



VRAAGSTELLING NAMENS DE ORGANISATIE:

Voor mensen met een beperkte handfunctie is het vaak moeilijk om (medicijn)verpakkingen te openen. Onderdeel van onze belangenbehartiging is om in (Europese) wetgeving te kijken waar nu de verplichtingen voor farmaceuten liggen om rekening te houden met 'ease of opening'. Naar ons idee is dit niet in wetgeving vastgelegd, maar wel in ISO-normen met een meer vrijblijvend karakter. Misschien kunt u ook uw licht laten schijnen op de mate van vrijblijvendheid van zo'n norm? We zoeken kortom een beetje een totaalplaatje van wettelijke en vrijwillige normen waar farmaceuten op dit moment aan kunnen en moeten voldoen.

OPMERKINGEN VOORAF

Het is een juiste constatering dat er ISO normen zijn die specifiek zien op 'accessible design', zoals de ISO 17480:2015. Het is evenwel zo dat deze norm ondergeschikt is aan farmaceutische wet- en regelgeving. Dat volgt uit zowel de basisprincipes die de grondslag vormen van de geneesmiddelenwetgeving (zoals het 'voorrangsbeginsel'), als uit de ISO norm zelf. In de introductie behorend bij de ISO norm staat als volgt te lezen:

'ISO 17480:2015 specifies requirements and recommendations for the accessible design for packaging with a focus on ease of opening. It applies to reclosable and non-reclosable consumer packaging without using any other mechanical means. This International Standard covers the design aspects addressing openability including opening location, opening methods, as well as evaluation techniques, both instrumented and user-based. This International Standard is primarily for designers, developers, and evaluators of packaging and will also be useful for other disciplines.

For products regulated for safety or other reasons (e.g. toxic or dangerous goods and substances, medicinal products, and medical devices), those regulations take precedence.¹

Er is ook de complementaire ISO 22015:2019 die ziet op 'handling and manipulation' van consumentenverpakkingen, specifiek voor een oudere doelgroep of een doelgroep met beperkingen. Ook voor deze norm geldt dat ze ondergeschikt is aan farmaceutische wet- en regelgeving:

'This document provides requirements and recommendations in designing consumer packages, independent of material, to increase accessibility with regard to handling and manipulation. The document considers packaging needs from a wide range of users with diverse human abilities and needs in diverse contexts of use.

Handling and manipulation include human physical abilities like holding, lifting, carrying, pulling, pushing, sliding, grasping, twisting, tearing and any combination of those actions related to portability, opening, re-closing and taking out contents of packages as well as to storage and disposal. Requirements and recommendations with regard to those abilities are provided for people with special needs including older people and people with disabilities in their handling and manipulation of packages. This document focuses on physical handling and manipulation which

¹ <https://www.iso.org/standard/59881.html>

necessarily includes the processes of opening and closing specifically detailed in ISO 17480. It applies to reclosable and non-reclosable consumer packaging without using any other mechanical means.

This document is primarily for designers, developers and evaluators of packaging and is also useful for other disciplines.

Handling and manipulation for transportation of packaging is not covered in this standard. It does not apply to products regulated for safety or other reasons (e.g. toxic or dangerous goods and substances, medicinal products, and medical devices).²

Het verwondert niet dat in de geneesmiddelensector minder aandacht bestaat voor ‘ease of opening’ of ‘accessibility of design’. Wat in de geneesmiddelensector zwaarder weegt, is het voorkomen van vervalsingen en behoud van kwaliteit en integriteit van de geneesmiddelen. Primaire en secundaire verpakkingen spelen daarin een belangrijke rol. De wet- en regelgeving en diverse ‘good practices’ zien dus vooral op onderwerpen als compatibiliteit en geschiktheid van verpakkingsmaterialen, de mogelijkheid tot het aanbrengen van veiligheidskenmerken en product- en traceerbaarheidsinformatie en het beschermen van het geneesmiddel.

Uiteraard is het een goede zaak dat geneesmiddelenintegriteit en -kwaliteit veel aandacht krijgt. De veiligheid en effectiviteit van een geneesmiddel hoort ook voorop te staan, juist als het gaat om een doelgroep die veelvuldig geneesmiddelen gebruikt. Desalniettemin: een geneesmiddel kan enkel maximaal effectief zijn als het eenvoudig te gebruiken is. Als een bepaald verpakkingsdesign voorkomt dat een geneesmiddel goed te gebruiken is, kan dat afbreuk doen aan therapietrouw en dus de effectiviteit van een behandeling. Dit kan direct gevolgen hebben voor de levenskwaliteit.

ONDERZOEKSVRAAG

Kan ‘ease of opening’ of ‘accessible design’ (ook wel: inclusiviteit) van geneesmiddelenverpakkingen een plek krijgen in de wet- en regelgeving voor humane geneesmiddelen en langs deze weg een afdwingbare verplichting worden?

Een belangrijke subvraag in dit kader is wat de juridische status is van een ISO norm. Moeten dit soort normen worden begrepen als een zelfreguleringsinstrument met een vrijblijvend karakter, of ligt dit anders?

Om deze vragen goed te kunnen beantwoorden, komen in dit advies een aantal zaken aan bod.

1. Geldende kaderwetgeving: basisprincipes Richtlijn EG/2001/83, Geneesmiddelenwet, GMP verordening, de Falsified Medicines Directive;
2. Eudralex;
3. Technical Reports van de WHO;
4. De betekenis van verordening (EU) 536/2014 betreffende de klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik;
5. De ICH Guidelines;
6. Medische Hulpmiddelen en ‘drug device combinations’: aanknopingspunten?

² <https://www.iso.org/standard/72368.html>

7. De betekenis van ISO 15378:2017 inzake Primary packaging materials for medicinal products en de verhouding tot ISO 17480:2015 en ISO 22015:2019: aankopingspunten?
8. Conclusie: Is er sprake van een wettelijke verplichting?
9. Juridische status van kwaliteitsnormen

1. KADERWETGEVING

De vervaardiging en verkoop van geneesmiddelen behoren tot handelingen die voorbehouden zijn: zonder een geldige fabrikanten- of groothandelsvergunning mogen geneesmiddelen niet worden geproduceerd, geïmporteerd of op de markt worden aangeboden.

Dat volgt uit onder meer artikel 40 van Richtlijn EG/2001/83 en uit artikel 18 van de Geneesmiddelenwet. Ook het verpakken en etiketteren van geneesmiddelen vallen als 'eindbereidingshandelingen' onder de voorbehouden handelingen.

Voor zover deze regelingen bepalingen bevatten over primaire of secundaire geneesmiddelenverpakkingen, zien die met name op:

- De juiste wijze van etikettering;
- Het aanbrengen van veiligheidskenmerken;
- De verplichting tot het aanbrengen van informatie in braille;
- De verplichting gebruik te maken van een sluiting die leidt tot een zichtbare beschadiging van de verpakking bij opening;
- De algemene verplichting dat gebruikte verpakkingsmaterialen geschikt zijn voor het beoogde doel en dat zij niet interfereren met de daarin bewaarde geneesmiddelen. Het komt daarnaast regelmatig voor dat de farmacopee eisen stelt aan het soort verpakkingsmateriaal dat moet worden gebruikt.

Fabrikanten zijn dus niet volledig vrij in de keuze van verpakkingsmateriaal. Daarnaast maakt het verpakkingsdesign onderdeel uit van de aanvraag voor het verkrijgen van een handelsvergunning.

De fabrikant dient bij een aanvraag mock-ups aan te leveren. Voor Nederland controleert het CBG of het design voldoet aan de eisen die gesteld worden aan etikettering, zoals de begrijpelijkheid van de tekst op de verpakking, de aanwezigheid van verplichte vermeldingen en veiligheidskenmerken, de naamgeving van het product.

De GMP Richtlijn betreffend de richtsnoeren voor goede vervaardigingspraktijken voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (2003/94/EG), bevat geen bijzondere bepalingen inzake 'ease of opening'. Ook hier geldt dat er met name regels worden gesteld over correcte labelling van de verpakking en de algemene verplichting om ervoor te zorgen dat het gebruikte materiaal niet reageert met de daarin bewaarde geneesmiddelen.

Een belangrijke richtlijn die -zij het indirect- nadere regels stelt over verpakkingen, is Richtlijn 2011/62/EU (FMD) betreffende de vermindering van vervalste geneesmiddelen in de legale distributieketen belanden. Dit instrument is opgenomen in Richtlijn 2001/83/EG. Kort gezegd bepaalt de FMD dat iedere verpakking van een geneesmiddel een uniek serienummer moet hebben. Dit serienummer wordt vastgelegd in een databank. Daarnaast worden er eisen gesteld aan verzegeling.

Het doel van deze regels is dus vooral het bewaken van de geneesmiddelenintegriteit en -kwaliteit. Over accessible design of inclusiviteit wordt met geen woord gerept. Dit wil overigens niet zeggen dat hier geen ruimte voor zou zijn. Een verplichte keuze voor een bepaald verpakkingsmateriaal en de verplichting tot het aanbrengen van veiligheidskenmerken, impliceert immers niet dat een verpakking om die reden niet inclusief kan zijn. Maar omdat het nergens met name wordt genoemd, valt een verplichting tot inclusief verpakkingsdesign lastig in de bestaande kaderwetgeving 'in te lezen'.

2. EUDRALEX

Het corpus van de wetgeving van de Europese Unie in de farmaceutische sector is gebundeld in de Eudralex serie: een Europees wetboek dat een meer praktische uitwerking bevat van de regels die worden gesteld aan de vervaardiging van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De Eudralex bestaat uit 10 volumes. Elk volume behandelt een specifiek onderdeel van de geneesmiddelenwetgeving.

Zo bevat volume 1 een overzicht van alle farmaceutische wetgevingshandelingen. In de volumes 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 en 10 zijn alle relevante vervaardigingsrichtsnoeren terug te vinden, waaronder de GMP richtsnoeren, richtsnoeren inzake residulimieten, vigilantie en klinisch onderzoek. Volume 5 bevat een overzicht van de wetgevingshandelingen inzake veterinaire geneesmiddelen.

Hoewel de uitwerking van de wetgeving in Eudralex meer praktisch is, is zij niet bijster gedetailleerd. Als we bijvoorbeeld kijken naar volume 4, dat een uitwerking van de GMP Guidelines bevat, dan vinden we in hoofdstuk 5 ten aanzien van verpakkingen vooral algemene eisen terug inzake materialen en het proces van verpakken:

Packaging materials

5.45 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of primary and printed packaging materials shall be accorded attention similar to that given to starting materials.

5.46 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorised access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure.

5.47 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.

5.48 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and this disposal recorded.

Packaging operations

5.49 When setting up a programme for the packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.

5.50 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.

5.51 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

5.52 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the Packaging Instructions.

5.53 Containers for filling should be clean before filling. Attention should be given to avoid and remove any contaminants such as glass fragments and metal particles.

5.54 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labelling. If it is not the case, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabelling can occur.

5.55 The correct performance of any printing operation (for example code numbers, expiry dates) to be done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand which should be re-checked at regular intervals.

5.56 Special care should be taken when using cut-labels and when over-printing is carried out off-line. Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups.

5.57 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.

5.58 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

5.59 On-line control of the product during packaging should include at least checking the following:

- i. General appearance of the packages;*
- ii. Whether the packages are complete;*
- iii. Whether the correct products and packaging materials are used;*
- iv. Whether any over-printing is correct;*
- v. Correct functioning of line monitors.*

Samples taken away from the packaging line should not be returned.

5.60 Products which have been involved in an unusual event should only be reintroduced into the process after special inspection, investigation and approval by authorised personnel. Detailed record should be kept of this operation.

5.61 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.

5.62 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure should be followed if un-coded printed materials are returned to stock.

Ook hier spelen dus vooral overwegingen van integriteit en veiligheid een grote rol.

3. WHO TECHNICAL REPORT SERIES: GUIDELINES ON PACKAGING FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS

De WHO Guidelines³ zijn in dit verband ook interessant. Uit de richtsnoeren volgt duidelijk dat een verpakking de volgende functies behoort te hebben:⁴

- Bescherming tegen externe invloeden zoals licht, vocht, zuurstof en temperatuurfluctuaties;
- Bescherming tegen biologische verontreinigingen;
- Bescherming tegen beschadigingen;
- Vehikel voor traceerbaarheids- en veiligheidsinformatie.

Daarnaast dient het materiaal zo gekozen te worden dat verpakking en geneesmiddel niet op een ongewenste wijze op elkaar inwerken.

Opvallend is overigens dat de WHO Richtsnoeren aandacht besteden aan de discrepantie die bestaat tussen het gegeven dat een geneesmiddelenverpakking enerzijds zo 'inert' mogelijk moet zijn (ter bescherming van de kwaliteit en integriteit) en het belang van gebruiksgemak anderzijds.

Zo lezen we in hoofdstuk 2:

"2.2.3 Special types of closure

Demographic trends are causing new problems for packaging designers.

Thus while child-resistant closures safeguard children against drug intoxication, opening such packaging may prove difficult for the increasing number of elderly persons in the population.

Tamper-evident closures. Tampering includes three aspects, namely altering, pilfering and falsifying the pharmaceutical product. To prevent tragic accidents and especially malicious tampering, manufacturers try to create safe packaging and governments continue to update regulations to include new tamper-evident technology. In 1975, the United States Food and Drug Administration issued a regulatory requirement for tamper-evident packaging to be used for ophthalmic preparations, thus ensuring that such preparations remained sterile until their use (12). This regulation specifies that the closures must be sealed in such a manner that the contents cannot be used without destroying the seal. In 1982, a further regulation (13) on tamper-evident packaging for OTC human drug products described such packaging as "having an indicator or barrier to entry which, if breached or missing, can reasonably be expected to provide visible evidence to consumers that tampering has occurred".

The concept of tamper-evident packaging is also found in the "General Notice" and "Requirements" of the United States pharmacopoeia, which stipulate that all OTC drugs must comply with the tamper-evident packaging and labelling requirements of the Food and Drug Administration, unless specifically exempted. Products covered by the regulation include all OTC drugs, toothpaste and topical dermatological products, oral cosmetic liquids, contact lens solutions and tablets.⁵

Helaas bieden de richtsnoeren geen oplossing voor deze vastgestelde discrepantie.

Veiligheidsoverwegingen (voorkomen van vervalsingen, bescherming van kleine kinderen en behoud van geneesmiddelenkwaliteit) hebben meer prioriteit.

³ WHO Technical Report Series, no. 902, 2002, 'Annex 9 Guidelines on packaging for pharmaceutical products'

⁴ Ook wel samengevat in de termen 'containment, protection, stability and storage'.

⁵ WHO Technical Report Series, no. 902, 2002, 'Annex 9 Guidelines on packaging for pharmaceutical products', p.135-136

4. VERORDENING (EU) 536/2014 BETREFFENDE DE KLINISCHE PROEVEN MET GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK GEBRUIK

Deze verordening zegt weinig over geneesmiddelenverpakkingen, maar stelt wel regels over de samenstelling van een groep proefpersonen die deelneemt aan een klinische proef.

Dat volgt al uit de considerans van deze verordening:

14) Tenzij dit in het protocol anderszins wordt gemotiveerd, moeten de proefpersonen die deelnemen aan een klinische proef representatief zijn voor de populatiegroepen, bijvoorbeeld qua geslacht en leeftijd die het geneesmiddel dat in de klinische proef wordt onderzocht gaan gebruiken.

(15) Om behandelingen te verbeteren die beschikbaar zijn voor kwetsbare groepen, zoals broze of oudere personen, personen die meerdere chronische aandoeningen hebben en personen met psychische stoornissen, dienen de geneesmiddelen die waarschijnlijk een significante klinische waarde zullen hebben volledig en naar behoren te worden bestudeerd wat betreft de effecten ervan in bovengenoemde specifieke groepen, waarbij ook moet worden gekeken naar eisen ten aanzien van de specifieke kenmerken van deze groepen en de bescherming van de gezondheid en het welzijn van tot die groepen behorende proefpersonen.

Met name overweging 15 is van belang: er wordt hier wel degelijk onderkend dat het van belang is om in geval van een proef met een geneesmiddel bestemd voor een kwetsbare doelgroep, voor een inclusieve en integrale benadering te kiezen.

Dat voor de uitvoering van een klinische proef is vereist dat er gebruik wordt gemaakt van een groep proefpersonen die representatief is, volgt verder uit artikel 6 van de Verordening:

Artikel 6

Beoordelingsrapport — aspecten die onder deel I vallen

1. De rapporterende lidstaat beoordeelt de volgende aspecten van de aanvraag:

a) of de klinische proef een klinische proef met beperkte interventie is, indien beweerd door de opdrachtgever.

b) de naleving van hoofdstuk V ten aanzien van:

i) de verwachte therapeutische en volksgezondheidsvoordelen, rekening houdend met alle volgende punten:

— de **eigenschappen** van en kennis over de geneesmiddelen voor onderzoek;

— de **relevantie** van de klinische proef, met name of de groepen proefpersonen die aan de klinische proef deel nemen **representatief zijn voor de te behandelen populatie**, of — indien dat niet het geval is,

— een toelichting en motivering worden gegeven overeenkomstig bijlage I bij deze verordening, punt 17, onder y), en rekening houdend met de laatste stand van de wetenschappelijke kennis en met de vraag of de klinische proef is aanbevolen of opgelegd door de regelgevende autoriteiten die met de beoordeling en de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen zijn belast, en waar van toepassing, met een advies van de pediatrische commissie over een plan voor pediatrisch onderzoek, overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad (1);

— de **betrouwbaarheid en robuustheid** van de in de klinische proef gegenereerde gegevens, rekening

houdend met de statistische benaderingen, de opzet van de klinische proef en de methodologie, waaronder de steekproef grootte en randomisering, comparator en eindpunten;

ii) de risico's en ongemakken voor de proefpersoon, rekening houdend met alle volgende punten:

- de eigenschappen van en kennis over de geneesmiddelen voor onderzoek en de auxiliaire geneesmiddelen;*
- de kenmerken van de interventie ten opzichte van de normale klinische praktijk;*
- de veiligheidsmaatregelen, waaronder bepalingen voor risicobeperkende maatregelen, monitoring, veiligheidsrapportage en het veiligheidsplan;*
- het gezondheidsrisico voor de proefpersoon van de medische aandoening waarvoor het geneesmiddel voor onderzoek wordt onderzocht;*

c) de naleving van de voorschriften voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen in hoofdstuk IX;

d) de naleving van de etiketteringsvoorschriften in hoofdstuk X;

e) de volledigheid en geschiktheid van het onderzoekersdossier.

In het kader van de volledigheid merk ik op dat artikel 10 nog enkele bepalingen bevat over het werken met kwetsbare groepen van personen. Het betreft hier evenwel hoofdzakelijk waarborgen in het kader van 'informed consent'.

De vereisten van verordening 536/2014 krijgen praktische uitwerking in volume 10 van de Eudralex.

Met een beetje goede wil kun je in de verordening inlezen dat indien je bij het uitvoeren van een klinische proef rekening moet houden met de bijzondere eigenschappen van de 'target population' je er niet aan ontkomt om bij de vervaardiging van geneesmiddelen ook rekening te houden met de bijzondere eigenschappen van de doelgroep, immers: anders kun je niet naar behoren vaststellen of een bepaalde medicamenteuze behandeling de vereiste effectiviteit heeft.

En omdat 'vervaardigen' volgens de gebruikelijke definities binnen de farmaceutische wetgeving ook ziet op de vervaardiging van verpakkingen,⁶ lijkt dit ruimte te bieden aan wettelijke inkadering van inclusief c.q. accessible design van geneesmiddelenverpakkingen.

5. ICH GUIDELINES

De ICH is een organisatie die zich inzet in voor globale harmonisatie in het kader van geneesmiddelenproductie en –distributie en brengt in dat verband veel richtsnoeren uit. Ze doet aanbevelingen ter verbetering van productie- en ontwikkelingsprocessen. Hoewel deze richtsnoeren geen wettelijke status hebben, worden ze wel als gezaghebbend gezien. Met enige regelmaat worden aanbevelingen van de ICH overgenomen door organisaties als de EMA, die op basis van de ICH Guidelines weer eigen richtsnoeren uitbrengen.

In zijn algemeenheid: als een farmaceutisch kwaliteitssysteem wordt ingekleed aan de hand van de ICH richtsnoeren, dan is (praktische) compliance met de geneesmiddelenwetgeving bijna een gegeven.

⁶ Zie o.m. artikel 40 lid 2 Richtlijn 2001/83/EG; artikel 1 sub ee Geneesmiddelenwet; artikel 2 lid 24 van verordening (EU) 536/2014

In de ICH is in toenemende mate aandacht voor 'frail patients', met name daar waar het gaat om (onder)vertegenwoordiging van deze groep in klinische proeven.⁷ Op basis van de ICH 7 E Guidelines, heeft de EMA een 'Reflection paper on Frailty'⁸ uitgebracht met een focus op 'frailty' en het belang van een goede vertegenwoordiging van juist deze groep in klinisch onderzoek. Uit het Reflection paper volgt ook duidelijk de onderlinge samenhang tussen verordening 536/2014, de ICH Guidelines en de EMA papers.

In de executive summary van het Reflection Paper lezen we:

'Clinical Trials Regulation (EC) No 536/2014 requires a 'justification for the gender and age allocation of subjects and, if a specific gender or age group is excluded from or underrepresented in the clinical trials, an explanation of the reasons and justification for these exclusion criteria'. It further states that 'in order to improve treatments available for vulnerable groups such as frail or older people, people suffering from multiple chronic conditions, and people affected by mental health disorders, medicinal products which are likely to be of significant clinical value should be fully and appropriately studied for their effects in these specific groups, including as regards requirements related to their specific characteristics and the protection of the health and well-being of subjects belonging to these groups'.

Older persons are large medicines consumers for a number of chronic diseases, but despite this they have generally been excluded from clinical trials. The ICH topic E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers (EMA/CHMP/ICH/604661/2009) also advocates that 'it is very important to ensure, to the extent possible, that the population included in the clinical development program is representative of the target patient population' and states that 'vulnerable geriatric patients at high risk of adverse outcomes (so-called "frail" geriatric patients)' are considered 'particularly important to address in the planning of the clinical development program'. The benefit-risk balance may be different for older patients, particularly for older patients with frailty, than for the younger adults usually enrolled in a clinical investigation.'

Opvallend is dat in de eerst alinea punt 15 van de considerans van verordening (EU) 536/2014 wordt geciteerd: frailty is een concept dat in beginsel niet alleen een geriatrische populatie omvat, maar ook een populatie van chronisch zieken.

Het is m.i. een gemiste kans dat het reflection paper -en overigens ook de verordening- zich beperkt tot geriatrische personen en niet specifiek aandacht besteed aan vertegenwoordiging van chronisch zieken c.q. mensen met beperkingen in het proces van geneesmiddelenontwikkeling (in de breedste zin). Toch zijn veel overwegingen die gelden voor een geriatrische populatie óók van toepassing op mensen met een chronische ziekte of beperking.

De belangrijkste take-away hier is wat mij betreft dat in het proces van geneesmiddelenvervaardiging in toenemende mate aandacht komt en moet komen voor de specifieke behoeften van een bepaalde doelgroep. Uit de wet en diverse richtsnoeren kan als algemeen uitgangspunt- met enige goede wil- worden gedestilleerd dat inclusiviteit van verpakkingen- naast behoud van kwaliteit en integriteit van het verpakte product- een rol zou moeten spelen in het vervaardigingsproces.

⁷ Zie International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, *ICH Harmonised Tripartite Guideline, Studies In Support Of Special Populations: Geriatrics E7*, juni 1993; International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, *Final Concept Paper E7(R1): Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (Revision of the ICH E7 Guideline)*, 23 October 2008

⁸EMA/ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials*, EMA/CHMP/778709/2015, 2018

Slijpen Legal | Vestesingel 78 | 6049 LC Herten | tel. +31 475 211 611 | Kamer van Koophandel 81.09.54.06
IBAN: NL07RABO0315298235 | BTW: NL861927254B01 | www.slijpenlegal.nl | s.slijpen@slijpenlegal.nl

6. MEDISCHE HULPMIDDELEN EN DRUG DEVICE COMBINATIONS

De verordening medische hulpmiddelen (EU/2017/745) biedt in het kader van inclusiviteit ook enkele aanknopingspunten. Het gaat dan met name om de bepalingen inzake de ‘drug device combinations’ als bedoeld in artikel 1 lid 8 en 9 van de verordening:

8. Een hulpmiddel dat, wanneer het in de handel wordt gebracht of in gebruik wordt genomen, als integraal onderdeel een stof bevat die, indien afzonderlijk gebruikt, zou worden beschouwd als een geneesmiddel, als omschreven in artikel 1, punt 2, van Richtlijn 2001/83/EG, met inbegrip van een uit menselijk bloed of menselijk plasma bereid geneesmiddel als omschreven in artikel 1, punt 10, van die richtlijn, en waarvan de werking die van het hulpmiddel ondersteunt, wordt overeenkomstig deze verordening beoordeeld en toegelaten.

*Indien de werking van die stof bepalend voor en niet bijkomstig aan die van het hulpmiddel is, valt het gehele product echter onder Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad (1), naargelang het geval. In dat geval zijn de **desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I** bij deze verordening van toepassing voor zover het gaat om de veiligheid en de prestaties van het gedeelte dat een hulpmiddel is.*

9. Een hulpmiddel dat is bestemd voor het toedienen van een geneesmiddel, als omschreven in artikel 1, punt 2, van Richtlijn 2001/83/EG, valt onder deze verordening, onverminderd de bepalingen van die richtlijn en Verordening (EG) nr. 726/2004 betreffende het geneesmiddel.

*Indien het voor het toedienen van een geneesmiddel bestemde hulpmiddel en het geneesmiddel echter op zodanige wijze in de handel worden gebracht dat zij één integraal product vormen dat uitsluitend is bestemd om te worden gebruikt in die combinatie en niet opnieuw kan worden gebruikt, valt dit ene integrale product onder Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004, naargelang het geval. In dat geval zijn de desbetreffende **algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij deze verordening** van toepassing voor zover het gaat om de veiligheid en de prestaties van het gedeelte dat een hulpmiddel van het ene integrale product is.*

In de gevallen waarbij het medisch hulpmiddel en geneesmiddel een integraal product vormen of wanneer een geneesmiddel de werking van het medisch hulpmiddel ondersteunt, moet het gedeelte dat hulpmiddel is voldoen aan de veiligheids- en prestatie-eisen van Bijlage 1.

Daarnaast wijzigt artikel 117 van verordening 2017/745 enkele bepalingen van richtlijn 2001/83/EG:

In bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG wordt punt 12 van punt 3.2 vervangen door:

„12) Indien overeenkomstig artikel 1, lid 8, tweede alinea, of artikel 1, lid 9, tweede alinea, van Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad (), een product onder deze richtlijn valt, omvat het vergunningsdossier voor het in de handel brengen, indien beschikbaar, de resultaten van de beoordeling van de conformiteit van het hulpmiddelgedeelte met de desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij die verordening, als vervat in de EU-conformiteitsverklaring van de fabrikant of het desbetreffende door een aangemelde instantie afgegeven certificaat dat de fabrikant in staat stelt de CE-markering op het medische hulpmiddel aan te brengen.*

Indien het dossier niet de in de eerste alinea bedoelde resultaten van de conformiteitsbeoordeling omvat en voor de conformiteitsbeoordeling van het hulpmiddel, indien separaat gebruikt, de

betrokkenheid van een aangemelde instantie overeenkomstig Verordening (EU) 2017/745 is vereist, verzoekt de autoriteit de aanvrager een advies te verstrekken over de conformiteit van het hulpmiddelgedeelte met de desbetreffende algemene veiligheids- en prestatie-eisen van bijlage I bij die verordening, dat is uitgebracht door een aangemelde instantie die overeenkomstig die verordening voor het soort hulpmiddel in kwestie is aangewezen.

Samengevat: als er sprake is van een drug device combination ('DDC'), dan bevat het dossier voor de aanvraag van een handelsvergunning van het geneesmiddel óók informatie over de veiligheids- en prestatie eisen ('VPE') van het deel dat medisch hulpmiddel is.

Nu weten we echter nog steeds niet zo veel. De meest interessante vraag is nu hoe deze wettelijke eisen zich vertalen in de praktijk. Daartoe heeft de EMA de 'Guideline on the quality requirements for drug-device combinations'⁹ opgesteld, waarin wordt geconcretiseerd hoe de VPE worden beoordeeld.

In hoofdstuk 5 van de guideline wordt aandacht besteed aan de zogenaamde 'usability' van een DDC, waarbij de 'human factor' zeer van belang is. Met andere woorden: er moet worden aangetoond dat de DDC veilig en adequaat gebruikt kan worden door de *target population*. Dit betekent dat als een DDC bestemd is voor gebruik door mensen met een beperking, die groep ruim vertegenwoordigd moet zijn in het onderzoek.

"Usability (human factor) Studies

*If the device has not been used in the proposed patient population before or if the setting of use is new and different from the intended use as confirmed by the certificate of conformity or NBOp (e.g. a prefilled syringe used for the first time in an outpatient setting or used for the first time in patients with conditions which could impair use), a usability study – to evaluate whether the DDC can be used safely to deliver the medicinal product to **the target population** - is expected.*

In this case, detailed information on usability and human factors studies (or justification for their absence) should be presented in Module 5, and a summary should be provided in Module 3.2.R (cross-referencing the detailed study in Module 5). In all other circumstances, a study summary should be presented in 3.2.R. This is considered a multidisciplinary topic and will also be reviewed outside of quality considerations.

Where evidence of usability is required, this may be supported by published and/or other relevant data for identical/similar devices on the market. However, if usability cannot be satisfactorily demonstrated in this way, a formal usability study is required to demonstrate usability of the medicinal product by the intended population. Applicants are encouraged to follow/use relevant harmonised standards to demonstrate compliance such as IEC 62366-1:2015 and IEC/TR 62366-2:2016"

De verwijzing naar de IEC norm 62366 is in dit kader interessant. Deze norm beschrijft een proces voor een fabrikant om de bruikbaarheid van een medisch hulpmiddel te analyseren, specificeren, ontwikkelen en evalueren voor zover het betrekking heeft op de veiligheid. Dit usability engineering-proces (human factors engineering) stelt de fabrikant in staat risico's in verband met correct gebruik en gebruiksfouten, d.w.z. normaal gebruik, te beoordelen en te beperken. Het kan worden gebruikt om risico's in verband met abnormaal gebruik te identificeren, maar beoordeelt of beperkt deze niet.

⁹ Guideline on the quality requirements for drug-device combinations, 29 May 2019 1, EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019 2, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
Slijpen Legal | Vestesingel 78 | 6049 LC Herten | tel. +31 475 211 611 | Kamer van Koophandel 81.09.54.06
IBAN: NL07RABO0315298235 | BTW: NL861927254B01 | www.slijpenlegal.nl | s.slijpen@slijpenlegal.nl

De eerste editie van IEC 62366-1 annuleert en vervangt, samen met de eerste editie van IEC 62366-2 (nog niet gepubliceerd), de in 2007 gepubliceerde eerste editie van IEC 62366 en de wijziging 1:2014 daarvan. Deel 1 is geactualiseerd om hedendaagse concepten van bruikbaarheidstechniek op te nemen, terwijl het proces ook is gestroomlijnd. Het versterkt de banden met ISO 14971:2007 en de gerelateerde methoden van risicobeheer zoals toegepast op veiligheidsgerelateerde aspecten van gebruikersinterfaces voor medische hulpmiddelen. Deel 2 zal, zodra het is gepubliceerd, informatie bevatten om fabrikanten te helpen bij de naleving van deel 1, en meer gedetailleerde beschrijvingen bevatten van methoden voor bruikbaarheid-engineering die meer in het algemeen kunnen worden toegepast op medische hulpmiddelen en die verder gaan dan veiligheidsgerelateerde aspecten van gebruikersinterfaces voor medische hulpmiddelen.¹⁰

Het uiteindelijke doel is dat een DDC voldoet aan de algemene eis zoals omschreven in Bijlage I van verordening 2017/745:

1. De hulpmiddelen moeten de door de fabrikant beoogde prestaties leveren en zodanig zijn ontworpen en vervaardigd dat zij onder normale gebruiksomstandigheden geschikt zijn voor hun beoogde doeleind. Zij moeten veilig en doeltreffend zijn en mogen noch gevaar inhouden voor de klinische toestand of de veiligheid van de patiënten, noch voor de veiligheid en de gezondheid van de gebruikers of, in voorkomend geval, van andere personen, met dien verstande dat eventuele risico's die aan het gebruik ervan kunnen zijn verbonden, aanvaardbare risico's vormen ten opzichte van de voordelen van het hulpmiddel voor de patiënt en verenigbaar zijn met een hoog niveau van bescherming van de gezondheid en de veiligheid, in het licht van de algemeen erkende state-of-the-art.

Desalniettemin blijft ook hier gelden dat de IEC 62366 slechts 'means to an end' is. Als een fabrikant op een andere wijze kan aantonen dat de DDC geschikt is voor de doelgroep, dan mag dat ook. Meent een fabrikant dat een human factor study niet nodig is en kan hij dat gemotiveerd aantonen, dan hoeft het onderzoek niet te worden uitgevoerd. Ook is mogelijk dat het voldoende wordt geacht om een 'desktop-onderzoek' uit te voeren, waarbij op basis van bevindingen in de literatuur wordt aangetoond dat het design van de DDC tegemoet komt aan de specifieke vereisten van de target population. Daar hoort ook bij dat de verpakking van een DDC inclusief is als dat nodig is.

Belangrijke kanttekening blijft evenwel dat:

1. De verordening medische hulpmiddelen in beginsel niets regelt over inclusiviteit van geneesmiddelenverpakkingen sec. Ook de Guidelines zien daar niet specifiek op, noch de IEC 62366;
2. Het niet ondenkbaar is dat indien er sprake is van een geïntegreerde DDC, het daarin aanwezige geneesmiddel reeds extra beschermd is tegen invloeden van buitenaf, waardoor er meer aandacht kan zijn voor easy of opening.

Belangrijke punten die echter kunnen worden meegenomen, is dat er ook bij het design van geneesmiddelenverpakkingen meer rekening kan worden gehouden met de 'Human Factor', naar analogie van de VPE vereisten zoals die door verordening 2017/745 worden voorgeschreven. Het is immers slecht voorstelbaar dat een DDC optimaal ingezet kan worden bij een behandeling als een eventuele verpakking niet door een gebruiker kan worden geopend. Met andere woorden: er mag harmonisatie plaatsvinden tussen deze wetgevingsinstrumenten onderling.

¹⁰ <https://www.nen.nl/iec-62366-1-2015-a1-2020-csv-en-fr-272856>

7. DE BETEKENIS VAN ISO 15378:2017 INZAKE PRIMARY PACKAGING MATERIALS FOR MEDICINAL PRODUCTS EN DE VERHOUDING TOT ISO 17480:2015 EN ISO 22015:2019: TOCH AANKOPINGSPUNTEN?

Nu we een aantal regelingen hebben behandeld die slechts zijdelings of indirect iets regelen over de bruikbaarheid, hanteerbaarheid en inclusiviteit van geneesmiddelenverpakkingen en een specifiek soort medische hulpmiddelen, lijkt het zinvol om eens naar de ISO 15378:2017 betreffende de *Primary packaging materials for medicinal products — Particular requirements for the application of ISO 9001:2008, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP)* te kijken en ISO 17480:2015 en ISO 22015:2019 nog eens tegen het licht te houden.

a. ISO 15378:2017

Hoofdstuk 8 van deze norm stelt specifiek regels inzake ontwerp en ontwikkeling van producten en diensten en stelt dat de organisatie die onder deze ISO norm opereert, bij het ontwerp en ontwikkeling van primaire verpakkingen, moet vaststellen of klanten (i.e. de geneesmiddelenfabrikant) en gebruikers (patiënten) moeten worden betrokken bij het verpakkingdesign. Daarnaast wordt in zijn algemeenheid gesteld dat het aanbeveling verdient dat de organisatie en de klant samenwerken in het kader van het vaststellen van de geschiktheid van het primaire verpakkingmateriaal.

Ook uit deze norm volgt echter dat veiligheidsoverwegingen en GMP-vereisten – begrijpelijkerwijs – de overhand hebben. Het consulteren van eindgebruikers is op basis van deze norm geen absolute verplichting, maar slechts een overweging die een rol kan spelen bij het uiteindelijke design. Wel moet de gebruiker van de ISO norm inzichtelijk kunnen maken waarom betrokkenheid van eindgebruikers wel of niet is meegenomen in het verpakkingdesign. In de praktijk zal het er vaak op neerkomen dat een gebruiker van de ISO norm zoveel als mogelijk rekening houdt met de bijzondere eisen die de geneesmiddelenfabrikant aan de verpakking stelt.

Dit betekent dat awareness bij geneesmiddelenfabrikanten inzake het belang van gebruiksgemak, kan bijdragen aan een meer inclusief design. Dit betekent ook, dat het van belang is om aan betrokken fabrikanten -en autoriteiten- duidelijk te maken dat aandacht voor gebruiksgemak geen afbreuk hoeft te doen aan de eisen van ‘containment, protection, stability and easy storage’.

b. ISO 17480:2015 en ISO 22015:2019

Ik heb er in de inleiding al een aantal opmerkingen over gemaakt. Beide normen zien niet specifiek op geneesmiddelenverpakkingen. Sterker nog: geneesmiddelenverpakkingen vallen in beginsel buiten de scope van deze normen. Dat komt omdat de kwaliteit en integriteit van geneesmiddelen zo belangrijk wordt geacht, dat regels van farmaceutisch recht voorrang hebben boven algemene ISO normen.

Zijn deze normen dan van geen enkele betekenis? Mogelijk toch wel. Met name ISO 22015:2019 die het één en ander regelt met betrekking tot ‘handling and manipulation’ van consumentenverpakkingen, specifiek voor een oudere doelgroep of een doelgroep met beperkingen, kan voor wat betreft de keuze van een testpanel in bijvoorbeeld klinisch onderzoek richtsnoeren bieden. In hoofdstuk 6.3. van deze norm lezen we:

6.3 User-based evaluation

User-based evaluation enables packaging designs assessments and allows an understanding to develop of user’s performance in handling and manipulation. User-based evaluation should be used in

conjunction with other psychological methods, such as questionnaires and structured or unstructured interviews. The data generated by these user-based evaluations can provide insights for improved designs. Instead of testing with the general population, a test population should be selected from those that are most sensitive based on their characteristics and capabilities in using the packaging. The result can be valid also for general populations that are less sensitive. General information on how to set up and perform user-based evaluations can be found in ISO 17480 and the ISO 20282 series.

In een ideaal geval zou de ISO 15378 – die heel specifiek ziet op design van geneesmiddelenverpakkingen- worden aangevuld met specifieke bepalingen over representatie van de target population vergelijkbaar met hoofdstuk 6.3 van de ISO 22015. Daaruit zou dan wel moeten volgen dat de samenstelling van een representatief panel uit de target population geen vrijblijvendheid is, maar een verplichting.

Daarnaast zou ook de Geneesmiddelenwet of richtlijn 2001/83/EG enkele aanvullende, specifieke bepalingen kunnen gebruiken inzake usability van geneesmiddelenverpakkingen in overeenstemming met de bepalingen van de verordening 536/2014 en 2017/745.

8. CONCLUSIE: WETTELIJKE VERPLICHTING? ROL CBG

Is er sprake van een expliciete wettelijk afdwingbare verplichting om geneesmiddelenverpakkingen inclusief te ontwerpen? Nee. Nog niet althans. Op basis van verordening 536/2014 c.q. verordening 2017/745 zou je enkel kunnen zeggen dat er een impliciete inspanningsverplichting bestaat om rekening te houden met de bijzondere kenmerken van een bepaalde doelgroep.

Voor een echte afdwingbare verplichting zouden wetgevingshandelingen nodig zijn die uitdrukkelijk beschrijven dat accessible design een vast onderdeel moet zijn van het vervaardigingsproces. De vraag is of dit op korte termijn iets oplevert. Het wetgevingsproces is doorgaans bijzonder traag. Voor de toekomst is dit wel iets dat onder de aandacht van VWS moet worden gebracht en onder de aandacht van de Europese Commissie.

Voor een verandering op kortere termijn is vereist dat het concept inclusiviteit van verpakkingsdesign wordt omarmd door- in de eerste plaats- de industrie. De ISO 15378 zou daarin een rol kunnen spelen als aanknopingspunt of inspiratiebron, met dien verstande dat betrokkenheid van representatieve eindgebruikers bij het verpakkingsdesign de norm zou moeten worden en dus uitdrukkelijker naar voren mag worden gebracht.

Good practices ten aanzien van design en vervaardiging van verpakkingen ontwikkelen zich het efficiënts als de industrie het voortouw neemt. Maar ook het CBG kan daarin een rol spelen. Het CBG heeft voor de komende vier jaar de strategische koers bepaald in het Strategisch Business Plan 2020 – 2024 ‘Toekomstbestendig en praktijkgericht reguleren’. Doel van dit plan is:

Meer en beter samenwerken. Van patiëntenorganisaties tot ontwikkelaars van medicijnen en wetenschappers. Zodat we nieuwe ontwikkelingen passend kunnen toepassen in onze manier van werken: toekomstbestendig én praktijkgericht. Zodat we als CBG tot de top van Europese medicijnautoriteiten blijven behoren.¹¹

¹¹ <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/over-cbg-ons-verhaal/over-cbg-strategisch-business-plan>

Aandacht voor inclusieve geneesmiddelenverpakkingen moet daar wat mij betreft een onderdeel van zijn. Immers: goed en zorgvuldig medicijngebruik is alleen mogelijk als de verpakkingen zowel de kwaliteit en integriteit van geneesmiddelen helpen bewaken als tegemoet komen aan de bijzondere gebruikseisen van een target population.

Het kan helpen om met zowel geneesmiddelenfabrikanten als verpakkingsfabrikanten te inventariseren wat mogelijk is: hoe combineer je de eisen van de farmaceutische wetgeving met inclusiviteit en wat betekent dit voor de kostprijs van geneesmiddelen?

9. JURIDISCH STATUS VAN KWALITEITSNORMEN

Tot slot even een kort woord over de juridische status van kwaliteitsnormen, zoals ISO of NEN-normen. In zijn algemeenheid geldt als uitgangspunt dat dit soort normen niet de status van wet hebben en ook niet mogen worden gezien als algemeen verbindende voorschriften. De Hoge Raad heeft zich hier in 2012 nadrukkelijk over uitgelaten.¹²

Kwaliteitsnormen worden doorgaans door privaatrechtelijke organisaties uitgebracht die geen wetgevende bevoegdheden hebben. De normen zijn meestal ook niet vrij of publiekelijk toegankelijk. Ze fungeren dus hoofdzakelijk als privaat initiatief tot zelfregulering. Zelfs als in een wet naar een norm wordt verwezen, verkrijgt die norm daarmee nog niet de status van een wet.

Een en ander wil evenwel niet zeggen dat dergelijke normen niet tot het 'recht' kunnen behoren: immers, organisaties die een bepaalde norm hanteren worden geacht deze nauwkeurig op te volgen. Non-compliance kan tot gevolg hebben dat een organisatie haar accreditatie verliest en zodoende ook haar positie op de markt. Daarnaast kan non-compliance met een norm privaatrechtelijke sancties tot gevolg hebben: een medisch hulpmiddel dat bijvoorbeeld niet is geproduceerd in overeenstemming met de ISO 13485 terwijl dat wel tot de afspraak behoorde, beantwoordt niet aan de overeenkomst en vermoedelijk ook niet aan de wet. Dit kan tot een schadevergoedingsvordering uit hoofde van wanprestatie leiden.

Bovendien suggereert de frequente verwijzingen in wetgeving naar gestandaardiseerde normen dat deze normen wel degelijk onderdeel uitmaken van de rechtsorde. Indien een organisatie een ISO norm implementeert en een accreditatieproces doorloopt, is van vrijblijvendheid geen sprake meer.

Daarmee is standaardisatie een effectieve manier om 'het recht' vorm te geven op een laagdrempeliger wijze.

EINDE

¹² HR 22 juni 2012, ECLI: NL: HR: 2012: BW0393 (Knooble BV/Staat)