

Vergaderjaar 2010–2011

29 477

Geneesmiddelenbeleid

Nr. 173

## BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 22 juli 2011

### Aanleiding

Tijdens het Algemeen Overleg (AO) over de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) op 13 januari 2011 (kamerstuk 31 765, nr. 32) is de vraag gesteld hoe veilig grondstoffen zijn die in geneesmiddelen worden verwerkt. In het AO heb ik toegezegd om uw Kamer uitgebreider te informeren over de vormgeving van de mogelijkheden van de IGZ ter verbetering van het zicht op de veiligheid van buitenlandse grondstoffen voor geneesmiddelen, bijvoorbeeld afkomstig uit China en India. Door middel van deze brief geef ik gevolg aan mijn toezegging.

In deze brief wordt antwoord gegeven op het verzoek inzicht te geven in de vormgeving van de mogelijkheden van de IGZ ter verbetering van het zicht op de veiligheid van buitenlandse grondstoffen voor geneesmiddelen. Ik wil hierbij benadrukken dat vraagstukken rond de kwaliteit van grondstoffen en geneesmiddelen zich niet beperken tot China en India. Toezicht op de complexe keten van grondstoffen en eindproducten is een mondiaal vraagstuk. Dat blijkt onder andere uit het begin 2010 door de IGZ gepubliceerde kortschrift «Chemisch farmaceutische kwaliteit van Simvastatines».<sup>1</sup> Hierin is uiteengezet en inzichtelijk gemaakt hoe complex de ketens zijn van productieplaatsen van grondstoffen en eindproducten tot de plaatsen waar de geneesmiddelen worden gecontroleerd over de hele wereld. Ook is in het stuk aangegeven dat de laatste jaren een opvallend aantal ernstige afwijkingen van de «Goede manieren van produceren» (*Good Manufacturing Practices* – GMP) is geconstateerd bij producenten van geneesmiddelen die ook de Europese markt bedienen.<sup>2</sup> In een artikel in the *New England Journal of Medicine* werd aangegeven dat het nog nooit zo moeilijk is geweest om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen nu een groot deel van de medicijnen grondstoffen bevat uit landen als China en India.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kortschrift, Chemisch farmaceutische kwaliteit van simvastatines. Den Haag, januari 2010.

<sup>2</sup> Good Manufacturing Practices. Richtlijn 2003/94/EG.

<sup>3</sup> Okie, S. Multinational Medicines – Ensuring Drug Quality in an Era of Global Manufacturing. *The New England Journal of Medicine* 2009.

IGZ gaf destijds al aan dat sprake lijkt te zijn van een trend en dat op Europees niveau de vraag gesteld moet worden hoe we – gegeven de mondialisering van de productieketen – de kwaliteit en veiligheid van (de grondstoffen van) geneesmiddelen kunnen waarborgen. In de aan uw Kamer gezonden aanbiedingsbrief bij het betreffende kortschrift van de IGZ nam mijn ambtsvoorganger de suggestie van de IGZ over om de heroverweging van het huidige registratie- en controle-systeem, in verband met de steeds verder gaande mondialisering van de geneesmiddelenketen, in Europees verband aan te kaarten.<sup>1</sup> In de nieuwe Europese richtlijn inzake vervalste geneesmiddelen zijn inmiddels een aantal bepalingen opgenomen die het toezicht en de opsporing op de naleving van de gemeenschappelijke voorschriften terzake werkzame stoffen vergemakkelijken.<sup>2</sup> Zo moeten bijvoorbeeld fabrikanten, importeurs of distributeurs van werkzame stoffen de betrokken bevoegde autoriteiten van hun activiteiten op de hoogte stellen.

Zonder te willen vervallen in allerlei technische details zal ik hierna kort ingaan op de voor het voorliggende vraagstuk benodigde relevante achtergrond van de grondstoffen voor geneesmiddelen.

### **Grondstoffen voor geneesmiddelen**

Er bestaat een tweeledig onderscheid in grondstoffen voor geneesmiddelen, te weten:

1. De actieve grondstoffen. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om stoffen als paracetamol, simvastatine, heparine etc.
2. De hulpstoffen. Dit betreft toevoegingen om de zogenaamde «matrix» van een geneesmiddel te maken waarin het actieve bestanddeel zit. Het gaat dan bijvoorbeeld om stoffen als:
  - lactose, stearinezuur en celluloseachtige stoffen in een tablet;
  - suiker, glycerine en smaakstoffen in drankjes;
  - water en zouten in injectiepreparaten;
  - oliën, water, emulgatoren in crèmes, etc.

Er is met andere woorden een scala aan grondstoffen die worden verwerkt in geneesmiddelen in verschillende toedieningsvormen.<sup>3</sup>

In het hiernavolgende zet ik kort uiteen hoe in Europa de kwaliteitsborging is geregeld van geneesmiddelen (de eindproducten) en vervolgens van de actieve grondstoffen.<sup>4</sup>

### **Beoordeling van veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen**

In Nederland vormen verschillende organisaties de totale keten voor het toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen. De IGZ vormt daarin één schakel, naast het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Nederlands Bijwerkingen Centrum (Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen – LAREB). Deze toezichtketen moet voor de Nederlandse burger de veiligheid, kwaliteit en betrouwbaarheid van geneesmiddelen borgen. Hiertoe werken deze partijen dan ook nauw samen.

De eisen voor kwaliteit en veiligheid van medische producten, waaronder geneesmiddelen, zijn volledig Europees geregeld en vastgesteld. De IGZ opereert dan ook in een Europees netwerk van inspectiediensten, die elkaars resultaten erkennen. Dit impliceert dat de IGZ op het gebied van medische producten samenwerkt, afstemt en resultaten terugkoppelt binnen Europa. De European Medicines Agency (EMA) staat garant voor een gelijk kwaliteitsniveau van inspectiediensten in de Lidstaten.

<sup>1</sup> GMT/VDG 2 983 637, dd. 9 februari 2010.

<sup>2</sup> Richtlijn van het Europees Parlement en de Raad tot wijziging van de Richtlijn 2001/83/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, om te verhinderen dat vervalste geneesmiddelen in de legale distributieketen belanden.

<sup>3</sup> Dit geldt in principe ook voor kruidengeneesmiddelen afkomstig uit India en China, of om grondstoffen uit die landen, die in Europa tot kruidengeneesmiddelen wordt verwerkt.

<sup>4</sup> Het is van belang te melden dat in het verleden met enige regelmaat ook hulpstoffen aanleiding hebben gegeven tot ernstige problemen (bijvoorbeeld de casus Glycerine in Haïti 1996).

Afgesproken is om elkaars inspecties (uitgevoerd door een andere lidstaat) binnen de Europese Economische Ruimte (EER) te erkennen. De totale geneesmiddelenketen – van de productie van grondstoffen en het fabriceren van de toedieningsvormen tot en met de plaatsen waar de geneesmiddelen worden gecontroleerd, vrijgegeven en gebruikt – is complex en wereldwijd vertakt. Dat trekt een wissel op de robuustheid van de registratie- en inspectiesystemen.

De veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen, met de daarin verwerkte grondstoffen zijn gebaseerd op het registratiedossier dat door de betreffende bevoegde autoriteit (in Nederland het CBG) is beoordeeld. Voor Europees geregistreerde producten is de EMA de bevoegde autoriteit, waar het CBG namens Nederland mede beoordeelt. Alle fabrikanten van een eindproduct dienen of door de IGZ of door de inspectie van een andere lidstaat van de EER te zijn geïnspecteerd. IGZ voert inspecties uit bij fabrikanten van geneesmiddelen om te beoordelen of deze in overeenstemming met het registratiedossier produceren en voldoen aan GMP. De IGZ voert zowel in Nederland als, op verzoek van CBG of EMA, buiten de EER inspecties uit. Door de mondialisering van onder andere de geneesmiddelenproductie vinden toezichtbezoeken van de IGZ ook plaats bij productiefaciliteiten van geneesmiddelen in bijvoorbeeld Argentinië, China, India, Indonesië, Israël, Puerto Rico, Taiwan, Tunesië en de Verenigde Staten. Bij voldoende kwaliteitsniveau geeft IGZ een GMP-certificaat af met een geldigheidsduur van 3 jaar.

### **Beoordeling van veiligheid en effectiviteit van actieve grondstoffen**

In Europa is voor het produceren van actieve grondstoffen geen vergunning nodig. Dit geldt evenzeer voor de meeste landen buiten de EER. Er is geen verplichting voor fabrikanten van actieve grondstoffen in Nederland om zich door IGZ te laten inspecteren. Een uitzondering zijn biotechnologisch geproduceerde en steriele actieve bestanddelen. Deze moeten wel door een bevoegde autoriteit, zoals IGZ, worden geïnspecteerd, omdat Europese regels een fabrikantenvergunning vereisen voor deze categorie grondstoffen.

Fabrikanten van actieve grondstoffen dienen wel te voldoen aan het Europese GMP-richtsnoer. De verantwoordelijkheid voor het feit dat deze fabrikanten voldoen aan GMP is neergelegd bij de geneesmiddelenfabrikant van het eindproduct, meer specifiek de *Qualified Person*, die dat in een audit moet vaststellen. Daarnaast moet iedere batch/productieserie van een grondstof door de geneesmiddelenfabrikant van het eindproduct geanalyseerd worden om te zien of het voldoet aan de eisen uit het registratiedossier.

In de praktijk zien we dat – ook al is er geen wettelijk verplichting – fabrikanten van actieve grondstoffen uit het oogpunt van zichtbare kwaliteit de IGZ zelf verzoeken om een inspectie uit te voeren.

In landen als China en India worden momenteel al onder andere door de European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) in Straatsburg, in samenwerking met de bevoegde autoriteiten in de Europese Unie (EU) zoals IGZ, inspecties uitgevoerd op verzoek van de fabrikant van actieve grondstoffen. Dit om te beoordelen of deze fabrikanten voldoen aan GMP en of ze de vereiste kwaliteit van de grondstof kunnen maken zoals is vastgelegd in een door het EDQM goedgekeurd document (Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia). Per jaar gaat het om circa 35 gezamenlijke inspecties in veelal China en India. In 2009 en 2010 voldeed circa 20% van de door de EDQM geïnspecteerde fabrikanten van actieve grondstoffen

niet aan de eisen. Deze matige uitkomst wordt overigens mede veroorzaakt doordat slechts een op risico assessment gebaseerde selectie van fabrikanten wordt bezocht in verband met beperkte inspectiecapaciteit.<sup>1</sup> Niet voldoen aan de eisen kan resulteren in bijvoorbeeld het niet verkrijgen of het intrekken van een Certificate of Suitability. De EDQM communiceert dit aan betrokken bevoegde autoriteiten, opdat deze dit kunnen gebruiken bij de beoordeling van registratiedossier. Op grond van deze informatie kunnen de betrokken autoriteiten indien nodig ook maatregelen nemen met betrekking tot de in die lidstaat toegelaten geneesmiddelen die grondstoffen van de fabrikant bevatten. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en de Australische Therapeutic Goods Administration (TGA) inspecteren intensief bij fabrikanten van actieve grondstoffen, ook buiten hun grondgebied. Resultaten van deze inspecties worden gedeeld met de EMA, die deze gegevens vervolgens beschikbaar stelt voor de bevoegde autoriteiten, opdat deze een als hierboven beschreven actie kunnen ondernemen. Daarnaast sluit de EMA zich waar mogelijk aan bij de inspecties bij grondstoffabrikanten door FDA en TGA. Het voorgaande laat zien dat internationaal reeds een breed netwerk van toezicht bestaat dat ter plekke inspecteert en informatie uitwisselt.

### **Toekomstige risicobeheersing**

Sinds de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw is de wereld van geneesmiddelen drastisch veranderd. Een gevolg van verdergaande mondialisering maakt dat het zicht op en de risico's in de productieketen minder systematisch in beeld zijn. Steeds meer actieve bestanddelen komen uit China, India en andere Aziatische landen. Er zijn vele duizenden aanbieders waarvan de geleverde kwaliteit onbekend is. Door deze ontwikkelingen is het de wens van onder andere de IGZ en de Europese collega inspectiediensten om, met het oog op risicobeheersing, meer systematisch toezicht te houden op productie van grondstoffen. De mogelijkheden voor de IGZ om het (toe)zicht op de veiligheid van buitenlandse grondstoffen voor geneesmiddelen te verbeteren zijn in drie niveaus in te delen: nationaal, Europees en internationaal.

#### *Nationaal niveau*

In Nederland zijn het CBG en de IGZ een gezamenlijk project gestart om in kaart brengen welke in Nederland toegelaten geneesmiddelen actieve bestanddelen bevatten die in China en/of India zijn gefabriceerd. Vervolgens zal hierop een risicoanalyse worden uitgevoerd om te bepalen hoe het toezicht op risicovolle productiesites het beste kan worden geïntensiveerd. Het CBG werkt aan het beter toegankelijk maken van de informatie in registratiedossiers. Hierdoor wordt het mogelijk om bij een probleem met de kwaliteit van een grondstof van een fabrikant, of met het GMP niveau van die fabrikant, snel te zien of er risico's zijn voor de Nederlandse patiënt/consument.

#### *Europees niveau*

De in deze brief al eerder genoemde beoogde nieuwe Europese richtlijn inzake vervalste geneesmiddelen geeft de IGZ handvatten omdat het – zoals het er nu naar uitziet – een wettelijke verplichting zal worden om in ieder geval de fabrikanten van actieve bestanddelen binnen de eigen lidstaat te inspecteren. Daarnaast stelt de Europese Commissie een lijst van derde landen op waar wetgeving en toezicht op actieve bestanddelen even goed is geregeld als (na implementatie van de nieuwe richtlijn) in de Europese Unie zelf. Het is de bedoeling dat de Europese Commissie, samen met EMA en de Lidstaten, minstens elke 3 jaar zal verifiëren of

---

<sup>1</sup> <http://www.edqm.eu/en/The-Inspection-Programme-159.html>

deze landen nog terecht op de lijst staan. Dit zal dus aanleiding geven tot nieuwe activiteiten die moeten worden uitgevoerd door Europese inspectiediensten, waaronder de IGZ. Over de wijze waarop de IGZ bij gaat dragen aan deze extra activiteiten wordt u apart ingelicht.

#### *Internationaal niveau*

De IGZ heeft in december 2010 een aanzet gegeven om met de toezicht-houder in China (de State Food and Drug Administration – SFDA) te komen tot een Memorandum of Understanding (MoU). Daarin worden gemeenschappelijke uitgangspunten vastgelegd ten aanzien van onder andere (chemisch en biologisch) geproduceerde geneesmiddelen en voor medische hulpmiddelen. Deze MoU is vooral bedoeld om aanspreek-punten te waarborgen als het gaat om de veiligheid van producten (waar actieve bestanddelen deel van uitmaken) en om te kunnen voorzien in goede GMP training. De IGZ streeft ernaar om dit MoU met de Chinese bevoegde autoriteit in de loop van dit jaar te bekrachtigen.

#### **Nawoord**

Het aantal fabrikanten van actieve bestanddelen en eindproducten is zo groot dat de wereldwijd beschikbare inspectiecapaciteit onvoldoende is voor een volledig toezicht. Wederzijdse erkenning van elkaars inspectiere-sultaten – ook van landen buiten de EU – is een manier om de bestaande inspectiecapaciteit beter te benutten. Door de EMA wordt gewerkt aan een systeem waarin rapporten van de FDA als basis kunnen dienen voor een Europese GMP beoordeling van Amerikaanse fabrikanten van eindpro-ducten. De verwachting is dat in veel gevallen daardoor Europese inspecties van geneesmiddelenfabrikanten in de Verenigde Staten niet meer nodig zullen zijn. Omgekeerd kan de FDA gebruik maken van rapporten van Europese inspectiediensten. De bedoeling is dat hierdoor ook meer capaciteit voor inspecties bij fabrikanten van actieve grond-stoffen vrijkomt.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
E. I. Schippers