

Europese Farmacopee

Jaarverslag over 2009
van de Nederlandse delegatie
bij de Europese Farmacopee
Commissie
te Straatsburg

November 2010

INHOUDSOPGAVE

1. Inleiding	5
2. Samenstelling van de Nederlandse delegatie naar de EFC...	6
3. Activiteiten en resultaten van de EFC	6
3.1. Vergaderingen.....	6
3.2. Resultaten	7
3.3. Internationale harmonisatie	7
3.4. Nederlandse inbreng	8
3.5. Edities van Europese Farmacopee.....	8
3.6. Belangrijke beleidsthema's	8
3.7. Biologische standaardisatie	8
3.8. Nieuwe taken van de EDQM	9
4. Activiteiten van de Nederlandse delegatie	9
4.1. Taken	9
4.2. Evaluatie van ontwerpmonografieën	10
4.3. Hoorzittingen	11
4.4. Wetenschappelijke publicaties	11
4.5. Onderzoek naar de betekenis van het werk voor de Europese Farmacopee	11
5. Certificatie en inspectie	12
Bijlage 1	13

1. Inleiding

De Nederlandse delegatie bij de Europese Farmacopee Commissie (EFC) te Straatsburg brengt in dit document verslag uit over het jaar 2009.

Nederland is partij in het verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee. In 1966 heeft Nederland bij Rijkswet van 9 november 1966 (Stb. 166, 557) het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee (Trb. 1966, 115), afkorting EF, goedgekeurd. Het verdrag is door de toetreding van de Europese Gemeenschap in 1994 gewijzigd.

Een farmacopee is een officieel, van staatswege uitgegeven handboek met voorschriften voor de bereiding van geneesmiddelen voor menselijk en dierlijk gebruik, en de vereisten waaraan zij moeten voldoen. De EF heeft op het Nederlandse grondgebied rechtskracht, zowel voor humane als veterinaire geneesmiddelen. De EF kent verschillende soorten monografieën: aan de ene kant algemene monografieën, zoals over substanties voor farmaceutisch gebruik, en groepen van gelijksoortige producten zoals vaccins, monografieën over toedieningsvormen, bijvoorbeeld tabletten, en aan de andere kant monografieën inzake met name genoemde substanties van chemische, dierlijke of plantaardige herkomst. Alle geneesmiddelen moeten voldoen aan de eisen die in de EF zijn gesteld, niet alleen industrieel bereide geneesmiddelen die zijn toegelaten tot de markt, maar eveneens geneesmiddelen die worden bereid in openbare apotheken en ziekenhuisapotheken. De algemene monografieën en hoofdstukken van de EF zijn ook van belang voor geneesmiddelen die zich nog in het stadium van proefneming bevinden.

Farmacopeevoorschriften zijn, in samenhang met maatregelen vermeld in de richtlijnen voor Good Manufacturing Practices (Commissie Richtlijn 2003/94/EEG, van 8 Oktober 2003, alsmede Commissie Richtlijn 91/412/EEC van 23 Juli 1991 inzake GMP voor veterinaire geneesmiddelen), de grondslag voor het bereiken en behouden van de kwaliteit van geneesmiddelen die in omloop zijn in Nederland. De door de EF vastgestelde teksten worden in overeenstemming met de communautaire regelgeving gebruikt in registratiedossiers. Beoordeling van een registratiedossier waarin gerefereerd wordt aan een farmacopeevoorschrift levert aanzienlijke tijdwinst op. Farmacopeevoorschriften blijken in de praktijk ook van groot belang voor de vervaardiging van generische producten. In dat geval

nemen de door de EF opgestelde specifieke voorschriften de plaats in van de specificaties die het innoverende bedrijf heeft opgesteld. Zonder dergelijke farmacopeevoorschriften is het voor genericafabrikanten veel gecompliceerder een handelsvergunning te verkrijgen.

Ter bescherming van de gezondheid zijn de farmacopeevoorschriften voor geneesmiddelen voor gebruik in dieren bestemd voor consumptie, een essentieel element van het waarborgen van de voedselveiligheid.

2. Samenstelling van de Nederlandse delegatie naar de EFC

In overeenstemming met artikel 5 van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee bestaat de Nederlandse Delegatie uit de navolgende personen:

Mw. Drs. J.M.M. Hansen, hoofdinspecteur IGZ-GMT, lid en voorzitter

Dr. D. de Kaste, RIVM-KCF, lid en secretaris

Drs. J.W. Dorpema, HAL, lid en plv. voorzitter

Mw Drs. Y.M van Kooij, IGZ-GMT plv. lid

Mw Drs. Ing. E.K. de Rooij-Lamme, RIVM-KCF, plv. lid en plv. secretaris,

Drs. P.M.J.M. Jongen, RIVM-BMT, plv. lid.

Indien in de officiële documenten van de EFC gesproken wordt over Nationale Farmacopee Autoriteit, afkorting NFA, fungeert de Nationale Delegatie als zodanig.

3. Activiteiten en resultaten van de EFC

3.1. Vergaderingen

De EFC vergadert driemaal per jaar, in maart, juni en november, gedurende 2 à 3 dagen in Straatsburg. De Nederlandse delegatie komt ter voorbereiding en afwikkeling van deze vergaderingen ten minste zesmaal per jaar bijeen.

Het ambtelijke secretariaat van de Europese Farmacopee is ondergebracht bij de European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Dit instituut ondersteunt de EFC en publiceert de Europese Farmacopee. Daarnaast verricht de EDQM activiteiten op het gebied van de biologische standaardisatie en is dit

instituut de verbindende schakel in het netwerk van officiële laboratoria (Official Medicines Control Laboratories = OMCL's), waartoe ook de beide geneesmiddelenlaboratoria van het RIVM gerekend worden.

Over het meerjarenbeleid en actuele specifieke onderwerpen organiseert de EDQM, dat is de organisatie waarin het Secretariaat van de EFC is opgenomen, één of meer malen per jaar workshops of symposia.

Uitmo 2009 namen 37 verdragpartijen deel aan het werk van de EFC, daarnaast woonden 23 waarnemers de beraadslagingen bij.

36 Staten zijn lid. Ook de Europese Unie is verdragpartij. 23 Staten zijn toegelaten als waarnemer, waaronder 8 Europese staten: Albanië, Armenië, Wit-Rusland, Georgië, Kazakstan, Moldavië, de Russische federatie en Oekraïne; 14 waarnemers komen van buiten Europa: Algerije, Argentinië, Australië, Brazilië, Canada, China, Israël, Madagaskar, Maleisië, Marokko, Senegal, Syrië, Tunesië, Verenigde Staten van Amerika. Voorts is de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) waarnemer.

Meer informatie is te vinden op de website van de EDQM:

<http://www.edqm.eu/site/Homepage-628.html>

3.2. Resultaten

De EFC stelde in 2009 34 nieuwe en herziene 'general chapters' vast. Onder andere nieuwe hoofdstukken met betrekking tot de microbiologische kwaliteit van plantaardige medicinale producten voor oraal gebruik, monocyte activeringstesten, oplosnelheidstesten en glycan-analyses. Daarnaast zijn 255 nieuwe en herziene grondstof monografieën aangenomen, waaronder monografieën van 6 nog onder patent zijnde werkzame bestanddelen: Pramipexole dihydrochloride, Tiotropium bromide, Entacapone monohydraat, Levetiracetam,, Meropenem en Ziprasidone hydrochloride.

De EFC keurde in 2009 tezamen 473 referentiestandaarden van substanties goed, al dan niet inclusief spectra, zodat er thans 2200 substanties voor referentiedoeleinden beschikbaar zijn.

3.3. Internationale harmonisatie

De EFC overlegt via de Pharmacopoeia Discussion Group (PDG) met de United States Pharmacopoeia (USP) en de Japanse Farmacopee (JP), in aanwezigheid van de WHO, over mondiale harmonisatie van monografieën. Dit overleg vindt gelijktijdig en in goede afstemming plaats met de International Conference on Harmonisation (ICH).

3.4. Nederlandse inbreng

Vanuit Nederland nemen 37 deskundigen, waarvan 14 uit de rijksoverheid afkomstig en 23 uit het bedrijfsleven en universiteiten, deel aan de werkzaamheden van één of meer van de 18 groepen van deskundigen en 38 *ad hoc* werkgroepen van de EFC (zie bijlage 1; lijst van NL-experts).

De vergaderingen van deze groepen vinden 1 tot 3 maal per jaar plaats in Straatsburg en nemen 1 à 2 dagen per keer in beslag. De voornaamste taak van een groep is om de tekst van een monografie te ontwerpen of te herzien. Nederland levert deskundigen voor vrijwel elke groep. Naast het leveren van expertise verplicht de deskundige zich ook zo nodig in zijn eigen instituut laboratoriumwerk uit te voeren en referentiepreparaten ter beschikking te stellen. Deze werkzaamheden geschieden belangeloos; alleen reis- en verblijfskosten voor de vergaderingen van de Expert- en/of werkgroepen in Straatsburg worden vergoed. Daarmee is de inbreng van experts in het tot stand komen van deze technische wetgeving kosten effectief te noemen.

3.5. Edities van Europese Farmacopee

In 2009 zijn de supplementen 6.4 en 6.5 geïmplementeerd (resp. 1 april en 1 juli).

De Nationale delegatie publiceert in haar hoedanigheid van Nederlandse Farmacopee Autoriteit (NFA) in de Staatscourant mededelingen over het verschijnen van nieuwe edities en supplementen en de datum van ingang van de nieuwe eisen. De 6^e editie telt thans 2090 monografieën, 324 algemene teksten en 2440 beschrijvingen van reagentia.

Er zijn tegen betaling drie versies van de EF beschikbaar: een abonnement voor raadpleging via een internetaansluiting, een CD-ROM en een boek.

3.6. Belangrijke beleidsthema's

Het beleid van de EFC is naast onderhoud en revisie van de bestaande teksten en het ontwerpen van teksten ook gericht op het inspelen op actuele ontwikkelingen en vragen van gebruikers, maar bovenal, op mondiale uitdagingen op het terrein van de geneesmiddelen en de gezondheidsbescherming.

3.7. Biologische standaardisatie

De EDQM heeft een programma voor standaardisatie van substanties en preparaten van biologische herkomst (voor bijzonderheden zie voornoemde

verslagen of de website van de EDQM). Nederland levert de voorzitter van een van de werkgroepen van deskundigen inzake biologische producten (Expert groep 6). Deze neemt ambtshalve deel aan de stuurgroep van het standaardisatieprogramma.

Een belangrijk onderdeel van het programma betreft vaccins en bloedproducten. Er wordt bij voortduring aandacht besteed aan het terugdringen van het gebruik van proefdieren bij de ontwikkeling en controle van vaccins en hormonen.

Ingevolge de Europese Conventie voor de bescherming van proefdieren uit 1985 (Verdrag van de Raad van Europa nr. 123) zijn partijen gehouden het aantal proefdieren terug te dringen, de methoden te verfijnen en proefdiervoorstellen te vervangen door celkweektesten of chemische methoden; het 3R-beleid: Reduction + Refinement + Replacement. Dit beleid is ook vastgelegd in Richtlijn 86/609/EEG.

De testen met dierproeven zijn overigens nog steeds de hoeksteen van het stelsel van gezondheidsbescherming, vooral voor de vaccins die programmatisch bij kinderen toepassing vinden.

De EFC levert tezamen met de EDQM een essentiële inspanning om het gebruik van proefdieren terug te dringen, door onder meer een nieuw biologisch standaardisatieprogramma te ontwikkelen

Dit heeft in 2009 geleid tot voorstellen tot revisie van de monografieën Tetanus Immunoglobulin en Acellular pertussis vaccin.

3.8. Nieuwe taken van de EDQM

Sinds januari 2009 is de EDQM aangewezen om zich toe te leggen op de Consumenten Gezondheidsbescherming in Europa. De activiteiten hebben betrekking op het ontwikkelen van een geharmoniseerde aanpak om de productkwaliteit en -veiligheid te waarborgen. Het gaat hier met name om de cosmetische producten inclusief tatoeage en permanente make-up, en verpakkingsmaterialen voor voedsel en farmaceutische producten.

4. Activiteiten van de Nederlandse delegatie

4.1. Taken

De NFA verricht de volgende werkzaamheden:

- het vertegenwoordigen van Nederland in de EFC;

- het publiceren van officiële mededelingen in de Staatscourant inzake het van kracht worden van nieuwe edities of supplementen van de EF *);
- het geven van voorlichting aan de gebruikers van de EF;
- het verlenen van medewerking aan het opstellen en uitwerken van (nieuwe) teksten van monografieën;
- het doen van voorstellen voor revisie van teksten;
- het beoordelen van nieuwe of gereviseerde monografieën zowel met behulp van laboratoriumonderzoek als uit het oogpunt van consistentie van de tekst;
- het beoordelen van verzoeken tot revisie vanuit de kring van de gebruikers en het evalueren van de experimentele onderbouwing ervan;
- het voordragen van deskundigen in de expertgroepen van de EFC;
- het houden van hoorzittingen in geval de toepassing van nieuwe of gewijzigde voorschriften van de EF tot ernstige problemen met de veiligheid of beschikbaarheid van geneesmiddelen zou kunnen leiden;
- het onderhouden van contact met de andere nationale autoriteiten en de EFC;
- het vaststellen van de officiële Nederlandse vertaling van de door EFC vastgestelde Engelse en Franse standaardtermen.

*) Op basis van artikel 93 van de Nederlandse Grondwet hebben de bepalingen van de Europese Farmacopee verbindende kracht nadat deze zijn bekendgemaakt.

Als tool voor de informatievoorziening van de NFA naar de gebruiker is in 2009 een nationale EP-website in de lucht gebracht (www.rivm.nl/ph-eur).

Onder de rubriek 'vergaderingen' zijn de agenda en besluitenlijst van de EFC vergaderingen te vinden en onder de rubriek 'nieuws' worden actuele onderwerpen die binnen de EFC spelen gemeld.

4.2. Evaluatie van ontwerpmonografieën

Vier maal per jaar verschijnen in het orgaan van de EDQM, Pharmeuropa, de ontwerpen van nieuwe en herziene teksten van monografieën. De Nederlandse delegatie, tevens optredend als NFA, bespreekt deze teksten met belanghebbenden. Voor chemische substanties fungeert de werkgroep monografie evaluatie (WME). De vanuit Nederland voorgedragen deskundigen bij de werkgroepen van de EFC zijn q.q. lid van de WME, maar ook andere nationale deskundigen kunnen desgevraagd deelnemen. Als criterium voor deelname geldt

dat de betrokkene beschikt over laboratoriumcapaciteit om de voorschriften praktisch te kunnen nawerken.

Eenzelfde werkwijze wordt gevolgd in de werkgroep biologische geneesmiddelen voor substanties en preparaten van biologische of biotechnologische aard. De beide groepen komen viermaal per jaar bijeen. De Nederlandse delegatie, optredend als NFA is volgens de procedures van de EFC gemachtigd commentaar op de monografie vanuit Nederland in te zenden.

4.3. Hoorzittingen

De commentaren van de nationale farmacopee autoriteiten en van bedrijven die zich buiten het territorium van de verdragsluitende partijen bevinden worden weer in de betrokken werkgroep van de EFC besproken en daarna geagendeerd voor de eerstvolgende plenaire vergadering van de EFC.

Bedrijven en instellingen die in dit stadium van de procedure problemen blijven houden kunnen zich tot de Nederlandse delegatie wenden met het verzoek tijdens de EFC-sessie te interveniëren teneinde een gewenste wijziging te bewerkstelligen. De Nederlandse delegatie hoort met het oog daarop de belanghebbende voorafgaande aan de commissievergadering en komt daarna tot een standpunt om al dan niet te interveniëren. Uit het oogpunt van volksgezondheid dienen eisen niet te ruim te zijn, maar ook weer niet zo streng dat alleen monopolisten aan de eisen kunnen voldoen.

In 2009 kwam geen enkel verzoek om een hoorzitting binnen.

4.4. Wetenschappelijke publicaties

Met ingang van 2005 geeft de EDQM naast het tijdschrift Pharmeuropa met voorstellen voor nieuwe of herziene teksten voor de EF, ook een tijdschrift uit onder de titel Pharmeuropa Scientific Notes. Drs. P.M. Jongen (RIVM-BMT) is lid van de redactieraad van deze tijdschriften.

4.5. Onderzoek naar de betekenis van het werk voor de Europese Farmacopee

De Nederlandse delegatie nam het initiatief om het belang van de EF voor de volksgezondheid te laten bestuderen. Een en anders staat beschreven in het RIVM-rapport: 'Europese Farmacopee: Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen' uitgekomen. Het rapport is te downloaden via

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/370020001.html>

De verbetervoorstellen zoals die verwoord zijn in bijlage 6 van het RIVM rapport zijn in 2009 binnen de NFA besproken en vervolgacties zullen in 2010 worden genomen.

5. Certificatie en inspectie

De EDQM heeft een programma dat het bedrijven mogelijk maakt een certificaat te verwerven voor een door haar geproduceerde chemische of biologische substantie. In het kader daarvan doet de EDQM een beroep op verdragpartijen om inspectiecapaciteit ter beschikking te stellen teneinde na te gaan of de door de bedrijven geproduceerde substanties aan internationaal vastgesteld kwaliteitseisen (ICH-Q7A = EMEA Annex 18) voldoen. De Nederlandse inspectie is één van de inspectiediensten op wie niet tevergeefs een beroep wordt gedaan. In 2009 hebben 29 on-site inspecties plaatsgevonden in hoofdzakelijk Azië. Daarnaast zijn ook 32 site-inspecties gedekt door de on-site inspecties uitgevoerd door andere lidstaten en partners uit het EU/USA/Australië pilot project ten behoeve van de samenwerking 'GMP inspecties voor API's'. Deze inspecties leiden soms tot het opschorten of het intrekken van de certificaten (ca 25%).

In 2009 zijn meer dan 400 nieuwe aanvragen en 835 revisie aanvragen ontvangen. In totaal zijn er thans meer dan 2500 certificaten afgegeven. De informatie die de aanvragers moeten overleggen blijkt ook voor het werk van de EFC zeer waardevol te zijn. De Commissie neemt aldus kennis van nieuwe synthesesmethoden en bereidingswijzen en kan aldus de monografieën aanpassen aan nieuwe inzichten en methoden.

Aldus vastgesteld,
Bilthoven, november 2010

Dr. D. de Kaste
Secretaris van de NL-delegatie bij de Europese Farmacopee Commissie.

Bijlage 1

Lijst van Nederlandse deskundigen werkzaam voor de Europese Farmacopee

Group of Experts No 1
Biologicals methods and statistical analysis
NL Chairman: Dr Hans VAN DOORNE

Group of Experts No 6
Biological Substances
NL Chairman: Mr Peter M. JONGEN
NL Specialist : Dr P.L.A. OVERBEEKE

Group of Experts No 6B
Human blood and blood products
NL Expert:
Mrs Berber DE VRIES

Group of Experts No 7
Antibiotics
NL Expert: Dr Jan W.H. SMEETS

Group of Experts No 9G
Medicinal gases
NL Expert: Dr Jan DEN HARTIGH

Group of Experts No 10A
Organic chemistry - Synthetic products
NL Expert: Mr Hans KEEGSTRA

Group of Experts No 10B
Organic chemistry - Synthetic products
NL Expert:
Mr Bernard VAN GENUGTEN

Group of Experts No 10C
Organic Chemistry - Synthetic Products
NL Chairman Prof. Hendrik Jan DE JONG
NL Expert: Mr Rik WAGENAAR

Group of Experts No 10D
Organic chemistry - Synthetic products
NL Expert: Mr Ton FÖRCH

Group of Experts No 11
Organic chemistry - Natural products
NL Expert: Mrs Ellen DE ROOIJ-LAMME

Group of Experts No 12
Galenical products
NL Expert: Mr Christopher H. VERMAAT

Group of Experts No 13A
Phytochemistry A
NL Expert: Dr Wim VAN DER SLUIS

Group of Experts No 13B
Phytochemistry B
NL Experts : Dr Wim VAN DER SLUIS

Group of Experts No 13H
Fatty oils and derivatives
NL Experts : Mr Louis H.T. DEDEREN

Group of Experts No 14
Radioactive compounds
NL Experts: Dr M. KROON

Group of Experts No 15
Sera and vaccines
NL Expert: Dr Joep BERGERS
NL Specialists: Mr Arnoud AKKERMANS

Group of Experts No 15V
Veterinary sera and vaccines
NL Expert: Dr Hok Liang OEI

Group of Experts P4
Procedure 4
NL Chairman : Dr Dries DE KASTE

Group of Experts P4-BIO
Procedure 4
NL Chairman : Mr Peter M. JONGEN

AD HOC WORKING PARTIES

Working Party Allergens
NL Specialists: Dr J.W. DORPEMA

Working Party Bacterial Endotoxins
NL Specialists: -

Working Party Botulinum toxin
NL Specialists: -

Working Party Cellulose ethers
NL Specialists: Mr George MANSVELD

Working Party Conductivity
NL Specialists: -

Working Party Carbohydrates
NL Specialists: Mr Armand JANSSEN

Working Party Chromatographic separation techniques
NL Chairman Prof. Hendrik Jan DE JONG

Working Party Functionality-related characteristics
NL Specialists: Dr Herre TALSMA

Working Party Gelatin
NL Specialists: -

Working Party Glycan mapping
NL Chairman: Peter M. JONGEN

Working Party Glass containers
NL Specialists: -

Working Party Gen Therapy products
NL Specialists: Harm Hermsen

Working Party Propellants
NL Specialists: -

Working Party Homoeopathic manufacturing methods
NL Specialists: Dr Jan M. VAN DER NAT

Working Party Homoeopathic raw materials and stocks
NL Specialists: Dr Jan M. VAN DER NAT

Working Party Inorganic and Organic Chemistry
NL Specialists: Mr Ton FÖRCH

Working Party Inhalanda
Specialists: Mrs M. WEDA
Dr Heim VAN DER VELDE

Working Party Lecithins
NL Specialists: -

Working Party Monoclonal antibodies
NL Specialists: Mr Peter JONGEN

Working Party Monocyte activation test
NL Specialists: -

Working Party Modern Microbiological Methods
NL Chairman : Dr Hans VAN DOORNE
NL Specialists: Mr Geert VERDONK

Working Party Quality of Herbal Drugs
NL Specialists: -

Working Party Alkyl mesilates
NL Specialists: -

Working Party Mycoplasmas
NL Specialists: -

Working Party Near infra-red spectrometry
NL Specialists: -

Working Party Nuclear magnetic resonance spectroscopy
NL Chairman : Prof. Hendrik Jan DE JONG
NL Specialists: Dr Gijbert ZOMER

Working Party Pharmaceutical preparations
NL Specialists: Mrs Yolanda VAN KOOIJ

Working Party Powder characterisation techniques
NL Specialists: -

Working Party Precursors for Radiopharmaceutical preparations

NL Specialists: Mr. Hector C. Knight

Working Party Pesticides in Herbal drugs

NL Specialists: -

Working Party Special revision programme

NL Specialists: Mrs Ellen DE ROOIJ LAMME

Working Party Standard terms

NL Specialists: Mr Hans VAN GOMPEL

Working Party Statistics

NL Specialists: Dr Ronald HOOGERBRUGGE

Working Party Traditional Chinese Medicines

NL Specialists: Dr Mei WANG

Working Party Vitamin A

NL Specialists: Mrs Gemma L.M. FEENSTRA-BIELDERS

Working Party Water

NL Specialists: M. Daan TOUW

Working Party Water for the preparation of extracts

NL Specialists: -

Working Party Liquids for Dialyse

NL Specialists: M. Daan TOUW