

Rapportage paracetamol & PCA

Opgesteld door:

C B G

M E B

COLLEGE TER
BEOORDELING VAN
GENEESMIDDELEN



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Datum: 26 augustus 2020

Inhoud

Samenvatting.....	3
Inleiding	5
Kernpunten van deze rapportage	5
1. Productie van geneesmiddelen	6
1.1 Productieproces en kwaliteitscontroles.....	6
1.2 Registratieproces.....	7
1.3 Verantwoordelijkheidsverdeling CBG & IGJ	9
2. Productieproces paracetamol	11
2.1 PCA (para-chlooraniline)	11
2.2 Syntheseroute	11
2.3 Limieten.....	12
2.4 Controle van PCA bij de productie van paracetamol	13
2.5 Verschil in limieten EFSA en EMA/ICH	14
2.6 Afspraken over onzuiverheden tijdens productieproces.....	14
3. Ingezette en voorgenomen acties CBG/IGJ.....	16
CBG.....	16
IGJ.....	16
Conclusie	18
Referenties	19
Bijlagen.....	21
Bijlage 1: Productieroutes paracetamol.....	21
Bijlage 2: Nadere toelichting op verschillen in EMA en EFSA limieten	22
Bijlage 3: Openbaarheid van gegevens	24

Samenvatting

Deze rapportage is opgesteld op verzoek van de Minister voor Medische Zorg en Sport met als doel te onderzoeken of paracetamol veilig is en hoe dit wordt geborgd. Aanleiding voor mogelijke zorgen vormt een artikel in de NRC van 9 juli 2020 waarin de krant op basis van een eigen onderzoek signaleert dat paracetamol in Nederland PCA, een potentieel kankerverwekkende stof, kan bevatten. De rapportage is een samenwerking tussen het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

De rapportage beschrijft hoe medicijnen worden geproduceerd en hoe de veiligheid hiervan wordt beoordeeld en gecontroleerd. Bij het chemische productieproces van elke grondstof voor een medicijn kunnen in zeer kleine hoeveelheden andere chemische verbindingen, ook wel 'onzuiverheden' genoemd, gevormd worden. Bij de productie van paracetamol kan PCA (parachlooraniline of 4-chlooraniline) worden gevormd als het proces start met chloorbenzeen. Er zijn meerdere productieroutes voor paracetamol mogelijk, waaronder routes waarbij geen PCA ontstaat. Bij deze routes kunnen echter andere onzuiverheden ontstaan. Meerdere productieroutes voor dezelfde grondstof verruimt de mogelijkheden in de productie van geneesmiddelen, wat een voordeel kan zijn voor de beschikbaarheid van geneesmiddelen.

Omdat er altijd onzuiverheden kunnen ontstaan worden op alle productieprocessen veiligheidslimieten toegepast voor deze mogelijke onzuiverheden, om het gezondheidsrisico voor patiënten zo klein mogelijk te maken. Sommige onzuiverheden zijn mogelijk kankerverwekkend. De veiligheidslimieten voor mogelijk kankerverwekkende onzuiverheden zijn wereldwijd vastgesteld. Daarbij is afgesproken dat de kans op het krijgen van kanker verwaarloosbaar is, wanneer niet meer dan 1 persoon extra op 100.000 mensen kanker krijgt wanneer ze levenslang dagelijks aan de hoogste dosering van een geneesmiddel worden blootgesteld. Voor PCA in paracetamol is de limiet vastgesteld op maximaal 34 microgram per dag bij de maximale dagdosering voor paracetamol.

Voor medicijnen worden de limieten bepaald door de ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Voor voedingsmiddelen adviseert de EFSA (European Food Safety Authority) de Europese Commissie over de te hanteren limieten. In deze rapportage worden de verschillen tussen deze limieten onderbouwd en verklaard: de EFSA en de ICH gebruiken verschillende rekenmethodes en ze gebruiken daarnaast andere studies bij het berekenen van de eigen limiet. In de door de NRC onderzochte partijen paracetamol bleef de gemeten hoeveelheid PCA onder de voor geneesmiddelen geldende ICH limiet. Bovendien zijn limieten voor voedsel niet zomaar van toepassing op geneesmiddelen; een mening die gedeeld wordt door ICH én EFSA.

Verder wordt in deze rapportage toegelicht op welke manier medicijnen worden beoordeeld en gecontroleerd voordat ze op de Nederlandse markt worden toegelaten. Medicijnen mogen in Nederland alleen in de handel komen als hiervoor een handelsvergunning is verleend. Het CBG beoordeelt en bewaakt de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van medicijnen en stelt voorwaarden voor toelating. De IGJ houdt toezicht op de bereiding, de kwaliteit en het gebruik van geneesmiddelen. De fabrikant van het geneesmiddel is verantwoordelijk voor de steekproefsgewijze testen om de kwaliteit van de producten te onderzoeken. De IGJ houdt er toezicht op dat fabrikanten deze controles ook uitvoeren, en vragen bijv. ook de uitkomsten van deze steekproeven op.

Na toelating op de markt worden gemelde bijwerkingen en risico's van geneesmiddelen voortdurend in de gaten gehouden door het CBG en het EMA (European Medicines Agency). Ook kan het geneesmiddel onderwerp worden van onafhankelijk post-marketing onderzoek. Hierbij wordt onderzocht of geneesmiddelen die op de markt zijn voldoen aan de specificaties die zijn

geregistreerd bij de aanvraag voor de handelsvergunning. Dit laboratoriumonderzoek vindt plaats bij het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). Het RIVM rapporteert hierover aan de IGJ. Het RIVM neemt ook deel aan het netwerk van Official Medicines Control Laboratories (OMCL), een Europees netwerk waarin steekproefsgewijs geneesmiddelen worden bemonsterd en onderzocht. Het OMCL bemonstert jaarlijks vele honderden geneesmiddelen die in Nederland geregistreerd zijn en onderzoekt in hoeverre ze voldoen aan de kwaliteitseisen van het product. Wanneer ergens in bovenstaand proces iets mis blijkt te zijn, waarschuwen de collega-inspecties elkaar en wordt actie ondernomen. Bijvoorbeeld door een medicijn terug te roepen.

Concluderend hechten het CBG, de IGJ en hun Europese collega-autoriteiten grote waarde aan de patiëntveiligheid van geneesmiddelen. Echter, het ontstaan van onzuiverheden bij de productie van geneesmiddelen is niet te vermijden. Door strenge limieten te stellen, wordt het gezondheidsrisico zoveel mogelijk beperkt en wordt het daarmee verwaarloosbaar. De gestelde strenge limieten voor PCA in paracetamol zijn niet overschreden. Paracetamol kan dan ook veilig worden gebruikt door patiënten in Nederland.

Inleiding

Aanleiding voor deze rapportage is een verzoek van de Minister voor Medische Zorg en Sport als reactie op een recent onderzoek van NRC en Zembla, resulterend in meerdere publicaties (Dohmen, et al., 2020). Hierin staat aangegeven dat de potentieel kankerverwekkende stof 4-chlooraniline (ook wel para-chlooraniline of PCA) is gemeten in drie door de Chinese fabrikant Anqiu Lu'an geproduceerde partijen paracetamol. In een partij paracetamol van een andere fabrikant uit China (Hebei Jiheng Pharmaceutical) werd geen PCA gemeten.

Het is bekend dat in bepaalde productieprocessen voor paracetamol, wanneer chloorbenzeen als startmateriaal wordt gebruikt, PCA kan ontstaan. Er ontstaat geen PCA bij het gebruik van een andere productieroute voor paracetamol die start met fenol. De door de NRC onderzochte fabriek Anqiu Lu'an gebruikt het productieproces met chloorbenzeen. Voor PCA in paracetamol gelden strikte limieten waaronder de hoeveelheid PCA moet blijven, die er voor zorgen dat de veiligheid van paracetamol wordt geborgd.

De Minister van Medische Zorg en Sport heeft verzocht om een onderzoek waarin wordt gekeken waarom PCA aanwezig is in paracetamol, welke veiligheidseisen gelden voor medicijnen zodat patiëntveiligheid geborgd wordt en hoe Nederland zich verhoudt tot andere landen in Europa. Ook heeft de Minister gevraagd welke verklaring kan worden gegeven voor de verschillende limieten die door Europese toezichthouders worden gehanteerd en waarom er sprake is van verschillende productieprocessen waarbij wel of geen PCA kan ontstaan.

In deze rapportage lichten het CBG en de IGJ hun werkwijze en verantwoordelijkheidsverdeling toe met betrekking tot de eisen en normen voor medicijnen op de Nederlandse markt. Ook wordt verhelderd welke afspraken Europese lidstaten hierover hebben gemaakt. Daarnaast wordt verduidelijkt welke rol het EMA en de EFSA hebben en waarom zij verschillende normen hanteren.

Kernpunten van deze rapportage

Paragraaf 1 beschrijft hoe de registratie van een grondstoffabrikant in een geneesmiddeldossier plaatsvindt door het CBG en welke rol de IGJ heeft bij de handhaving hiervan. Ook wordt geschetst welke Europese instanties hier een rol in spelen.

Paragraaf 2 gaat in op de achtergrond van PCA. Hierbij komt aan bod welke betekenis limieten voor verontreinigingen hebben en hoe de verschillen tussen de limieten van de EFSA en de ICH/EMA kunnen worden verklaard.

Paragraaf 3 bespreekt de rollen en verantwoordelijkheden van de verschillende betrokken partijen in Europa. Verder zal worden toegelicht wat het CBG en de IGJ hebben ondernomen en zullen ondernemen op het gebied van communicatie en afstemming met andere partijen, zowel met andere bevoegde instanties binnen Europa als met patiënten en consumenten.

1. Productie van geneesmiddelen

1.1 Productieproces en kwaliteitscontroles

Een geneesmiddel bevat één of meer werkzame stoffen en hulpstoffen. De werkzame stof wordt vaak door een andere fabrikant gemaakt dan de fabrikant die het uiteindelijke geneesmiddel produceert. Daarom spreken we in deze rapportage van een grondstoffabrikant en een geneesmiddelfabrikant.

De grondstoffabrikant moet zich houden aan de Europese richtsnoeren voor de goede manier van produceren van werkzame stoffen (European Union - Good Manufacturing Practice of EU-GMP). De geneesmiddelfabrikant moet ervoor zorgen dat dit gebeurt door o.a. een initiële beoordeling (audit) hiervan uit te voeren voordat de werkzame stof van de producent wordt afgenomen en deze beoordeling periodiek te herhalen. Als bewijs hiervoor overlegt de geneesmiddelfabrikant een zogeheten QP verklaring bij de registratie-aanvraag. QP staat voor 'qualified person', de persoon die verantwoordelijk is voor het vrijgeven van geneesmiddelen van de betreffende geneesmiddelfabrikant. Daarnaast worden afspraken hierover tussen de grondstoffabrikant en de geneesmiddelfabrikant vastgelegd in een overeenkomst.

Indien de geneesmiddelfabrikant niet is gevestigd in de EU, moet ook een schriftelijke verklaring aanwezig zijn van de nationale autoriteiten van het land waar de fabrikant gevestigd is. Hierin staat dat deze fabrikant produceert volgens regels die overeenkomen met de Europese regels, dat het bedrijf periodiek geïnspecteerd wordt door deze nationale autoriteiten en kwaliteitsdefecten doorgegeven worden aan de Europese autoriteiten. Tijdens inspectiebezoeken bij de geneesmiddelfabrikanten controleren de Europese autoriteiten dit.

Grondstoffabrikanten krijgen zelf ook Europese inspecteurs op bezoek. Dit gebeurt sowieso bij producenten van steriele werkzame stoffen voor de Europese markt. Voor producenten van niet-steriele werkzame stoffen gebeurt het op basis van een risico-inschatting. Het kan zijn dat bijvoorbeeld op basis van ontvangen kwaliteitsmeldingen door het CBG/EMA of de IGJ het risico dermate hoog wordt ingeschat dat besloten wordt om op inspectiebezoek te gaan. Daarnaast kan een inspectie uitgevoerd worden op verzoek van het CBG/EMA.

Een geneesmiddel dat buiten de EU wordt geproduceerd, moet worden geïmporteerd door een fabrikant uit een EU-land. Deze geneesmiddelimporteurs moeten een importvergunning hebben en worden regelmatig geïnspecteerd door inspecteurs van het importerende EU-land.

Elk geneesmiddel dat op de Europese markt komt, moet getest worden in een EU-land voordat het op de markt mag worden gebracht. Dit is een kwaliteitscontrole van het geneesmiddel, waarbij onder andere de identiteit en het gehalte van de werkzame stof, de hoeveelheid onzuiverheden en andere belangrijke kwaliteitseigenschappen van het geneesmiddel worden getest.

Kwaliteitscontrolelaboratoria die deze eindtesten uitvoeren krijgen regelmatig de inspectie op bezoek. Zij moeten een fabrikantenvergunning hebben (een verplichte vergunning voor iedereen die geneesmiddelen bereidt¹, of importeert) en een GMP-certificaat. Dit certificaat is een bevestiging dat het bedrijf werkt op basis van de geldende EU-GMP-kwaliteitsnormen en wordt afgegeven door de inspectie-autoriteit van het land waar het laboratorium is gevestigd.

Na het importeren moet een geneesmiddel worden vrijgegeven door een QP in een EU-land (certificeren van een partij kant-en-klare geneesmiddelen voordat deze op de markt wordt gebracht).

¹ Onder **bereidingshandelingen** valt het geheel of gedeeltelijk vervaardigen van een geneesmiddel inclusief het primair en secundair verpakken, kwaliteitscontrole en / of vrijgifte

Het bedrijf dat een geneesmiddel vrijgeeft voor de Europese markt, moet een fabrikantenvergunning voor deze activiteit hebben. Deze bedrijven worden regelmatig geïnspecteerd door de inspectiedienst in het land waar ze zijn gevestigd.

Het geneesmiddel wordt opgeslagen en gedistribueerd binnen de EU. Het bedrijf dat geneesmiddelen opslaat en verdeelt binnen de EU moet een fabrikantenvergunning of een groothandelsvergunning hebben voor deze activiteiten. Deze bedrijven krijgen regelmatig inspectiebezoeken van de autoriteiten van het land waar ze zijn gevestigd.

Het geneesmiddel wordt verkocht aan een groothandel/apotheek. Het bedrijf dat geneesmiddelen verkoopt aan een groothandel of een apotheek, moet een fabrikantenvergunning of een groothandelsvergunning hebben. Het bedrijf moet controleren of de personen waaraan ze geneesmiddelen afleveren een groothandelsvergunning hebben of dat deze personen bevoegd zijn om geneesmiddelen aan het publiek af te leveren (apothekers). Inspecteurs gaan tijdens inspecties na of de bedrijven dit daadwerkelijk controleren.

Het geneesmiddel wordt afgeleverd door de apotheek aan de patiënt. De apotheken staan ook onder toezicht van de IGJ.

De fabrikant is verantwoordelijk voor de kwaliteit en veiligheid van de producten. De IGJ houdt toezicht op de kwaliteit van de producten na toelating op de markt door middel van steekproefsgewijs onafhankelijk post-marketing onderzoek. Hierbij wordt onderzocht of geneesmiddelen die op de markt zijn voldoen aan de specificaties die zijn geregistreerd bij de aanvraag voor de handelsvergunning. Dit laboratoriumonderzoek vindt plaats bij het RIVM. Het RIVM rapporteert hierover aan de IGJ. Het RIVM is ook onderdeel van het Europese netwerk van nationale laboratoria (OMCL), waarin steekproefsgewijs geneesmiddelen worden onderzocht op de kwaliteitseisen van het product. In 2019 zijn door deze laboratoria ruim 400 producten, die ook op de Nederlandse markt zijn toegelaten, onderzocht. In 2018 en 2019 zijn in OMCL verband enkele producten met 500 mg en 1000 mg paracetamol onderzocht op de productspecificaties die gesteld zijn in het desbetreffende registratiedossier. Deze producten voldeden aan de gestelde eisen. Wanneer ergens in bovenstaand proces iets mis blijkt te zijn, waarschuwen de collega-inspecties elkaar en wordt actie ondernomen, bijvoorbeeld door een medicijn terug te roepen.

1.2 Registratieproces

Geneesmiddelen mogen in Nederland alleen in de handel komen als hiervoor een handelsvergunning is verleend door de Europese Commissie of door het CBG. Het CBG beoordeelt en bewaakt de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van medicijnen, en stelt voorwaarden voor toelating. Voor sommige geneesmiddelen doet het CBG dit zelf, maar in de meeste gevallen werkt zij samen met de andere medicijnautoriteiten van de EU en met het EMA.

Voor de beoordeling van een geneesmiddel moet een firma een dossier indienen. Dit registratiedossier, dat qua inhoud en indeling aan Europees geldende eisen moet voldoen, bestaat uit 5 modules. In deze rapportage wordt uitsluitend ingegaan op de vereisten van één van deze modules, namelijk Module 3. Deze module omvat de chemisch-farmaceutische gegevens, dat wil zeggen alle gegevens omtrent de samenstelling, bereiding en kwaliteitscontroles van een geneesmiddel. De beoordeling van geneesmiddelen vindt plaats op basis van data die worden aangeleverd door de registratiehouder. Het CBG doet zelf geen onderzoek naar samenstelling of productie van geneesmiddelen. De beoordeling vindt alleen op administratief niveau plaats, omdat het daadwerkelijke testen al door andere organisaties gebeurt en het dus onnodig is om dit te herhalen.

Module 3 is opgesplitst in 2 delen, een gedeelte over het geneesmiddel als geheel (bijv. tablet of injectie) en een gedeelte over de werkzame stof. De informatie over het geneesmiddel en de werkzame stof wordt beoordeeld door beoordelende instanties zoals het CBG. Daarbij wordt getoetst of het geneesmiddel en de werkzame stof voldoen aan de eisen zoals vastgesteld in het registratiedossier.

Een geneesmiddel kan één of meerdere werkzame stoffen bevatten. Per werkzame stof kunnen één of meerdere grondstoffabrikanten opgenomen zijn in het geneesmiddel-registratiedossier. De geneesmiddelfabrikant mag alle grondstoffabrikanten gebruiken die in het dossier zijn opgenomen. Dat kan per partij van het geneesmiddel verschillend zijn.

Van elke grondstoffabrikant wordt informatie opgenomen in het registratiedossier. Dit omvat informatie over de fabrikant, over de startmaterialen (de stoffen waarmee de productieroute start), de productieroute (wijze waarop een werkzame stof wordt geproduceerd), (chemische) stoffen die nodig zijn bij de productie, eisen die aan de werkzame stof worden gesteld (de zogenaamde specificaties), de methoden waarmee de werkzame stof wordt getest, het materiaal waarin de werkzame stof wordt bewaard en data van stabiliteitsstudies om de houdbaarheid te onderbouwen. De fabrikant moet ook laten zien dat de partijen die hij produceert voldoen aan de gestelde vereisten. Hiertoe moet de fabrikant de analysesresultaten van minimaal drie partijen van de werkzame stof indienen. De informatie moet ook een bespreking van de potentiële onzuiverheden bevatten, waaronder een bespreking van hoe de mogelijk kankerverwekkende onzuiverheden onder controle kunnen worden gehouden. Dit soort stoffen moeten onder internationaal vastgestelde limieten blijven (zie verder 2.3 voor verdere uitleg hierover).

De informatie over de werkzame stof kan op verschillende manieren worden ingediend in het geneesmiddelen-registratiedossier:

- “Full information”. Alle benodigde informatie over de werkzame stof wordt ingediend in het registratiedossier door de registratiehouder. De registratiehouder beschikt dan zelf over alle informatie over het produceren van de werkzame stof.
- Via de ASMF (active substance master file) procedure. De ASMF wordt opgesteld door de fabrikant van de werkzame stof en wordt door de grondstoffabrikant ingediend, los van het registratiedossier. De registratiehouder beschikt over een deel van de ASMF, het andere deel bevat commercieel vertrouwelijke informatie van de grondstoffabrikant. Doordat de ASMF los van het registratiedossier wordt ingediend, heeft het CBG wel inzicht in alle informatie van de grondstoffabrikant, waaronder informatie die commercieel vertrouwelijk is.
- Via de CEP-procedure. CEP staat voor Certificate of Suitability to the Monograph of the European Pharmacopoeia. De CEP-procedure kan worden gebruikt voor bestaande werkzame bestanddelen waarvoor een monografie aanwezig is in de Europese Farmacopee. Een monografie van de Europese Farmacopee bevat eisen voor een bepaalde werkzame stof die zijn vastgesteld door het EDQM (het Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen en de gezondheidszorg, een onderdeel van de Raad van Europa). Een CEP wordt afgegeven na beoordeling van het dossier van de werkzame stof door het EDQM. Het is een bevestiging dat de kwaliteit van een werkzame stof adequaat kan worden gecontroleerd aan de hand van de monografie van de Europese Farmacopee en de extra eisen die in sommige gevallen op de CEP zijn vermeld. Registratie-autoriteiten zoals het CBG vertrouwen op deze beoordeling van het EDQM en accepteren de CEP als vervanging van de vereiste informatie voor de werkzame stof. Het EDQM ziet er op toe dat de grondstoffabrikanten die een CEP hebben of aanvragen, ook produceren conform deze CEP.

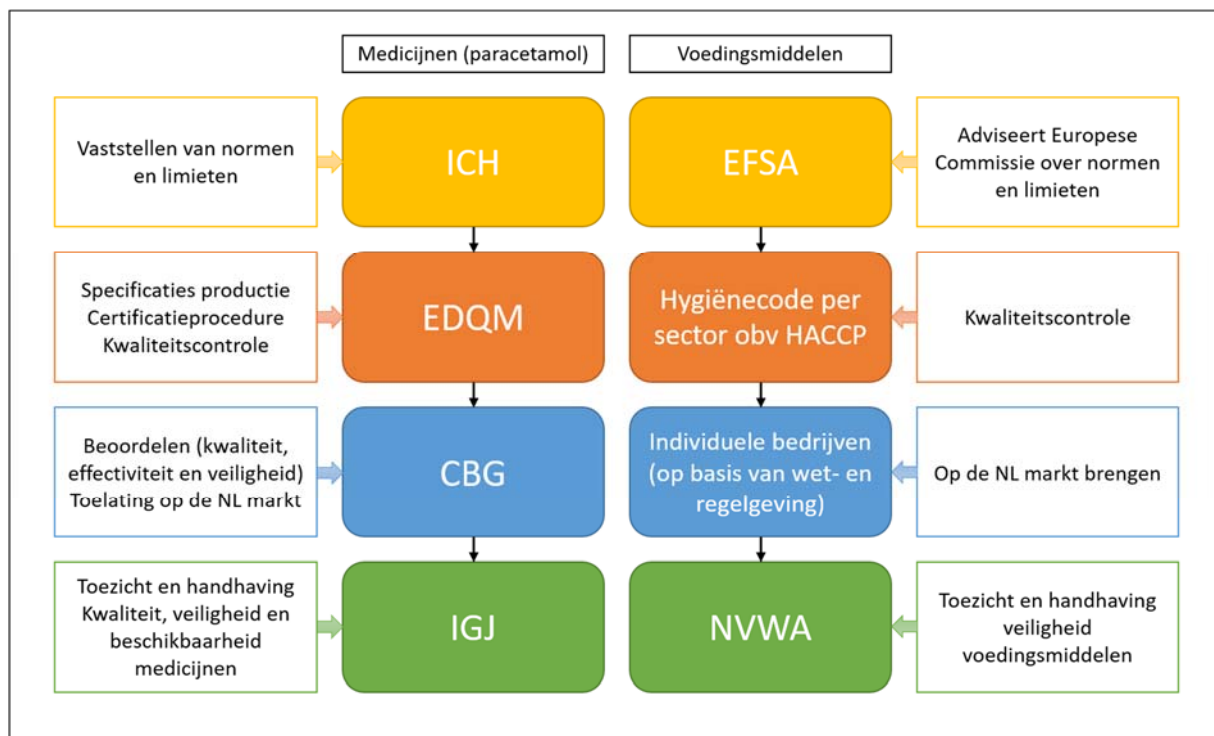
Dit doet het EDQM door inspecties uit te voeren bij deze fabrikanten. Als een fabrikant niet voldoet aan de vereisten, dan kan een CEP worden geschorst of ingetrokken.

In de geneesmiddelen met paracetamol die in Nederland verkrijgbaar zijn, wordt paracetamol van verschillende grondstoffabrikanten gebruikt. Al deze fabrikanten maken gebruik van een CEP, die beoordeeld is door het EDQM. In de CEP's voor paracetamol die geregistreerd zijn in Europa wordt gebruik gemaakt van verschillende startmaterialen, waaronder chloorbenzeen.

1.3 Verantwoordelijkheidsverdeling CBG & IGJ

De Geneesmiddelenwet omschrijft de wettelijke taken van zowel het CBG (artikel 2-17) als de IGJ (artikel 100-116), en benoemt de wettelijke verplichtingen van fabrikanten van een geneesmiddel (artikel 26-38) (Overheid, 2020).

In **Figuur 1** is een overzicht gegeven van de verschillende instanties die betrokken zijn binnen de keten van registratie en toezicht van geneesmiddelen voor mensen. Daarnaast geeft deze figuur dezelfde keten weer voor voedingsmiddelen.



Figuur 1 Gesimplificeerd overzicht van instanties betrokken bij registratie en toezicht van geneesmiddelen voor mensen en voedingsmiddelen. Het EDQM is enkel betrokken bij medicijnen waarvoor een CEP geregistreerd is, zoals bij paracetamol. NVWA – Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit, HACCP – hazard analysis and critical control points

De Europese inspectieautoriteiten houden toezicht op de kwaliteit, veiligheid en beschikbaarheid van medicijnen waarbij de IGJ voor Nederland toezicht houdt op bedrijven die in Nederland een fabrikantenvergunning en/of groothandelsvergunning hebben. Dit betekent dat zij onder andere medicijnfabrikanten controleert. Wie een geneesmiddel in Nederland in de handel brengt, is verplicht kwaliteitsdefecten te melden bij de IGJ en bij het CBG. Het CBG en de IGJ werken intensief samen als er problemen zijn met de kwaliteit van een medicijn. Zo besluit de IGJ op basis van informatie van het CBG of een marktactie (zoals een terugroepactie) overwogen moet worden, bijvoorbeeld als een grondstof vervuild is met een verontreiniging die boven de geaccepteerde limiet uitkomt.

Op grond van de Geneesmiddelenwet ziet de IGJ erop toe dat fabrikanten voldoen aan de Europese richtsnoeren voor de goede manier van produceren voor werkzame stoffen en geneesmiddelen (EU-GMP). De IGJ ziet er ook op toe dat de geproduceerde geneesmiddelen en werkzame stoffen voldoen aan de eisen die zijn vastgelegd in het registratiedossier. In het geval dat een fabrikant niet volgens GMP produceert of als de geneesmiddelen of werkzame stoffen niet voldoen aan de eisen, dan kan de IGJ maatregelen nemen tegen de fabrikanten, zoals het intrekken van de fabrikantenvergunning of het GMP-certificaat en/of het terugroepen van geneesmiddelen op de Nederlandse markt.

2. Productieproces paracetamol

De meeste medicijnen worden gemaakt via, vaak complexe, chemische processen. Bij de chemische reacties die hiervoor nodig zijn, kunnen in zeer kleine hoeveelheden andere chemische verbindingen, ook wel 'onzuiverheden' genoemd, gevormd worden. Bij de productie van paracetamol is dat niet anders. Zo kan onder meer PCA (para-chlooraniline of 4-chlooraniline) worden gevormd als het proces start met chloorbenzeen. Er zijn meerdere productieroutes voor paracetamol mogelijk, waaronder routes waarbij geen PCA kan ontstaan. Bij deze routes kunnen echter andere onzuiverheden ontstaan.

Op alle productieprocessen worden veiligheidslimieten toegepast op de mogelijke onzuiverheden. Sommige onzuiverheden zijn mogelijk kankerverwekkend. De veiligheidslimieten voor mogelijk kankerverwekkende onzuiverheden zijn wereldwijd vastgesteld. Daarbij is afgesproken dat de kans op het krijgen van kanker verwaarloosbaar is, wanneer niet meer dan 1 persoon extra op 100.000 mensen kanker krijgt wanneer ze levenslang dagelijks aan de hoogste dosering van een geneesmiddel worden blootgesteld. Voor PCA is deze limiet gesteld op maximaal 34 microgram PCA per dag bij de maximale dagdosering van een geneesmiddel.

Fabrikanten zijn verplicht om een melding te doen wanneer een product niet aan de limieten voldoet. De inspecterende instanties (zoals de IGJ) zien erop toe dat dit gebeurt. Er zijn in Nederland geen meldingen gedaan van paracetamol waarin de hoeveelheid PCA boven de toegestane limiet uitkomt. Ook de door de NRC gepubliceerde informatie wijst niet op overschrijding van deze limiet.

2.1 PCA (para-chlooraniline)

Para-chlooraniline (PCA) is potentieel carcinogeen oftewel mogelijk kankerverwekkend (IARC² classificatie 2B). Dit blijkt uit studies met dieren. Of het ook bij de mens daadwerkelijk kanker kan veroorzaken, is nooit in studies aangetoond.

De meest kankerverwekkende stoffen tasten het genetisch materiaal (DNA) in cellen aan, ze zijn genotoxisch zonder drempelwaarde, wat we mutageen noemen. Zonder drempelwaarde betekent dat er in theorie maar één molecuul van de stof nodig is om schade aan het DNA te veroorzaken, een zogeheten mutatie. Deze mutatie kan dan uiteindelijk leiden tot een tumor. Voorbeelden hiervan zijn UV-straling van de zon, röntgenstraling en bepaalde stoffen in sigarettenrook. Niet alle genotoxische stoffen hebben deze mutagene eigenschap. Er zijn ook stoffen die DNA schade veroorzaken via een mechanisme mét een drempelwaarde. Omdat er geen drempelwaarde is, is een mutageen genotoxische stof meer risicovol voor het krijgen van kanker dan een niet-mutageen genotoxische stof. Hoe risicvoller de stof wordt ingeschat, hoe strenger de limiet voor deze stof is. PCA is een mogelijk kankerverwekkende stof waarvan het niet 100% zeker is op welke manier deze stof kankerverwekkend zou zijn. Daarom gaan we voor PCA uit van de strengste limiet, zoals vastgesteld door de ICH in 2015 (zie **paragraaf 2.3**).

2.2 Syntheseroute

Er zijn meerdere manieren om paracetamol te maken. Het verschil zit in de chemische stof waarmee wordt begonnen en de bewerkingen die daarop volgen. In **Bijlage 1** staat een uitgebreid overzicht van verschillende productieroutes om paracetamol te maken.

Binnen de verschillende productieroutes van paracetamol kan PCA (in zeer kleine hoeveelheden) alleen ontstaan bij de route die start met chloorbenzeen. Bij de andere routes wordt geen PCA gevormd. Echter, ook bij de andere routes kunnen in zeer kleine hoeveelheden andere chemische

² IARC – International Agency for Research on Cancer

verbindingen gevormd worden, die ook risico's kunnen vormen. Dat geldt dus ook voor de routes die starten met fenol of nitrobenzeen. Fenol en nitrobenzeen zelf zijn bijvoorbeeld ook toxische verbindingen.

Er kan dus niet worden gesproken van een veiligere route om paracetamol te maken. Er geldt wel dat strenge veiligheidslimieten worden toegepast op alle productieroutes van paracetamol. Het verbieden van bepaalde productieroutes beperkt de mogelijkheden in de productie van geneesmiddelen, wat nadelige consequenties voor de beschikbaarheid van geneesmiddelen kan hebben en daarmee juist een risico voor de patiënt vormt.

2.3 Limieten

De veilige limiet voor een mogelijk kankerverwekkende stof in een geneesmiddel wordt bepaald aan de hand van richtlijnen die zijn opgesteld door de ICH. Deze wetenschappelijke richtlijnen worden niet alleen in Europa gebruikt, maar ook wereldwijd (waaronder in de Verenigde Staten, Canada, Japan en China). De ICH richtlijn M7 beschrijft specifiek hoe genotoxische onzuiverheden die ontstaan of kunnen ontstaan tijdens het productieproces moeten worden geïdentificeerd, ingedeeld en gecontroleerd (ICH, 2018).

Bij het vaststellen van limieten worden een aantal aannames gedaan om tot een zogeheten worst-case scenario te komen, zodat de limiet voor iedereen veilig is, en niet alleen voor de gemiddelde persoon. Daarmee wordt bewerkstelligd dat de limiet in de meest extreme omstandigheden nog steeds veilig is. Deze aannames zijn: 1) het geneesmiddel wordt dagelijks gebruikt, 2) het geneesmiddel wordt levenslang gebruikt, 3) het geneesmiddel wordt in de maximale dosering gebruikt en 4) het lichaamsgewicht van een volwassen patiënt is 50 kg.

Uitgaande van al deze aannames (worst-case scenario) is bij het bereiken van de limiet voor mutagene genotoxische stoffen zonder drempelwaarde het risico op kanker 1 persoon extra per 100.000 mensen (verwaarloosbaar). Als niet al deze aannames van toepassing zijn (dus als het gebruik van het geneesmiddel minder is dan in de eerste 3 aannames of het lichaamsgewicht is hoger dan 50 kg), dan is het werkelijke risico nog lager dan het verwaarloosbare risico. Voor stoffen die met een drempelwaarde (geno)toxisch zijn geldt dat er onder de limiet geen risico is, alleen boven de drempelwaarde kan toxiciteit optreden.

In **Tabel 1** staat weergegeven welke limieten worden gehanteerd door de ICH (ICH, 2018) en door de EFSA (EFSA, 2015). Hierin staan de uitgangspunten van de ICH en de EFSA ook genoemd, deze worden verder uitgelegd in **paragraaf 2.5**.

Tabel 1 Limieten voor PCA gehanteerd door ICH en EFSA. μg = microgram, ppm = parts per million. TD50 en BMDL10 zijn rekenmethodes die gebruikt worden door ICH en EFSA; deze worden verder uitgelegd in paragraaf 2.5.

	Uitgangspunt	Uitgangspunt voor berekening	Extrapolatie factor	Limiet in $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht	Limiet voor persoon van 50 kg	Limiet in ppm	
						Max dosering 3 g/dag	Max dosering 4 g/dag
ICH 2015	Lever tumoren in muis, zonder drempelwaarde	TD50 = 34 mg/kg	50.000	0.68 $\mu\text{g}/\text{kg}$	34 $\mu\text{g}/\text{dag}$	11 ppm	8 ppm
EFSA 2015	Milt en bijnier tumoren in rat, zonder drempelwaarde	BMDL10 = 0.56 mg/kg	10.000	0.056 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2.8 $\mu\text{g}/\text{dag}$	1 ppm	0.7 ppm

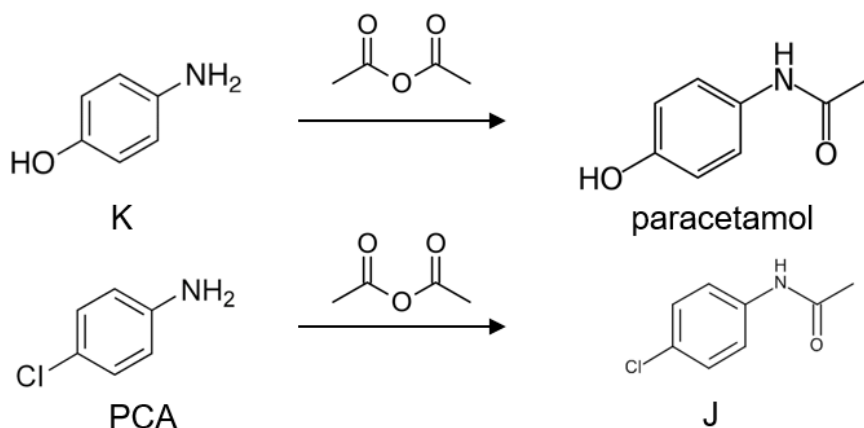
In de partijen paracetamol die de NRC heeft laten onderzoeken werd een hoeveelheid PCA van 5 mg/kg en 6 mg/kg grondstof paracetamol gevonden. Dit is 5 en 6 ppm, en ligt dus onder de ICH-limiet maar boven de EFSA-limiet. Het CBG volgt de ICH-limiet omdat deze voor geneesmiddelen geldt. Het is dus toegestaan dat er zeer kleine hoeveelheden PCA aanwezig zijn in paracetamol. Zolang de hoeveelheid PCA onder de ICH limiet blijft, hoeft de fabrikant dit niet te melden bij de autoriteiten en volgen er geen marktacties (zoals terugroepacties) door het CBG en de IGJ.

2.4 Controle van PCA bij de productie van paracetamol

Alle paracetamolgrondstof die gebruikt wordt in geneesmiddelen moet in Europa ten minste voldoen aan de limieten die beschreven zijn in de monografie voor paracetamol van de Europese Farmacopee. In de monografie van paracetamol zit geen limiet voor PCA zelf, maar de hoeveelheid PCA wordt indirect gecontroleerd door middel van de limieten voor 2 andere onzuiverheden.

Deze controlestrategie werkt als volgt (zie ook **Figuur 2**). In de laatste stap van elk paracetamol productieproces wordt para-aminophenol (K) omgezet in paracetamol door een reactie met azijnzuuranhydride. Om zeker te zijn dat deze omzetting compleet is, is er een limiet gesteld voor onzuiverheid K in paracetamol. Wanneer in het productieproces van paracetamol wordt gestart met chloorbenzeen, kan bij eerdere stappen PCA zijn ontstaan. Dit PCA wordt in dezelfde stap als para-aminophenol ook met azijnzuur omgezet in chlooracetanilide (J). Voor deze onzuiverheid J (chlooracetanilide) is een limiet van 10 ppm opgenomen in de paracetamol monografie.

De combinatie van de limiet voor onzuiverheid K en de 10 ppm limiet voor onzuiverheid J zorgt er voor dat de ICH limiet voor PCA in paracetamol niet overschreden wordt.



Figuur 2 Paracetamol productie en onzuiverheden

2.5 Verschil in limieten EFSA en EMA/ICH

Over het algemeen geldt dat voor voedingsmiddelen strengere limieten worden gesteld dan voor geneesmiddelen, omdat er geen maximale dagdosering bestaat voor voedingsmiddelen, zoals die er wel is voor geneesmiddelen. Je zou dus veel meer van een potentieel kankerverwekkende onzuiverheid via voedsel binnen kunnen krijgen. Een ander algemeen punt voor het verschil in voedsel en geneesmiddelen limieten is dat in tegenstelling tot voedsel een geneesmiddel wordt toegepast om een ziekte te bestrijden of te voorkomen of symptomen/klachten te verminderen. Daarom zijn bij medicijnen hogere limieten van schadelijke stoffen acceptabel. De voordelen van geneesmiddelen wegen dan op tegen de mogelijke nadelen. Voor voedsel wordt enkel een afweging op basis van het mogelijke risico gemaakt.

Zoals in **paragraaf 2.3** beschreven zit er een verschil in de limieten van de EFSA en de ICH, zoals deze sinds 2015 gehanteerd worden en zoals geciteerd door de NRC. Dit verschil heeft twee oorzaken: 1) de EFSA en de ICH gebruiken verschillende rekenmethodes en 2) de EFSA en de ICH gebruiken andere studies bij het berekenen van de limiet. Hieronder wordt dit kort toegelicht, in **Bijlage 2** staat een uitgebreidere uitleg van de verschillen.

Door de EFSA en de ICH worden verschillende rekenmethodes gebruikt voor het berekenen van een limiet voor mutageen genotoxische stoffen. Deze methodes zijn gebaseerd op dierstudies en hebben allebei hun voor- en nadelen. De BMDL10 methode wordt standaard gebruikt door voedseltoxicologen en de TD50 methode door geneesmiddeltoxicologen. Uiteindelijk wordt met beide methodes hetzelfde risico berekend, namelijk het risico dat één persoon extra op 100.000 mensen kanker krijgt bij levenslange dagelijkse blootstelling. Het verdere verschil zit in de interpretatie van de studies die de EFSA en de ICH hebben gebruikt voor de berekening.

Er zijn meerdere dierstudies gedaan die de carcinogeniteit van PCA hebben onderzocht. De belangrijkste zijn een 103-weeken durende studie in ratten en een 103-weeken durende studie in muizen. In de rattenstudie zijn tumoren gezien in de bijnier en de milt, terwijl in de muizenstudie tumoren in de lever werden gezien. De ICH heeft de muizenstudie gebruikt voor haar berekening, terwijl de EFSA de rattenstudie heeft gebruikt. Omdat deze rattenstudie al bij lagere doseringen tumoren liet zien, is de EFSA uitgekomen op een lagere limiet.

2.6 Afspraken over onzuiverheden tijdens productieproces

Zoals eerder genoemd in **paragraaf 2.3** liggen internationale afspraken over de controle van mutagene onzuiverheden in geneesmiddelen vast in de richtlijn ICH M7. Hierin wordt beschreven dat

de aanwezigheid van (potentieel) mutagene onzuiverheden in een geneesmiddel dient te worden beperkt tot het niveau waarop een mogelijk risico op het ontstaan van kanker bij mensen door blootstelling aan deze potentieel mutagene onzuiverheden verwaarloosbaar is. De geschiktheid van deze internationale afspraken is recent bevestigd tijdens discussies omtrent een artikel 5(3) procedure³ voor nitrosamines.

Nitrosamines zijn verontreinigingen die kunnen ontstaan in geneesmiddelen, onder andere tijdens het productieproces. Een voorbeeld hiervan is het productieproces van de 'sartanen' (losartan, valsartan, etc.). Tijdens deze artikel 5(3) procedure is gesproken over het vermijdbaarheidsprincipe, het compleet vermijden van de vorming van onzuiverheden (bijv. door het verbieden van bepaalde productieroutes).

De conclusie van deze discussie is om het vermijdbaarheidsprincipe niet toe te passen (EMA, 2020). Het hanteren van de limieten voor acceptabele inname zoals beschreven in ICH M7 zijn voldoende om de patiëntveiligheid te garanderen. Het vermijdbaarheidsprincipe beperkt de mogelijkheden in de productie van geneesmiddelen, wat nadelige consequenties voor de beschikbaarheid van geneesmiddelen kan hebben en daarmee juist een risico voor de patiënt vormt.

De bestaande Europese afspraken, vastgelegd in ICH M7 en opnieuw besproken in de context van de artikel 5(3) procedure, over het limiteren van onzuiverheden zijn eveneens van toepassing op (potentieel) mutagene onzuiverheden in paracetamol. De limiet voor PCA zoals gesteld in ICH M7 is voldoende om patiëntveiligheid te garanderen.

³ Artikel 5(3) van Verordening 726/2004 benoemt de mogelijkheid tot het starten van een specifieke procedure door de directeur van het EMA of in opdracht van de Europese Commissie. In deze procedure bespreekt men een wetenschappelijk onderwerp dat van belang is voor de beoordeling van geneesmiddelen en waarvoor een uitspraak van de CHMP (het besluitvormend orgaan van het EMA) gewenst is.

3. Ingezette en voorgenomen acties CBG/IGJ

CBG

Het CBG heeft uitgebreid contact gehad met verschillende Europese ketenpartners. Via het EMA is contact gezocht met de EFSA om zo tot een betere duiding van het verschil in limieten tussen ICH en EFSA te komen. Uit contacten met het EDQM heeft het CBG inzicht gekregen in de verschillende geregistreerde CEP's voor paracetamol en welke limieten hierin zijn opgenomen om PCA te controleren. Ook heeft het CBG haar collega-autoriteiten uit de andere EU-lidstaten geïnformeerd over de situatie via de CMDh. De CMDh ondersteunt de aanpak van het CBG.

Het CBG heeft naar aanleiding van de onrust die is veroorzaakt door het NRC artikel gelijk laten weten dat het bekend is dat PCA in paracetamol kan voorkomen en dat hiervoor zeer strenge limieten gelden, die niet zijn overschreden. CBG heeft daarnaast een Q&A gepubliceerd met antwoorden op veel gestelde vragen in afstemming met patiënten en zorgverleners (CBG, 2020). De door het CBG opgestelde Q&A is vertaald naar het Engels en gedeeld met de collega-autoriteiten en het EMA en vormt de basis voor een gezamenlijke communicatielijn binnen Europa.

De NRC heeft aan het CBG om informatie gevraagd over welke firma's paracetamol op de Nederlandse markt mogen brengen en door welke firma aan wie welke grondstoffen zijn geleverd. Er zijn ook Kamervragen over gesteld. Het komt vaker voor dat het CBG vragen krijgt over bepaalde geneesmiddelen en fabrikanten. Dergelijke informatie wordt beschouwd als commercieel vertrouwelijke informatie. Het CBG verstrekt geen gegevens op basis van gezamenlijke afspraken. Het is aan de fabrikant zelf om deze gegevens openbaar te maken. Het CBG heeft dit beleid uitgewerkt in haar beleid met betrekking tot de toepassing van de Wet Openbaarheid van bestuur (Wob). Een nadere toelichting hiervan is te vinden in **Bijlage 3: Openbaarheid van gegevens**.

IGJ

De IGJ heeft van de firma Apotex Nederland BV informatie ontvangen over de grondstoffen die zijn gebruikt voor de productie van geneesmiddelen met paracetamol. In de periode van 1 januari 2019 tot en met 7 juli 2020 zijn bij de firma 144 partijen paracetamol verwerkt van de twee Chinese grondstofleveranciers die in het NRC onderzoek worden genoemd.

Van beide grondstoffabrikanten zijn CEP's overlegd die voor de grondstof onderbouwen dat de productieroute voldoet aan de geldende monografie uit de Europese Farmacopee. In deze documenten wordt verwezen naar de limiet voor de onzuiverheid chlooracetanilide (aangeduid als onzuiverheid J) en 4-aminophenol (aangeduid als onzuiverheid K) in de grondstof.

De IGJ heeft verder analysecertificaten ingezien. In de certificaten staan voor onderzochte partijen de resultaten van verschillende chemische bepalingen die verplicht zijn voor de grondstof. De IGJ heeft de resultaten voor de twee onzuiverheden vergeleken met de limieten. In alle ontvangen analysecertificaten blijkt dat de twee onzuiverheden niet zijn gedetecteerd of ver onder de limiet lagen.

In de ontvangen analysecertificaten wordt PCA niet direct gemeten. De IGJ heeft via Apotex Nederland BV van de grondstofleverancier Anqiu Lu'an Pharmaceutical informatie ontvangen waaruit blijkt dat in 44 partijen die in het eerste helft van 2019 aan Nederlandse afnemers zijn geleverd het gehalte PCA onder de detectielimiet van 0,8 ppm lag. Het EDQM heeft de uitkomst van deze analyse bevestigd en geeft aan dat er geen gevolg is voor de veiligheid van paracetamol (EDQM, 2020).

De gehalten aan PCA zoals genoemd in het NRC-onderzoek lagen onder de gestelde limiet. De aanvullende gegevens die de IGJ heeft ingezien, geven de IGJ geen aanleiding om aan te nemen dat

in andere paracetamol-producten PCA zit in gehalten die wél boven de gestelde limiet uitkomen. Daarmee is er voor de IGJ geen sprake van een afwijking of productdefect met risico's voor de patiëntveiligheid. Marktingrijpen of verdergaand aanvullend onderzoek is dan ook wat de IGJ betreft niet aangewezen.

Conclusie

Bij het productieproces van elk geneesmiddel ontstaan bijproducten of onzuiverheden. Dit is niet te voorkomen. Om de mogelijke risico's voor de patiënt te beperken gelden strenge limieten voor deze onzuiverheden. Het is bekend dat bij de productie van paracetamol via chloorbenzeen de onzuiverheid PCA kan ontstaan. Voor PCA geldt een strenge limiet, die door meerdere internationale instanties is vastgesteld, geaccepteerd en toegepast. Noch de gegevens die NRC heeft laten zien, noch de aanvullende gegevens die de IGJ heeft ingezien op basis van de data die zij heeft ontvangen, geeft aanleiding te veronderstellen dat de limieten voor PCA in paracetamol zijn of worden overschreden.

Het CBG, de IGJ en hun Europese collega-autoriteiten hechten grote waarde aan de patiëntveiligheid van geneesmiddelen. Daarom zijn er zowel voor beoordeling van kwaliteit en veiligheid van medicijnen als voor het toezicht hierop zorgvuldige procedures ontwikkeld, die borgen dat medicijnen die in Nederland op de markt komen veilig zijn. Uitgangspunt hiervoor vormen Europese afspraken en wereldwijd gehanteerde limieten. Het kan verwarrend zijn dat verschillende Europese en internationale instanties andere limieten stellen voor onzuiverheden, waaronder PCA. Het stellen van limieten is een bewegend veld, waar verschillen kunnen ontstaan door het gebruik van andere rekenmethodes, door gebruik van andere uitgangspunten en door voortschrijdend wetenschappelijke inzicht.

De publicatie in de NRC heeft onrust veroorzaakt. In de publicatie wordt de indruk gewekt dat het proces van beoordeling van de veiligheid van medicijnen, registratie en toezicht onvoldoende is. In deze rapportage is geschetst hoe dit proces is ingericht en hoe in dit proces patiëntveiligheid altijd het uitgangspunt vormt. Er wordt aangetoond dat geen sprake is van vervuiling van paracetamol en het overschrijden van limieten. Het CBG en de IGJ willen met deze rapportage nogmaals bevestigen dat de gestelde strenge limieten voor PCA in paracetamol niet zijn overschreden. Paracetamol kan dan ook veilig worden gebruikt door patiënten in Nederland.

Referenties

CBG, 2019. *Werkdocument Wob verzoeken*. [Online]

Available at: <https://www.cbg-meb.nl/binaries/college-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen/documenten/publicaties/2020/01/01/lakcodelijst-wob-verzoeken/190915-Lakcodelijst+Wob-verzoeken.pdf>

CBG, 2020. *Q&A Veiligheid van paracetamol met PCA*. [Online]

Available at: <https://www.cbg-meb.nl/documenten/vragen-en-antwoorden/veiligheid-van-paracetamol-met-pca>

CMDh, 2019. *Public minutes October 2019*. [Online]

Available at:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_Agendas_and_Minutes/Minutes/2019_10_CMDh_Minutes.pdf

Dohmen, J., van Dongen, J. & Schätzle, A., 2020. Vervuilde medicijnen: waarom pepermunt veiliger is dan een Chinese paracetamol. *NRC*, 9 juli.

ECHA, 2020. *4-chloroaniline*. [Online]

Available at: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14532/7/7/1>

EDQM, 2020. *Update on the review of the CEP application regarding an impurity in the active substance paracetamol*. [Online]

Available at: <https://www.edqm.eu/en/news/update-review-cep-application-regarding-impurity-active-substance-paracetamol>

EFSA, 2015. *Peer review on the review of the approval of the active substance diflubenzuron regarding the metabolite PCA*. [Online]

Available at: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4222>

EFSA, 2018. *Public consultation on the active substance diflubenzuron*. [Online]

Available at: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/180814>

EMA, 2012. *HMA/EMA Guidance document on the identification of commercially confidential information and personal data*. [Online]

Available at: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/02-HMA_Strategy_Annual_Reports/07-Transparency/2012_03_HMA_EMA_Guidance_20120309_ComPersInfo.pdf

EMA, 2020. *Article 5(3) opinions - Nitrosamine impurities in human medicinal products*. [Online]

Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf

ICH, 2018. *ICH M7*. [Online]

Available at: <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>

Joncour, R. et al., 2014. Amidation of phenol derivatives: a direct synthesis of paracetamol (acetaminophen) from hydroquinone. *Green Chemistry*.

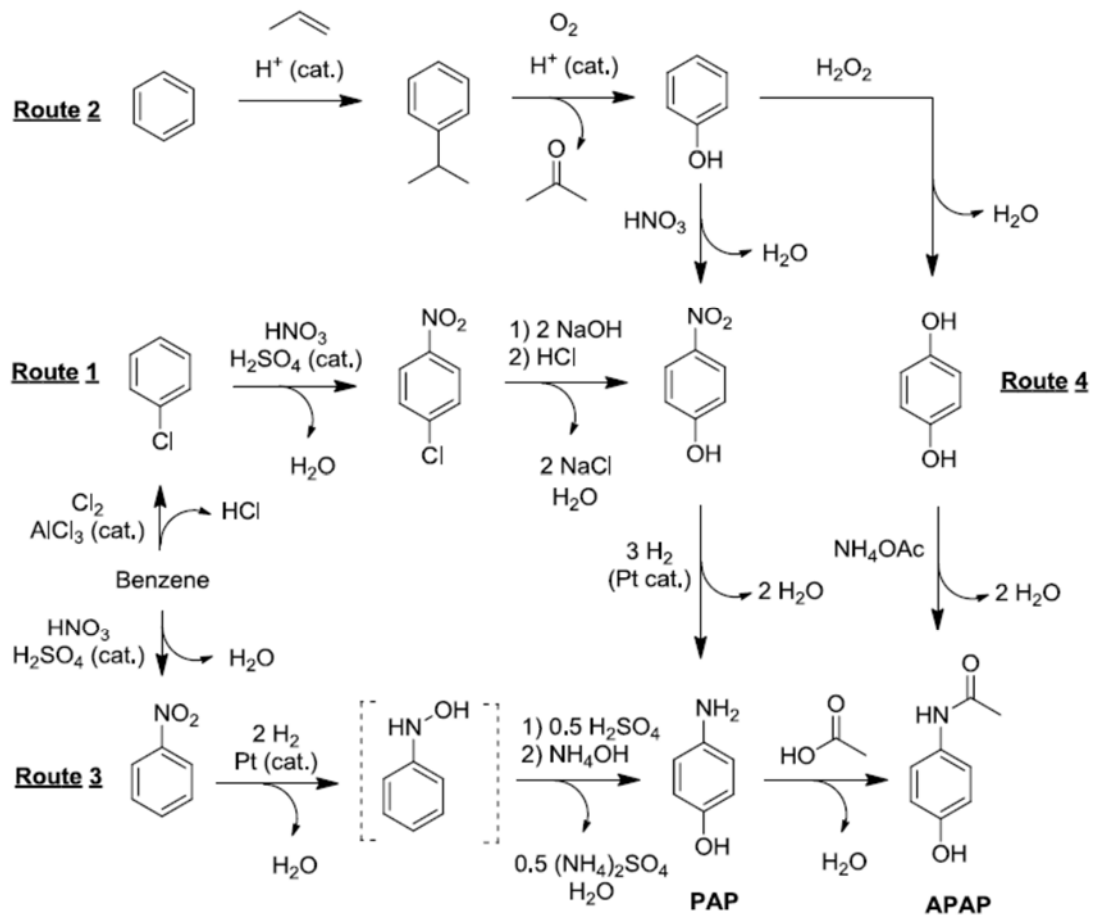
Overheid, 2020. *Geneesmiddelenwet*. [Online]

Available at: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2020-04-01>

WHO, 2003. *Concise International Chemical Assessment Document 48 - 4-chloroaniline*. [Online]
Available at: <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad48.pdf?ua=1>

Bijlagen

Bijlage 1: Productieroutes paracetamol



Productieroutes paracetamol – **route 1 (chlorobenzeen)**: nitratie van chloorbenzeen; **route 2 (fenol)**: nitratie van fenol; **route 3 (nitrobenzeen)**: reductie van nitrobenzeen; **route 4**: acetamidatie van hydroquinon. PAP is de afkorting van **para-aminophenol**. APAP is de afkorting van de officiële chemische naam van paracetamol; **acetyl-para-aminophenol**. (Joncour, et al., 2014)

Bijlage 2: Nadere toelichting op verschillen in EMA en EFSA limieten

Door de EFSA en de ICH worden verschillende rekenmethodes gebruikt in het vaststellen van limieten voor mutageen genotoxische stoffen zoals dit gedaan is in 2015. De EFSA gebruikt de BMDL10 methode en de ICH gebruikt de TD50 methode. Beide methodes zijn gebaseerd op dierstudies en hebben allebei hun voor- en nadelen. De BMDL10 methode wordt standaard gebruikt door voedseltoxicologen, en de TD50 methode door geneesmiddeltoxicologen.

De BMDL10 methode gebruikt een rekenmodel dat gebruik maakt van een dosis-respons om tot een dosering te komen die zou leiden tot een incidentie van 10% tumoren in dieren (de BMDL10). Hierop wordt een veiligheidsmarge toegepast van 10.000. Er wordt geen kwantitatieve waarde aan deze methode gegeven (als in risico van 1 op de 100.000), maar in plaats daarvan wordt gesproken over “low concern” als je onder de drempel blijft. In getallen: de BMDL10 van PCA volgens de EFSA is 0.56 mg/kg, gedeeld door 10.000 is 0.056 microgram/kg = 2.8 microgram PCA voor een persoon van 50 kg.

De TD50 methode gaat uit van de dosering waarin 50% van de dieren tumoren krijgt. Daarna wordt door middel van lineaire extrapolatie met een extrapolatiefactor van 50.000 een incidentie van 1 op de 100.000 uitgerekend. Dit komt neer op 34 microgram PCA voor een persoon van 50 kg.

Ook al doet de BMDL10 methode geen kwantitatieve uitspraak, als je de getallen vergelijkt komen de berekeningen op hetzelfde uit. Immers, 10% gedeeld door 10.000 komt ook uit op 1 op de 100.000. De beide methodes zouden dus in principe op vergelijkbare waardes (zelfde orde van grootte) uit moeten komen. Het verdere verschil zit in de studies die de EFSA en de ICH hebben gebruikt voor de berekening.

Zowel de EFSA als de ICH stellen een limiet voor PCA omdat ze er sinds 2015 vanuit gaan dat PCA mogelijk mutageen genotoxisch is (reageert met DNA), zonder drempelwaarde, en daarom kankerverwekkend. Informatie over deze mogelijke genotoxiciteit kan gehaald worden uit in vitro testen en uit lange termijn carcinogeniteit studies in ratten en muizen. Er zijn meerdere dierstudies gedaan die de carcinogeniteit van PCA hebben onderzocht. De belangrijkste zijn een 103-weeken durende studie in ratten en een 103-weeken durende studie in muizen. In de rattenstudie zijn tumoren gezien in de bijnier en de milt, terwijl in de muizenstudie tumoren in de lever werden gezien.

De ICH heeft bij de rattenstudie de resultaten geïnterpreteerd en vindt dat het mechanisme achter het ontstaan van deze tumoren niet kan worden toegeschreven aan genotoxiciteit, maar aan een geheel ander mechanisme met een drempelwaarde. In een dergelijk geval wordt er niet lineair geëxtrapolerd naar een 1 op 100.000 risico, want dat geldt alleen voor mutageen genotoxische stoffen. Een andere benadering is hier van toepassing, waarin wordt uitgegaan van een NOAEL (no observed adverse effect level; de dosering waarbij geen tumoren optreden) en waar men met een aantal veiligheidsfactoren uitkomt op een toelaatbare dagelijkse inname (acceptable daily intake of ADI). Deze zal dan hoger liggen dan een limiet voor mutageen genotoxische verbindingen. De rattenstudie is daarom door de ICH niet meegenomen in de berekening van de ADI voor PCA.

Voor de levertumoren in de muizenstudie is het volgens de ICH onzeker of dit wel een genotoxisch mechanisme is (en dus of PCA überhaupt genotoxisch is), maar kan dit niet met zekerheid uitsluiten. Daarom is uitgegaan van een mutageen genotoxisch mechanisme en is de limiet van de ICH op deze muizenstudie met levertumoren gebaseerd. De TD50, de dosering waarbij 50% van de dieren een tumor kreeg, was 34 mg/kg. Met een extrapolatiefactor van 50.000 leidt dit tot een ADI van 34 microgram per dag voor een persoon van 50 kg.

De EFSA heeft in 2015 de resultaten van deze twee studies anders geïnterpreteerd en is van mening dat ook voor de bijnier- en milttumoren in de rat een mutageen genotoxisch mechanisme niet uitgesloten kan worden. De EFSA BMDL10 berekening is dus gebaseerd op de rattenstudie, die bij een lagere dosering al tumoren liet zien, hetgeen leidt tot een lagere limiet.

Andere beoordelende instanties interpreteren de resultaten van de rattenstudie en de muizenstudie zoals de ICH dat doet:

- De ECHA (European Chemicals Agency) stelt: “PCA is positive in some in-vitro genotoxicity assays but there is no evidence of a primary genotoxic activity in vivo.” Zij gaan dus nog verder dan de ICH en concluderen dat PCA zeker niet genotoxisch in vivo (ECHA, 2020). De ECHA geeft geen limiet voor de maximaal toelaatbare dagelijkse inname.
- De WHO (World Health Organisation) concludeert: “Whether the mechanism of carcinogenesis is mediated through genotoxic or non-genotoxic events is unresolved. PCA is genotoxic in vitro but appears to be dependent on metabolism for its full expression.” Vervolgens berekent de WHO een limiet op basis van een niet-genotoxisch mechanisme (WHO, 2003). Ook de WHO gaat hierin dus verder dan de ICH en is minder streng. De limiet berekend door de WHO is 2 microgram/kg, dat is 100 microgram voor een persoon van 50 kg.

De EFSA heeft in 2018 gewerkt aan een herbeoordeling over de toxiciteit en bijbehorende limieten voor PCA (EFSA, 2018). De herbeoordeling vond plaats in het kader van een renewal (herregistratie) van de pesticide diflubenzuron. PCA is een afbraakproduct van diflubenzuron. De EFSA limiet uit 2015 is vastgesteld op basis van de toen beschikbare informatie over diflubenzuron en PCA. In deze herbeoordeling zijn nieuwe studies van de fabrikant bekeken en bediscussieerd binnen verschillende wetenschappelijk organen van de EFSA. Deze discussie ging met name over de manier waarop PCA genotoxisch is. In het conceptrapport van de herbeoordeling wordt de voorgestelde limiet voor PCA vele malen hoger dan de EFSA-limiet uit 2015. Echter, deze herbeoordeling is nooit afgerond, omdat de fabrikant het herregistratieverzoek voor diflubenzuron heeft ingetrokken. De EFSA-limiet uit 2015 wordt dan niet meer aangepast aan de hand van nieuwe wetenschappelijke inzichten.

Bijlage 3: Openbaarheid van gegevens

Het CBG verstrekt geen commercieel vertrouwelijke gegevens van bedrijven op basis van gezamenlijke Europese afspraken. Het is aan de fabrikant zelf om deze gegevens wel of niet openbaar te maken. Het CBG heeft dit beleid uitgewerkt in haar WOB beleid.

Wob en uitzonderingen

Zaken die met openbaarheid te maken hebben worden op basis van nationale wetgeving uitgevoerd. Het CBG baseert zich om die reden bij de uitvoering van openbaarheidsvraagstukken op de Wet openbaarheid van bestuur (Wob). Uitgangspunt van de Wob is dat alle documenten die het CBG onder zich heeft en betrekking hebben op een bestuurlijke aangelegenheid die het CBG aangaat, openbaar zijn. Informatie moet alleen vertrouwelijk worden gehouden wanneer deze valt onder één van de in de artikelen 10 en 11 van de Wob genoemde uitzonderingen.

Richtsnoer EMA/HMA over openbaarheid commercieel vertrouwelijke informatie

Bij de beoordeling of een uitzonderingsgrond van toepassing is gebruikt het CBG onder meer een richtsnoer (EMA, 2012) waarvan de inhoud is afgestemd tussen de Europese medicijnautoriteit EMA en het Europese samenwerkingsorgaan van nationale bevoegde autoriteiten (HMA). In dit richtsnoer is aangegeven dat informatie over de fabrikant(en) van de werkzame stof(fen) en de plaats(en) waar deze stoffen worden gefabriceerd commercieel vertrouwelijke informatie is. Dit betekent dat deze informatie in de regel niet kan worden vrijgegeven. In oktober 2019 hebben de meeste lidstaten (waaronder Nederland) in een vergadering van de Coordination Group on Mutual Recognition and Decentralised Procedures voor humane geneesmiddelen (CMDh) deze aanwijzing nog onderschreven (CMDh, 2019). Voor de toepassing van dit richtsnoer wordt onder "commerciële vertrouwelijke informatie" verstaan: alle informatie die niet in het publieke domein of openbaar beschikbaar is en wanneer openbaarmaking het economisch belang of de concurrentiepositie van de eigenaar van de informatie kan ondermijnen.

Uitwerking richtsnoer op nationaal niveau

In het werkdocument van het CBG waarin basisafspraken betreffende de invulling van de uitzonderingsgronden zijn uitgewerkt (CBG, 2019), is op basis van het Europese richtsnoer bepaald dat in het kader van artikel 10, eerste lid, aanhef en sub c van de Wob de namen van fabrikanten of leveranciers van werkzame stoffen, hulpstoffen en oplosmiddelen niet vrij worden gegeven, omdat zij worden beschouwd als vertrouwelijke bedrijfs- en fabricagegegevens.

Tot op heden heeft het CBG binnen het hierboven geschetste uitvoeringskader geen informatie openbaar gemaakt over grondstoffabrikanten wanneer die informatie gerelateerd is aan een specifiek geneesmiddel. Wel maakt het CBG bekend wie de vrijgifte fabrikant is. Dit is de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van een partij van het geneesmiddel. Gegevens betreffende deze fabrikant zijn vermeld in de bijsluiters van het geneesmiddel en kunnen in de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG worden geraadpleegd. Hierdoor kunnen in geval van een veiligheidsprobleem snel maatregelen worden genomen indien dit uit oogpunt van volksgezondheidsbescherming nodig mocht zijn. Ook deze werkwijze is Europees afgestemd.

Dat een andere lidstaat (zoals Italië) voor de nationale situatie een grondstoffleverancier wel bekend maakt, is het gevolg van de beleidsvrijheid van lidstaten binnen de EU als het gaat over openbaarheidsvraagstukken. Hierdoor kunnen lidstaten ten aanzien van dezelfde vraagstukken verschillend beleid voeren.