

Het toezicht op het productieproces van geneesmiddelen

Een verkenning vanuit het perspectief van Europese inspecteurs, farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties



NIVEL

Kennis voor betere zorg

Het toezicht op het productieproces van geneesmiddelen

Een verkenning vanuit het perspectief van Europese inspecteurs, farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties

L.vanDijk
R.Chrifou
R.Friele

November 2019

ISBN **xxx**

<http://www.nivel.nl>
nivel@nivel.nl
Telefoon 030 2 729 700
Fax 030 2 729 729

© 2019 Nivel, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Gegevens uit deze uitgave mogen worden overgenomen onder vermelding van Nivel en de naam van de publicatie. Ook het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Inhoud

Voorwoord	4
Samenvatting	5
1 Inleiding	7
1.1 Achtergrond	7
1.2 Aanleiding en vraagstelling	8
1.3 Good Manufacturing Practice en risicogestuurd toezicht	9
1.4 Voorwaarden voor toezicht	10
1.5 De gevolgde methode in het kort	12
1.6 Leeswijzer	13
2 Risicogestuurd toezicht in het kader van de GMP	14
2.1 Prioritering van te bezoeken bedrijven	14
2.2 Het inspectiebezoek	16
2.3 Na het inspectiebezoek	18
2.4 Eenheid en verschillen	19
3 Uitdagingen in het toezicht	20
3.1 Globalisering	20
3.2 De spanning tussen beschikbare capaciteit en de toezichtsvereisten	22
3.3 Het wettelijk kader	24
4 Discussie en conclusie	28
4.1 Verschillen tussen inspecties	28
4.2 Twee domeinen die de effectiviteit beïnvloeden	28
4.3 Mogelijkheden voor effectiever toezicht	29
4.4 Reflectie op het onderzoek	30
4.5 Slot	31
Referenties	32
Bijlage A Methoden	33
Bijlage B Interviewvragen en questionnaires	35
B1 Geneesmiddelen farmaceutische bedrijven	35
B2 Inspecties	36
B3 Koepelorganisaties	42
Bijlage C Draaiboek groepsdiscussie	43

Voorwoord

Voor u ligt het rapport van het onderzoek naar het toezicht op het productieproces van geneesmiddelen in het kader van de Good Manufacturing Practice richtlijnen (GMP). Het onderzoek richtte zich op de uitdagingen waar het toezicht voor staat in een wereld waar de productie van geneesmiddelen steeds complexer wordt, onder andere door de globalisering. Hiertoe brachten we de perspectieven van de volgende partijen in kaart: IGJ, andere Europese inspecties, farmaceutische bedrijven en relevante koepelorganisaties. Zij deelden hun inzichten over het toezicht met ons. Wij willen alle mensen die meegedaan hebben hiervoor bedanken.

November 2019

De auteurs

Samenvatting

Geneesmiddelen moeten aan strenge eisen voldoen. Het wettelijk kader voor het waarborgen van de kwaliteit van de geneesmiddelen bestaat voor een belangrijk deel uit de Good Manufacturing Practice (GMP) richtlijn voor farmaceutische bedrijven.¹ Voor de manier waarop dit toezicht wordt uitgevoerd bestaat een Europese toezichtsnorm, namelijk de Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (verder afgekort als CoP).²

De IGJ zoekt naar strategieën om het risicogestuurd toezicht op de naleving van de Europese Good Manufacturing Practice (GMP) richtlijn effectiever uit te voeren. Dit verkennende onderzoek geeft inzicht in de domeinen die de effectiviteit beïnvloeden en het onderzoek levert ook suggesties voor oplossingen. Het onderzoek bestond uit literatuuronderzoek, interviews met Nederlandse Inspecteurs, Europese Inspecties en gesprekken met farmaceutische bedrijven en relevante koepelorganisaties.

Dit onderzoek betrof een kwalitatief explorerend onderzoek waarin het perspectief van Europese inspecteurs, farmaceutische bedrijven en gerelateerde koepelorganisaties op het toezicht op de productieproces van geneesmiddelen in kaart is gebracht door middel van semigestructureerde interviews en een focusgroep.

Uitdagingen

Uit de gesprekken komt naar voren dat het toezicht op de geneesmiddelenproductie veel uitdagingen kent. Zowel de IGJ, alsook andere Europese inspecties ervaren de spanning tussen enerzijds de capaciteit binnen de organisatie en de eisen voor het toezicht die voortkomen uit de GMP en de CoP.

Om meer inzicht te krijgen in de aard van deze uitdagingen is in de gesprekken ingegaan op de factoren die van invloed zijn op de effectiviteit van het toezicht op de geneesmiddelenproductie. Er bleken twee domeinen te onderscheiden die invloed hebben op de ervaren spanning tussen capaciteit en effectiviteit:

- de ontwikkelingen in de geneesmiddelenproductie, met name de globalisering;
- het wettelijke kader.

Het spreekt voor zich dat de beschikbaarheid van voldoende, gekwalificeerde inspecteurs essentieel is voor de effectiviteit van het toezicht.

In de gesprekken is aangegeven dat de internationalisering van de productieketen een grote impact heeft op zowel de toezichthouders als de ondertoezichtgestelden. Zo heeft de veranderende productieketen de infrastructuur van farmaceutische bedrijven drastisch veranderd, waardoor er meer schakels in het productieproces zijn gekomen. Dit heeft gevolgen voor het toezicht.

Het wettelijk kader en de aanvullende afspraken, GMP en CoP, zijn leidend voor het toezicht. Dit kader biedt ruimte aan inspecties om, binnen grenzen, keuzes te maken over de toezichtsfrequentie, gebaseerd op een a priori inschatting van de kans op risico's. Toch blijkt uit de gesprekken dat er behoefte aan meer ruimte voor keuzes over de frequentie van het toezicht en ook aan ruimte om keuzes te maken over de manier waarop het toezicht wordt uitgevoerd. Ook komt uit de gesprekken

¹ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf, laatst geraadpleegd 18 maart 2019

² EMA/572454/2014

de behoefte naar voren om toe te staan dat inspecties conclusies van andere inspecties dan Europese inspecties, inclusief de FDA, overnemen.

Oplossingsrichtingen

Eén van de antwoorden uit de gesprekken op de uitdagingen die de globalisering leveren is het intensiveren van de samenwerking tussen inspecties uit verschillende Europese landen. Het erkennen van elkaars inspectieresultaten zou een goede stap kunnen zijn. Dit kan daarbij ook leiden tot het efficiënter inzetten van inspectiecapaciteit.

Ook wordt gesteld dat het belangrijk is om zorg te blijven dragen voor voldoende gekwalificeerde toezichtcapaciteit. Daarnaast is in de gesprekken aangegeven dat een efficiëntieslag binnen het inspectieproces kan bijdragen aan het oplossen van de ervaren spanning tussen capaciteit en de eisen aangaande het toezicht.

Tenslotte zijn een aantal suggesties gedaan met betrekking tot de GMP en de CoP. Zo kwam op verschillende plekken de wens naar voren om meer flexibiliteit te krijgen in de frequentie en de invulling van de inspectiebezoeken. Dit sluit aan bij de uitgangspunten van het risicogestuurde toezicht: intensiever toezicht waar risico's groot zijn en minder intensief waar die risico's klein zijn.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Geneesmiddelen moeten aan strenge eisen voldoen. Voordat zij tot de markt toegelaten worden, worden geneesmiddelen beoordeeld op de balans tussen effectiviteit en risico's. Ook als een geneesmiddel op de markt is, is het noodzakelijk de kwaliteit ervan te waarborgen. Ontoereikende kwaliteit als gevolg van fouten in het productieproces kan grote gevolgen hebben voor de patiëntveiligheid. De veiligheid van de geneesmiddelenvoorziening raakt veel burgers. Vrijwel iedereen gebruikt immers wel eens geneesmiddelen. Wanneer deze via een legaal kanaal verkregen worden, mag de gebruiker ervan uitgaan dat er alles aan gedaan is de veiligheid te waarborgen. Het wettelijk kader voor het waarborgen van de kwaliteit van de geneesmiddelenvoorziening bestaat uit de Good Manufacturing Practice (GMP).³ Voor de manier waarop dit toezicht wordt uitgevoerd bestaat een Europese toezichtsnorm, namelijk de Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (verder afgekort als CoP).⁴

De GMP heeft betrekking op de fabricage van geneesmiddelen. Het doel ervan is om het risico op defecten in geneesmiddelen te minimaliseren door de gehele productieketen van een geneesmiddel te controleren, van begin tot eind. Daarbij horen ook de randvoorwaarden die nodig zijn om het productieproces goed te laten verlopen, zoals opleiding van personeel en de kwaliteit van het management binnen een farmaceutisch bedrijf. Voor Nederland gelden de richtlijnen zoals deze binnen de Europese Unie zijn vastgesteld.⁵ Elk land heeft een agentschap dat verantwoordelijk is voor het uitvoeren van inspecties in het kader van de GMP. In Nederland geeft de Geneesmiddelenwet⁶ het mandaat voor het toezicht op de GMP aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). De IGJ voert daartoe periodiek inspecties uit bij alle houders van een fabrikantenvergunning in Nederland.^{7,8} Ook bedrijven die geneesmiddelen alleen importeren of vrijgeven gebruik voor de Europese markt dienen een fabrikantenvergunning te hebben. Dit betekent dat niet alleen productiebedrijven geïnspecteerd worden. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is daarnaast verantwoordelijk voor de beoordeling, registratie en risicobewaking van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CBG 2018). Het CBG kan de IGJ verzoeken een inspectie uit te voeren. Dit betreft vooral internationale inspecties. Binnen Europa neemt de IGJ deel aan een Europees netwerk van inspectiediensten. Op Europees niveau coördineert de European Medicines Agency (EMA) het inspectiebeleid richting landen buiten de Europese Unie, ook wel derde landen genoemd.⁹

De Europese regelgeving geeft de kaders aan waarbinnen de Europese inspectiediensten, inclusief de IGJ, hun toezicht uitvoeren. Hoewel de Europese regelgeving een internationaal kader vormt

³ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf, laatst geraadpleegd 18 maart 2019

⁴ EMA/572454/2014

⁵ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_nl, laatst geraadpleegd 18 maart 2019

⁶ <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2018-08-01>, laatst geraadpleegd 18 maart 2019

⁷ <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/productie-gmp/gmp-inspecties-en-certificaat>, geraadpleegd 19 maart 2019

⁸ Ook niet-vergunninghouders die op GMP-niveau werken, worden geïnspecteerd. Voor ziekenhuisapotheken die geneesmiddelen bereiden maar geen vergunning hebben geldt een sterk gerelateerd normenkader, de GMP-Z veldnorm. Apotheken die geneesmiddelen bereiden en doorleveren aan andere apotheekhoudenden dienen op GMP-niveau te werken en kunnen geïnspecteerd worden <https://www.igj.nl/documenten/circulair/2016/08/22/circulaire-handhavend-optreden-bij-collegiaal-doorleveren-van-eigen-bereidingen-door-apothekers>

⁹ <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2018-08-01>, laatst geraadpleegd 18 maart 2019

waarbinnen geopereerd dient te worden, heeft elk land een zekere mate van vrijheid om het toezichtstelsel in te delen naar eigen inzicht. Immers, elk land kent zijn eigen historie, unieke maatschappelijke ontwikkelingen en eigen gezondheidszorgstelsel. Dit betekent dat er, afhankelijk van continentale of nationale wetgeving, accentverschillen zijn in de manier waarop toezicht gehouden wordt op de uitvoering van de GMP. Een voorbeeld is dat de CoP bepaalt dat farmaceutische bedrijven in ieder geval eens in de 2,5 jaar (met een uitloop naar drie jaar) worden bezocht door de verantwoordelijke inspectie. Binnen de kaders van die verplichting kan een inspectie zelf beslissen over de bezoekfrequentie, op grond van een risico-inschatting vooraf. Dit betekent dat Europese toezichthouders van elkaar kunnen verschillen in de prioritering van bedrijven die geïnspecteerd worden. Via een onderling auditprogramma (Joint Audit Program) wordt er voor zorg gedragen dat de verschillen tussen de wijzen van toezichthouden niet te groot worden, zodat het wederzijds erkennen van inspectieresultaten ook gerechtvaardigd blijft.

1.2 Aanleiding en vraagstelling

Het toezicht op de GMP door de IGJ dient te passen binnen deze (wettelijke) kaders. Eventuele prioritering van het toezicht wordt in principe gebaseerd op een inschatting van mogelijke risico's. Dit wordt risicogestuurd toezicht genoemd. Dit betekent dat er op voorhand bepaald wordt waar de grootste risico's liggen in het productieproces van geneesmiddelen (IGJ, 2018). Op basis hiervan worden er – binnen de (wettelijke) kaders – keuzes gemaakt over welke farmaceutische bedrijven geïnspecteerd moeten worden, en met welke urgentie. Niet alleen het wettelijk kader en de risico-inschattingen spelen een rol bij de keuzes die de IGJ maakt bij de inrichting van het toezicht. De afgelopen jaren hebben zich verschillende ontwikkelingen voorgedaan die het productieproces van geneesmiddelen en daarmee het toezicht beïnvloeden. Te denken valt aan een verdere globalisering van de geneesmiddelen productie – en distributieketen. Dit houdt in dat de verschillende stappen in het productieproces op verschillende plekken in de wereld plaats kunnen vinden. Hierdoor moeten bijvoorbeeld meer inspecties in derde landen worden uitgevoerd.

De IGJ wil graag meer inzicht in de vraag hoe effectief het risicogestuurde toezicht is. Is het toezicht zo ingericht dat bedrijven met de grootste risico's op fouten in het productieproces tijdig geïnspecteerd worden? Voor dit onderzoek is, in overleg met de IGJ, deze vraag nader toegespitst en is begonnen met een verkennend en beschrijvend onderzoek. Gezien de internationale context van deze vorm van toezicht en ook het feit dat andere Europese landen gehouden zijn invulling te geven aan dezelfde Europese regelgeving is ervoor gekozen na te gaan hoe de toezichthouders in andere Europese landen hun toezicht inrichten.

Daarnaast is er voor gekozen onderzoek te doen onder de ondertoezichtgestelden, in dit geval de farmaceutische bedrijven, naar hun visie op het huidige toezicht op het productieproces van geneesmiddelen. Hoe ervaren zij het toezicht? In hoeverre denken zij dat met het huidige toezicht risico's in het productieproces aan het licht komen en dat de meest risicovolle bedrijven als eerste en voldoende vaak bezocht worden?

De onderzoeksvraag voor dit onderzoek is:

Hoe kan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) het risicogestuurd toezicht op de GMP efficiënter uitvoeren zonder dat de veiligheid in het geding komt?

Deze vraag is voor dit onderzoek vervolgens beperkt tot twee deelvragen:

- 1) *Hoe stellen Europese inspectiediensten prioriteiten binnen het risicogestuurd toezicht op farmaceutische bedrijven en*

2) *Hoe beoordelen onder toezicht gestelden en relevante veldpartijen de effectiviteit van het toezicht door de IGJ?*

Deze deelvragen worden beantwoord op grond van gesprekken met inspecteurs, zowel uit Nederland als uit enkele andere Europese landen en gesprekken met onder toezicht gestelden.

1.3 Good Manufacturing Practice en risicogestuurd toezicht

1.3.1 De aanleiding van de GMP

Richtlijnen voor een veilige en kwalitatief goede geneesmiddelenproductie zijn ontwikkeld naar aanleiding van tal van incidenten met geneesmiddelengebruik onder patiënten, waarbij de gezondheid van patiënten geschaad werd of waardoor patiënten overleden als gevolg van onzorgvuldigheden in de geneesmiddelenproductie (Patel & Chotai 2008; Immel 2001). Eén van de eerste incidenten vond plaats in de Verenigde Staten in 1901, waarbij kinderen stierven naar aanleiding van een met tetanus besmet antitoxine. Antitoxine werd geëxtraheerd uit dierlijk materiaal en was bedoeld ter voorkoming van difterie. Al snel werd duidelijk dat rauwe (onbewerkte) biologische componenten vatbaar zijn voor contaminatie, en dat hier strengere regels voor moeten komen. Op basis van dit incident is in 1902 de 'Biologicals Control Act' ingevoerd die de zuiverheid en kwaliteit van sera, vaccinaties en andere biologisch actieve ingrediënten moest waarborgen. Een andere belangrijk incident betrof het middel thalidomide. Dit middel werd eind jaren 50 van de vorige eeuw op de markt gebracht door een Duits farmaceutisch bedrijf als slaapmiddel en medicijn tegen zwangerschapsbraken. Thalidomide bleek teratogeen te zijn en ernstige defecten te kunnen veroorzaken bij het ongeboren kind. In Europa werden destijds 10.000 kinderen met een defect geboren als gevolg van thalidomidegebruik. Dit incident gaf wederom aanleiding voor een verscherping van de regels omtrent geneesmiddelenproductie in Europa en elders. Geleidelijk aan werden er richtlijnen opgesteld die de kwaliteit van het geneesmiddel moesten waarborgen door op de gehele productieketen toe te zien met als doel defecten in het eindstadium te voorkomen of te minimaliseren. Wereldwijd zijn er in de loop der tijd vanuit nationale en internationale autoriteiten uiteenlopende manieren ontwikkeld om toe te zien op het productieproces van geneesmiddelen. De Europese GMP-richtlijn, zoals deze beschreven staat in Eudralex¹⁰, is één van de belangrijke richtlijnen wereldwijd.

1.3.2 Domein, waarborgen en assumpties van de GMP

Het domein, ook wel toepassingsgebied, van de GMP is het productieproces van geneesmiddelen. De GMP-richtlijn is op Europees niveau de wettelijke norm voor het toezicht op de geneesmiddelenproductie. De volledige tekst van de GMP is te vinden via Eudralex.¹¹

Het *doel* van de GMP is om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen en risico's voor de volksgezondheid te voorkomen. Het middel om dit doel te bereiken is een zo veilig mogelijk productieproces van geneesmiddelen met zo min mogelijk risico op productie van geneesmiddelen die kwalitatief onvoldoende zijn. Het toezicht op de naleving van de richtlijnen voor de productie moet helpen om risico's te voorkomen. Voorbeelden van dergelijke risico's zijn problemen met

¹⁰ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf, laatst geraadpleegd 18 maart 2019

¹¹ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en, laatst geraadpleegd 18 maart 2019

steriliteit of het optreden van contaminatie (besmetting met stoffen die niet in het geneesmiddel horen te zitten). In Nederland heeft de IGJ het mandaat om de GMP te handhaven.

Het productieproces van geneesmiddelen begint bij de grondstofleverancier en eindigt bij de verpakking ervan (IGJ 2018). Er zijn in dit proces altijd veel partijen betrokken, waaronder de grondstofproducenten en bedrijven die grondstoffen verwerken. De schakels die onderdeel uitmaken van de productieketen zijn steeds vaker over de hele wereld verspreid. De Qualified Person (QP) van een farmaceutisch bedrijf dat de uiteindelijk vrijgifte verzorgt conform het registratiedossier wordt geacht toezicht te kunnen houden op al deze schakels teneinde de kwaliteit van het proces te waarborgen. De QP is namelijk wettelijk verantwoordelijk voor de verklaring dat een batch geneesmiddelen geschikt is om voor verkoop of gebruik. Door de toenemende complexiteit van de productieketen wordt deze taak steeds complexer.

Wanneer het farmaceutisch bedrijf een fabrikantenvergunning heeft en voldoet aan de eisen van de GMP dan krijgt het bedrijf een certificaat. Dit certificaat is belangrijk voor het vertrouwen van afnemers van het farmaceutisch bedrijf en diens producten. Daarmee is dit certificaat van groot belang voor de farmaceutische bedrijven.

Onder de GMP, net als onder andere wetten en richtlijnen, ligt een aantal aannamen of assumpties. In het geval van de GMP is de belangrijkste assumptie dat een goed geborgd productieproces van geneesmiddelen de kans op het optreden van risico's verkleint. Een afgeleide assumptie is dat periodieke controle van farmaceutische bedrijven leidt tot goede borging en helpt om risico's op te sporen.

1.3.3 Risicogestuurd toezicht

In de 21^e eeuw heeft, in ieder geval in Nederland, een paradigmaverschuiving binnen het toezicht plaatsgevonden. De inspectie werd meer en meer gedwongen om keuzes te maken bij het houden van toezicht. Als grond voor het maken van keuze is gekozen voor een risicogestuurd model. Toezicht zou zich dan vooral moeten richten op die situaties waarin het risico op onveilige situaties het grootst is. De keuze hiervoor was mede gebaseerd op een advies van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) (WRR, 2008). In een risicogestuurd toezichtmodel wordt op een proactieve manier gebruik gemaakt van risicoprofielen van onder toezichtgestelden. Het streven is daarbij het toezicht daar te laten plaatsvinden waar de grootste risico's zijn.

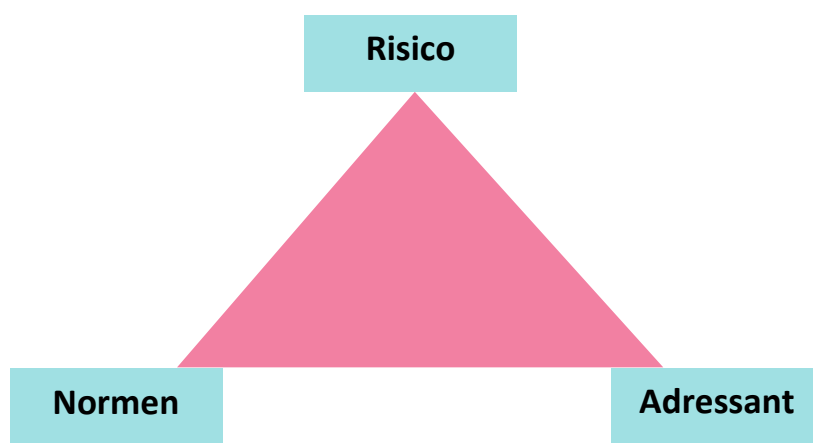
Voor het toezicht in het kader van de GMP betekent dit dat beslissingen over het toezicht worden gebaseerd op de inschatting van de risico's op potentiële tekortkomingen in het productieproces of de controle daarop door de houder van een fabrikantenvergunning zelf. Dit vraagt van toezichthouders dat zij deze bedrijven monitoren om zo te kunnen prioriteren welke bedrijven vaker bezocht worden. Europese werkafspraken, vastgelegd in *Compilation of Procedures*, houden in dat alle bedrijven minimaal één keer in de drie jaar bezocht moeten worden. Echter, de capaciteit van toezichthouders is beperkt, waardoor er druk staat op de ambitie om bedrijven met een verhoogd risico daadwerkelijk vaker dan eens per drie jaar te bezoeken.

1.4 Voorwaarden voor toezicht

Het toezicht is gericht op het voorkomen van veiligheidsrisico's. Het concrete handelen van de toezichthouder richt zich op vastgestelde normen. Idealiter leidt handhaving van die normen tot het voorkómen van risico's of in ieder geval tot een reductie ervan. In het geval van het productieproces van geneesmiddelen vormt de GMP de norm waarop de toezichthouder zijn toezicht richt. Tenslotte

richt het toezicht zich op een adressant: iemand die aanspreekbaar is op de norm, zoals in dit kader de farmaceutische bedrijven. Grit et al (2016) geven aan dat helderheid over risico, norm en adressant belangrijke voorwaarden zijn voor effectief toezicht (zie Figuur 1). De drie voorwaarden dienen goed gedefinieerd te worden om de mechanismen in het toezicht te kunnen duiden en om een gebalanceerd samenspel te kunnen creëren tussen enerzijds de toezichthouders (in dit onderzoek: inspecties als het over de organisatie gaat en inspecteurs als het over de mensen die inspecties uitvoeren gaat) en anderzijds de adressanten.

Volgens Mertens (2011) zouden alle wetten binnen het toezicht in principe gehandhaafd moeten worden, maar is dat in de praktijk nauwelijks haalbaar. Daarom moet de inspectie zoeken naar een optimum van risico-onderschepping. Ook in het kader van het toezicht op de GMP geldt dat de IGJ in de praktijk geen volledig zicht kan hebben op alle (potentiële) risico's in het productieproces van geneesmiddelen. Er is altijd een zekere mate van onzekerheid. Onzekerheid is daarmee een centraal en onvermijdelijk thema binnen het toezicht evenals het feit dat deze niet volledig weggenomen kan worden (Grit e.a. 2016). De theoretische principes waar het toezicht idealiter aan zou moeten voldoen aan de ene kant, en de onzekere praktijk aan de andere kant, maken het toezicht een dynamisch werkveld



Figuur 1 Voorwaarden-driehoek voor effectief toezicht (uit Grit)

Risico

Om op risico's toe te kunnen zien, moeten deze kenbaar zijn (Grit e.a. 2016). Kans op schade is de kern van het begrip risico (Leistikow, 2018). Wat betreft de inspectie in het kader van de GMP, gaat het, zoals eerder aangegeven, over de risico's die zich kunnen voordoen in het productieproces van geneesmiddelen. Het productieproces kenmerkt zich door zijn complexe en kwetsbare aard, onder andere omdat er veel partijen betrokken zijn bij de totstandkoming van een geneesmiddel. Dit maakt dat de geneesmiddelenproductie vatbaar is voor het optreden van risico's. Deze risico's zijn verspreid over het gehele proces van grondstof tot eindproduct. Het bestaan van een potentieel risico kan bekend zijn, maar evidentie over hoe groot dat risico precies is, kan ontbreken (Grit e.a. 2016).

Adressant

De adressant is de partij binnen het toezicht die aansprakelijk wordt gehouden bij onvoldoende kwaliteit van een dienst of product. In het kader van de GMP zijn de adressanten farmaceutische bedrijven en alle andere partijen die betrokken zijn bij het productieproces van geneesmiddelen. Een uitdaging hierbij is de eerder genoemde complexe keten. Vrijwel altijd zijn er meerdere partijen betrokken bij de productie van een geneesmiddel, elk met hun eigen verantwoordelijkheden.

Norm

De laatste voorwaarde voor toezicht is de norm, oftewel de maatstaf waarmee onder toezicht gestelden geïnspecteerd worden door inspecteurs (Grit e.a. 2016). De wettelijke norm is, zoals eerder aangegeven, de GMP-richtlijn zoals vastgelegd in de Geneesmiddelenwet, het Besluit en de Regeling Geneesmiddelenwet.

1.5 De gevolgde methode in het kort

In dit onderzoek maken we gebruik van de methodiek van het ‘realistisch’ evalueren. Hierin staat de notie centraal dat de manier waarop een beleidsmaatregel of wettelijk kader werkt, wordt beïnvloed door de context (Pawson, 2006; Pawson & Tilley, 1997). Realistische evaluatie is erop gericht bloot te leggen welke mechanismen door beleid of een wettelijk kader op gang worden gebracht, in welke context dat gebeurt en wat de uitkomst daarvan is. Daarom wordt de context dus nadrukkelijk meegenomen in de evaluatie. In dit onderzoek is de GMP het wettelijk kader. Het meenemen van de context in de evaluatie van de GMP is van belang. De afgelopen jaren is het productieproces van geneesmiddelen namelijk aan veranderingen onderhevig geweest. Een van de grootste uitdagingen is bijvoorbeeld de internationalisering van de productieketen van geneesmiddelen. In dit onderzoek kijken we hoe deze en andere ontwikkelingen het productieproces van geneesmiddelen en het toezicht daarop kunnen beïnvloeden.

Dit onderzoek was kwalitatief en explorierend van aard. Gebruik is gemaakt van semigestructureerde interviews met Europese inspecties, farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties. Daarnaast is er een groepsdiscussie gevoerd met IGJ-inspecteurs. De dataverzameling- en analyse besloeg de periode maart tot en met september 2018. Tabel 1 laat zien hoeveel mensen deelgenomen hebben aan de interviews en de groepsdiscussie. In bijlage A is meer informatie te vinden over de gebruikte methoden.

Tabel 1 Deelnemers aan het onderzoek

Respondentengroep	Aantal	Contactvorm	Aantal
Interviews			
Europese geneesmiddelen- inspecteurs	7	Vragenlijst	1
		Telefonisch	6
Farmaceutische bedrijven gevestigd in Nederland	5	Face-to-face	3
		Telefonisch	2
Koepelorganisaties	3	Face-to-face	2
		Telefonisch	1
Groepsdiscussie			
Nederlandse geneesmiddelen- Inspecteurs	8		

1.6 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 gaat in op het de huidige vormgeving van het toezicht in het kader van de GMP, waarbij de gegevens uit de interviews en de groepsdiscussie zijn verwerkt. Hoofdstuk 3 gaat in op de uitdagingen waarvoor het toezicht op het productieproces staat. Ook dat hoofdstuk is gebaseerd op de interviews en de groepsdiscussie. Hoofdstuk 4 geeft een slotbeschouwing.

2 Risicogestuurd toezicht in het kader van de GMP

Dit hoofdstuk gaat in op de eerste onderzoeksvraag, de vraag hoe het risicogestuurd toezicht in de praktijk wordt vormgegeven en de reflectie hierop door inspecteurs en het veld.

Voor het uitvoeren van inspecties van houders van een fabrikantenvergunning worden Europese inspecties geacht de wettelijke richtlijnen te volgen. De procedures staan beschreven in de “Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information”. Dit is een set van Europese werkafspraken bedoeld voor harmonisatie van het toezicht.¹² Inspecteurs inspecteren houders van een fabrikantenvergunning op alle aspecten van de GMP, dus niet alleen het productieproces, maar ook het laboratorium, het kwaliteitssysteem of bijvoorbeeld de magazijnen. Volgens de CoP moet elke vergunninghouder minimaal een keer in de tweeënhalf jaar geïnspecteerd worden met een uitloop naar drie jaar. Een vergunninghouder kan vaker worden bezocht. De afweging of dat ook wordt gedaan hangt onder andere af van de inschatting van de risico's op potentiële tekortkomingen in het productieproces of de controles daarop. Daarnaast moeten tijdens het inspectiebezoek keuzes gemaakt worden. Niet alles kan in detail nagelopen worden tijdens het bezoek. Het bezoek moet zo ingericht worden dat de kans zo groot mogelijk is dat bestaande risico's worden gezien. Tot slot geldt dat, wanneer tijdens een inspectiebezoek risico's worden gedetecteerd, het farmaceutisch bedrijf de kans krijgt de tekortkomingen in het productieproces of het kwaliteitssysteem te herstellen.

We gaan in dit hoofdstuk in op drie onderdelen: prioritering van de farmaceutische bedrijven voor een inspectiebezoek, het in kaart brengen van potentiële risico's in het productieproces tijdens een inspectie en verschillen in toezichtstijl tussen toezichthouders.

In dit hoofdstuk wordt duidelijk dat, hoewel de GMP richtlijn de basis is voor het toezicht, er sprake is van verschillen tussen inspecties in de uitvoering van het toezicht. Inspecties maken keuzes op basis van inschattingen over risico's en kennis van adressanten.

2.1 Prioritering van te bezoeken bedrijven

Uitgangspunten

Om te bepalen welke bedrijven in het kader van risicogestuurd toezicht voorrang krijgen voor een inspectie maken de geïnterviewde Europese inspecteurs gebruik van een gestandaardiseerde risicomatrix uit de EMA compiled guidelines of risk-assessment.¹³ Deze matrix bevat criteria om te kunnen bepalen welke bedrijven een groter risico hebben op potentiële tekortkomingen in het productieproces.

Sommige van de Europese inspecties die in het onderzoek betrokken zijn, vertelden dat zij daarnaast aanvullende standaarden hebben opgesteld met aandachtspunten voor het prioriteren van te

¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf, laatst geraadpleegd 27 maart 2019

¹³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf, laatst geraadpleegd 27 maart 2019

inspecteren bedrijven. Criteria waarop de verschillende Europese inspecties beoordelen, zijn onder andere het productietype en de fabrieksgrootte. Bedrijven met een aseptische productielijn hebben volgens de geïnterviewde Europese inspecteurs een grotere kans op contaminatie in het product. Grotere farmaceutische bedrijven hebben meerdere operationele afdelingen en het kan voorkomen dat de verantwoordelijkheden onderling niet goed gedefinieerd zijn. Dit kan ertoe leiden dat de kwaliteit en uitvoerbaarheid van werkzaamheden worden belemmerd. Andere punten waar volgens de geïnterviewde Europese inspecteurs naar gekeken wordt, zijn het kennisniveau van de medewerkers binnen het bedrijf, het aantal mensen in dienst, de hoeveelheid geïmporteerde geneesmiddelen, de complexiteit van de productieketen, de aan- of afwezigheid van een R&D¹⁴ afdeling en het aantal negatieve bevindingen uit de vorige inspectie. Het besluit om een farmaceutisch bedrijf eerder dan de wettelijke termijn te inspecteren wordt vooral genomen als de bevindingen uit de voorgaande inspectie(s) hier aanleiding toe geven.

De prioritering wordt ook beïnvloed door meldingen van bedrijven zelf. Zo werd aangegeven dat dat het kan voorkomen dat een farmaceutisch bedrijf zelf om een hernieuwde licentie vraagt of meldingen doet van een deficiëntie of melding maakt van grote veranderingen in het productieproces.

Bijzondere strategieën

Bovenstaande overwegingen voor het stellen van prioriteiten worden vrij breed gedeeld. Daarnaast zijn er overwegingen of strategieën die minder breed worden gedeeld. Enkele geïnterviewde Europese inspecteurs geven aan actief gebruik te maken van informatie van klokkenluiders als onderdeel van de risico-inschatting en daarmee van de prioritering. Klokkenluiders kunnen, aldus een van de geïnterviewde inspecteurs, bijvoorbeeld (oud-)medewerkers van een farmaceutisch bedrijf zijn die een melding doen bij de inspectie. De inspecties die gebruik maken van meldingen van klokkenluiders zeggen deze informatie eerst te toetsen op betrouwbaarheid van inhoud en bron. Wanneer de bron betrouwbaar blijkt te zijn, wordt deze informatie geïntegreerd in het risicomanagementsysteem. Inspecteurs die jarenlange ervaring hebben ontwikkelen een sterk (onderbuik)gevoel waardoor zij sneller in staat zijn om inschattingen te maken van de kwaliteitsstandaarden binnen een bedrijf, zo geven enkele geïnterviewde Europese inspecteurs maar ook farmaceutische bedrijven aan. Deze vaardigheid ontwikkelt en verscherpt zich naargelang de ervaring binnen het werkveld, en kan sturend werken in het bepalen of een bedrijf extra aandacht krijgt. Enkele geïnterviewde inspecteurs geven aan bedrijven zelf een risk-assessment in te laten vullen op basis van goed vertrouwen. Deze risk-assessment wordt meegenomen in de prioritering.

De meeste farmaceutische bedrijven en enkele geïnterviewde inspecteurs vonden dat er ook onderscheid gemaakt zou kunnen worden tussen beginnende bedrijven (start-ups) en bedrijven die corporate aangestuurd zijn. Zij geven aan dat waar grotere, internationaal aangestuurde bedrijven een gedegen kwaliteitssysteem hebben dat intern gemonitord wordt, start-ups mogelijk nog niet ervaring genoeg hebben om op een adequate manier om te gaan met uitdagingen die zich voordoen tijdens het productieproces van geneesmiddelen. Hierdoor zijn deze start-ups mogelijk kwetsbaarder voor het optreden van risico's.

Volgens enkele geïnterviewde inspecteurs en farmaceutische bedrijven is het belangrijk om bedrijven continu te monitoren om zo goed te kunnen prioriteren welke bedrijven een inspectie behoeven. De situatie binnen een bedrijf kan namelijk binnen een of twee jaar veranderen. De geïnterviewde

¹⁴ De R&D afdeling binnen een farmaceutisch bedrijf houdt zich bezig met het onderzoeken van de werking en bijwerkingen van medicijnen. Ook de vorm van de medicijnen, bijvoorbeeld in poedervorm, tabletvorm of vloeibare vorm wordt onderzocht doormiddel in deze afdeling.

vertegenwoordigers van enkele koepels en farmaceutische bedrijven geven echter aan dat bedrijven niet continu en op proactieve wijze in de gaten gehouden worden door de inspectie. Wanneer er geen klachten zijn over een bedrijf of wanneer het bedrijf zelf geen knelpunten ervaart, dan heeft de inspectie volgens deze respondenten geen dringend motief om dit bedrijf, vroegtijdig, te inspecteren.

Het blijkt voor inspecties in de praktijk niet altijd te lukken om te voldoen aan de CoP eisen. Dit heeft tot gevolg dat inspecties soms moeten worden uitgesteld, en in sommige gevallen zelfs over de grens van de CoP termijn heen.

2.2 Het inspectiebezoek

In deze paragraaf beschrijven we het inspectiebezoek zelf met de nadruk op de vraag hoe inspecteurs te werk gaan om risico's binnen het productieproces te signaleren.

Vorbereitung

Voor een inspectiebezoek dat optimaal is ingericht om de risico's op potentiële tekortkomingen boven water te krijgen, is volgens sommige inspecteurs de voorbereiding van het bezoek cruciaal. Een gedegen voorbereiding verschaft de nodige informatie om een goed te beeld kunnen vormen van de situatie binnen een bedrijf en de mogelijke risico's binnen het bedrijf. In de interviews geven inspecteurs aan ter voorbereiding op de inspectie diverse documenten te lezen, waaronder het jaarlijkse rapport van het te inspecteren bedrijf evenals de lijst van (voorgaande) afwijkingen, de site master file¹⁵ en het rapport dat het farmaceutisch bedrijf zelf opstelt om de eigen kwaliteitsprocedures te toetsen. Het lezen van deze documenten dient om een indruk te krijgen van de mate waarin het bedrijf voldoet aan de richtlijnen. Verder wordt er, afhankelijk van de onderwerpen die de inspecteur wil bekijken, aanvullende informatie opgezocht. Naast de documenten, die volgens EU-richtlijnen gebruikt moeten worden tijdens de inspectie, zoals het jaarlijks rapport, geeft een aantal Europese inspecties aan informatie afkomstig van klokkenluiders mee te nemen in de voorbereiding (zie ook vorige paragraaf). Informatie afkomstig van klokkenluiders lijkt volgens sommige inspecties steeds belangrijker te worden in de risico-onderschepping en prioritering. Verder kunnen mediaberichten en inzichten van andere inspecties worden gebruikt ter voorbereiding van het inspectiebezoek. Inspecteurs bezoeken niet alleen farmaceutische bedrijven in eigen land, maar ook in andere landen. Hiervoor is meer voorbereiding nodig, deels vanwege de complexe logistieke planning.

Het inspectiebezoek

Het inspectiebezoek is, in de ogen van de geïnterviewde Europese inspecteurs, cruciaal om inzicht te krijgen in mogelijke risico's in het productieproces. Nogmaals zij gesteld dat inspecteurs daarbij toezien op alle aspecten van de GMP, zoals ook het laboratorium, het kwaliteitssysteem of bijvoorbeeld de magazijnen en niet alleen op het productieproces. Er zijn verschillen in de duur van het inspectiebezoek tussen en binnen Europese landen: kleinere bedrijven worden gemiddeld twee dagen bezocht en grotere bedrijven gemiddeld vier dagen. Maar, tussen inspecties van verschillende landen bestaan hierin verschillen. Een inspectie begint volgens de geïnterviewde inspecteurs en farmaceutische bedrijven altijd met een rondleiding in het bedrijf, de zogenaamde site-tour. Tijdens deze rondleiding observeren de inspecteurs hoe een bedrijf te werk gaat. Er wordt gelet op zaken als netheid, de kwaliteit van faciliteiten en algemene werksystemen. De focus tijdens het inspectiebezoek

¹⁵ De site master file is een document waarin specifieke informatie staat over de farmaceutisch bedrijf, waaronder informatie over de productie- en kwaliteitscontrole binnen een bedrijf. De farmaceutisch bedrijf wordt zelf geacht dit document op te stellen.

kan afhankelijk van de expertise van de inspecteur verschillen, maar ook verschuiven, bijvoorbeeld wanneer een inspecteur een opmerkelijke bevinding doet tijdens het inspectiebezoek. Hier wordt dan nog tijdens het inspectiebezoek verder aandacht aan besteed.

Voor farmaceutische bedrijven is het inspectiebezoek een moment waarop het bedrijf gecontroleerd wordt op haar werkwijze, maar evengoed wordt het beschouwd als een belangrijk moment om relaties met de inspecteurs aan te gaan of in stand te houden, zo blijkt uit de interviews. Het aantal inspecteurs dat meegaat op inspectiebezoek varieert tussen Europese landen maar afhankelijk van het type productieproces en de grootte van het bedrijf varieert dit van één tot vier inspecteur(s). Farmaceutische bedrijven worden vooraf op de hoogte gesteld welke inspecteurs langskomen, maar niet van de onderwerpen die belicht zullen worden tijdens de inspectie, zo geven farmaceutische bedrijven in de interviews aan. Echter, het komt in Nederland regelmatig voor dat de kwaliteitsmedewerker van het farmaceutisch bedrijf, die het aanspreekpunt vormt tijdens de inspectie, de inspecteurs kent en ook weet op welke onderwerpen de betreffende inspecteurs normaliter dieper op in gaan. Dit heeft volgens de farmaceutisch bedrijven (deels) te maken met het voorkeursgebied van de inspecteur, het onderwerp binnen de GMP-richtlijn waar de inspecteur meer kennis over of meer affiniteit mee heeft.

De meeste koepelorganisaties, farmaceutische bedrijven en inspecteurs zien het inspectiebezoek als een momentopname waarin algemene systemen bekeken kunnen worden en waarin het niet altijd haalbaar is om alle hoofdstukken van de GMP grondig te doorlopen. Sommige inspecteurs benadrukten dat ernaar gestreefd wordt om alle hoofdstukken – al dan niet in algemene zin – te doorlopen tijdens een inspectie, maar dat dit niet altijd haalbaar is, bijvoorbeeld als gevolg van beperkte tijd voor het uitvoeren van een inspectie. Inspecteurs gaan dieper in op deelgebieden in het productieproces waarvan bekend is dat deze in eerdere inspecties niet goed functioneerden, of die tijdens de inspectie zelf veel vragen oproepen.

Belang van de adequate capaciteit van inspecties in termen van volume en ervaring

Hoewel farmaceutische bedrijven aangeven dat de inspectie een momentopname is, denken zij wel dat de inspectie in staat is om binnen enkele dagen de meest kritische zaken te toetsen en te controleren. Wel signaleren zij, evenals de koepelorganisaties en de Europese inspecteurs dat er een spanning is tussen de beschikbare capaciteit van inspecties en de taken van de inspectie. Het vraagt van inspecteurs ervaring en expertise om binnen de korte tijd waarin de inspectie uitgevoerd moet worden effectief inzicht te krijgen in de risico's. Inspecties streven ernaar om de huidige bezetting zo goed mogelijk in te zetten ter bevordering van de kwaliteit van de inspecties. Dit blijkt dit in de praktijk soms moeizaam te gaan, zo geven zij zelf aan.

Verschillen in inspectiestijlen

Hoewel de GMP ook leidend is in landen buiten Europa, zijn er verschillen in de manier waarop deze richtlijn benaderd wordt of in de praktijk wordt toegepast, zowel door de inspecteurs als door de farmaceutische bedrijven. Deze accentverschillen worden erkend en herkend door zowel de toezichthouders, farmaceutische bedrijven en de koepelorganisaties. Tijdens de interviews met farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties werd de Nederlandse inspectie door respondenten het vaakst vergeleken met de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Er was een grote mate van consensus over het bestaan van verschillen tussen de werkwijze van de FDA en de Nederlandse inspectie. Respondenten geven aan dat de FDA er bij voorbaat vanuit gaat dat een bedrijf zich niet aan de richtlijn houdt, tenzij het tegendeel bewezen wordt. De focus bij FDA-inspecties ligt meer op de documentatie en de FDA handelt meer volgens de letter van de wet, terwijl de Nederlandse inspectie eerder handelt naar de geest van de wet. De Nederlandse inspectie is meer geïnteresseerd in de mechanismen waardoor bepaalde keuzes binnen bedrijven tot stand gekomen

zijn. De Nederlandse inspecteurs willen begrijpen hoe een bedrijf in elkaar steekt en nemen ook de context waarbinnen deze keuzes gemaakt worden mee in hun overwegingen.

De meeste geïnterviewde farmaceutische bedrijven zijn tevreden met de benaderingswijze van de IGJ. Men beschouwt de inspecteurs als een benaderbare dialoogpartner. Tijdens het inspectiebezoek hangt er veelal een open sfeer en men voelt zich niet tegengehouden om bepaalde zaken aan de IGJ voor te leggen. Ook eigenschappen als deskundigheid en professionaliteit werden door de meeste bedrijven benoemd als een kwaliteit van Nederlandse inspecteurs, al gaf een enkele respondent aan dat Nederlandse inspecteurs zich scherper en assertiever mogen opstellen tijdens de inspectie. De Nederlandse inspectie werd dan ook omschreven als professioneel met een nadruk op de productiekwaliteit en procesbeheersing met eigenschappen als inhoudelijk kundig, pragmatisch, constructief en ervaren, nuttig, efficiënt en effectief. Verder vinden farmaceutische bedrijven dat zij zich beter kunnen voorbereiden op een IGJ-inspectie dan op een FDA-inspectie omdat deze laatste minder voorspelbaar is. Bovendien gaven sommige farmaceutische bedrijven aan een meer vijandige en stressvolle sfeer te ervaren tijdens de Amerikaanse inspectie. Bedrijven worden hierdoor voorzichtiger en gaan minder snel een open gesprek aan met de inspecteurs dan met de IGJ. Desalniettemin werd er door enkele koepel-respondenten en farmaceutische bedrijven een voorkeur geuit voor de Amerikaanse werkwijze. Deze benaderingswijze zou een farmaceutisch bedrijf continu scherp houden en een zorgvuldige beheersing van het productieproces aanmoedigen. De FDA voert ook meer onaangekondigde inspecties uit. Voor de respondenten is het onduidelijk of de FDA vergeleken met andere inspecties meer observaties doet en meer risico's afdekt.

Enkele respondenten maakten ook een vergelijking met Aziatische en enkele andere West-Europese inspecties. Aziatische inspecties zijn van oudsher erg gericht op de documentatie en letten minder op de praktijk. Andere West-Europese inspecties zouden geneigd zijn om zich strenger op te stellen dan de Nederlandse inspectie. Over het algemeen vinden respondenten van farmaceutische bedrijven dat de Nederlandse inspectie een goede balans weet te vinden tussen de inspectie op documentatie enerzijds en de praktijk anderzijds.

2.3 Na het inspectiebezoek

Het inspectiebezoek wordt afgesloten met een afsluitende bijeenkomst: hierin wordt het bedrijf mondeling op de hoogte gesteld van de bevindingen van de inspectie. Na het bezoek maakt de inspectie op basis van de bevindingen een rapport. Een aantal farmaceutische bedrijven geeft aan dat het rapport niet altijd duidelijk onderscheid maakt naar zwaarte van de bevinding.

Inspecteurs gaan ervanuit dat farmaceutische bedrijven een extrinsiek motief hebben om het productieproces van geneesmiddelen op een zorgvuldige manier te organiseren: bedrijven krijgen bij een positieve beoordeling een verlenging van het GMP-certificaat. Dit is cruciaal voor het vertrouwen dat afnemers hebben in het bedrijf. Geïnterviewde vertegenwoordigers van farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties benadrukken eveneens deze motivatie van bedrijven voor het waarborgen van de kwaliteit van het productieproces. Farmaceutische bedrijven zijn zich daarnaast bewust dat wanneer die kwaliteit niet gewaarborgd wordt, hun GMP-certificaat ingetrokken kan worden. Het komt uiterst zelden voor dat een farmaceutisch bedrijf geen nieuw GMP-certificaat krijgt, zo geven enkele farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties aan. Dit is begrijpelijk gezien het grote belang van de bedrijven bij dit certificaat: de impact van het intrekken van het certificaat is zo groot dat bedrijven het risico niet nemen.

Een farmaceutisch bedrijf krijgt normaliter 30 dagen de tijd om te reageren op de bevindingen uit het rapport. In deze reactie geven zij aan hoe zij de geconstateerde tekortkomingen gaan aanpakken.

2.4 Eenheid en verschillen

Dit hoofdstuk laat zien dat hoewel het toezicht is gebaseerd op één en hetzelfde kader, het GMP, er sprake is van verschillen in de vormgeving van het toezicht tussen de verschillende Europese en andere inspecties. Die verschillen doen zich voor in de verschillende fasen van het toezichtproces: bij prioritering van te bezoeken bedrijven en bij de vormgeving van het feitelijke toezicht.

3 Uitdagingen in het toezicht

In het vorige hoofdstuk beschreven we de ervaringen van Europese inspecteurs, farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties met de praktijk van het risicogestuurd toezicht. Dit toezicht vindt plaats binnen een dynamische context. Binnen deze context spelen een aantal ontwikkelingen die een uitdaging vormen voor het toezicht op de geneesmiddelenproductie. Eén van de grootste uitdagingen in dit opzicht is de internationalisering van de productieketen van geneesmiddelen (zie ook hoofdstuk 1). Hiertoe moet de IGJ samenwerking met inspecties in derde landen aangaan. De productieketen is over de hele wereld verspreid. Het signaleren van risico's in het productieproces is daardoor ingewikkelder. Dit maakt het toezicht complex en vraagt om meer capaciteit en specifieke deskundigheid.

Een andere uitdaging is de spanning die bestaat tussen de toezichtscapaciteit en de eisen aan het aantal uit te voeren inspecties. Deze spanning betekent dat het risico groter wordt dat niet voldaan kan worden aan de wettelijke eisen voor inspecties, waarmee ook risico's ontstaat voor de kwaliteit en veiligheid van de geneesmiddelen.

We zien dus aan de ene kant een ontwikkeling waarbij er, als gevolg van globalisering, steeds meer expertise gevraagd wordt van inspecteurs. Aan de andere kant signaleren we een spanning tussen de beschikbare capaciteit en de behoefte aan inspecties op basis van de eisen uit de GMP en de CoP. In dit hoofdstuk zal daarom nader ingegaan worden op deze uitdagingen, de gevolgen ervan voor het toezicht en de mogelijke achterliggende oorzaken. Daarnaast beschrijven we mogelijke manieren om hier mee om te gaan.

3.1 Globalisering

3.1.1 Risico's

In de interviews wordt de ontwikkeling gesignaleerd dat in toenemende mate de verschillende stappen in het productieproces op verschillende plekken in de wereld plaatsvinden. We noemen dit de globalisering van de medicijnproductie. Uit de interviews komt naar voren dat de toenemende complexiteit van de productieketen het moeilijk maakt het toezicht uit te voeren als gewenst. Zo gaven Europese inspecteurs in de interviews aan dat het krijgen van een volledig beeld van de risico's in het productieproces van geneesmiddelen bij inspecties in verre landen ingewikkeld is. Hiervoor geven zij verschillende redenen. Zo opereren buitenlandse farmaceutische bedrijven in een andere cultuur, wat zich bijvoorbeeld uit in organisatiestructuren die anders zijn dan inspecteurs gewend zijn in hun eigen land. Bovendien kunnen taalverschillen miscommunicatie tussen farmaceutische bedrijven en inspecteurs in de hand werken waardoor bijvoorbeeld de verwachtingen van de inspectie niet duidelijk zijn voor het bedrijf. Ook gebrek aan informatie vooraf wordt genoemd als een probleem evenals de lange afstanden die soms afgelegd moeten worden om een inspectie in het buitenland te doen. Daarnaast is het een grotere uitdaging om inspecties uit te voeren die een goede kwaliteit van geneesmiddelen waarborgen omdat de cultuur en omstandigheden van productie anders zijn dan in Europa het geval is. Inspecteurs van Europese inspecties en vertegenwoordigers van Nederlandse koepels zijn bezorgd over de kwaliteit van de inspecties in landen waar veel Active Pharmaceutical Ingredients (API's)¹⁶ worden geproduceerd, zoals China en India.

¹⁶ API's zijn actieve farmaceutische grondstoffen, oftewel de werkzame grondstoffen in een geneesmiddel.

Volgens Nederlandse inspecteurs die deelnamen aan de groepsdiscussie kan de IGJ Nederlandse bedrijven beter in de gaten houden buiten de inspectiebezoeken om dan dat dat kan bij bedrijven in het buitenland. Daar wordt de aanwezigheid van de IGJ alleen gevoeld tijdens het inspectiebezoek en niet in de periode die tussen inspectiebezoeken ligt.

De gevolgen van de globalisering van het productieproces worden door alle type geïnterviewden in het onderzoek opgemerkt. Daarnaast zijn leveringsproblemen en kwaliteitsdefecten voor sommige geneesmiddelen een vaker genoemd gevolg van de globaliseren. Leveringsproblemen worden bijvoorbeeld veroorzaakt doordat grondstoffen voor een bepaald geneesmiddel niet leverbaar zijn vanwege logistieke inefficiëntie. Een ander voorbeeld is dat het middel valsartan dat in 2018 tot drie keer toe teruggeroepen werd vanwege een vervuiling in de grondstof.¹⁷

3.1.2 Hoe kunnen inspecties omgaan met de gevolgen van globalisering?

De globalisering zet de inspecties voor nieuw uitdagingen. Hier kunnen zij op verschillende manieren mee omgaan. Zowel in de interviews als in het groepsgesprek met de Nederlandse inspecteurs is een verscheidenheid aan mogelijkheden hiertoe besproken. Deze beschrijven we hieronder.

Samenwerking

Een benadering die zowel in de interviews door Europese inspecteurs als in het groepsgesprek genoemd werd, is het intensiveren van de samenwerking tussen de verschillende Europese inspecties. Er is een reeds bestaand forum, de Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/s)¹⁸, dat ernaar streeft om wereldwijd de kennis, expertise en ervaringen van inspecteurs te bundelen en om onderlinge uitwisseling van informatie mogelijk te maken. Een groeiend aantal landen maakt hiervan deel uit. Veel inspecteurs noemden dit forum als een goed startpunt voor een verdere verdieping en professionalisering van (de samenwerking tussen) inspecties. Daarnaast zou er meer samengewerkt kunnen worden met landen waarmee Nederland een onderlinge overeenkomst heeft, de zogenaamde MRA landen¹⁹. Het zou uiteindelijk mogelijk moeten zijn om conclusies die andere inspecties trekken bij inspectiebezoeken van farmaceutische bedrijven over te nemen zodat een farmaceutisch bedrijf niet nogmaals geïnspecteerd hoeft te worden. Ook de geïnterviewde farmaceutische bedrijven zouden meer samenwerking en afspraken tussen inspecties een gunstige ontwikkeling vinden. Dit omdat er minder inspecties van hun bedrijf nodig zijn als meer landen elkaars inspecties erkennen, wat leidt tot efficiëntie. Farmaceutische bedrijven pleiten er daarom voor om dit systeem mogelijk te maken en zien graag dat de Nederlandse overheid zich hard maakt voor het realiseren hiervan.

In een aantal interviews komt naar voren dat intensievere samenwerking, waaronder intercontinentale samenwerking, tussen inspecties het onderlinge vertrouwen tussen inspecties kan doen groeien. Hierdoor wordt bijvoorbeeld een voedingsbodem gecreëerd voor het delen van best practices welke de inspecties mogelijk efficiënter maken. Geïnterviewde Europese inspecteurs wijzen op het nut van een gedegen informatie- en samenwerkingssysteem, met name op Europees niveau, om de uitdagingen van globalisering tegemoet te komen. Een belangrijke uitdaging is, zoals aangegeven, de complexer wordende productieketen, welke meer risico's op tekortkomingen met zich meebrengt. Deze kunnen zich uiteindelijk vertalen in risico's voor de patiëntveiligheid.²⁰ Uit de

¹⁷ <https://www.igj.nl/actueel/nieuws/2018/12/05/terugroepactie-aantal-bloeddrukmedicijnen-met-valsartan>, laatste geraadpleegd 23 december 2018

¹⁸ Te raadplegen via <https://www.picscheme.org/>

¹⁹ Landen waarmee de EU afspraken heeft gemaakt over de wederzijdse erkenning van elkaars veiligheids certificeringen en vergunningen, zijn de MRA-landen (Mutual Recognition Agreement)

²⁰ De Nederlandse inspecteurs die deelnamen aan het groepsgesprek gaven hier een aantal voorbeelden van.

interviews met de Europese inspecteurs is gebleken dat de wens er is om vanuit Europees perspectief en volgens Europese standaarden tot een systeem van samenwerking te komen.

Andere strategieën

Een andere invalshoek is dat enkele geïnterviewde inspecteurs suggereren dat het goed zou zijn toe te werken naar geneesmiddelenproductie binnen Europa. Dit zou betekenen dat de volledige productie van geneesmiddelen in Europa plaatsvindt. Hierdoor vermindert de complexiteit van de keten en daarmee verminderen ook de beperkingen die intercontinentale inspecties met zich meedragen.

Tenslotte werd als oplossing voor de mogelijk nadelige gevolgen van de globalisering voorgesteld om het aantal onaangekondigde inspecties in landen buiten Europa op te voeren, om zo de alertheid onder buitenlandse farmaceutische bedrijven te vergroten²¹. Geneesmiddelen die in Europa op de markt zijn en die grondstoffen bevatten uit derde landen, zouden bovendien vaker onafhankelijke steekproeven moeten ondergaan dan nu het geval is, vindt een aantal geïnterviewden.

3.2 De spanning tussen beschikbare capaciteit en de toezichtsvereisten

3.2.1 Gesignaleerde problemen

Alle geïnterviewde Europese inspecties ervaren druk op de beschikbare capaciteit, zowel als het gaat om het aantal inspecteurs als om ervaring, kennis en expertise. In deze paragraaf gaan we hier nader op in. Allereerst benoemen we een aantal ontwikkelingen die de vraag naar toezicht vergroten, daarnaast gaan we in op de beschikbaarheid van inspecteurs.

Ontwikkelingen die de vraag naar toezicht vergroten

Als gevolg van de globalisering van de geneesmiddelenproductie is er een toenemende behoefte aan het uitvoeren van proactieve inspecties. De druk op de beschikbare capaciteit betekent dat niet altijd in deze behoefte kan worden voorzien. Het risico is dat dit soort inspecties onvoldoende kunnen worden uitgevoerd, zo komt naar voren uit de interviews met Europese inspecteurs uit verschillende landen.

Naast de globalisering zijn er meer ontwikkelingen die de druk op de huidige bezetting opvoeren. Zo werden voor Nederland de gevolgen van de mogelijke invoering van de Brexit genoemd. Deze kunnen als gevolg hebben dat meer farmaceutische bedrijven zich gaan vestigen in Nederland.

Verder gaven verschillende inspecteurs aan dat er in de nabije toekomst meer toezichtobjecten komen in derde landen vanwege de productie van *Investigational Medicinal Products (IMP)*²².

Een andere oorzaak die leidt tot druk op de capaciteit, is dat het kan voorkomen dat een farmaceutisch bedrijf eerder dan gepland geïnspecteerd moet worden. Dit als gevolg van een klacht, melding of andere deficiëntie, de zogenaamde *shorter re-inspection interval*. Om dit te kunnen realiseren is het zaak dat er op dat moment voldoende inspecteurs zijn die de plotselinge inspectie kunnen uitvoeren.

²¹ Hierbij is door de geïnterviewden geen aandacht besteed aan logistieke voorbereidingen die dit vereist zoals het verkrijgen van visa.

²² IMP producten zijn medicijnen die gebruikt worden voor klinisch onderzoek. Voor dit soort medicijnen zijn specifieke richtlijnen van toepassing met betrekking tot labeling, levering en overdracht.

Daarnaast krijgen de inspecties meer taken. Een voorbeeld van een extra taak is het opzetten van werkgroepen als gevolg van de in 2019 te implementeren richtlijn, de “falsified medicines directive” (CBG, 2018b). Deze op Europees niveau in te voeren richtlijn stelt verplicht dat elke verpakking van een geneesmiddel vanaf 2019 een uniek serienummer heeft dat is vastgelegd in een centrale database. De richtlijn heeft als doel het aantal gefalsificeerde geneesmiddelen te doen afnemen. In Nederland heeft de IGJ hierbij een toezichthoudende rol.

Een ontwikkeling die door diverse geïnterviewden gesignaleerd werd, betreft het gebied van specialistische geneesmiddelen als ATMP's (Advanced Therapy Medicinal Products) en radiofarmaca. Deze specialistische geneesmiddelen vragen om nieuwe inzichten en gerichte scholing, en daarmee om expertisebevordering. De Europese commissie heeft een vernieuwde regelgeving opgesteld rondom ATMPs. Inspecteurs moeten zich deze regelgeving eigen maken middels kennisuitwisseling en training. Zowel geïnterviewde inspecteurs als farmaceutische bedrijven geven aan dat, wanneer het gaat om specialistische geneesmiddelen, het huidige kennisniveau niet altijd toereikend is voor het doen van een inhoudelijk sterke inspectie.

De beschikbaarheid van inspecteurs

Naast de toename in het aantal taken van de inspecties zijn er in de interviews ook factoren genoemd die invloed hebben op de beschikbaarheid van inspecteurs: de salariëring van inspecteurs en de wervingsprocedure. Het salaris dat inspecteurs krijgen, ligt lager dan de salarissen in de farmaceutische industrie. Dit is ook een reden voor sommige inspecteurs om een overstap te maken naar de industrie, wat zich overigens in Nederland de afgelopen 5 jaar slechts in een enkel geval heeft voorgedaan. Daarnaast vraagt het vak van GMP-inspecteur een bijzonder combinatie van vaardigheden en kennis, die niet zomaar beschikbaar is. Het duurt een tijd voordat GMP-inspecteurs goed zijn ingewerkt en beschikken over de benodigde vaardigheden en kennis.

De spanning tussen capaciteit en taken is niet alleen een uitdaging voor de Nederlandse inspectie maar ook voor andere inspecties in de Europese Unie. Door deze spanning kan vertraging optreden. Een concreet voorbeeld is vertraging in het versturen van het inspectierapport dat farmaceutische bedrijven ontvangen nadat de inspectie heeft plaatsgevonden. Farmaceutische bedrijven moeten hierdoor langer wachten voordat ze kunnen reageren op de bevindingen uit het rapport, zo geven zij aan in de interviews. Een mogelijk gevolg van de werkdruk in Nederland is ook dat farmaceutische bedrijven vinden dat het lastig is contact te leggen met de IGJ in geval van vragen of advies. In Europees verband lijken het vooral de kleinere inspecties te zijn die het moeilijker vinden om alle binnenlandse en buitenlandse inspecties in te plannen. Dit alles heeft tot gevolg dat inspecties soms moeten worden uitgesteld, en in sommige gevallen zelfs over de grens van de CoP afspraken heen.

3.2.2 Hoe kunnen inspecties omgaan met het capaciteitstekort

In de interviews en het groepsgesprek met de inspecteurs is ingegaan op mogelijkheden om om te gaan met het capaciteitstekort en de daarmee gepaard gaande werkdruk.

Capaciteit

Zowel in de interviews als in het groepsgesprek met de Nederlandse inspecteurs komt naar voren dat passende capaciteit van belang is om te kunnen voldoen aan de eisen die de wet stelt aan inspecties in het kader van de GMP en het proactief acteren om risico's binnen het productieproces te minimaliseren.

Efficiënter inrichten van het inspectieproces

In het onderzoek zijn suggesties gedaan om het inspectieproces efficiënter in te richten. Tijdens het groepsgesprek met de Nederlandse inspecteurs kwam hiertoe een aantal suggesties. Deze betreffen

veelal het verbeteren van de planning rondom het inspectieproces en het efficiënter inzetten van de capaciteit door het anders inrichten van inspecties. Bij dit laatste werd het inschakelen van desktopinspecteurs genoemd. Dit zijn inspecteurs die zelf niet op inspectie gaan, maar wel de inspecties voorbereiden, waardoor tijdens de inspectie zelf meer tijd is om op bepaalde zaken in te gaan. Ook zouden er meer (volledige) desktopinspecties gedaan kunnen worden. Deze kosten minder tijd dan een inspectie op locatie en zouden daarom ook vaker kunnen plaatsvinden. Een andere mogelijkheid in deze richting die in het groeps gesprek genoemd werd, is het doen van een zelfinspectie. In het groeps gesprek werd ook een aantal mogelijke efficiëntieslagen genoemd voor het efficiënter maken van de planning van inspectiebezoeken, zoals het aanstellen van planningsmedewerkers of betere IT-ondersteuning bij het inplannen. Ook het inplannen van de rapportagetijd zou efficiënter kunnen.

Opleiding en kennisbevordering

Zoals al eerder aangegeven betreft het capaciteitsprobleem niet alleen het aantal inspecteurs maar ook de ervaring en kennis van de inspecteurs. Eén manier is om meer inspecteurs met ervaring in de industrie aan te trekken (zie hierboven). Maar ook aan het begin van een carrière kunnen mensen kiezen voor de inspectie, alwaar zij dan een opleidingstraject doorlopen. In één van de interviews met een Europese inspecteur werd de suggestie gedaan om de bekendheid van het beroep te vergroten, bijvoorbeeld onder studenten die een farmaceutisch georiënteerde studie volgen.

Daarnaast werd zowel in de interviews met fabrikanten en Europese inspecteurs als in het groeps gesprek met Nederlandse inspecteurs aangegeven dat het belangrijk is aan kennisbevordering te doen. Een suggestie was om inspecteurs breed op te leiden, waardoor hun inzetbaarheid verhoogd wordt. Een andere oplossing is het deelnemen aan inhoudelijke werkgroepen met andere inspecteurs, bijvoorbeeld via fora als de EMA of PIC/s, waarbij kennisuitwisseling en ervaringen van inspecties gedeeld worden. Inspecteurs die meer ervaring hebben met het inspecteren van farmaceutische bedrijven van specialistische geneesmiddelen zouden op deze manier hun inzichten met anderen kunnen delen. Een andere oplossing die genoemd werd, is het opzetten van een “denktank” met overheidsinspecteurs en industrieauditoren, oftewel de auditoren die vanuit een farmaceutisch bedrijf een andere farmaceutisch bedrijf inspecteren, om zo de kenniskloof op het gebied van specialistische kennis en andere ontwikkelingen binnen de farmacie te verminderen. Tot slot zouden mensen met ervaring in de industrie geworven kunnen worden die specifieke kennis hebben over specialistische geneesmiddelen. Tenslotte kwam in de interviews met Europese inspecteurs naar voren dat het belangrijk is om kennis en ervaring die er binnen de inspectie is, in huis te houden

3.3 Het wettelijk kader

3.3.1 Ruimte voor interpretatie binnen het wettelijk kader

Hoewel de GMP leidend is voor inspecties in Europa, blijken er in de praktijk verschillen te bestaan in de manier waarop met deze richtlijn wordt omgegaan, aldus de geïnterviewde respondenten. Die verschillen lijken enerzijds gewenst, omdat ze ruimte geven aan inspecties en inspecteurs om eigen beleid vorm te geven of eigen keuzes te maken. Die ruimte wordt in principe ook geboden doordat naast de Europese richtlijnen ook nationale wetgeving bestaat. Het gaat dan om de nationale bevoegdheden om sancties aan bedrijven op te leggen wanneer deze niet voldoen aan de GMP. Anderzijds benadrukken de geïnterviewde inspecties dat het belangrijk is dat Europese inspecties hun werkwijze zo uniform mogelijk maken, om zo onderlinge uitwisseling van informatie mogelijk te maken. Om te zorgen dat Europese inspecties op één lijn zitten, worden er regelmatig bijeenkomsten door de EMA georganiseerd waarin prangende vragen voorgelegd en beantwoord worden. Het doel

hiervan is om in meer of mindere mate een gedeelde interpretatie van de wetgeving te bewerkstelligen om hiermee een zekere kwaliteitsgarantie te behouden op Europees niveau.

De praktijk is nu dat farmaceutische bedrijven verschillen merken in de manier waarop de inspectie wordt vormgegeven. Dit roept de vraag op waar die verschillen ontstaan. Hierbij maken we onderscheid tussen verschillen met betrekking tot de inspecteurs en met betrekking tot de bezoekfrequentie.

Verschillen tussen inspecteurs

Binnen de wettelijke kaders ligt de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van de inspectie, zo geven geïnterviewde inspecteurs aan, bij de inspecteurs zelf. Dit omdat de inspecteur degene is die betekenis geeft aan de GMP. Zoals één van de geïnterviewde inspecteurs het omschrijft: een inspecteur onderzoekt een bedrijf met een duidelijk doel, en tracht dit doel te behalen door middel van zijn kennis over de richtlijn, zijn expertise als inspecteur en door de nodige voorbereidingen te treffen. De indruk die een inspecteur achter weet te laten, heeft invloed op de manier waarop een farmaceutisch bedrijf zich opstelt tijdens de inspectie en wanneer de inspecteur vaker bij het bedrijf komt, op de manier waarop een farmaceutisch bedrijf zich hierop voorbereidt. Farmaceutische bedrijven hebben inspecteurs nodig om hun bestaan 'veilig' te stellen. Inspecteurs zijn voor farmaceutische bedrijven als het ware ooggetuigen die de gedragingen van een bedrijf verifiëren op basis van wet- en regelgeving. Dit is een van de redenen dat farmaceutische bedrijven aangeven een inspectie niet slechts te zien als een controlemoment, maar ook als een moment om bestaande relaties met de inspecteurs in stand te houden. Door de persoonlijke inbreng van een inspecteur ontstaan er dus verschillen tussen inspectiebezoeken.

Verschillen in de bezoekfrequentie

Elk farmaceutisch bedrijf heeft een specifiek productieproces en een eigen manier van bedrijfsvoering. Daarmee variëren ook de risico's tussen bedrijven. Elk bedrijf behoeft daarmee een ander profiel bij de inspectie. Op basis van de risico-evaluatie van een bedrijf kan een inspectoraat bepalen hoe vaak er geïnspecteerd wordt, met hoeveel inspecteurs en met welke expertise. De GMP biedt ruimte binnen de wettelijke termijn waarbinnen farmaceutische bedrijven geïnspecteerd dienen te worden. Dit betekent dat er verschillen bestaan tussen bedrijven in de frequentie waarmee ze bezocht worden. Daarnaast spelen er nog andere, ook heel praktische, factoren. Zo is het mogelijk om de inspectie van sommige grote farmaceutische bedrijven te verdelen over de tijd, waardoor een volledige inspectie uiteindelijk pas na een periode van vijf jaar afgerond is. En, wanneer de inspectie er niet in slaagt om binnen de gestelde termijn van drie jaar te inspecteren, komt het wel eens voor dat er een verlengingscertificaat aangevraagd wordt, zo geven enkele respondenten aan. Zowel farmaceutische bedrijven als sommige geïnterviewde inspecteurs pleiten voor meer beleidsmatige flexibiliteit in de bezoekfrequentie. Dit door het mogelijk te maken de aandacht meer te richten op farmaceutische bedrijven waar de grootste risico's zijn op tekortkomingen in het productieproces terwijl voor laag-risico bedrijven de inspectiefrequentie verlaagd kan worden. Dit vergroot, volgens hen, de effectiviteit van het inspectieproces. Geconstateerd kan dus worden dat er een wens lijkt te zijn, als daar inhoudelijk redenen voor zijn, meer ruimte te bieden voor het ontstaan van verschillen in bezoekfrequentie.

3.3.2 Het belang van heldere communicatie over de interpretatie van de GMP

In de vorige paragraaf werd geconstateerd dat er ruimte is voor interpretatie van de GMP. Eén punt is daarbij nog niet aan de orde gekomen, namelijk de ontwikkeling van standpunten door de IGJ over interpretaties van de GMP. Farmaceutische bedrijven in Nederland geven aan dat het voor hen belangrijk is om te weten hoe de IGJ de GMP interpreteert. Ze geven aan dat de IGJ hier beter over zou moeten communiceren. Hieronder valt bijvoorbeeld het bekendmaken van standpunten en

commentaar over ontwikkelingen op het gebied van wetgeving en GMP. Maar ook bredere ontwikkelingen in de farmacie en visies op de toekomstige rol van farmaceutische bedrijven zouden door de IGJ meer naar buiten kunnen worden gebracht, aldus geïnterviewde fabrikanten. Wat zijn bijvoorbeeld de standpunten van de inspectie over de opkomst van magistrale bereiding? En wat is voor de Nederlandse farmaceutische bedrijven relevant om aandacht aan te besteden tijdens de inspectie?

Proactieve communicatie is een onderwerp dat ook de Europese inspecties bezighoudt. Uit het onderzoek is gebleken dat zowel de inspecteurs als de farmaceutische bedrijven behoefte hebben om elkaar te 'onderwijzen' door middel van het organiseren van structurele bijeenkomsten. Zo kan gekomen worden tot uniforme communicatie vanuit de inspecties. Dit is niet alleen in het voordeel van farmaceutische bedrijven (zie hierboven), ook voor patiënten is volgens geïnterviewden een eenduidige en transparante wijze van communicatie vanuit de inspectie gewenst, mede om er voor te zorgen dat het vertrouwen van de patiënt in de inspectie als toezichthouder niet geschaad wordt. Verder kan proactieve communicatie zorgen voor een vermindering van de werkdruk, zo stelt één van de geïnterviewden, omdat de farmaceutische bedrijven dan goed op de hoogte zijn van de interpretatie van de regels waardoor deze zich beter kunnen voorbereiden. Hiertoe zouden er bijvoorbeeld themadagen of velddagen georganiseerd kunnen worden over actuele onderwerpen. Enkele geïnterviewde Europese inspecties maken al gebruik van een dergelijk systeem en bediscussiëren met de farmaceutische bedrijven de hedendaagse uitdagingen waarvoor hun inspectoraat staat.

3.3.3 Beperkingen in het wettelijke kader

In het onderzoek zijn nog twee extra punten naar voren gekomen waarvan wel wordt gesteld dat er behoefte aan is, maar waarbij de wettelijke mogelijkheden beperkt zijn.

Zo zijn er weinig wettelijke mogelijkheden om de levering door een producent vooraf te verbieden. Dit kan met name relevant zijn in het geval een geneesmiddel door een unieke leverancier wordt aangeboden. Verder is het niet toegestaan dat inspecties conclusies van andere inspecties dan Europese inspecties, inclusief de FDA, overnemen. Het overnemen van conclusies van vertrouwde partner-inspecties zou volgens de geïnterviewde Europese inspecteurs de efficiëntie van het systeem ten goede komen.

3.3.4 Ideeën voor aanpassingen in het wettelijk kader

In het groepsgesprek met Nederlandse inspecteurs en in de interviews met de Europese inspecteurs zijn suggesties gedaan voor mogelijke wijzigingen in het wettelijk kader. Een deel van deze oplossingen heeft betrekking op het al eerder genoemde punt van een grotere flexibiliteit in de frequentie van inspectiebezoeken zoals het minder frequent inspecteren van minder risicovolle bedrijven (bijvoorbeeld om de vier of vijf jaar) en het verlengen van de geldigheid van het certificaat voor farmaceutische bedrijven. Uitgangspunt bij beslissingen over de bezoekfrequentie zouden gebaseerd moeten zijn op een ander risicomodel, namelijk een model dat gebaseerd is op de risico's die de patiënt uiteindelijk loopt als er iets misgaat in de productie van een bepaald geneesmiddel. Andere suggesties zijn gericht op het wettelijk ondersteunen van samenwerking. Zo zou het mogelijk gemaakt kunnen worden dat inspecties elkaars conclusies overnemen. Ook zou een Europees inspectiesysteem opgezet kunnen worden of zou er een centrale EU coördinatie kunnen komen voor alle nationale en centraal geregistreerde producten. Weer andere ideeën voor aanpassingen zijn gericht op het verhogen van de efficiëntie van de inspecties zelf bijvoorbeeld door inspectie op

afstand mogelijk te maken of zelfinspectie door het farmaceutisch bedrijf. Ook zou onderlinge zelfregulering gelijksoortig met de ISO certificering opgezet kunnen worden.²³

²³ In een ISO norm worden eisen gesteld waaraan een organisatie dient te voldoen wanneer men een ISO certificaat wenst te behalen. Om aan de normen te voldoen dient de organisatie haar bestaande managementsysteem kritisch te beoordelen om, indien nodig, bestaande processen en procedures conform aan te passen. Wanneer men voldoende kennis en deskundigheid in huis heeft, zou men dit proces zelfstandig kunnen uitvoeren

4 Discussie en conclusie

Het doel van dit onderzoek was een antwoord te vinden op de vraag hoe de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) het risicogestuurd toezicht op de GMP effectiever uitvoeren zonder dat de veiligheid in het geding komt.

Dit is een vraag die zich niet makkelijk en eenduidig laat beantwoorden. Deze vraag is voor dit onderzoek daarom beperkt tot twee deelvragen:

- 1) *Hoe stellen Europese inspectiediensten prioriteiten binnen het risicogestuurd toezicht op farmaceutische bedrijven en*
- 2) *Hoe beoordelen onder toezicht gestelden en relevante veldpartijen de effectiviteit van het toezicht door de IGJ?*

De antwoorden op deze vragen zijn ontleend aan interviews met inspecteurs, Nederlandse en enkele Europese, en met vertegenwoordigers van onder toezicht gestelden. Bij de uitvoering van het onderzoek zijn dus zowel inzichten van de IGJ als van andere Europese inspecties meegenomen alsmede inzichten van farmaceutische bedrijven en relevante koepelorganisaties.

4.1 Verschillen tussen inspecties

Dit onderzoek laat zien dat hoewel het toezicht is gebaseerd op één en hetzelfde kader, het GMP, er sprake is van verschillen in de vormgeving van het toezicht tussen de verschillende Europese en andere inspecties. Die verschillen doen zich voor in de verschillende fasen van het toezichtproces: bij prioritering van te bezoeken bedrijven en bij de vormgeving van het feitelijke toezicht. Inspecties maken keuzes op basis van inschattingen over risico's en kennis van adressanten.

4.2 Twee domeinen die de effectiviteit beïnvloeden

Om meer inzicht te krijgen in de aard van deze uitdagingen is in dit onderzoek ingegaan op de factoren die van invloed zijn op de effectiviteit van het toezicht op de geneesmiddelenproductie. Er bleken uit de gesprekken twee domeinen te onderscheiden die invloed hebben op de ervaren spanning tussen capaciteit en effectiviteit:

- de ontwikkelingen in de geneesmiddelenproductie, met name de globalisering;
- het wettelijke kader.

Het spreekt voor zich dat de beschikbaarheid van voldoende, gekwalificeerde inspecteurs essentieel is voor de effectiviteit van het toezicht. Die vanzelfsprekendheid betekent echter niet dat op dit punt geen zorgen zijn. In de gesprekken met de Europese inspecties kwam de spanning tussen beschikbare capaciteit en de uit te voeren taken regelmatig naar voren. In een aantal gevallen werd daarbij aangegeven dat het niet altijd lukt een bedrijf te inspecteren binnen de gestelde termijn van drie jaar en ook is de tijd waarbinnen een inspectiebezoek plaatsvindt niet altijd voldoende om een goed beeld te krijgen van de mogelijke risico's op tekortkomingen in het productieproces. De benodigde capaciteit is overigens niet alleen een kwestie van aantallen. Het is ook belangrijk dat inspecteurs voldoende ervaring, kennis en expertise hebben om hun werk goed te kunnen doen.

Ontwikkelingen in de geneesmiddelenproductie, globalisering.

De internationalisering van de productieketen heeft een grote impact op zowel de toezichthouders als de onder toezicht gestelden. Zo heeft de veranderende productieketen de infrastructuur van farmaceutische bedrijven drastisch veranderd en het productieproces complexer gemaakt. Dit heeft ook gevolgen voor het toezicht. In het belang van de patiëntveiligheid is het noodzakelijk om deze

veranderingen in goede banen te leiden. Voor de toezichthouder levert de internationalisering een aantal specifieke, vaak ook praktische, uitdagingen op. Zo brengt globalisering met zich mee dat de productieketen over de hele wereld verspreid wordt. Dit maakt het signaleren van risico's in het productieproces bijzonder ingewikkeld. Daarnaast kan logistieke inefficiëntie in die productieketen ertoe leiden dat een bepaald geneesmiddel niet leverbaar is. Globalisering houdt ook in dat inspecties moeten worden uitgevoerd in andere landen. Dat brengt specifieke uitdagingen met zich mee. Zo opereren buitenlandse farmaceutische bedrijven in een andere cultuur, wat zich bijvoorbeeld uit in organisatiestructuren die anders zijn dan inspecteurs gewend zijn in hun eigen land. Taalverschillen kunnen miscommunicatie tussen farmaceutische bedrijven en inspecteurs in de hand werken en ook ervaren inspecteurs een gebrek aan informatie vooraf, evenals problemen vanwege de lange afstanden. Tenslotte kan onzekerheid over de kwaliteit en veiligheid van de productie betekenen dat er een behoefte ontstaat aan intensievere inspecties.

Het wettelijk kader

Het wettelijk kader, en dan met name GMP, is leidend voor het toezicht. Toch blijkt er in de praktijk binnen de kaders van het GMP ruimte te zijn voor verschillen. Het kan daarbij gaan om verschillen in werkwijze tussen inspecteurs. Het kan ook gaan om meer beleidsmatige verschillen, zoals de keuze om de ene farmaceut frequenter of eerder te bezoeken dan de andere farmaceut, gebaseerd op een a priori inschatting van de kans op risico's.

Als beperking in het wettelijke kader werd genoemd dat er weinig wettelijke mogelijkheden zijn om de levering door een producent vooraf te verbieden. Verder is het niet toegestaan dat inspecties conclusies van andere inspecties dan Europese inspecties, inclusief de FDA, overnemen. Het overnemen van conclusies van vertrouwde partner-inspecties zou volgens de geïnterviewde Europese inspecteurs de effectiviteit van het systeem ten goede komen.

4.3 Mogelijkheden voor effectiever toezicht

Onze hoofdvraag was hoe de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd de prioritering binnen het toezicht op de GMP effectiever kan uitvoeren. In het onderzoek zijn hiertoe verschillende voorstellen naar voren gekomen.

Antwoorden op de globalisering

Eén van de antwoorden op de uitdagingen die de globalisering leveren is het intensiveren van de samenwerking tussen inspecties. Nog meer samenwerking met andere Europese inspecties zou een mogelijkheid kunnen zijn. EMA kan hierbij een coördinerende rol hebben. Ook kan meer samenwerking met derde landen een oplossing zijn om het hoofd te bieden aan de gevolgen van de globalisering van de productieketen. Het erkennen van elkaars inspectieresultaten zou een goede stap kunnen zijn. Dit leidt daarbij ook tot het efficiënter inzetten van inspectiecapaciteit. Dit is een oplossingsrichting die tijd en aanpassingen van (wettelijke) afspraken zal vergen.

Een ander antwoord is het stimuleren van lokale (Europese) productie, waardoor minder inspecties nodig zijn, maar ook risico's op verstoringen in het productieproces minder worden. Andere oplossingen om risico's te verkleinen, zijn het opvoeren van het aantal onaangekondigde inspecties en het uitbreiden van steekproeven.

Capaciteit

De veranderende context zet, zoals eerder aangegeven, druk op de personele bezetting van Europese inspecties. Ook voor dit probleem wordt gedacht aan betere samenwerking tussen inspecties en het erkennen van elkaars resultaten. Een andere insteek is gericht op de capaciteit van de IGJ. De afgelopen jaren is het aantal GMP-inspecteurs uitgebreid. Het is en blijft belangrijk in te zetten op

deskundigheidsbevordering en het opdoen van inspectie-ervaring. Dit is ook belangrijk om te voorkomen dat er een kloof ontstaat tussen de IGJ-inspecteurs en mensen in farmaceutische industrie die op dit terrein veel kennis en ervaring hebben. En vooral ook om zicht te blijven houden op de risico's die uiteindelijk patiëntveiligheid kunnen raken.

Ook een efficiëntieslag binnen het inspectieproces kan bijdragen aan het capaciteitsprobleem. Hierbij kan zowel gedacht worden aan het efficiënter inzetten van capaciteit als aan IT-ondersteuning. Het efficiënter inzetten van de capaciteit kan door desktop inspecteurs in te zetten die de inspecties zo veel mogelijk voorbereiden waardoor de inspecteurs op locatie meer tijd hebben om zich te richten op het ter plekke signaleren van mogelijke risico's en deze nader te onderzoeken. Ook zouden sommige inspectiebezoeken volledig via een desktopinspecteur gedaan kunnen worden. Dit kan bijvoorbeeld bij bedrijven waar de inschatting is dat het risico op tekortkomingen in het productieproces laag is. Het planningsproces kan ondersteund worden door planningsmedewerkers en/of IT-tools om de bezoeken in te plannen. Dit betekent dat inspecteurs meer tijd overhouden voor het echte inspectiewerk. Efficiëntere planning, tenslotte, kan de doorlooptijd van het inspectieproces verkorten, doordat een inspecteur aan minder zaken tegelijk werkt.

Het versterken van de communicatie tussen toezichthouder en farmaceut over de interpretatie van, onderdelen van, de GMP-richtlijn kan bijdragen tot een efficiënter verloop van toezichtsbezoeken, zo werd door enkele farmaceutische bedrijven ingebracht. Die communicatie kan discussies over de richtlijn tijdens een inspectiebezoek voorkomen en ook helderheid bieden aan de farmaceutische bedrijven over wat van hen wordt verwacht.

Antwoorden met betrekking tot het wettelijk kader

Tenslotte zijn een aantal suggesties gedaan met betrekking tot het wettelijk kader. Zo kwam op verschillende plekken de wens naar voren om meer flexibiliteit te krijgen in de frequentie van inspectiebezoeken. Dit sluit aan bij de uitgangspunten van het risicogestuurde toezicht: intensiever toezicht waar risico's groot zijn en minder intensief waar die risico's klein zijn. Gedacht wordt aan het bieden van de mogelijkheid de frequentie van inspectiebezoeken bij minder risicovolle bedrijven terug te brengen tot eens per vier of vijf jaar, samen met een verlenging van de geldigheid van certificaat voor farmaceutische bedrijven. De vrijkomende capaciteit kan dan ingezet worden bij meer risicovolle bedrijven. Uitgangspunt bij beslissingen over de bezoekfrequentie zouden daarbij gebaseerd moeten zijn op een passend risicomodel, namelijk een model dat gebaseerd is op de risico's die de patiënt uiteindelijk loopt als er iets misgaat in de productie van een bepaald geneesmiddel.

Andere suggesties zijn gericht op het wettelijk ondersteunen van samenwerking. Zo zou het mogelijk gemaakt kunnen worden dat inspecties elkaars conclusies overnemen. Ook zou een Europees inspectiesysteem opgezet kunnen worden of zou er een centrale EU coördinatie kunnen komen voor alle nationale en centraal geregistreerde producten. Dit zou wellicht als consequentie hebben dat ook werkwijzen tussen inspecties verdergaand geharmoniseerd moeten worden, wat weer gezien zou kunnen worden als een beperking van de beslissruimte van een nationale inspectie.

Tenslotte zou overwogen kunnen worden inspectie op afstand toe te staan, meer gebruik te maken van de zelfinspectie door het farmaceutisch bedrijf en de onderlinge zelfregulering te stimuleren.

4.4 Reflectie op het onderzoek

Zoals elk onderzoek kende ook dit onderzoek zijn sterke en zwakke kanten. Voorop staat dat het ging om een exploratief onderzoek, waarbij de ervaringen en visies van inspecteurs en onder toezicht

gestelden de basis vormde van het onderzoek. Daarbij is gebruik gemaakt van een gevarieerde respondentengroep om het toezicht op het productieproces in een gebalanceerd perspectief te krijgen. En omdat de GMP een internationaal geldende standaard is, zijn er ook niet-Nederlandse inspecties betrokken bij het onderzoek. De vele overeenkomsten die gevonden zijn in de antwoorden van alle drie de respondentengroepen heeft de betrouwbaarheid en validiteit van het onderzoek vergroot. Verder zijn de bevindingen uit de interviews bevestigd in de focusgroep met de Nederlandse inspecteurs. Echter, een nadeel van dit onderzoek is dat er een beperkt aantal inspecteurs gesproken is en de inspecties waarvan deelnemers geworven zijn, hebben veel overeenkomsten met de Nederlandse inspectie. Een interessante aanvulling zou zijn om niet-Europese inspecties in het onderzoek te betrekken. Bovendien is er geen ruimte en tijd geweest om met farmaceutische bedrijven in het buitenland, kleinere farmaceutische bedrijven en farmaceutische bedrijven van API's te spreken. Een andere interessante aanvulling zou zijn geweest om een focusgroep te houden met Europese en niet-Europese inspecteurs, bijvoorbeeld van de FDA. Door ons te beperken tot Europa en dan nog enkele landen binnen Europa zijn mogelijk niet alle perspectieven naar voren gekomen. Immers, de uitdaging van globalisering beperkt zich niet slechts tot Nederland of Europa, waardoor het des te relevanter is om ook van andere 'typen' inspecties en farmaceutische bedrijven het perspectief op het toezicht en gerelateerde oplossingen mee te nemen.

4.5 Slot

De IGJ zoekt naar strategieën om binnen de wettelijke kaders het risicogestuurde toezicht op de GMP effectiever uit te voeren. Dit verkennende onderzoek geeft inzicht in de domeinen die de effectiviteit kunnen beïnvloeden en het onderzoek levert ook suggesties voor oplossingsrichtingen. Deels liggen die binnen de IGJ, als het gaat om het inrichten van het toezichtsproces en de opbouw van toezichtscapaciteit. Deels wordt verwacht dat intensievere samenwerking tussen Europese inspecties en met ander (MRA) partners, en gebruik van elkaars toezichtresultaten kan bijdragen aan de effectiviteit van het toezicht. Tenslotte lijkt er behoefte aan meer ruimte om keuzes te maken over het inzetten van de toezichtscapaciteit: intensief waar nodig, minder intensief waar mogelijk. In de praktijk zien we dat inspecties verschillende keuzes maken bij de vormgeving van hun toezicht.

Referenties

- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). *Goede manier van produceren (GMP) en kwaliteitsdefecten*. Beschikbaar via <https://www.cbg-meb.nl/mensen/bedrijven-geneesmiddelen-voor-mensen/dossiereisen/goede-manier-van-produceren-gmp-en-kwaliteitsdefecten>. Geraadpleegd 15 oktober 2018.
- CBG-Med. *Information about the Falsified Medicines Directive (FMD)*. Beschikbaar via <https://english.cbg-meb.nl/latest/news/2018/07/13/information-about-the-falsified-medicines-directive-fmd>. Geraadpleegd 20 oktober 2018.
- Grit K, Bomhoff M, Friele R, Bal R. *Toezicht in onzekere situaties*. Rotterdam: Marketing & Communicatie iBMG; 2016. p. 48.
- Immel, B K. *A brief history of the GMPs for pharmaceuticals*. *Pharmaceutical technology* 25.7 (2001): 44-53.
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. *Werkplan 2018. Farmaceutische bedrijven. Farmacovigilantie inspecties*. Beschikbaar via https://www.igj.nl/binaries/igj/.../2017-12-18+IGZ+Werkplan+2018-ia_DEF.pdf. Geraadpleegd 15 oktober 2018 (b).
- Leistikow I. The Proof of the pudding. De waarde van overheidstoezicht op kwaliteit en veiligheid van de gezondheidszorg. Inaugurale rede Erasmus Universiteit. Rotterdam, Marketing & Communicatie ESHPM, 2018.
- Mertens FJH. *Inspecteren. Toezicht door inspecties*. Den Haag: Sdu Uitgevers; 2011. p. 324.
- Patel, KT, Chotai NP. *Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review*. *Die Pharmazie -An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 63.4 (2008): 251-255.
- Pawson R. *Evidence based policy; A realist perspective*. London: Sage Publications Ltd, 2006
- Pawson R & Tilley N. *Realist evaluation*. Sage, 1997.
- Staa A van, Evers J. *'Thick analyses': strategie om de kwaliteit van kwalitatieve data-analyse te verhogen*. Thick Analysis Kwalon: 2010.

Websites

- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf, laatst geraadpleegd 18 maart 2019
- https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_nl, laatst geraadpleegd 18 maart 2019
- <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2018-08-01>, laatst geraadpleegd 18 maart 2019
- <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/productie-gmp/gmp-inspecties-en-certificaat>, geraadpleegd 19 maart 2019
- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf, laatst geraadpleegd 18 maart 2019
- https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en, laatst geraadpleegd 18 maart 2019
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf, laatst geraadpleegd 27 maart 2019
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf, laatst geraadpleegd 27 maart 2019

Bijlage A Methoden

Studiedesign

Deze studie betreft een kwalitatief explorerend onderzoek waarin het perspectief van Europese inspecteurs, farmaceutische bedrijven en gerelateerde koepelorganisaties omtrent het toezicht op de productieproces van geneesmiddelen in kaart is gebracht door middel van semigestructureerde interviews en een focusgroep. De vragenlijsten zijn te vinden in bijlage B.

Data collectie

Er zijn in de periode maart tot en met juni 2018 in totaal 16 interviews gehouden met GMP inspecteurs in Europese landen (n=7), in Nederland gevestigde farmaceutische bedrijven (n=5) en relevante Nederlandse koepelorganisaties (n=3). Daarnaast is er op 10 september 2018 een focusgroep gehouden met acht inspecteurs van de Nederlandse Inspectie van Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Het doel van de focusgroep was om de leerpunten uit de interviews te bespreken en om te discussiëren over eventuele praktische implicaties aangaande de prioritering van de inspectiebezoeken.

Europese inspectiediensten

In totaal zijn er in de periode tussen januari en april 2018, 19 Europese inspectiediensten herhaaldelijk telefonisch en per e-mail benaderd met de vraag of zij deel wilden nemen aan het onderzoek. Naar aanleiding van onze oproep waren er uiteindelijk zeven bereid om te participeren. Zes inspecties zijn telefonisch geïnterviewd. De andere inspectiedienst gaf er de voorkeur aan een schriftelijke vragenlijst in te vullen.

Farmaceutische bedrijven

In de periode maart tot en met mei 2018 zijn tien in Nederland gevestigde farmaceutische bedrijven zowel telefonisch als online benaderd met de vraag deel te nemen aan het onderzoek. De online benadering gebeurde via de bedrijfswebsite, de netwerksite LinkedIn en via bestaande relaties. Twee farmaceutische bedrijven zijn geworven via koepelorganisaties. Vijf farmaceutische bedrijven waren bereid om deel te nemen. Met drie bedrijven hadden we een face-to-face gesprek. De overige twee interviews werden telefonisch afgenomen.

Koepelorganisaties

In de periode van maart tot en met mei 2018 zijn zeven koepelorganisaties zowel telefonisch als online benaderd via de website, de netwerksite LinkedIn en via bestaande contacten voor deelname aan het onderzoek. Vijf hiervan waren bereid om deel te nemen. Twee leden van koepelorganisaties bleken Qualified Persons te zijn en te spreken namens een farmaceutisch bedrijf. Om deze reden zijn er van de vijf koepelorganisaties twee farmaceutische bedrijven voortgekomen uit de werving en als zodanig gecategoriseerd. Uiteindelijk bleven er zo drie koepelorganisaties over. Alle interviews met koepelorganisaties (n=3) waren face-to-face gesprekken.

Data-analyse

Interviews en vragenlijst

De interviews zijn met toestemming van de respondent opgenomen. Het grootste deel van de opgenomen interviews is letterlijk getranscribeerd (n=8) en de overige zijn uitgebreid samengevat (n=6) aan de hand van de vragen in de interview guide en voortschrijdend inzicht. Nadat het grootste

deel was getranscribeerd, is er een zekere mate van data-saturatie bereikt waardoor het niet nodig was om nieuwe interviews letterlijk te transcriberen. De informatie uit de interviews en schriftelijke vragenlijsten is vervolgens handmatig gecodeerd nadat deze meerdere keren zijn bestudeerd. De codes zijn in een Excel analysematrix gesorteerd volgens thematische analyse (Van Staa & Evers 2010) en gecategoriseerd naar corresponderende thema's. Van deze thema's is vervolgens een codeboom gemaakt die als basis diende voor de resultatenparagraaf. De eerste drie interviews zijn door de twee onderzoekers (RC en LvD) geanalyseerd en vervolgens besproken. Toen er overeenstemming bereikt werd, zijn de overige interviews door één onderzoeker (RC) geanalyseerd. Tijdens de data-analyse werden gevonden resultaten continu geëvalueerd door beide onderzoekers.

Focusgroep

De inhoud van de focusgroep is bepaald op basis van de resultaten uit de interviews. In de focusgroep zijn onderzoekers van het Nivel in gesprek gegaan met acht Nederlandse inspecteurs om de huidige toezichtmodel te toetsen aan de praktijk. De deelnemers hebben van tevoren een uitnodiging ontvangen met de nodige informatie. De focusgroep heeft plaatsgevonden op 10 september tussen 14:00 en 15:30 in een vergaderruimte in de buurt van Utrecht Centraal. Tijdens de focusgroep waren drie onderzoekers van het Nivel aanwezig met ieder een eigen functie, te weten: een gespreksleider (RF), een notulist/presentator (LvD) en een observant (RC). De focusgroep werd, met toestemming van de deelnemers, opgenomen ten behoeve van de analyse. De opnamen dienden als analysemateriaal en de notulen als ondersteunend materiaal. Verder is er tijdens de focusgroep gebruik gemaakt van post-its die door de respondenten werden ingevuld. Voor de inhoudelijke analyse is het focusgroep gesprek getranscribeerd en gecodeerd. Vervolgens is er op basis van het transcript, de notulen en de post-its een beknopte samenvatting gemaakt van de belangrijkste thema's.

Bijlage B Interviewvragen en questionnaires

B1 Geneesmiddelen farmaceutische bedrijven

Thema 1 | Algemene bedrijfsinformatie

Zou u wat kunnen vertellen over de aard en omvang van uw bedrijf? Hierbij kunt u denken aan:

- Welke geneesmiddelen u produceert of distribueert (Biologicals/ATMPs etc)
- Het aantal vestigingen in Nederland en in het buitenland
- Het aantal mensen in dienst van uw bedrijf

Wat is uw functie binnen het bedrijf en op welke manier bent u betrokken bij het toezicht op de GMP?

Wat voor activiteiten voert de Nederlandse tak van uw bedrijf uit (*bijvoorbeeld grondstoffen leveren, verpakken, documentatie*). Het gaat hierbij vooral om de activiteiten die binnen het kader van de GMP vallen.

Hoe vaak wordt uw bedrijf over het algemeen geïnspecteerd op GMP?

Thema 2 | Het inspectiebezoek

Wanneer bent u voor het laatst geïnspecteerd door de IGJ?

Wat was over het algemeen uw indruk van deze laatste inspectie?

Hoe vindt u in het algemeen de inspectie in het kader van de GMP? Denk hierbij ook aan andere bedrijven die geïnspecteerd worden.

Kunt u beschrijven naar welke risicovolle onderdelen de inspectie doorgaans kijkt?

Vind u in het algemeen dat de inspectie, zowel in uw bedrijf als in andere bedrijven, de meest urgente risico's omtrent de veiligheid in het productieproces van geneesmiddelen in beeld krijgt?

- Zo ja, welke manieren gebruikt de IGJ om deze risico's in beeld te brengen?
- Zo niet, naar welke risico's zou men beter of vaker moeten kijken?

Zijn er dingen tijdens het inspectiebezoek waarvan u zou willen dat die anders gingen? Waarom en hoe zou deze dan anders moeten?

Zijn er in uw ogen bepaalde bedrijven die de inspectie vaker zou moeten bezoeken dan één keer per drie jaar (minimale verplichting nu)?

- Zo ja, om wat voor bedrijven gaat het dan en waarom zouden deze vaker bezocht moeten worden?
- Zo nee, waarom niet?

Zijn er in uw ogen bedrijven die minder vaak bezocht zouden kunnen worden?

- Zo ja, om wat voor bedrijven gaat het dan en waarom zouden deze minder vaak bezocht kunnen worden?
- Zo nee, waarom niet?

Thema 3 | Suggesties voor verbetering

Wat zijn volgens u sterke kanten aan de manier waarop farmaceutische bedrijven momenteel worden geïnspecteerd?

Heeft u in het algemeen suggesties om de inspectie in het toezicht op de GMP te verbeteren? Zo ja, wat zijn dan deze suggesties en hoe moeten deze volgens u uitgevoerd worden?

Wordt u bedrijf ook bezocht door andere inspecties dan de Nederlandse inspectie? Zo ja, welke inspecties zijn dit?

Ziet u verschillen in de manier waarop de Nederlandse inspectie te werk gaat en de buitenlandse inspectie?

Als u kijkt naar de manieren waarop er toezicht wordt gehouden op de GMP, heeft u dan een voorkeur voor een bepaalde werkwijze of wellicht een combinatie van werkwijzen?

B2 Inspecties

Interviewgide (voor Europese inspecties is een Engelstalige versie gebruikt)

Thema 1 | Het toezichtstelsel

- Hoeveel farmaceutische bedrijven moeten er officieel jaarlijks geïnspecteerd worden op GMP? En hoeveel daarvan moeten er in het binnenland geïnspecteerd worden en hoeveel in het buitenland?
- Hoe veel inspectiebezoeken worden er daadwerkelijk afgelegd per jaar? Maak ook hier weer een onderscheid tussen binnenlandse en buitenlandse inspecties.
- Hoe goed lukt het om de inspectiebezoeken in te plannen en uit te voeren? Zijn er sommige farmaceutische bedrijven die vaker geïnspecteerd worden dan anderen? Zo ja, waar heeft dit mee te maken?
- Hoeveel mensen zijn er betrokken bij een inspectiebezoek? Verschilt het aantal betrokken personen per inspectiebezoek? Zo ja, waar ligt dit dan aan?

Thema 2 | Het inspectiebezoek

Het inspectiebezoek in de praktijk

- Hoe bereid u zich voor op een inspectiebezoek?
- Wat zijn de belangrijkste activiteiten tijdens een inspectiebezoek?
- Hoe bekijkt u tijdens de bezoeken aan farmaceutische bedrijven of bepaalde zaken een risico kunnen zijn?
- Het productieproces van geneesmiddelen kent verschillende fases (sterilisatie, verpakking, documentatie, etc). Verschilt het toezicht ook in deze fases?
- Hoe goed lukt het om in de praktijk risico's in beeld te brengen? Kunt u dit verder toelichten?

Beslissingsfase

- Hoe bepaalt u eigenlijk, voordat een inspectiebezoek plaatsvindt, welke farmaceutische bedrijven (eerst) bezocht worden en ook wanneer?
- Vind u dat de inspectie genoeg beweegruimte heeft om binnen de EU wetgeving zelf afwegingen te maken in het toezichthouden? Kunt u voorbeelden noemen uit de praktijk?

Na het inspectiebezoek

- Welke activiteiten voert de inspectie uit nadat het inspectiebezoek gehouden is?
- Hoe bepaalt u nadat het inspectiebezoek gehouden is wanneer dit bedrijf weer geïnspecteerd moet worden en vooral, waarom?

Thema 3 | Verbeteringen in het toezichthouden

Suggesties voor verbetering

- Wat zijn volgens u sterke kanten aan de manier waarop farmaceutische bedrijven momenteel worden geïnspecteerd?
- Heeft u suggesties om de selectie van farmaceutische bedrijven voor inspectie anders aan te pakken? Zo ja, wat zijn dan deze suggesties en hoe moeten deze volgens u uitgevoerd worden?

Noodzaak voor in verandering

- Zijn er redenen om de huidige manier van inspecteren niet te veranderen? Welke redenen zijn dat?

Inspectie in andere landen

- Bent u op de hoogte van de manier waarop andere landen farmaceutische bedrijven selecteren voor inspectie?
- Zijn er punten te noemen van die manier waar de inspectie van kan leren? Zo ja, welke punten zijn dat?

Vragenlijst (questionnaire)

Theme 1

The audit system

The GMP functions as a guideline for countries to organize their inspection visits, but every country deals with a unique context. Therefore, we would like to gain more insight in the way that countries organize their inspection visits.

Question 1) What are the number of pharmaceutical companies that are planned to be inspected each year? Please make a distinction between the number of pharmaceutical companies in your country and abroad.

Number of planned inspections (domestic):
Number of planned inspections (abroad):

Question 2) Could you tell how many of these inspections are actually being held at the end of the year? Again, could you make a distinction between the number of pharmaceutical companies in your country and abroad?

Average number of performed inspections at the end of the year (domestic):
Average number of performed inspections at the end of the year (abroad):

Question 3) Could you tell if it is doable to conduct all the intended inspection visits each year? And if you don't reach the desired number of inspection visits, could you please tell why that is?

It is doable to conduct all the intended inspection visits each year, because ...
We do not manage to inspect all pharmaceutical companies, because ...

Question 4) Is it easier to reach the number of intended inspection visits for domestic pharmaceutical companies compared to non-domestic companies? If yes, could you elaborate further by explaining underlying reasons for this difference?

Yes, domestic companies are much easier to inspect than non-domestic visits, because ..
No, domestic companies are not easier to inspect than non-domestic companies, because ..

Question 5) Are there certain **types** of pharmaceutical companies (*for example raw material suppliers, packaging companies or documentation companies*) that are more often being inspected than others? Please elaborate on your answer.

There are certain types pharmaceutical companies that are being inspected more frequently, because ...
All the types of pharmaceutical companies are being inspected in the same frequency, because ...

Question 6) Could you tell if there are pharmaceutical companies that are being visited more frequently than other companies? What are the criteria on which you decide to visit a company more often than average? (Note: in *question 5* we asked about differences in the frequency of visits between different **types** of pharmaceutical companies; in this question we focus on similar companies and differences in the frequency of visits between these similar companies)

All the pharmaceutical companies are being visited at the same frequency, because ...

There are certain pharmaceutical companies that are being visited more frequently, on the basis of these and these criteria ...

Question 7) Could you tell how many people are involved during an inspection visit? Does this vary across visits? Please elaborate on your answer.

The number of people that are involved ...

The number of people that are involved differs across visits, because.. / The number of people that are involved does not differ across visits, because..

Theme 2

The inspection visit

The main purpose of this theme is to explore how an inspection visits looks like in practice. What are the choices that GMP inspectors make before, during and after an inspection visit take place?

Question 8) How do you prepare for an inspection visit?

Question 9) Could you list the main activities that take place during an inspection visit?

The main activities during an inspection visits are ..

Question 10) Could you tell if these activities (*see question 8*) differ per type of pharmaceutical company or whether it is a domestic or non-domestic company?

All the activities are the same, regardless of the type or location of the pharmaceutical company, because ...

The activities differ depending of the type or location of the pharmaceutical company or other factors, because ...

Question 11) How do you as an inspector decide what things could be a risk in the production process of drugs during an inspection visit? Could you please explain the reasoning behind this?

Question 12) To what extent do you feel that the inspection visit leads to a clear view on the risks in the production process of drugs in a particular pharmaceutical company? Do you think that the right risks are being caught by performing inspection visits? Please elaborate on your answer.

I feel that the inspection visit leads to a clear overview, because.. / I don't feel that the inspection visit leads to a clear overview, because..

I think the right risks are being caught during the inspection visit, because.. / I don't think that the right risks are being caught during the inspection visit, because..

Question 13) Could you explain how you decide which pharmaceutical companies have to be inspected and also in what time frame?

Question 14) The GMP legislation functions as a universal guideline to organize the inspection visits for pharmaceutical companies. However, every country has a unique societal context with unique challenges that it faces. Do you feel that your medicines inspectorate has enough options or tools to make its own decisions within the European GMP legislation? Please illustrate your answer with some practical examples.

Yes, I feel that we as a country have a enough space to make context-related decisions, because ...

No, I do not feel that we as a country have a enough space to make context-related decisions, because ...

Question 15) Could you tell what activities take place after the inspection visit has completed?

Question 16) How do you decide, after the inspection visit has completed, when this pharmaceutical company has to be inspected again and most importantly, why? Please describe the reasoning behind your decision.

Theme 3

Improvements in the surveillance strategy

Now that we have gained more insight into the country's medicines inspectorate and the mechanisms behind an inspection visit, we would like to ask you if you think it is necessary to improve certain elements or to change the current way of the surveillance on the GMP.

Question 17) Could you list some elements in your system of medicine inspection that other countries could potentially benefit from if they would introduce it? Please give some examples.

Question 18) Do you think it is necessary to improve the current way that your medicines inspectorate decides when to visit which pharmaceutical companies for inspection? Please elaborate on your answer.

Question 19) Are there any suggestions for improvement? Please elaborate on these suggestions and explain how they should be put in practice.

Question 20) Could you mention some best practices of foreign medicines inspectorates that may lead to the improvement of your inspection strategy if they were to be implemented?

B3 Koepelorganisaties

Thema 1 | Algemene informatie

Op welke manier is uw organisatie gelinkt of betrokken bij het toezicht op de GMP? En wat is uw rol daarin?

Wat is uw functie binnen de organisatie?

Zou u wat kunnen vertellen over het doel en de activiteiten van uw organisatie?

In hoeverre ondersteunt u de bij u aangesloten bedrijven hierin?

Thema 2 | De inspectiebezoeken

Heeft uw organisatie zicht op de manier waarop bedrijven geïnspecteerd worden op de GMP? Zo ja, hoe vindt u in het algemeen de inspectie in het kader van de GMP?

Merkt u verschillen in het toezicht op de GMP tussen bedrijven die bij uw organisatie zijn aangesloten? En verschilt dit tussen farmaceutische bedrijven van generieke middelen en andere farmaceutische bedrijven?

In hoeverre krijgt of hoort u reacties van bij u aangesloten bedrijven over de GMP? Waarover gaan deze reacties vooral?

Wat zijn volgens u de belangrijkste risico's omtrent de veiligheid in het productieproces van geneesmiddelen waar aandacht aan moet worden besteed in het toezicht? En in hoeverre lukt het de IGJ volgens u om deze risico's inzichtelijk te maken?

Zijn er in uw ogen bepaalde bedrijven die de inspectie vaker zou moeten bezoeken dan één keer per drie jaar (minimale verplichting nu)?

- Zo ja, om wat voor bedrijven gaat het dan en waarom zouden deze vaker bezocht moeten worden?
- Zo nee, waarom niet?

Zijn er in uw ogen bedrijven die minder vaak bezocht zouden kunnen worden?

- Zo ja, om wat voor bedrijven gaat het dan en waarom zouden deze minder vaak bezocht kunnen worden?
- Zo nee, waarom niet?

Thema 3 | Suggesties voor verbetering

Wat zijn volgens u sterke kanten aan de manier waarop farmaceutische bedrijven in Nederland momenteel worden geïnspecteerd?

Heeft u in het algemeen suggesties om de inspectie in het toezicht op de GMP te verbeteren? Zo ja, wat zijn dan deze suggesties en hoe moeten deze volgens u uitgevoerd worden?

Is uw organisatie ervan op de hoogte of farmaceutische bedrijven in Nederland geïnspecteerd worden door buitenlandse inspecties? Zo ja, welke inspecties zijn dit?

Ziet u verschillen in de manier waarop de Nederlandse inspectie te werk gaat en de buitenlandse inspectie? En welke werkwijze heeft uw voorkeur? Waarom?

Kan de IGJ leren van strategieën die buitenlandse inspecties toepassen?

Wat is uw gouden tip voor de IGJ met betrekking tot efficiëntie en veiligheid?

Bijlage C Draaiboek groepsdiscussie



Draaiboek
Focusgroep IGJ inspecteurs
10.09.18

Doel

Het afgelopen jaar heeft het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel) in samenwerking met de IGJ een kwalitatief onderzoek uitgevoerd onder inspecteurs in Europa, farmaceutische bedrijven en gerelateerde koepelorganisaties betreffende het toezicht op het productieproces van geneesmiddelen binnen de kaders van de Good Manufacturing Practice (GMP). Hierdoor kregen we verschillende perspectieven op het toezicht op het productieproces van geneesmiddelen. Nu zijn we op het punt gekomen om de verworven informatie te linken aan de praktijk. Herkennen inspecteurs zich in de gevonden resultaten en hoe kunnen de opgedane inzichten bijdragen aan een effectiever en efficiënter toezichtstelsel? Daarom organiseren wij een focusgroep met Nederlandse inspecteurs om het huidige toezichtmodel te toetsen aan de huidige praktijk.

Onderzoeksvragen

De centrale onderzoeksvraag in de focusgroep luidt: *Welke knelpunten ervaren IGJ inspecteurs in het huidige toezichtmodel en hoe kunnen deze knelpunten verholpen worden?*

Deze hoofdvraag wordt onderverdeeld in drie deelvragen:

- Hoe werkbaar is het Nederlands toezichtmodel binnen de huidige wettelijk kaders?
- Zijn er manieren om dit toezichtmodel efficiënter te maken en is dit realiseerbaar gezien de huidige wetgeving?
- Hoe verhoudt het Nederlands toezichtmodel zich tot de hedendaagse ontwikkelingen van globalisering in de geneesmiddelenproductie?

Voorafgaand aan de bespreking van elke deelvraag zal een korte presentatie worden gegeven met de bevindingen uit het onderzoek. Deze bevindingen zullen als startpunt dienen om de discussie op gang te brengen. Hieronder staan per deelvraag enkele onderwerpen die voortvloeien uit de resultaten.

Deelvragen en gerelateerde onderwerpen

Hoe werkbaar is het Nederlands toezichtmodel binnen de huidige wettelijk kaders?

Uit de resultaten is gebleken dat Europese inspecties niet volledig kunnen voldoen aan de GMP richtlijn die wettelijk verankerd is. Inspecties ervaren problemen met capaciteit, zowel in termen van volume (aantal inspecteurs), in termen van expertise alsook in de mogelijkheden voor het vinden van

gekwalficeerde inspecteurs. Hierdoor ontstaat een spanningsveld tussen enerzijds de wettelijke inspectiecyclus van drie jaar en anderzijds de optimalisatie van de zoektocht naar risico's in het productieproces van geneesmiddelen ten behoeve van de volksgezondheid. Dit spanningsveld wordt door alle inspecties ervaren en ook onder toezicht gestelden wijzen hierop.

- Hoe herkenbaar is dit beeld voor de inspecteurs?
- Hoe werkbaar is het Nederlandse toezichtmodel binnen de huidige wettelijke kaders?
- Wat is volgens de inspecteurs de kern van het Nederlands toezichtmodel?
- Hoe krijgen inspecteurs risicovolle bedrijven in beeld?

Hoe verhoudt het Nederlands toezichtmodel zich tot de hedendaagse ontwikkelingen van globalisering in de geneesmiddelenproductie?

Er zijn twee grote ontwikkelingen. Enerzijds is er de opkomst van specialistische geneesmiddelen. Daarnaast is er de productieketen van geneesmiddelen door de globalisering steeds ingewikkelder geworden en gevoeliger voor fraude.

- Herkennen inspecteurs deze ontwikkelingen?
- Zijn er nog meer ontwikkelingen die hierbij horen?
- Wat merken inspecteurs van deze ontwikkelingen? Hoe beïnvloedt dit hun werk?
- Wat hebben zij nodig hier in de toekomst mee om te gaan?

Zijn er manieren om dit toezichtmodel efficiënter te maken en is dit realiseerbaar gezien de huidige wetgeving?

In de interviews noemen de inspecties verschillende strategieën op verschillende niveaus om binnen de kaders van de GMP het risicogestuurd toezicht uit te voeren.

- EMA guideline, samenwerken met derde landen als India en China
- Scholing van inspecteurs
- Rondetafelgesprekken met farmaceutische industrie
- Gebruik klokkenluiders, meer afgaan op risico-assessment van het bedrijf zelf, historische analyse, ICT-tool om op basis van rapportages risico-inschatting te genereren

Maar is dit afdoende? Biedt de GMP voldoende ruimte? In het laatste onderdeel worden de inspecteurs uitgedaagd om na te denken over manieren om de huidige uitdagingen onder ogen te komen. Wat zou er veranderd moeten worden?

- Wat is de grootste uitdaging voor het toezicht op de geneesmiddelenproductie voor de IGJ in de komende jaren?
- In hoeverre bieden de wettelijke kaders voldoende ruimte voor risicogestuurd toezicht?
- Wat zijn oplossingen binnen en buiten de kaders
- Wat moet er veranderen?

Praktische informatie

Datum focusgroep	Maandag 10 september 2018
Aantal deelnemers	6 tot 10 inspecteurs
Tijdstip	14:00 – 15:30
Gespreksleider	R. Friele
Notulist/presentator	L. van Dijk
Organisator/observant	R. Chrifou

Planning (grof)

Fase	Activiteit	Tijd	Duur	Wie
1	Inloop en welkom	14:00	5 minuten	Roland
3	Start eerste onderzoeksvraag	14:05	15 minuten	Allen
4	Start tweede onderzoeksvraag	14:20	15 minuten	Allen
5	Start derde onderzoeksvraag	14:35	25 minuten	Allen
6	Recap en afsluiting	15:00	10 minuten	Allen

Benodigheden

- Koffie en thee
- Naambordjes
- Post-its
- Ruimte voor 15 personen
- Beamer en aansluitende computer
- Audiorecorder en laptop (notulist)

Gesignaleerd probleem	Voorgestelde oplossingen om het werk efficiënter te maken
Globalisering: meer internationale samenwerking	
Versnippering van de productieketen waardoor minder zicht op risico's	<ul style="list-style-type: none"> - Een gedegen informatie- en samenwerkingsstelsel in Europa - Stimuleren van lokale productie van geneesmiddelen in Europa zodat de hele productieketen binnen de Europese grenzen valt - Meer onaangekondigde inspecties in landen buiten Europa - Testen van meer steekproeven van geneesmiddelen uit derde landen - Delen van best practices
Meer druk op inspecties door extra bezoeken in het buitenland	<ul style="list-style-type: none"> - Een gedegen informatie- en samenwerkingsstelsel in Europa - Intensiveren van de samenwerking met inspecties, buiten Europa, erkenning door inspecties van elkaars inspecties - Delen van best practices
Capaciteitsprobleem: werken aan werving en scholing	
Te weinig (ervaren) inspecteurs / kenniskloof met industrie	<ul style="list-style-type: none"> - Werven van inspecteurs (met kennis over specifieke producten) binnen de farmaceutische industrie of werken met industrie-inspecteurs - Inspecteurs laten deelnemen aan inhoudelijke werkgroepen met inspecteurs uit andere landen of het opzetten van een denktank - Bekendheid van het beroep vergroten, bijvoorbeeld op universiteiten
Salariëring lager dan in farmaceutische industrie	<ul style="list-style-type: none"> - Salarissen meer gelijk trekken met de farmaceutische industrie - Goede secundaire arbeidsvoorwaarden bieden
Toenemende werkdruk: efficiëntie door andere werkwijzen	
Planning en uitvoering inspectiebezoeken	<ul style="list-style-type: none"> - Inzetten van desktop inspecteurs - Inzetten van planningsmedewerkers - Inzetten van IT-tools om de bezoeken in te plannen - Inkorten van doorlooptijden van het productieproces en rapportagetijd - Proactieve communicatie door inspectoraat waardoor farmaceutische bedrijven beter op de hoogte zijn van de (interpretatie van de) regels
Wettelijk kader: communicatie met het veld over interpretatie en visie op aanpassingen	
Verschillen in interpretatie GMP	<ul style="list-style-type: none"> - Meer (proactieve) communicatie vanuit de inspectie, bijvoorbeeld door het bekend maken van standpunten en commentaar op ontwikkelingen - Organiseren van themadagen of velddagen door de inspectie
Wettelijk kader knelpunten (Mogelijke aanpassingen, nu nog niet mogelijk in wettelijk kader)	<ul style="list-style-type: none"> - Frequentie van inspectie/prioritering optimaliseren: <ul style="list-style-type: none"> o Geldigheid van het certificaat indien mogelijk langer o 3-jaars cyclus aanpassen: minder risicovolle bedrijven om de vier of vijf jaar o Bedrijven prioriteren op basis van patiëntrisico in een model in plaats van ad hoc per kwartaal - Samenwerking <ul style="list-style-type: none"> o Overnemen van conclusies buitenlandse inspecties o Meer samenwerking met MRA-landen o Inspectiesysteem Europees of extra-Europees coördineren - Andere manier van inspecteren <ul style="list-style-type: none"> o Inspectie op afstand o Zelfinspectie (door farmaceutisch bedrijf)