ga ik nog kort in op relevante geschiedenis en wetgeving.

Kern

In Nederland komen geneesmiddelen als hoofdregel met een handelsvergunning (registratie) op de markt. Ook de vervaardiging van het geneesmiddel zelf is aan vergunningplicht onderworpen. Bij vervaardiging op grote schaal is het wenselijk dat geneesmiddelen preventief worden getoetst op werkzaamheid en veiligheid. Uitzondering op de vergunningplicht zijn de apotheekbereidingen.

Een toegestane apotheekbereiding in Nederland moet aan een aantal voorwaarden voldoen:

1. de bereiding vindt plaats in de apotheek, aan de hand van een medisch recept voor één patiënt, of op voorraad, voor nog te bepalen patiënten van die apotheek;
2. de bereiding voldoet aan de Europese Farmacopee; en
3. de bereiding dient voor "verstrekking in het klein".

¹ Tweede Kamer, vergaderjaar 2017-2018, 29477, nr. 489.

² Tweede Kamer, vergaderjaar 2018-2019, 29 477, nr. 532, blz. 23.

Deze voorwaarden vloeien voort uit de Europese richtlijn 2001/83/EG (hierna: Geneesmiddelenrichtlijn). Als aan deze voorwaarden is voldaan mogen apothekerbereidingen plaatsvinden, al dan niet op basis van een industrieel procedé, ongeacht of er een gelijkwaardig geregistreerd geneesmiddel in de handel is, en ongeacht de prijs van dit geregistreerde middel. De apotheek kan ten behoeve van haar bereidingen grondstoffen, werkzame stoffen of tussenproducten inkopen bij derden, uiteraard mits deze volgens de geldende regelgeving zijn vervaardigd en in de handel gebracht.

Bij de derde voorwaarde – verstrekking in het klein – zal een getalscriterium worden gehanteerd. Deze operationalisering in getallen is noodzakelijk om aan veldpartijen duidelijkheid te geven. Verstrekking in het klein wordt daarom geduid als:

- verstrekking aan enkele tot circa 50 unieke patiënten per maand bij langdurig gebruik van het geneesmiddel.
- verstrekking tot circa 150 patiënten per maand bij kortdurend gebruik.

Met kort- of langdurend gebruik wordt bedoeld korter of langer dan een week. De genoemde aantallen zijn gebaseerd op de reeds bestaande bereidingspraktijk in de Nederlandse ziekenhuizen. In deze brief geef ik ook een aantal voorbeelden uit die bereidingspraktijk. Bij langdurig gebruik wordt een geneesmiddel verstrekt aan de patiënt voor (periodes van) maximaal drie maanden.

De IGJ zal in haar toezicht uitgaan van deze voorwaarden en aantallen, en deze nader uitwerken in door haar vast te stellen en bekend te maken beleidsregels.

Toelichting

Geneesmiddelenrichtlijn: vergunningplicht en uitzondering

De regelgeving over vervaardiging en markttoelating van geneesmiddelen is binnen de Europese Unie geharmoniseerd met de Geneesmiddelenrichtlijn. In Nederland is die richtlijn geïmplementeerd in de Geneesmiddelenwet uit 2007. De Geneesmiddelenrichtlijn heeft als uitgangspunt dat geneesmiddelen industrieel worden vervaardigd. De vervaardiging en de markttoelating van een industrieel bereid geneesmiddel zijn in de regel beide onderworpen aan een vergunningplicht: voor de vervaardiging een fabrikantenvergunning, en voor de markttoelating een handelsvergunning. Een van de uitzonderingen hierop is de apothekerbereiding. Apothekers mogen op recept van een arts voor hun patiënten geneesmiddelen bereiden en zijn daarvoor niet vergunningsplichtig als aan bepaalde voorwaarden is voldaan. Dit worden in de richtlijn 'magistrale bereidingen' genoemd. Bij apothekerbereidingen kan ook een zekere voorraadvorming plaatsvinden: het geneesmiddel wordt dan alvast bereid voor patiënten van de apotheek. Dit worden ook wel 'officinale bereidingen' genoemd. In het voorgaande gebruikte ik al de term 'apothekerbereidingen' en dat zal ik in het vervolg van deze brief ook doen. Van deze apothekerbereidingen moeten de zogenoemde 'doorgeleverde bereidingen' onderscheiden worden; dat zijn apothekerbereidingen die worden doorgeleverd aan andere apotheken. Deze doorgeleverde bereidingen zijn in beginsel niet toegestaan indien er geregistreerde producten in de handel zijn. Hiervoor geldt een aparte circulaire van de IGJ.³

De apothekerbereiding uit de Geneesmiddelenrichtlijn moet daarnaast onderscheiden worden van de zogenoemde 'apothekersvrijstelling' in artikel 53, derde lid, tweede volzin, van de Rijksoctrooiwet 1995. Dit is de bepaling waarin is opgenomen dat een apotheker, mits aan bepaalde criteria is voldaan, wordt geacht

³ Circulaire "Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers", te vinden op de website van de IGJ.

geen inbreuk te maken op het octrooi van een geneesmiddelenfabrikant bij het bereiden van een geneesmiddel waarop nog een (deel)octrooi rust. De verhouding tussen octrooihouder en apotheker is een civiele rechtsverhouding die niet wordt beheerst door de Geneesmiddelenrichtlijn of -wet.

Kenmerk
1501473-188444-GMT

Het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen is en blijft dus het uitgangspunt. Uiteraard dan tegen een redelijke en aanvaardbare prijs. Indien er ten aanzien van een geregistreerd geneesmiddel een financieel arrangement met mij is getroffen, is er in mijn ogen sprake van een aanvaardbare prijs van dat geneesmiddel.

Afbakening begrip apotheekbereiding; veranderende omstandigheden

Over de precieze inhoud en reikwijdte van het begrip 'apotheekbereiding' bestaat al geruime tijd discussie. Er is tot nu toe geen afbakening wanneer wel en niet sprake is van kleinschalige bereiding, en tot op heden was geen sprake van een (omschreven en kenbaar) toezichtbeleid van de IGJ ten aanzien van apotheekbereidingen. In de wetsgeschiedenis van de Geneesmiddelenwet is wel een aantal criteria genoemd, maar deze zijn niet allemaal meer actueel of onderscheidend, en daardoor ook niet meer behulpzaam bij de beoordeling of sprake is van toegestane apotheekbereidingen. De nationale en Europese rechtspraak is casuïstisch van aard, en heeft nog niet geleid tot volledige duidelijkheid. Binnen de EU wordt dan ook niet eenvormig omgegaan met het vraagstuk van de apotheekbereidingen. In de bijlage licht ik dit nader toe. De omstandigheden rondom het bereiden van geneesmiddelen zijn niet meer zoals vijftien jaar geleden, toen het wetsvoorstel voor de Geneesmiddelenwet werd voorbereid. Al langere tijd tekent zich een ontwikkeling af dat niet elke apotheker nog regelmatig bereidt, maar dat dit gebeurt in meer specialistische bereidingsapotheken. Ziekenhuizen fuseren en worden groter. Omdat zij meer patiënten bedienen zijn de bereidingen in de ziekenhuisapotheken ook van een andere schaalgrootte dan voorheen. Er zijn daarnaast ontwikkelingen op het gebied van 'therapie op maat' en 'personalised medicine', waardoor apothekers een grotere rol krijgen in bereidingen, om zo te komen tot een gepersonaliseerde therapie van de patiënt. Ten slotte is te zien dat apothekers bereidingen maken van een geneesmiddel dat ook geregistreerd op de markt aanwezig is. Het niet nader geduide begrip 'verstrekking in het klein', en de veranderende omstandigheden van de afgelopen jaren maken het wenselijk om meer duidelijkheid te verschaffen over hoe apotheekbereidingen binnen de bestaande wettelijke kaders kunnen plaatsvinden in Nederland.

Ik heb aan de KNMP en aan de NVZA gevraagd om een aantal voorbeelden te geven van apotheekbereidingen die in de praktijk voorkomen. Dit om het begrip 'verstrekking in het klein' te kunnen concretiseren in aantallen. In de voorbeelden wordt gesproken van kortdurend en langdurend gebruik. Hieronder wordt verstaan korter of langer dan een week.

Voorbeelden van apotheekbereidingen in Nederland

Aripiprazol (langdurig gebruik)

De bereiding van aripiprazol bij kinderen met autisme, gedragsstoornissen of tics vindt plaats volgens het landelijk kinderformularium. De dosering wordt individueel bepaald, waarbij de laagste effectieve dosering wordt aangehouden. Geregistreerd in de handel zijn tabletten van 5 mg of hoger. Kinderen hebben doseringen nodig die met deze geregistreerde preparaten niet gegeven kunnen worden. De startdosering is 1 mg/dag in 1 dosis, en de dosering wordt alleen indien nodig op geleide van effect per 1 à 2 weken opgehoogd met 1 mg, tot het gewenste resultaat wordt bereikt.

Meestal wordt dit bereikt bij 1 tot 5 mg/dag in 1 dosis, waarbij bij een eventuele dosering van 5 mg het geregistreerde product kan worden gegeven. Bij bereiding van capsules van 1 mg kan de dosering eenvoudig aangepast worden naar de benodigde dosering voor het gewenste effect. Het aantal kinderen per apotheek varieert sterk en kan oplopen tot 40 unieke kinderen per maand (als een apotheek bijvoorbeeld de geneesmiddelvoorziening voor een speciale ggz-kinderinstelling verzorgt). Indien een kind op een onderhoudsdosering van 2 mg/dag uitkomt is dit een keer per dag twee capsules. Patiënten worden voor drie maanden beleverd, in totaal 180 capsules per terhandstelling.

Kenmerk
1501473-188444-GMT

Amifampridine (langdurig gebruik)

De bereiding van amifampridine-tabletten voor het zogenoemde Lambert-Eaton syndroom. Deze tabletten moeten driemaal daags worden gebruikt. Uitgaande van een bereiding in de ziekenhuisapotheek voor ongeveer 50 unieke patiënten per maand met een aflevering elke drie maanden, ontstaat dan een charge van ongeveer 14.000 eenheden. Dit laatste getal komt intuïtief en op het eerste gezicht over als omvangrijk. De verstrekking is evenwel omgerekend bestemd voor slechts 17 unieke patiënten per maand. Dat is een (zeer) klein aantal verstrekkingen. (Het totale aantal verstrekkingen door de desbetreffende apotheek loopt in de 35.000 per maand).

SDD (kortdurend gebruik)

Bereiding van suspensie voor selectieve darm decontaminatie (SDD). Hiervoor is geen geregistreerd preparaat op de markt. De indicaties zijn preventie van infecties bij beademde patiënten, of preventie na een hartoperatie of intensieve chemotherapie. Dit geneesmiddel wordt dus voornamelijk gebruikt op IC-afdelingen, waar het een bewezen mortaliteitsreductie geeft. De te bereiden chargegrootte is afhankelijk van het aantal IC-bedden en hemato-oncologiebedden. In een gemiddeld academisch ziekenhuis zijn er twee IC's, met samen gemiddeld 40 bedden. SDD-suspensie wordt vier keer per dag toegediend. Daarnaast zijn er gemiddeld 30 hemato-oncologiebedden, waarvan er gemiddeld zes zijn bezet door patiënten die behandeld worden met een schema dat ook SDD vereist. Omdat de populatie op de IC soms snel wisselt, wordt per dag verstrekt. In een maand tijd kan dit in een gemiddeld ziekenhuis 150 patiënten betreffen die dit geneesmiddel enkele dagen nodig hebben.

Fenzine-tabletten (kort- en langdurend gebruik)

Een ander voorbeeld is de behandeling met Fenzine-tabletten van patiënten met therapieresistente depressie wanneer eerste- en tweedekesmiddelen niet voldoende werkzaam zijn. Hiervan kunnen soms vijf doseringen per dag worden voorgeschreven. Uitgaande van 25 unieke patiënten per maand kan dit resulteren in een bereidingscharge van 33.750 eenheden. Ook deze bereiding wordt echter gezien als ten behoeve van verstrekking in het klein.

Bovenstaande voorbeelden helpen bij het formuleren van een realistische en werkbare invulling van 'verstrekking in het klein'. De verstrekking heeft betrekking op (de omvang van) de patiëntenpopulatie. Daarbij kan worden uitgegaan van een aantal (unieke) patiënten per tijdseenheid, bijvoorbeeld per dag, week, maand of drie maanden.

De bereiding (de charge) die aan de verstrekking(en) ten grondslag ligt, kan overigens een grotere omvang hebben dan het aantal patiënten waaraan wordt verstrekt, omdat er enige voorraadvorming kan plaatsvinden.

Dit heeft te maken met de frequentie van gebruik, de houdbaarheid van de

bereiding en het tijdvak waarvoor wordt bereid. Sommige geneesmiddelen zijn kort houdbaar en dan zal veelal sprake zijn van regelmatige en kleine bereidingscharges. Het komt ook voor dat een ziekenhuisapothek om redenen van bereidingseconomie een charge bereidt voor drie maanden of voor een langere periode. Bij langdurig gebruik wordt aan de patiënt verstrekt voor maximaal drie maanden.

Uit de voorbeelden blijkt dat de bereidingspraktijk zeer divers is, en dat het aantal patiënten en de hoeveelheid bereide geneesmiddelen kunnen fluctueren naar gelang de opnameduur en gebruiksduur. Dit wijst erop dat niet één getal als absolute norm kan worden aangehouden. Bij langdurig gebruik sluit een aantal van enkele tot 50 unieke patiënten per maand aan bij de praktijk, en bij kortdurend gebruik is het getal van 150 per maand meer passend.

Zoals aangegeven zal de IGJ in haar toezicht uitgaan van deze aantallen.

Daarbij is uitgangspunt dat de IGJ zich, als bestuursorgaan, dient te houden aan haar eigen beleidsregels. Anderzijds bestaat er ook een afwijkingsbevoegdheid: als het handelen van de IGJ voor een of meer belanghebbenden gevolgen zou hebben die wegens bijzondere omstandigheden onevenredig zijn in verhouding tot de met de beleidsregels te dienen doelen, is er reden voor afwijking van die beleidsregels.

Met deze brief wil ik bereiken dat er voor veldpartijen meer duidelijkheid en houvast is over de inhoud en reikwijdte van het begrip apothekbereiding, en hoe IGJ hierop toezicht zal houden.

Hoogachtend,

de minister voor Medische Zorg
en Sport,

Bruno Bruins

Kenmerk
1501473-188444-GMT

BIJLAGE Geschiedenis en wettelijk kader

Kenmerk
1501473-188444-GMT

Apotheekbereidingen kennen een lange geschiedenis. Van oudsher werden geneesmiddelen alleen door apothekers bereid en verstrekt. Vanaf het begin van de 20^e eeuw werden echter ook steeds meer geneesmiddelen bedrijfsmatig vervaardigd. Aanvankelijk werd die vervaardiging beheerst door zelfregulering van de industrie, en sinds 1963 door een vergunningenstelsel van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening. De vervaardiging en markttoelating van geneesmiddelen zijn nu binnen de Europese Unie geharmoniseerd met richtlijn 2001/83/EG (hierna: Geneesmiddelenrichtlijn).⁴ In Nederland is die richtlijn geïmplementeerd in de Geneesmiddelenwet.

De Geneesmiddelenrichtlijn heeft als uitgangspunt dat geneesmiddelen industrieel worden vervaardigd, en verplicht daarbij tot markttoelating via een vergunningensystematiek in verband met de controle op de geneesmiddelenproductie. Dit komt de volksgezondheid ten goede. De vergunningensystematiek waarborgt dat geneesmiddelen preventief getoetst worden op veiligheid en werkzaamheid. Een industriële vervaardiging (ook wel: vervaardiging door middel van een industrieel procedé) wordt volgens het Europees Hof van Justitie gekenmerkt door 'een opeenvolging van handelingen waarmee wordt beoogd aanzienlijke hoeveelheden van een gestandaardiseerd product te verkrijgen. Dit kan zijn met het oog op opslag of groothandelsverkoop, of als productie op grote schaal of in series van magistrale bereidingen in partijen'.⁵ Op bereidingen die niet volgens een industrieel procedé plaatsvinden is de richtlijn niet van toepassing.⁶ De vervaardiging en de markttoelating van een industrieel bereid geneesmiddel zijn in de regel beide onderworpen aan een vergunningplicht: voor de vervaardiging een fabrikantenvergunning (verleend door de minister van VWS), en voor de markttoelating een handelsvergunning (verleend door het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) of van de Europese Commissie op basis van een advies van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA)).⁷

Op deze hoofdregel is in de Geneesmiddelenrichtlijn ook een uitzondering gemaakt: apothekers mogen op recept van een arts voor hun patiënten geneesmiddelen bereiden en zijn daarvoor niet vergunningplichtig als aan bepaalde voorwaarden is voldaan. Dit worden in de richtlijn 'magistrale bereidingen' genoemd. Bij apothekerbereidingen kan ook een zekere voorraadvorming plaatsvinden: het geneesmiddel wordt dan alvast tevoren bereid voor patiënten van de apotheek. Dit worden ook wel 'officinale bereidingen' genoemd. Met de overkoepelende term apothekerbereidingen zijn zowel magistrale als officinale bereidingen bedoeld.

⁴ Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEU 2001, L 311).

⁵ R.o. 50 van het Abcur-arrest (HvJ 16 juli 2015, in de gevoegde zaken C-544/13 en C-545/13, ECLI:EU:C:2015:481).

⁶ Artikel 2 van de Geneesmiddelenrichtlijn.

⁷ Verordening (EG) 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004, tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (PbEG 2004, L 136).

In de Geneesmiddelenwet is bepaald dat de IGJ is belast met het toezicht op de naleving. De IGJ beziet van geval tot geval of sprake is van een (toegestane) apotheekbereiding, hetgeen vervolgens zo nodig kan worden getoetst door de rechter.

Kenmerk
1501473-188444-GMT

In de lidstaten wordt in de praktijk verschillend met het vraagstuk omgegaan. België kent het fenomeen van een 'bereidingsvergunning' voor apotheken. In Duitsland wordt gewerkt met het criterium van niet meer dan 100 verkoopklare verpakkingen per dag. In Nederland wordt tot nu toe niet met een concreet getal gewerkt; wel bevestigde de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State dat een productie van 20.000 tabletten per maand voor ongeveer 300 patiënten in de omstandigheden van het geval niet konden worden aangemerkt als maatwerk voor de naar traditionele opvatting eigen cliënten van de apotheek, waarvoor de uitzondering op de vergunningplicht is bedoeld.⁸ De Afdeling constateerde ook dat er geen sprake was van een (omschreven en kenbaar) toezichtbeleid ten aanzien van apothekersbereidingen.

In de wetsgeschiedenis van de Geneesmiddelenwet zijn criteria genoemd om te bepalen of sprake is van toegestane apotheekbereidingen, zoals 'het aantal klanten van een normale apotheek' en de productietechnieken die worden gebruikt. Deze criteria zijn echter niet meer actueel of onderscheidend, en kunnen daardoor niet meer de doorslag geven bij de beoordeling of sprake is van toegestane apotheekbereidingen.

(Complexere) apotheekbereidingen vinden plaats in ziekenhuisapotheken met een ander en groter patiëntenbestand dan openbare apotheken. En onderling verschillen apotheken erg in omvang. Hierdoor is 'het aantal klanten van een normale apotheek' geen significant criterium meer om te bepalen of een bereiding in een apotheek bedoeld is voor verstrekking in het klein.

Voorts zeggen de productietechnieken en productieapparatuur die momenteel gebruikt worden weliswaar iets over de vraag of het product industrieel of volgens een industrieel procedé is vervaardigd, maar zijn die niet meer per definitie relevant als indicatie voor de omvang van de verstrekking. Tegenwoordig kan een geneesmiddel worden gemaakt voor één patiënt, al dan niet met een industrieel procedé. Het procedé, de complexiteit ervan of de mate waarin iets 'industrieel aandoet', zegt door deze ontwikkelingen dus niets over de omvang van de bereiding of de verstrekking. Hetzelfde geldt overigens voor de hoeveelheid grondstoffen of de met de productiemethoden of -apparatuur gepaard gaande investeringen: de investering zegt meer over de totale capaciteit van de apotheek dan de mate waarin apothekersbereidingen worden verstrekt. Deze zaken kunnen wellicht een indicatie zijn dat er sprake is van 'verstrekking in het groot', maar de bepaling van de bovengrens is door de beschreven ontwikkelingen moeilijker dan voorheen.

⁸ Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State, 1 mei 2013, ECLI:NL:RVS:2013:BZ9066.