



*rivm*

# Milieubeoordeling Diergeneesmiddelen in Europees perspectief

Joop de Knecht | Stoffen Expertise Centrum

# Voorbeeld van milieuschade veroorzaakt door een humaan geneesmiddel

**Diclofenac** is verantwoordelijk voor de sterke afname van de Zuid-Aziatische gier populatie (>95%).

Blootstelling via consumptie van dode koeien die waren behandeld met diclofenac

Diclofenac veroorzaakt nierschade en is dodelijk voor gieren bij 10% van de voorgeschreven dosering bij zoogdieren



## Voorbeeld van milieuschade veroorzaakt door een diergeneesmiddel



**Ivermectin** is zeer giftig voor mest fauna

Vee behandeld met een “slow release bolus” produceert mest dat na 120 nog steeds letaal is mestkever larven

Als gevolg wordt ook de mest van deze dieren veel minder snel afgebroken



# Rating System



absent

Absence of the trademark means that the product has not been tested for non-target toxicity.



Product's use should be limited, for example, to stock feedlots, and shouldn't be used in pastures because the effect on dung beetles would be severe.

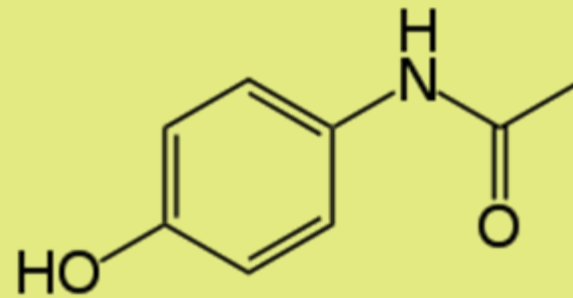


Product is suitable for occasional use.



Product which has a minimal impact on dung beetles and is considered suitable for regular use.

## Voorbeeld geneesmiddel gebruikt als beschrijdingsmiddel



**Paracetamol** is letaal voor slangen en is daarom gebruikt in een poging de niet inheemse bruine boomslang ("*Boiga irregularis*") in Guam te controleren om zo de inheemse fauna te beschermen



## Wetgeving

---

# Richtlijn 2004/28/EG

---



## Risico's verbonden aan het gebruik van het geneesmiddel (Art. 1 punt 19) :

- elk risico voor de gezondheid van dieren of mensen dat verband houdt met de kwaliteit, veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik
- elk risico van ongewenste effecten op het milieu;”

## Risico/batenverhouding (Art. 1 punt 20):

Een beoordeling van de positieve therapeutische effecten van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik in verhouding tot het hierboven omschreven risico van ongewenste effecten.

# Richtlijn 2004/28/EG

---

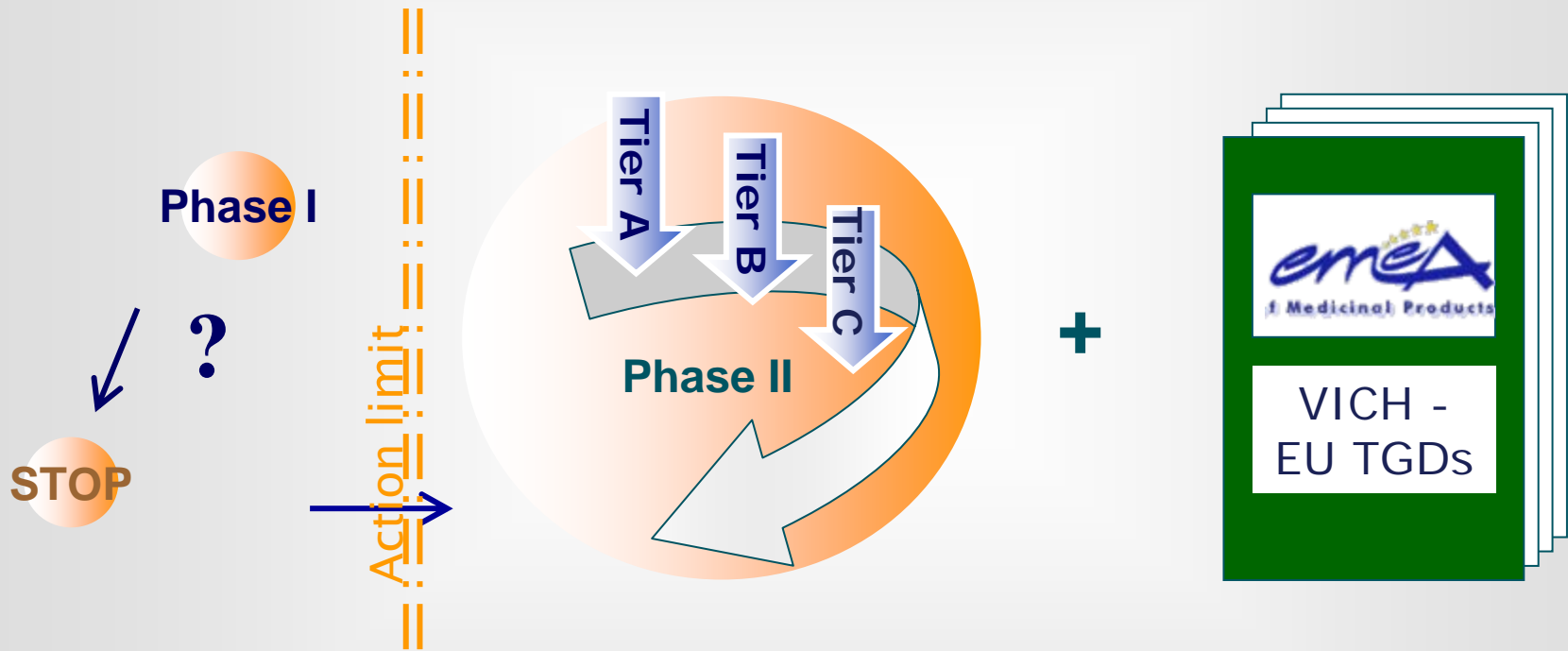


## Dossiersvereisten (Art. 12)

Het dossier voor de aanvraag moet resultaten bevatten over:

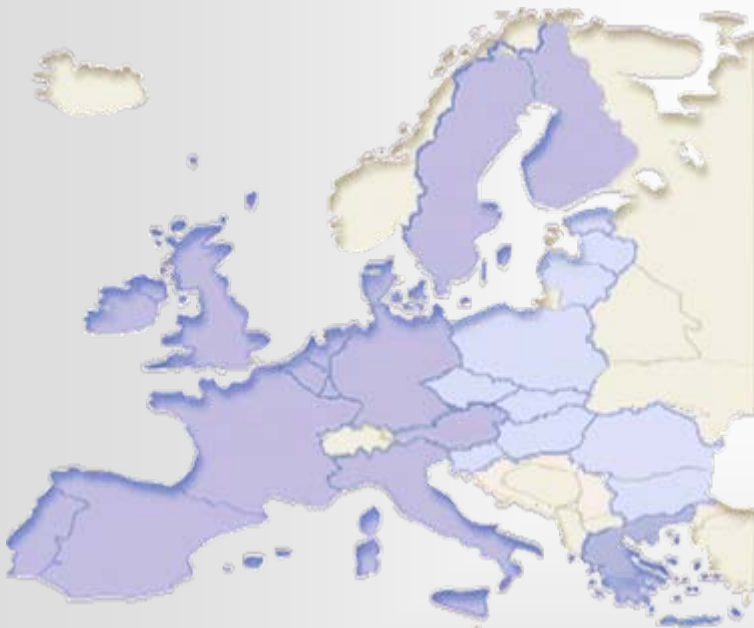
- de farmaceutische proeven
- de onschadelijkheids- en residuproeven
- de preklinische en klinische proeven
- evaluatie van de risico's die het geneesmiddel voor het milieu inhoudt. Deze gevolgen worden onderzocht en per geval worden bijzondere maatregelen overwogen om deze gevolgen te beperken

# De VICH documenten and CVMP-Technische handleidingen ter ondersteuning en harmonisatie van de milieubeoordeling



# VICH

*De International cooperation for the harmonisation of test requirements of VMPs (VICH) harmoniseert de milieubeoordeling in autorisatie procedures.*



- De twee VICH handleidingen werden ontwikkeld door vertegenwoordigers uit de EU, VS, Japan, Australië en Canada.
- De VICH handleidingen harmoniseren de data vereisten en de basis principes voor een stapsgewijze risicobeoordeling (inclusief het afleiden van een milieuveilige concentraties)
- Verdere technische invulling (blootstellingberekeningen) wordt overgelaten aan de VICH leden

# CVMP Working Party Environmental Risk Assessment (WP ERA)

---

## Doelstelling

- Harmonisatie systematiek milieubeoordeling van diergeneesmiddelen in Europa
- Formuleren eenduidig EU standpunt bij de ontwikkeling van de VICH handleidingen
- Adviesorgaan van de CVMP bij alle zaken die gerelateerd zijn aan directe en indirecte milieurisico's
  - ontwikkelen van technische handleidingen
  - advisering bij aanpassing / interpretatie van regelgeving
  - opleiding van milieubeoordelaars
  - advisering bij milieubeoordeling (centrale procedures)

# CVMP Reflectie document

## verplichting van milieubeoordeling

---

Milieubeoordeling vereist voor:

- Alle nieuwe (nationale en centrale) producten
- Type II wijzigingen en uitbreidingen



Echter, een nieuwe milieubeoordeling is alleen noodzakelijk wanneer een toename in de blootstelling aan het milieu wordt verwacht.

- Generieke middelen

Voor Type I wijzigingen is geen milieubeoordeling nodig

# Wijzigingen en Uitbreidingen

---

## Wijzigingen die resulteren in een verhoogde blootstelling

- toename in dosering
- toevoeging van een indicatie

## Uitbreidingen die resulteren in een verhoogde blootstelling

- verandering of toevoeging van administratie route
- toevoeging van een doelsoort



# Verlengingen

---

Voor verlengingen is geen nieuwe milieubeoordeling noodzakelijk. Echter, de wettelijk bepaling schrijft wel voor dat een her-evaluatie van de risico/batenverhouding moet plaatsvinden

De Commissie stelt dat “*the precise level, quality and range of data necessary for the evaluation of environmental risks should be determined on a case-by-case basis particularly relying on data already available or on scientific justification, carefully balancing the environmental risk-benefit evaluation with the availability of VMPs*”

Probleem:

Voor een groot aantal producten is geen milieubeoordeling uitgevoerd

# Richtlijn 2004/28/EG

---



## Generieke middelen (Art. 13):

De aanvrager van een generiek middel is niet gehouden de resultaten van de onschadelijkheids- en residuproeven of van de preklinische en klinische proeven te verschaffen

## Standpunt van de Commissie:

Art. 13 verschaft geen derogatie voor het leveren van een milieubeoordeling

# Milieubeoordeling generieke producten

---

- Geen automatische cross-referentie naar data van het referentieproduct ook nadat de duur van de administratieve bescherming van de gegevens is verstreken

Referentie is alleen mogelijk indien de eigenaar van het originele product hiervoor toestemming heeft gegeven

- Informatie in het publieke domain kan worden gebruikt, mits de kwaliteit goed is en studies voldoende informatie bevatten over de testopzet en ze zijn uitgevoerd (eindpunten of samenvattingen zijn niet voldoende)

# Milieubeoordeling generieke middelen

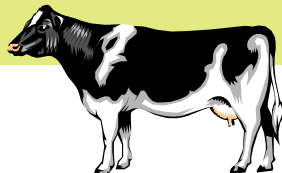
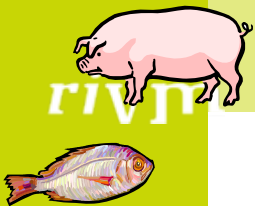
---

- Verschillende data sets voor dezelfde actieve stof
  - Verschillende test uitkomsten
  - Verschillende toxiciteitwaarden
  - Verschillende blootstellingsschattingen
- Gevolg
  - Mogelijk verschillende conclusies voor producten met dezelfde actieve stof
  - Generieke product mogelijk anders behandeld dan het referentie product

# Samenvatting van de productkenmerken (SPC)

---

- Ter voorkoming van een volledige (fase II) milieubeoordeling kan een aanvrager van een generiek middel besluiten om:
  - Specifiek doeldier te verwijderen
  - Doeldiergroep te verwijderen
  - Indicatie te verwijderen / beperken
- In de praktijk zal vaak het generieke middel op dezelfde manier worden toegepast als het referentie product
- Pleidooi van de WP ERA:  
SPC van generieke en referentie product moeten gelijk zijn



# Monografieën voor actieve stoffen

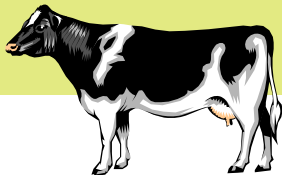
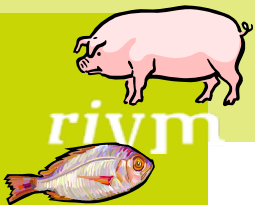
---

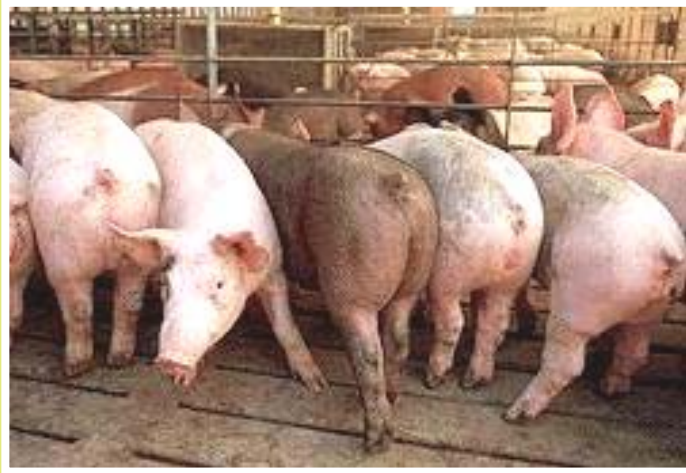
- Verzameling van alle informatie over gedrag en effecten van een actieve stof
- Kan worden gebruikt voor de milieubeoordeling van alle producten met dezelfde actieve stof.
- Leidt tot meer uniformiteit in eindconclusies
- Mogelijk probleem met vertrouwelijk van de data (toestemming van eigenaar noodzakelijk) en/of de afwezigheid van openbare data.  
Wie vult de missende data aan?
- Wie stelt de middelen ter beschikking om de monografieën te schrijven?

# Aanbevelingen

---

- Huidige regelgeving geeft problemen:
  - duplicatie van testgegevens
  - mogelijkheid tot het trekken van verschillende conclusies
- Bij bioequivalentie is het milieurisico van het generieke product gelijk aan dat van het referentie product
- SPCs van referentie en generiek product moeten gelijk zijn
- Pas de bevindingen van het generieke product ook toe op het referentieproduct (bij afwezigheid van milieubeoordeling)
- Monografieën bevordert harmonisatie van milieubeoordelingen





## Overige internationale activiteiten

---

# Aandachtspunten WP ERA

---

- Effectiviteit van risico mitigerende maatregelen
- Handleiding voor onderzoek naar de afbraak van diergeneesmiddelen in mest
- Handleiding risicobeoordeling mest fauna

# risico mitigerende maatregelen

---

Risico mitigerende maatregelen zijn effectief wanneer ze aan de volgende criteria voldoen:

- Reductie van de milieublootstelling
- Uitvoerbaarheid conform landbouwpraktijk
- Consistentie met regelgeving
- Effect van maatregel moet goed zijn onderbouwd

# risico mitigerende maatregelen?

---

- Paarden moeten op stal blijven tot x dagen na behandeling met product X
- Mest moet minimaal drie maanden worden opgeslagen voordat het op land kan worden uitgereden
- Dieren mogen maar eenmaal per seizoen op de wei met product X worden behandeld
- Dieren mogen geen toegang hebben tot oppervlaktewater tot x dagen na behandeling
- Mest kan niet worden uitgereden op kwetsbare landbouwgebieden waar stof x kan uitspoelen naar het grondwater



# Handleiding afbraak in mest

---

- Afbraak studies in mest kunnen beter inzicht geven welke hoeveelheid van een diergeneesmiddel in het milieu terecht kan komen
- Echter geen standaard test methoden beschikbaar voor onderzoek naar transformatie van chemicaliën in mest
- Handleiding geeft advies over de opzet en uitvoering van de test en de interpretatie van testresultaten



# Handleiding afbraak in mest

---

Belangrijkste aandachtspunten:

- Inzicht in de invloed heterogeniteit mest op afbreekbaarheid is nog beperkt
- Afbreekbaarheid moet in de mest van elke doeldiergroep apart worden onderzocht
- Test condities moeten zo veel mogelijk de praktijk simuleren
- Belangrijke parameters zijn: vochtgehalte, organische stof, zuurstofgehalte
- Gebruik van goede extractie methode is essentieel

# Risicobeoordeling mest fauna

---

- Huidige VICH richtlijn beperkt zich tot de eerste screening op potentiële effecten op mest fauna o.b.v. standaard toxiciteitstesten
- Veldonderzoek is niet eenvoudig (representativiteit?) en zeer kostbaar
- Focus van de handleiding:  
Ontwikkeling van geschikte modellen om de uitkomst van toxiciteitstesten te vertalen naar effecten op populatie niveau.  
Hiervoor is meer inzicht in de ecologie van mest fauna noodzakelijk