Handreiking inzake status van producten voor onderzoek: voedingsmiddel of geneesmiddel voor onderzoek?

Inspectie voor de Gezondheidszorg, 17 december 2009

Aanleiding

Tijdens het onderzoek dat de Inspectie voor de Gezondheidszorg (hierna: inspectie) heeft uitgevoerd naar de PROPATRIA-studie kwam de vraag aan de orde of het onderzoeksproduct op juiste gronden als een voedingsmiddel was aangemerkt. Binnen het kader van haar inspectieonderzoek is de status van voedingsmiddel, zoals door de onderzoekers binnen de PROPATRIA-studie en de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) aangemerkt, gevolgd door de inspectie.

Met het oog op de toekomst heeft de inspectie deze handreiking opgesteld, welke gebruikt kan worden bij het indienen van onderzoeksprotocollen door onderzoekers, alsook bij het beoordelen van protocollen door METC's.

Vraagstelling

Wanneer wordt op grond van de huidige wetgeving een product aangemerkt als "geneesmiddel voor onderzoek"?

Wet- en regelgeving

Van toepassing zijn:
- Richtlijn 2001/20/EG.
  Artikel 2 onder d definieert een "geneesmiddel voor onderzoek" als "een farmaceutische vorm van een werkzame stof of placebo die bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over de toegelaten toepassing te krijgen."
- Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) [1].
  Richtlijn 2001/20/EG is geïmplementeerd door wijziging van de WMO.
  Paragraaf 5A van de WMO geeft de aanvullende voorwaarden voor de toepassing van goede klinische praktijken bij geneesmiddelenonderzoek, zoals deze voortvloeien uit Richtlijn 2001/20/EG. Het gaat hier vooral om extra waarborgen voor proefpersonen bij wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.
  De WMO definieert verder in artikel 1, aanhef en onder 0 een "geneesmiddel voor onderzoek"
- Volume 10 Guidance documents applying to Clinical Trials, Questions and Answers [2] (verder Notice to Applicants).
  In de Notice to Applicants is een stappenplan opgenomen voor de beantwoording van de vraag of sprake is van een klinische proef met een geneesmiddel voor onderzoek. Het stappenplan bevat 5 hoofdvragen (A t/m E) met subvragen, waarbij is aangegeven wanneer naar de volgende stap overgegaan kan worden.
- Verordening 178/2002.

---

[1] Wet van 24 november 2005, Stb. 2006, 3 en 4.

[2] Op 16 december 2009 te downloaden via de link:
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/clinical_trial_qa_april_2006.pdf

In deze verordening is "voedingsmiddel" gedefinieerd als "alle stoffen en producten, verwerkt, gedeeltelijk verwerkt of onverwerkt, die bestemd zijn om door de mens te worden geconsumeerd of waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat zij door de mens worden geconsumeerd".

Niet van toepassing zijn:

- Richtlijn 2001/83/EG.
  Artikel 3 lid 3 van deze richtlijn bepaalt dat deze richtlijn niet van toepassing is op (onder meer) geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, onverminderd het bepaalde in 2001/20/EG [...]. Volgens artikel 2 is Richtlijn 2001/83/EG van toepassing op "geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht."
- Geneesmiddlenwet[3].
  De definitie van "geneesmiddel" van artikel 1, lid 1 onder b van de Geneesmiddelenwet (Gnw), waarbij sprake is van twee criteria: het aandieningscriterium en het toedieningscriterium.
  Indien een product in de handel wordt gebracht hangt de kwalificatie van het product af van de uitkomst van de toetsing aan het begrip geneesmiddel. Echter, indien een product niet in de handel is, maar wel wordt toegepast in klinisch onderzoek komt men aan het geneesmiddelenbegrip zoals vervat in de Geneesmiddelenwet niet toe. Hiervoor wordt immers juist een aparte definitie gehanteerd: zie bovenstaande verwijzing naar Richtlijn 2001/20/EG en de WMO [4].

Antwoord

De beoordeling, opzet en uitvoering van een klinisch onderzoek moet voldoen aan de bepalingen van de WMO. De bepalingen in paragraaf 5A van de WMO zijn alleen van toepassing op "geneesmiddelen voor onderzoek".

Om te kunnen beoordelen of een product als "geneesmiddel voor onderzoek" kan worden aangemerkt is het van belang of dat product kan worden aangemerkt als een actieve stof in een farmaceutische vorm. Het begrip actieve stof of werkzame stof dient in het kader van klinisch onderzoek niet te strikt te worden uitgelegd. Het klinisch onderzoek is er immers voor om vast te stellen óf een product werkzaam is en aan de mens kan worden toegediend. Bovendien leidt een te strikte uitleg ertoe dat nieuwe producten, waarvan de werkzaamheid nog niet is aangetoond, niet onder de strenge bepalingen van paragraaf 5A van de WMO zouden vallen. Terwijl het doel (van richtlijn en wet) juist is om optimale bescherming aan proefpersonen te bieden.

Teneinde tot een goede kwalificatie te komen is het raadzaam het stappenplan in de "Notice to Applicants" te doorlopen:

Stap A:

- subvragen A.1 en A.2 refereren aan het aandienings- en toedieningscriterium zoals beschreven in Geneesmiddelenwet en Richtlijn 2001/83/EG en hebben derhalve betrekking op geneesmiddelen die reeds in de handel zijn en waarvoor een nieuw indicatiegebied of toepassing wordt gezocht.
- subvraag A.3 refereert aan de definitie van "geneesmiddel voor onderzoek", namelijk of sprake is van een "active substance in a pharmaceutical form".

Stap B:
Bij stap B gaat het om de vraag of het gaat om een "food product (including dietary supplements) not presented as a medicine", dus of het product als een voedingsmiddel kan worden aangemerkt? In de toelichting staat daarbij: "any ingested product which is not a medicine is regarded as a food. A food is unlikely to be classified as a medicine unless it contains one or more ingredients generally regarded as a medicinal and indicative of a medicinal purpose". Zowel de context van het gebruik en ook het

---

[3] Wet van 8 februari 2007, Stb. 93

[4] Het Hecht-Pharma arrest van 15 januari 2009 van het Hof van Justitie van de EG (C-140/07), JGR 2009/01 is slechts van belang is voor de toets van het toedieningscriterium in het kader van de vraag of er sprake is van een geneesmiddel, wanneer dit bestemd is om in de handel te worden gebracht.

doel zijn dus van belang; indien het doel of gebruik medisch is, is er géén sprake van een voedingsmiddel.

Stappen C, D en E: deze stappen gaan er met name over of het hier een klinische studie betreft en wat de aard van de studie is.

Wanneer bovenstaand stappenplan leidt tot de conclusie dat het product moet worden aangemerkt als een geneesmiddel voor onderzoek, dan zijn daarop de bepalingen van paragraaf 5A WMO op van toepassing.

Verantwoording

Dit standpunt is gebaseerd op het advies van de Landsadvocaat aan de inspectie (d.d. 9 november 2009, Bijlage 1).

Bijlage 1

Advies Landsadvocaat inzake "Producten in onderzoek, onderscheid geneesmiddel-voedingsmiddel".

Landsadvocaat

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Geneesmiddelen en Medische Technologie

Postbus 90460
2509 LL DEN HAAG

onze ref. .
uw ref. -
inzake Producten in onderzoek, onderscheid geneesmiddel-voedingsmiddel

9 november 2009

Geachte ,

U heeft ons verzocht te adviseren over de wijze waarop de juridische status bepaald dient te worden van producten die in onderzoek worden toegepast en meer in het bijzonder wanneer een product als een geneesmiddel moet worden beschouwd. Dit advies geeft een uiteenzetting van het van toepassing zijnde juridisch kader en geeft een antwoord op de voorliggende vragen.

1 Vragen

- Wanneer wordt op grond van de huidige wetgeving een product aangemerkt als 'geneesmiddel voor onderzoek'?
- Hoe en op basis van welke wetgeving vindt de kwalificatie plaats van een product dat in de handel is gebracht?
- Is het Hecht-Pharma-arrest relevant voor de beantwoording van bovenstaande vragen?
- Waar ligt het omslagpunt van voedingsmiddel naar geneesmiddel?

2 Juridisch kader

Deze paragraaf bevat het juridisch kader dat van belang is bij de kwalificatie van producten voor klinisch onderzoek. Besproken wordt zowel de wetgeving voor geneesmiddelen als de wetgeving voor geneesmiddelen in klinisch onderzoek.

Geneesmiddel

Een geneesmiddel wordt in de Geneesmiddelenwet[1] gedefinieerd, als:

> "Een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor:
> 1°. het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens, of
> 2°. het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of
> 3°. het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen." Zie art. 1 lid 1 sub b Geneesmiddelenwet.

De Geneesmiddelenwet berust op de bepalingen van Richtlijn 2001/38/EG. Deze richtlijn definieert een geneesmiddel als volgt:

> "a) elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens.
> b) elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die bij de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen." Zie artikel 1 lid 2 van Richtlijn 2001/83/EG.

Het criterium onder a) wordt ook wel het aandieningscriterium genoemd, het criterium onder b) het toedieningscriterium. De criteria worden uitgelegd met inachtneming van jurisprudentie van het Hof van Justitie van de EG.

> HvJ EG 30 november 1983, 227/82, *Jur.* 1983, p. 3883 (*van Bennekom*); HR 8 maart 2002, *NJ* 2003/706 en HvJ EG 21 maart 1991, zaak C-60/89 *Jur.* blz. I-1547 (*Monteil en Samanni*); HvJ EG 16 april 1991, C-112/89, *Jur.* 1991, p. I-1703 (*Upjohn*); HvJ EG 9 juni 2005, zaak C-211/03 c.s., JGR 2005/40 (*Orthica*); HvJ EG 15 november 2007, zaak C-319/05, JGR 2008/1

[1] Wet van 8 februari 2007, Stb. 93.

(*Knoflookarrest*); HvJ EG 15 januari 2009, zaak C-140/07, JGR 2009/1 (Hecht-Pharma); HvJ EG 5 maart 2009, zaak C-88/07, n.n.g. (Commissie/Spanje); HvJ EG 30 april 2009, zaak C-27/08, JGR 2009/9, (BIOS Naturprodukte); HvJ EG 9 juni 2005, zaak C-211/03 c.s., JGR 2005/40 (HLH Warenvertriebs); Hof Arnhem 23 september 2008, JGR 2008/41 (Lichtwer Pharma/Norgine).

Het aandieningscriterium ziet op de vraag hoe het product gepresenteerd wordt en welke indruk die presentatie wekt bij de consument. Bij toetsing aan het toedieningscriterium moet rekening gehouden worden met alle kenmerken van het product, in het bijzonder de samenstelling, de farmacologische, immunologische en/of metabolische eigenschappen ervan, zoals deze bij de huidige stand van de wetenschap kunnen worden vastgesteld, de wijze waarop het product wordt gebruikt, de omvang van de verspreiding van het product, de bekendheid van de consument ermee en de risico's die het gebruik ervan kan meebrengen. Bovendien blijkt uit de jurisprudentie dat de eigenschappen als geneesmiddel (positief) moeten zijn vastgesteld.[2]

Geneesmiddel voor klinisch onderzoek

Richtlijn 2001/83/EG is niet van toepassing op geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd. Art. 3 lid 3 van de richtlijn bepaalt:

> "Deze Richtlijn is niet van toepassing op:
> Geneesmiddelen die in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, onverminderd het bepaalde in Richtlijn 2001/20/EG [...]";

Art. 2 lid d van Richtlijn 2001/20/EG definieert een 'geneesmiddel voor onderzoek' als:

> "Een farmaceutische vorm van een werkzame stof of placebo die bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te krijgen."

2 HvJ EG 15 januari 2009, zaak C-140/07, JGR 2009/1 (*Hecht-Pharma*): vastgesteld moet zijn dat het product kan worden gebruikt om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, of om een medische diagnose te stellen.

Een 'klinische proef' is in art. 2 onder a van de richtlijn gedefinieerd als:

> "elk onderzoek bij proefpersonen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen en/of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren en/of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid en/of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen", zie artikel 2 onder a Richtlijn 2001/20/EG.

Richtlijn 2001/20/EG is in de Nederlandse wetgeving omgezet door aanpassing van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)[3].

Art. 1 aanhef en onder o van de WMO definieert een 'geneesmiddel voor onderzoek' als[4]:

> "een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld, geformuleerd of verpakt dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen."

Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is in art. 1 aanhef en onder n van de WMO gedefinieerd als:

> "wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen": wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen."

Het begrip 'farmaceutische vorm' is niet gedefinieerd in Richtlijn 2001/20/EG of de WMO. In de Geneesmiddelenwet (art. 1 aanhef en onder v) is de volgende definitie opgenomen.

---

3 Wet van 24 november 2005, Stb. 2006, 3 en 4.
4 Art. 1 aanhef en onder e van de Geneesmiddelenwet verwijst voor de definitie van 'geneesmiddel voor onderzoek' naar de definitie zoals opgenomen in de WMO.

farmaceutische vorm: "de fysieke vorm waarin een geneesmiddel is gebracht met het oog op de toediening of aanwending bij de mens".

Hierbij valt te denken aan pillen, poeders, tabletten, capsules, zalven, gels, crèmes, drankjes en injectievloeistoffen[5]. Het is logisch de definitie 'farmaceutische vorm' in het kader van Richtlijn 2001/20/EG als volgt uit te leggen: de fysieke vorm waarin een *geneesmiddel voor onderzoek* is gebracht met het oog op toediening of aanwending bij de mens.

Notice to Applicants

In de 'Volume 10 Guidance Documents applying to Clinical Trials, Questions and Answers', van juli 2009 (verder Notice to Applicants) is een stappenplan opgenomen voor de beantwoording van de vraag of sprake is van een klinische proef met een geneesmiddel voor onderzoek, zie bijlage 1 bij dit advies. Het stappenplan bevat 5 hoofdvragen (A t/m E) met subvragen, waarbij is aangegeven wanneer naar de volgende stap overgegaan kan worden.

Wij merken op dat de 'Notice to Applicants' een richtsnoer is dat weliswaar een relevant hulpmiddel is in de praktijk, maar dat niet juridisch bindend is.

Goede klinische praktijken

Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen moet voldoen aan de extra waarborgen voor proefpersonen die in Richtlijn 2002/20/EG zijn opgenomen en zijn geïmplementeerd in paragraaf 5A van de WMO. Zo worden er aanvullende voorwaarden aan het onderzoek gesteld (zie art. 13 sub b t/m f WMO) en is voorzien in toetsing door twee instanties met aangepaste termijnen en voorschriften omtrent de in te dienen stukken (zie verder art. 13 sub g t/m k WMO). Ook wordt specifiek aandacht besteed aan de melding van beëindiging van het onderzoek, bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen (zie verder art. 13 sub l t/m r WMO).

De bij Richtlijn 2001/20/EG in de WMO opgenomen bepalingen over geneesmiddelen voor onderzoek zijn afgeleid van de ICH-GCP-richtsnoer. De richtsnoer geldt sinds 1997 in de EU. In Nederland is de richtsnoer op 18 maart 1998 in de wetgeving opgenomen door middel van een wijziging van artikel 55 van het Besluit Bereiding en Aflevering (BBA). In art. 55 lid 4 sub c was bepaald dat "bij het onderzoek *rekening*

5 Relevant is de toedieningsvorm. De vraag of de toediening op zichzelf een medische handeling is, is niet bepalend voor de invulling van het criterium 'farmaceutische vorm'.

wordt gehouden met het Richtsnoer inzake Good Clinical Practice ...". Die bepaling is komen te vervallen bij inwerkingtreding van de wijziging van de WMO in 2006.

3 Beantwoording vragen

Algemeen

Wanneer wordt op grond van de huidige wetgeving een product aangemerkt als 'geneesmiddel voor onderzoek'?

Een klinisch onderzoek moet voldoen aan de bepalingen in de WMO. De strikte bepalingen in paragraaf 5A van de WMO zijn uitsluitend van toepassing op 'geneesmiddelen voor onderzoek'. Om te beoordelen of een product als 'geneesmiddel voor onderzoek' kan worden aangemerkt is van belang of dat product kan worden aangemerkt als een actieve stof in een farmaceutische vorm.

Het begrip 'actieve stof' of 'werkzame stof' dient in het kader van het klinisch onderzoek niet te strikt te worden uitgelegd. Het klinisch onderzoek strekt er immers juist toe vast te stellen óf een product werkzaam is en aan de mens kan worden toegediend. Een te strikte uitleg heeft bovendien tot gevolg dat nieuwe producten, waarvan de werkzaamheid niet is aangetoond, niet onder de strenge bepalingen van paragraaf 5A van de WMO zouden vallen. Gelet op het doel van Richtlijn 2001/20/EG en de WMO proefpersonen optimale bescherming te bieden, kan dat niet de bedoeling zijn geweest van de (Europese) wetgever. Zoals uit de richtlijn blijkt, gaat het erom de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen te beschermen, alsmede de geloofwaardigheid van de proef (art. 1 lid 2 Richtlijn 2001/20/EG). Daarmee verdraagt zich niet een restrictieve interpretatie van het begrip 'actieve stof' of 'werkzame stof'.

Of een stof als 'actieve stof' moet worden aangemerkt hangt af van de (veronderstelde, in het onderzoek vast te stellen) farmacologische eigenschappen van de stof en de mogelijke farmacologische, metabole en immunologische effecten daarvan op de fysiologische functies bij de mens.

Daarnaast is van belang de fysieke vorm waarin het product is gebracht met het oog op toediening of aanwending bij de wens.

Teneinde tot een goede kwalificatie te komen is het nuttig het stappenplan in de 'Notice to Applicants' te doorlopen. In dat stappenplan wordt onder A voor de definitie van geneesmiddel uitgegaan van de definities in Richtlijn 2001/83/EG. Zie ook noot 1 bij de uitleg van het begrip 'medicinal product': 'Cf. Article 1(2) of Directive 2001/83/EC, as amended.'

Indien één van de subvragen onder A met ja wordt beantwoord, is dat voldoende om door te gaan naar vraag B.

De subvragen A.1 en A.2 refereren aan het aandienings- en toedieningscriterium. Deze criteria zijn ontleend aan de definitie van 'geneesmiddel' als bedoeld in de Geneesmiddelenwet (resp. Richtlijn 2001/83/EG) en hebben derhalve betrekking op geneesmiddelen die reeds in de handel zijn en waarvoor een nieuw indicatiegebied of toepassing onderzocht wordt.
Subvraag A.3 refereert aan de definitie van 'geneesmiddel voor onderzoek', namelijk of sprake is van een 'active substance in a pharmaceutical form'.

Belangrijk voor stap B is de vraag of het product als voedingsmiddel kan worden aangemerkt. Voedingsmiddel is in Verordening 178/2002 gedefinieerd als:

> "alle stoffen en producten, verwerkt, gedeeltelijk verwerkt of onverwerkt, die bestemd zijn om door de mens te worden geconsumeerd of waarvan redelijkerwijs kan worden verwacht dat zij door de mens worden geconsumeerd".

De vraag onder B is of het gaat om 'a food product (including dietary supplements) not presented as a medicine'. Volgens de toelichting in het stappenplan: 'Any ingested product which is not a medicine is regarded as a food. A food is unlikely to be classified as a medicine unless it contains one or more ingredients generally regarded as medicinal and indicative of a medicinal purpose.'

Bij de beantwoording van vraag B zijn zowel de context van het gebruik als ook het beoogde effect van het product relevant. Indien het product met een medisch doel (herstel, verbetering wijziging fysiologische functies) wordt toegediend is geen sprake van een voedingsmiddel.

Onderdeel C: betreft het vergelijkend onderzoek naar klinische effecten, farmacologische effecten, bijwerkingen óf de werking van het product in het lichaam? Wordt één van de vragen met 'ja' beantwoord, dan moet doorgegaan worden naar onderdeel D.

In onderdeel D wordt nagegaan of de werkzaamheid en veiligheid van het product op vergelijkende wijze worden onderzocht. Ook hier geldt: wordt één van de vragen met 'ja' beantwoord, dan moet doorgegaan worden naar het volgende onderdeel.

Het laatste onderdeel van de Notice to applicants is onderdeel E, waarin aan de hand van zes items nagegaan wordt of het gaat om een 'non-interventional clinical trial'. Relevant is in dit verband vraag E.1: gaat het om een geneesmiddel waarvoor in één van de lidstaten een handelsvergunning is verleend? Als daarop 'nee' wordt gescoord

betekent dit dat het gaat om een geneesmiddel voor onderzoek. [6] Hetzelfde geldt voor de andere vijf items.

Is de conclusie dat het product moet worden gekwalificeerd als een geneesmiddel voor onderzoek, dan zijn daarop de bepalingen van paragraaf 5A WMO van toepassing.

Hoe en op basis van welke wetgeving vindt de kwalificatie plaats van een product dat in de handel is gebracht?

Indien een product *in de handel* wordt gebracht, hangt de kwalificatie van het product af van de uitkomst van de toetsing aan het begrip 'geneesmiddel' in de Geneesmiddelenwet. In dat geval zijn het aandienings- en het toedieningscriterium bepalend. Indien aan één van beide criteria wordt voldaan, moet het product als een geneesmiddel beschouwd worden en is in elk geval de Geneesmiddelenwet van toepassing. Daaraan doet niet af of het product wellicht ook anders kan worden gekwalificeerd (bijv. als voedingsmiddel). Uit art. 1 lid 6 Geneesmiddelenwet volgt dat het regime van de Geneesmiddelenwet van toepassing is als het product (ook) een geneesmiddel is.

Of aan het aandieningscriterium wordt voldaan, hangt af van de claim die de producent bij het product hanteert. Indien het gaat om een medische claim, zoals "vermindert complicaties" of "werkt ontstekingsremmend" wordt voldaan aan het aandieningscriterium, omdat het product dan wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor het genezen of voorkomen van een ziekte zoals bedoeld in art. 1, lid 1 onder b Geneesmiddelenwet. Of (ook) voldaan is aan het toedieningscriterium hangt ervan of de werkzaamheid positief is aangetoond, in welk geval vaststaat dat het product bij de mens kan worden toegediend om de effecten zoals genoemd in art. 1, lid 1 onder b.3° Geneesmiddelenwet.

Is het Hecht-Pharma-arrest relevant voor de beantwoording van bovenstaande vragen?

Wanneer de status van in de handel zijnde producten onduidelijk is en het mogelijk om een geneesmiddel gaat, zal voor toepasselijkheid van de richtlijn 2001/83/EG bepaald moeten worden of voldaan wordt aan het aandienings- of toedieningscriterium. In het Hecht-Pharma arrest heeft het HvJ bepaald dat op een product waarvan de eigenschap als geneesmiddel naar werking niet is bewezen doch evenmin kan worden uitgesloten de geneesmiddelenrichtlijn niet van toepassing is. Overigens heeft dit oordeel

6 Vgl. brief RIVM 28 augustus 2009, p. 3-4.

betrekking op het toedieningscriterium en laat het onverlet dat een in de handel zijnd product op grond van het aandieningscriterium als geneesmiddel moet worden aangemerkt.

Richtlijn 2001/83/EG is uitdrukkelijk van toepassing op 'geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht', zie artikel 2 van de richtlijn. Indien een product niet in de handel is, maar wel wordt toegepast in klinisch onderzoek wordt aan het geneesmiddelbegrip zoals vervat in de richtlijn resp. de Geneesmiddelenwet niet toegekomen. Voor een geneesmiddel in klinisch onderzoek wordt nu juist een aparte definitie gehanteerd in de WMO, die afwijkt van de definitie van geneesmiddel in de Geneesmiddelenwet. De definities in de Geneesmiddelenwet, inclusief de uitleg die daaraan gegeven wordt in jurisprudentie, zijn daarom niet toepassing op producten in klinisch onderzoek. Het Hecht-Pharma arrest is slechts van belang voor de toets aan het toedieningscriterium in het kader van de vraag of sprake is van een geneesmiddel, bestemd om in de handel te worden gebracht[7].

Waar ligt in meer algemene zin het omslagpunt van voedingsmiddel naar geneesmiddel?

Als een product bestemd is om in de handel te worden gebracht, dient de beoordeling te beginnen bij het al dan niet uitsluiten van het geneesmiddelbegrip. Dit vloeit voort uit de in art. 1, lid 6 Geneesmiddelenwet geformuleerde voorrangsregel, dat als een product (ook) kan worden aangemerkt als een geneesmiddel in elk geval de Geneesmiddelenwet van toepassing is. Zoals toegelicht zijn het aandienings- en het toedieningscriterium daarvoor bepalend.

Bij het *aandieningscriterium* gaat het om de presentatie van het product en de eigenschappen die de gemiddelde consument op grond daarvan aan dat product kan toeschrijven. Indien de presentatie de indruk wekt dat het product profylactische of therapeutische werking bij ziekten heeft, dan zal voldaan zijn aan het aandieningscriterium en dus aan het begrip 'geneesmiddel'. Daarbij speelt ook een rol welke claim bij het product wordt gehanteerd: een therapeutische of medische claim dan wel een gezondheidsclaim. Bij een gezondheidsclaim ligt de nadruk op het in stand houden of bevorderen van een goede gezondheid, zonder (toespelingen op) therapeutische claims. Verordening (EG)1924/2006 definieert gezondheidsclaim als 'een claim die stelt, de indruk wekt of impliceert dat er een verband bestaat tussen een levensmiddelencategorie, een levensmiddel of een bestand daarvan en de

7 "Bestemd om" betekent bedoeld om of geschikt voor het in de handel brengen.

gezondheid (art. 2, lid 2 sub 5). Bij een medische of therapeutische claim ligt de nadruk op het voorkomen, behandelen of genezen van ziekten. In dat geval wordt voldaan aan de toets van het aandieningscriterium.

De afbakening wel/niet geneesmiddel is niet gemakkelijk en een eenduidige grensbepaling is dan ook niet voorhanden. Soms kan verwarring ook worden veroorzaakt door de bewoordingen. Door de aanduiding "dieetvoeding voor medisch gebruik" staat niet meteen vast dat het hier om een product met een medische of therapeutische claim gaat en dus als een geneesmiddel moet worden beschouwd.

Dieetvoeding voor medisch gebruik wordt in de Warenwet in art. 1 sub b gedefinieerd als:

> "een categorie speciaal bewerkte of samengestelde producten voor bijzondere voeding die door patiënten als dieetvoeding onder medisch toezicht gebruikt wordt".

Op grond van art. 2 is duidelijk voor wie dieetvoeding voor medisch gebruik is bestemd, namelijk voor patiënten die:

> "- een beperkt, aangetast of verstoord vermogen hebben om gewone eet- of drinkwaren, bepaalde nutriënten daarin of bepaalde metabolieten, in te nemen, te verteren, te absorberen, te metaboliseren of uit te scheiden; of
> - andere medisch-bepaalde behoeften aan nutriënten hebben;
> voor de behandeling waarvan niet louter volstaan kan worden met wijziging van het normale voedingspatroon, of met andere producten voor bijzondere voeding".[8]

Dieetvoeding voor medisch gebruik beoogt te voorzien in een specifieke voedingsbehoefte van mensen met een ziekte of aandoening en toepassing onder medisch toezicht, maar in de definitie past niet dat het product zelf een therapeutische werking heeft of pretendeert.

Zoals het Hecht-Pharma-arrest opnieuw heeft laten zien, is beoordeling van het *toedieningscriterium* van inhoudelijke aard: de werking en de effecten van het product zoals deze zijn komen vast te staan in onderzoek[9] worden beoordeeld. Relevant bij die beoordeling zijn de farmacologische eigenschappen van het product naar huidige

8 Vgl. Richtlijn 1999/21/EG, betreffende dieetvoeding voor medisch gebruik, art. 1 lid 2 sub b.
9 Zie de definities van klinische proef en wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen zoals aangehaald op pagina 4 van dit advies.

wetenschappelijke inzichten, de wijze waarop het product wordt gebruikt, de omvang van verspreiding van het product en de kennis die de consument bezit.

In de Notice to Applicants wordt daarover voorts overwogen dat het gaat om een geneesmiddel als 'it contains one or more ingredients generally regarded as medicinal and indicative of a medicinal purpose'. Het moet wetenschappelijk zijn vastgesteld dat het product kan worden gebruikt om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, of een medische diagnose te stellen.
Een product waarvan de invloed op de fysiologische functies niet groter is dan de effecten die de consumptie van een redelijke hoeveelheid levensmiddel op deze functies kan hebben, beïnvloedt niet echt de stofwisseling en kan gelet op het *Knoflook*-arrest niet worden gekwalificeerd als een product dat de fysiologische functies kan herstellen, verbeteren of wijzigen in de zin van het toedieningscriterium.[10]

In het arrest *Hecht-Pharma* heeft het Hof overwogen dat een product in elk geval niet als een geneesmiddel naar werking kan worden aangemerkt indien het, rekening houdend met de samenstelling ervan – met inbegrip van de dosering van de werkzame stoffen – en bij gebruik volgens voorschrift, niet kan leiden tot een *noemenswaardig* herstel of een *noemenswaardige* verbetering of wijziging van fysiologische functies bij de mens en dus eigenlijk niet de omstandigheden kan wijzigen waarin het menselijk lichaam functioneert.[11]

Het voorafgaande betekent dat ook de beoordeling van het toedieningscriterium van geval tot geval zal moeten plaatsvinden aan de hand van alle kenmerken en eigenschappen van het product.

10 HvJ EG 15 november 2007, zaak C-319/05 (*Knoflook*), JGR 2008/1, r.o. 68.
11 Vgl. HvJ EG 15 januari 2009, zaal 140/07 (*Hecht-Pharma*), JGR 2009/1 r.o. 41-42. Zie ook HvJ EG 9 juni 2005, zaak C-211/03 (*Orthica*); JGR 2005/40 r.o. 60 en HvJ EG 30 april 2009, zaak C-27/08 (*BIOS Naturprodukte*), JGR 2009/9, r.o. 22-23.

Tot zover ons advies. Tot nadere toelichting vindt u ons gaarne bereid.

Met vriendelijke groet,
de landsadvocaat,
voor deze,