

In deze notitie wil de NFA ingaan op deze aanbevelingen en aangeven welke actie is ondernomen.

Inhoudelijk: testparameters, methoden en limieten

Algemeen

1. • Uit de interviews blijkt dat er terugkerende onduidelijkheid bestaat over de mate waarin onderdelen van een monografie verplicht zijn. In het bijzonder voor productmonografieën voor vaccins treedt verwarring op. Hoewel er wel verklarende documenten bestaan, zou de farmacopee hier mogelijk helderder in kunnen zijn.

Volgens de NFA is de Farmacopee duidelijk. Producenten van biologische geneesmiddelen en beoordelaars zijn echter vaak weinig vertrouwd met de procedurele aspecten van de Europese Farmacopee. De algemene voorlichting die de EDQM verstrekt wordt dikwijls niet door deze expertgroep gevolgd omdat zij zich voornamelijk bezighouden met de activiteiten van hun eigen expertgroep.

Testparameters

2. • Verschil humaan-veterinair (1): Er bestaan verschillen wat betreft de noodzakelijk geachte testen voor humane en veterinaire producten. Een voorbeeld hiervan betreft het testen op *efficacy* van veterinaire vaccins: de keuze om deze test op te nemen wijkt af van de keuze die noodzakelijk gemaakt is voor humane vaccins. Vanuit veterinaire perspectief vindt men deze discrepantie niet altijd logisch; overwogen zou kunnen worden om hierin één lijn te trekken.

De veterinaire vaccins worden in het doeldier getest. Bij humane vaccins is dat volstrekt onethisch en daarom nooit aan de orde geweest. Het verschil kan alleen opgelost worden door het vervangen van de diertest bij de veterinaire vaccins (wat het doel van deze opmerking in feite was) door een *in vitro* alternatief. Dit wordt besproken bij punt 8.

3. • Verschil humaan-veterinair (2): De toepassing van een stof kan verschillen tussen humane en veterinaire producten. Carbomeer komt bijvoorbeeld voor als hulpstof in geneesmiddelen voor humaan gebruik. In veterinaire vaccins wordt het echter als adjuvans toegepast, in een veel lagere concentratie dan voor humane producten. De test op benzeen in de monografie voor carbomeer lijkt voor veterinaire toepassing daarom niet relevant, maar is wel verplicht.

De test op benzeen is gebaseerd op de eis van de algemene monografie: "Residual Solvents". Dit hoofdstuk (5.4) is gebaseerd op de ICH guideline, welke voor humane- en voor diergeneesmiddelen van toepassing is.

Benzeen is een klasse 1 solvents (solvents to be avoided; carcinogeen/environmental hazards). De eis is gesteld op 2 ppm (op basis van toxiciteit) en er geldt geen optionele limiet afhankelijk van de dosering. Eis is cf ICH en geldt voor zowel de humane- als ook de diergeneesmiddelen.

Verzoeken tot aanpassing van limieten dient via de European Medicines Agency (EMA) te lopen.

4. • Obsoleete testparameters: Er zijn farmacopeetesten die door gebruikers als obsoleet beschouwd worden. Een voorbeeld hiervan is de test op zware metalen in chemische stoffen. Deze parameter wordt echter vaak geëist, maar een geïnterviewde vermoedt dat juist deze onzuiverheid de minst aangetroffen verontreiniging is. Deze test zou, wat de betrokkenen betreft, daarom niet opgenomen hoeven te worden in de farmacopee.

Het opnemen van de test op zware metalen is conform de Technical Guide en gebaseerd op de dagelijkse dosering en de behandelperiode. Deze test lijkt misschien overbodig, in relatie tot andere mogelijke onzuiverheden, maar gezien de toxiciteit is de limitering wel relevant. Bij stoffen welke laag gedoseerd worden zoals peptiden wordt de noodzaak van de test bij revisie van de monografie heroverwogen en vaak verwijderd.

5. • Herkomst van onzuiverheden: In de afgelopen jaren is de transparantie wat betreft onzuiverheden verhoogt door toevoeging van structuurformule en namen van door de monografie gedekte onzuiverheden. De geïnterviewden gaven aan hierbij graag ook informatie te willen zien over de herkomst van deze onzuiverheden: of deze afkomstig zijn uit de synthese of een degradatieproduct zijn. Wat betreft stabiliteit zou ook informatie over de degradatiereactie gewaardeerd worden.

De test op verwante verbindingen dekt zowel onzuiverheden afkomstig van het productieproces als ook onzuiverheden die door ontleding ontstaan, mits deze onzuiverheden ook daadwerkelijk in batches op de EU markt zijn aangetoond boven de threshold (0,05%). Aangezien de EP hoofdzakelijk monografieën van generieke substanties beschrijft zou informatie over de ontleding algemeen bekend moeten zijn.

De NFA heeft aan de EDQM voorgelegd om de herkomst van onzuiverheden te benoemen in de knowledge database. Eventueel kan de informatie m.b.t. de herkomst onzuiverheden ook opgevraagd worden bij de Nederlandse delegatie (farmacopee@rivm.nl).

Methoden

6. • Nieuwe technieken (1): Men ervaart soms een kloof tussen de farmacopee en de mogelijkheden die geboden worden door nieuwe technieken. Een vertegenwoordiger uit de industrie stelt vast dat de Europese Farmacopee soms andere prioriteiten heeft dan de industrie: daar waar een firma de voorkeur geeft aan bijvoorbeeld de mogelijkheid om capillaire elektroforese (CE) toe te passen, gaat de Ph.Eur. niet verder dan een HPLC-methode.

Voor het implementeren van nieuwe testen is de EDQM afhankelijk van input vanuit het veld. De testen dienen goed gevalideerd en breed toegankelijk te zijn. Eigen methoden mogen altijd toegepast worden mits crossvalidatie heeft plaats gevonden.

7. • Nieuwe technieken (2): Een ander voorbeeld is de test op pyrogenen (2.6.8) die de Europese Farmacopee eist voor plasmaproducten. Er is, naar mening van een expert, een alternatieve test mogelijk (monocytenactivatietest, MAT) waarvoor geen proefdieren nodig zijn. De expertgroep die zich met deze test bezig houdt, is echter nog niet tot een akkoord gekomen over aanpassing van de huidige Ph.Eur. test. De betreffende expert pleit ervoor dat firma's in dit soort gevallen zelf meer initiatief zouden moeten nemen en al vóórdat de Ph.Eur. zover is, een dossier indienen met een alternatieve methode.

Ook hier blijkt dat input vanuit het veld belangrijk is voor een eventuele besluitvorming over de te hanteren methoden in EP-monografieën.

Input vanuit het veld met betrekking tot de noodzaak om testen in een monografie te updaten of te vervangen dient aan de NFA gemeld te worden, zodat de experts hierop alert kunnen reageren. Daarnaast geeft directive DIR 2001/83/EC aan dat ook registratie autoriteiten de farmacopee autoriteit moeten attenderen op nieuwe controletechnieken voor onzuiverheden.

Input aan NFA: farmacopee@rivm.nl

8. • Nieuwe technieken (3): Het vervangen van testen in dieren door alternatieven is altijd een langdurige kwestie voor biologicals. Validatie van de nieuwe methode ten opzichte van de oude is lastig. Maar ook het wijzigen van een uitgangspunt voor een test voor nieuwe vaccins kan tot verwarring leiden. Wanneer een in-vitro test wel is geaccepteerd voor een nieuw vaccin, geldt dit niet altijd ook voor een bestaand vaccin. De relatie met de klinische werkzaamheid is altijd lastig aan te tonen.

Deze problematiek heeft te maken met het uitgangspunt dat de activiteit van een biologisch product gedurende ontwikkeling en marktintroductie altijd gekoppeld zal zijn aan die van een biologische assay en een referentiepreparaat. Soms betreft dat een diertest. De specificaties voor activiteit zijn op hun beurt gelinkt aan de klinische batches. De introductie van alternatieven voor diertesten in de farmacopee is gebaseerd op kruisvalidatiegegevens van de bestaande en de nieuwe technieken waarbij tevens wordt gekeken of het risico om de link met klinische werkzaamheid te verliezen minimaal zal zijn, de monografietekst wordt dan ook breder herzien. Incidenteel zijn op dit punt successen geboekt m.n. bij jongere producten, echter bij oudere goedkopere producten lijken er onvoldoende triggers te zijn om van de diertest af te geraken i.v.m. de hoge validatiekosten. Soms zal de kruisvalidatie tegen problemen aanlopen omdat oude en nieuwe techniek getalsmatig niet 1:1 te vergelijken zijn. Ook hier zal de farmacopee zelf de hinderpaal

niet zijn. Het enige wat de farmacopee en EDQM aan de introductie van nieuwe technieken kunnen doen, doen ze al: ondersteuning van het biologisch standaardisatieprogramma en de ontwikkeling van alternatieven. De actie ligt hier veeleer bij de bedrijven zelf om de testen te veranderen en de registratie-autoriteiten te overtuigen.

9. • Uitvoerbaarheid methode (1): De testmethoden in de Ph.Eur. zijn bedoeld voor gebruik door alle organisaties waar geneesmiddelen bereid worden. Het komt soms echter voor dat een methode voor industriële organisaties wel mogelijk is, maar problemen oplevert in de praktijk van een ziekenhuisapotheek of openbare apotheek. Voor kleine charges capsules in de openbare apotheek is bijvoorbeeld monografie 2.9.40 Uniformity of dosage units niet uitvoerbaar gezien het aantal te gebruiken capsules. Maar een handleiding hoe hiermee om te gaan ontbreekt.

Andersom, d.w.z. uitvoerbaar door Ph.Eur. labs en niet door industrie, komt ook voor. Thans is een algemene monografie voor farmaceutische bereidingen geïmplementeerd waar dit specifieke geval (2.9.40) aan bod komt.

10. • Uitvoerbaarheid methode (2): De faciliteiten in ziekenhuisapotheken laten uitvoering van de test op microbiologische zuiverheid van niet-steriele producten niet toe. Hierdoor is men verplicht de test uit te besteden. Naar mening van een betrokkene zijn bovenstaande twee voorbeelden in strijd met het principe van de farmacopee dat een test op locatie uit te voeren dient te zijn. Een andere betrokkene merkt op dat dit mogelijk echter een typisch Nederlands voorbeeld is, gezien het feit dat de toepasbaarheid van de Ph.Eur. voor magistraal bereide producten varieert per land.

Dit heeft inderdaad betrekking op het ziekenhuisapotheekbeleid in Nederland, en niet over de technische uitvoerbaarheid. De toepasbaarheid van de Ph.Eur. varieert inderdaad per land.

11. • Uitvoerbaarheid methode (3): Men heeft opgemerkt dat nieuwe monografieën inclusief een *efficacy test* bij veterinaire vaccins soms worden gepubliceerd zonder dat de test gevalideerd is op robuustheid. Een genoemde oplossing hiervoor is het invoeren van een pilotfase voor deze *efficacy test*, waarbij getest wordt op uitvoerbaarheid en haalbaarheid van de eisen.

Navraag leert dat e.e.a. gebeurt onder druk van de tijd: de test is tenminste in samenwerking met 1 OCML uitgevoerd voordat het in Pharmeuropa wordt gepubliceerd. In Pharmeuropa zou dit duidelijk gemaakt kunnen worden d.m.v. de volgende tekst: "The robustness of the efficacy test will be established during a pilot phase, after which the final criteria for performance and release will be determined". De NFA heeft dit aan de EDQM voorgelegd.

12. • Achtergrondinformatie bij methode: De achtergrondinformatie over een methode wordt soms als (te) beperkt ervaren. Zo wordt in de Europese Farmacopee geen uitleg gegeven over de mogelijke effecten van nanofiltratie op het kiemgetal van een product, terwijl dit naar verwachting wel beïnvloed wordt. Uitleg hierover zou op prijs gesteld worden.

Wordt als het goed is gecommuniceerd in Pharmeuropa. Informatie over een specifieke test en/of monografieën kan altijd bij het NFA worden opgevraagd.

13. • Aantal uit te voeren testen: In de farmacopee ontbreekt informatie over het aantal keren dat een test uitgevoerd moet maar ook mag worden om tot een aanvaardbaar gemiddeld gehalte te komen. Aanvullende informatie hierover in de Ph.Eur. zou men handig vinden.

"Quality cannot be tested, it should be build in" zou het principe moeten zijn. De industrie maakt meer of minder gebruik van statistisch gefundeerde kwaliteitssystemen. De Ph.Eur. laat dit volledig over aan het toe te passen kwaliteitssysteem van de gebruiker.

14. • Statistiek: De toe te passen statistiek op de analyseresultaten wordt ook genoemd als een terugkerend punt van discussie. Men geeft aan behoefte te hebben aan specialisten op dit gebied.

Bijvoorbeeld van de steriliteitstest is al jaren geleden aangetoond, dat het een overbodige test is.

15. • Universele (HPLC-)methode: In de praktijk van een ziekenhuis is men gewend om voor toxicologische bepalingen gebruik te maken van een universeel HPLC-systeem waarmee een grote verscheidenheid aan verbindingen getest kan worden. Voor analyse van in de Ph.Eur. beschreven stoffen zijn vaak allerlei verschillende methodes nodig. Het zou voor uitvoerende laboratoria handiger zijn om ook in geval van Ph.Eur.-stoffen gebruik te kunnen maken van een universele methode. Dit kan altijd al, mits de methode afdoende gevalideerd is.

16. • Relevantie cross-validatie: Een eigen methode dient gecrossvalideerd te worden ten opzichte van de farmacopeemethode wanneer de eigen methode als alternatieve methode wordt voorgesteld. Het blijkt echter niet altijd mogelijk te zijn deze cross-validatie volledig uit te voeren, bijvoorbeeld wanneer oude analyseresultaten uitgevoerd met de farmacopeemethode niet meer beschikbaar zijn. Een betrokkene acht deze cross-validatie daarom niet altijd relevant. Overigens merkt men op dat dit probleem niet opgelost kan worden door de Ph.Eur., maar zich meer op het terrein van de registratieprocedure bevindt.

Cross-validatie is geen vrije keus. Het is bij uitstek geschikt om een eigen methode voor de werkomgeving (product/bedrijf) toepasbaar te maken of te houden. Probleem is wel dat tekstwijzigingen in de monografie tot hervalidatie kunnen leiden, wat extra tijd en kosten met zich brengt.

Limieten/eisen

17. • Interpretatie limieten voor onzuiverheden: Waar de Ph.Eur. een onzuiverheid limiteert op < 0,5%, acht de farmaceutische industrie elke waarde onder deze limiet als aanvaardbaar. Op analysecertificaten is men daarom geneigd het analyseresultaat te vermelden als < 0,5%. De registratieautoriteiten eisen echter dat een firma numerieke getallen overlegt ook al voldoet het gehalte aan de eis. Hierbij constateert men een discrepantie wat betreft interpretatie van de test: is het een limiettest of een kwantitatieve bepaling?

Thans is de test op onzuiverheden een limiet test gezien de oppervlakte vergelijkingen. De Ph.Eur. zit in een overgangsfase voor de interpretatie van de onzuiverheidstesten. In nieuwe monografieën wordt sinds medio 2012 voor de test op onzuiverheden een kwantitatieve test voorgeschreven. De limiettesten in te reviseren monografieën worden, indien afdoende validatie heeft plaats gevonden omgezet in kwantitatieve testen. Een voorbeeld van een kwantitatieve test beschrijving is al gepubliceerd in Pharmeuropa 22.2.

18. • Significantie limieten: De significantie van een limietwaarde en daarmee de aanvaardbare marge rondom deze limiet zijn niet altijd duidelijk. Men noemde als voorbeeld limieten voor werkzaamheid van vaccins, waarbij een marge van 50-150 eenheden per ml aanvaardbaar zou zijn wanneer de vastgestelde limiet 100 is. De marges, die voor de werkzaamheid van vaccins worden gehanteerd zijn (te) ruim. Twee oorzaken liggen hieraan ten grondslag. Ten eerste zijn de bepalingsmethoden voor beschermende antistoffen nog steeds tamelijk grof. Daarnaast worden de uitkomsten van klinisch onderzoek gebaseerd op de gemiddelde patiënt. Patiënten gedragen zich echter niet als elementaire deeltjes in een populatie. Zij ontwikkelen individuele verschillen (ontogenetische assymetrie), die zich weerspiegelen in individuele response verschillen mb.t. tot de werkzaamheid en veiligheid. De trend richting personalised medicines wil hierin verbetering brengen. De huidige weinig zeggende marges moeten en kunnen dus worden versmald.

19. • Te strenge limieten: Een aantal betrokkenen, zowel onder de registratieautoriteiten als bij de firma's, heeft de indruk dat limieten voor onzuiverheden steeds meer ingegeven worden door de technische mogelijkheden dan door veiligheidsaspecten. Hierdoor worden strenge eisen opgenomen in een monografie die mogelijk helemaal niet nodig zijn vanuit volksgezondheidsoogpunt. Naast de veiligheidsaspecten en technische mogelijkheden worden de eisen voor onzuiverheden gebaseerd op batch analyseresultaten van verschillende batches die al op de markt zijn. Dit is de policy van de EDQM.

20. • Aangescherpte limieten/invoering nieuwe testmethode: Een nieuwe methode of aangescherpte eis geldt ook voor al lang op de markt zijnde producten die geregistreerd zijn volgens de indertijd geldende regelgeving. In de loop der tijd worden de bijbehorende registratiedossiers aangepast aan de steeds vernieuwde, aangepaste regels. Maar men heeft soms de indruk dat de regelgeving wel erg streng wordt gemaakt in verhouding tot de daadwerkelijke (volksgezondheids)winst van bijvoorbeeld een extra test of aangescherpte eis. Zie 19.

21. • Limieten voor degradatieproducten: Aansluitend op het punt 'herkomst onzuiverheden' (zie hiervoor punt 5) stelt men voor om in de monografie niet alleen limieten voor onzuiverheden op te nemen geldend bij vrijgifte, maar ook limieten aan te geven die gelden na verwerking in een product. Dit is niet relevant voor de Ph.Eur. die over de kwaliteit van de grondstoffen gaat. Dit ligt meer bij de registratie autoriteiten.

22. • Eisen *preservative efficacy testing*: Bij het testen op werkzaamheid van een conserveermiddel volgens de monografie Preservative efficacy testing geeft de Ph. Eur. een differentiatie aan wat betreft de te stellen *acceptance criteria*: optie A en optie B, waarbij B milder is dan A. De registratieautoriteiten blijken in de praktijk echter alleen limitering volgens optie A als aanvaardbaar te beschouwen. Dit is te streng en niet in lijn met Ph.Eur.-eisen, vindt een firma. *Over dit specifieke punt neemt een belangenorganisatie contact op met de Europese Farmacopee Commissie. Geen actie NFA.*

23. • Toepasbaarheid limieten: Soms acht men het voldoen aan de monografie in de praktijk niet haalbaar en ook niet nodig. Een voorbeeld van een lopende discussie in dit verband is de eisen aan water dat gebruikt wordt voor thuisdialyse. De monografie voor water is hierop niet ingericht en in feite niet up-to-date, aldus een betrokkene. *De NFA heeft dit doorgespeeld aan de EDQM en de voorzitter van de betreffende expertgroep.*

Standaarden

24. • Bewaarcondities chemische referentiestandaarden: Chemische referentiestandaarden worden vaak in de koelkast bewaard, maar de grondstof zelf niet. Hierdoor ontstaat een verschil in watergehalte, wat de analyse kan beïnvloeden. Omdat men niet tot eenduidige resultaten kan komen, kan het nodig zijn terug te vallen op het analysevoorschrift van een leverancier en zelf niet te testen. Men zou echter liever zelf in staat zijn de test uit te voeren. Men heeft behoefte aan meer achtergrondinformatie over deze situatie. *Dit lijkt de algemeen aanvaarde laboratorium praktijk te zijn geworden, die niet is opgelegd door de Ph.Eur.*

25. • Standaarden voor microbiologische testen: Er is opgemerkt dat de keuze van de standaarden voor microbiologische testen niet duidelijk onderbouwd is in de Ph.Eur. Bij vermoedelijke contaminatie van een industriële ruimte met een onbekende schimmel is onduidelijk of de gekozen teststammen representatief zijn voor de mogelijke organismen in de betreffende situatie. De normering is onduidelijk en de effecten van ontwikkelingen en mutaties van de stammen is niet beschreven. Men geeft aan toegang te wensen tot meer achtergrondinformatie om in dergelijke situaties te bepalen of een teststandaard geschikt is. *De NFA heeft dit doorgespeeld aan de EDQM en de voorzitter van de betreffende expertgroep.*

26. • Beschikbaarheid referentiestandaarden na vervallen methode: De gehaltebepaling van aminoglycosiden in de Ph.Eur.-test was oorspronkelijk een microbiologische methode; deze is echter in de monografie voor het werkzaam bestanddeel vervangen door een HPLC-methode. Veel firma's passen de methoden uit de monografie ook toe voor het eindproduct. De HPLC-methode voor aminoglycosiden blijkt echter in de praktijk niet goed uitvoerbaar voor het eindproduct. Men geeft daarom de voorkeur aan het handhaven van de oude microbiologische methode. Hierbij is echter het probleem ontstaan dat het EDQM na het vervallen van de microbiologische test, de betrokken referentiestandaarden niet meer levert. Firma's worden nu voor het blok gezet om hetzij een oplossing te vinden voor de referentiestandaarden, hetzij een geheel eigen methode te ontwikkelen en al hun registratiedossiers te updaten. Het ontwikkelen van een methode en herzien van het registratiedossier kost echter veel tijd en geld.

De Ph.Eur. monografie voor aminoglycosiden is gericht op methoden voor de grondstof en niet voor de eindproducten. Indien de test vervangen wordt, die ook geschikt lijkt voor eindproducten kan de firma deze vervallen methode altijd nog gebruiken, voor zowel de grondstof als het eindproduct, mits gevalideerd. De standaarden dienen dan echter zelf in stand te worden gehouden.

27. • Harmonisatie van internationale farmacopees: Er bestaan verschillen tussen Ph.Eur. CRS en USP CRS wat betreft gehalten. Het komt voor dat een product getest tegen een Ph.Eur. CRS een ander resultaat heeft dan wanneer getest tegen een USP CRS. Dit geldt in het bijzonder voor microbiologische bepalingen. *De gehaltegrenzen van de Ph.Eur. zijn gebaseerd op gebruik van de EP-CRS. Gebruik van een andere CRS kan daardoor problemen veroorzaken m.b.t. het voldoen aan de gestelde eisen.*

Nomenclatuur

28. • Indexering van monografieën voor plantenmateriaal: De nomenclatuur van materiaal van plantaardige oorsprong leidt soms tot onduidelijkheid omdat zij is gebaseerd op de generieke naam van de plant. Deze generieke naam is echter niet zo eenduidig vastgelegd als bijvoorbeeld de INN-naam voor chemische stoffen of de Latijnse botanische aanduiding. Het blijkt in de praktijk lastig om de juiste monografie te vinden wanneer de generieke naam onduidelijk of onbekend is. De indexering van monografieën voor plantenmateriaal wordt daarom als mogelijk verbeterpunt aangegeven: bij voorkeur op Latijnse naam. **De NFA heeft dit doorspeeld aan de EDQM.**

Organisatorisch

Proces van monografieontwikkeling

29. • Transparantie: Uit de interviews komt naar voren dat het proces van vaststellen van de definitieve versie van de Ph.Eur. niet zo transparant is als men zou wensen. Men geeft aan dat het vaak onduidelijk is wat er met het geleverde commentaar gedaan is. Er vindt hierover geen terugkoppeling plaats vanuit het EDQM. Het uiteindelijke resultaat wordt pas bekend op het moment van openbare publicatie van de nieuwe editie van de farmacopee. Men zou graag al in een eerder stadium 'individuele' terugkoppeling zien of gedetailleerdere inzage in het besluitvormingsproces willen hebben.

In de diverse opmerkingen komt transparantie en besluitvorming steeds terug. Hier zijn direct raakvlakken met het invoeren van de commentaren van de nationale autoriteiten via de DRT database. Thans bestaan bij de expertgroepen DEC documenten waarin de beslissing per nationaal commentaar is opgenomen. Via de NFA kan deze informatie altijd worden ingewonnen.

30. • Besluitvorming werkgroepen: De manier van besluitvorming binnen de werkgroepen ligt niet vast in EDQM-regels. Het besluitvormingsproces varieert daardoor per werkgroep. Men geeft aan dat het hierdoor voor kan komen dat een discussie meerdere malen gevoerd wordt, zelfs na publicatie van een conceptmonografie in Pharmeuropa. Het voorstel uit Pharmeuropa kan dan zelfs alsnog door de werkgroep verworpen worden. Men heeft behoefte aan een helderder besluitvormingsproces waarbij gemaakte afspraken en genomen beslissingen niet altijd opnieuw ter discussie gebracht kunnen worden. **De EDQM heeft dit thans zelf ook geconstateerd. Om harmonisatie aan te brengen in de besluitvormingsprocessen is er nu regelmatig een voorzittersbijeenkomst (Chair's meeting) en zitten bij alle vergaderingen van de expertgroepen altijd EDQM afgevaardigden om de besluitvorming te faciliteren.**

31. • Doorlooptijd nieuwe of aangepaste teksten: Hoewel een duidelijke verbetering heeft plaatsgevonden in het ontwikkelingsproces van nieuwe of aangepaste monografieën, zijn er toch veel betrokkenen die opmerken dat het proces lang duurt. Voor firma's betekent dit extra werk gedurende de hele overgangperiode dat men afwijkt van de vigerende versie van de Ph. Eur., hoewel dit geen risico voor de volksgezondheid hoeft te betekenen.

Bij een nieuwe of gewijzigde monografie wordt altijd de datum dat deze van kracht wordt vermeld, zodra dit bekend is. Extra werk tijdens de overgangperiode lijkt de NFA niet noodzakelijk.

32. • Participatie industrie aan werkgroepen: Er blijkt verschil te bestaan in de toelating van vertegenwoordigers vanuit de industrie bij de diverse expertgroepen. De werkgroepen betreffende veterinaire immunologicals bestaan uitsluitend uit afgevaardigden van de overheid. Men stelt hierbij vraagtekens omdat voor chemische en bio-farmaceutische producten wel mensen vanuit de industrie lid zijn van de betrokken Ph.Eur. werkgroepen. Men zou hier graag een eenduidiger, transparant beleid zien.

Voor ieder land stelt de nationale autoriteit de kandidaten voor deelname in de diverse werkgroepen. Transparantie in benodigde experts zal via de NFA website mogelijk gemaakt kunnen worden door publicatie van de terms of references (ToR). De NFA zal bij de EDQM de ToR van expert groepen waar nog geen NL-expert in zit opvragen en op de website publiceren.

Ph. Eur. versus registratieautoriteiten

33. • Relatie met EMEA: In de praktijk blijkt de taakverdeling tussen EDQM en EMEA niet altijd helder vast te liggen. Soms is onduidelijk wie welke verantwoordelijkheid heeft. Wanneer beide organisaties met hetzelfde onderwerp bezig zijn, worden in veel gevallen afspraken gemaakt. Een ervaringsdeskundige meldde echter dat bijvoorbeeld de afspraken op het gebied van *advanced*

therapies (gentherapie, celtherapie) onduidelijk zijn. Een ander voorbeeld betreft het richtsnoer voor het wisselen van de pyrogenentest naar een alternatieve test. De kwestie betreft vervanging van een farmacopeemethode, maar om het proces te bespoedigen heeft de EMEA hierover een richtsnoer gepubliceerd. Een aspect waar men hier tegenaan loopt is dat de EMEA-richtsnoeren geen wetkracht hebben, terwijl de farmacopee dit wel heeft. Dit kan tot verwarring leiden over de toepassing van richtsnoer en farmacopee. Men pleit daarom voor meer helderheid over de verantwoordelijkheden van EDQM/Raad van Europa en EMEA/Europese Unie.

Men kan altijd zelf bepalen hoe te testen (zie ook crossvalidatie, punt 16), als de afwijkingen maar adequate beargumenteerd zijn.

34. • Interpretatie registratieautoriteiten: Firma's hebben voor registratie van een product te maken met diverse regelgevers, zoals Ph.Eur., nationale registratieautoriteiten en Europese registratieautoriteiten. De wijze waarop registratieautoriteiten omgaan met de Ph.Eur. bepaalt welke informatie men in het dossier opneemt. Uit de interviews komt naar voren dat de uniformiteit waarmee Europese registratieautoriteiten omgaan met de Ph.Eur. soms te wensen overlaat. **Dit betreft registratieproblematiek en dient te worden aangekaart bij de EMA.**

35. • Contacten met registratieautoriteiten: De wederzijdse informatievoorziening van de Nederlandse registratieautoriteiten, beoordelaars en de Nederlandse Farmacopee Autoriteit is op dit moment niet optimaal geregeld. De indruk bestaat dat informatie vanuit beoordelaars niet altijd doorgegeven wordt aan het Nederlandse farmacopeesecretariaat. Van de andere kant zijn de beoordelaars ook niet altijd op de hoogte van recente ontwikkelingen rond de Ph.Eur.

De NFA overweegt om de deelnemers van de NFA vergaderingen uit te breiden met experts uit de aanverwante sectoren. Uit het Ph.Eur. secretarissen overleg bleek ook dat andere landen dit overwegen, in het bijzonder voor de biologische producten.

36. • Toepassing Ph.Eur. voor geregistreerde producten: Soms is onduidelijk of een nieuwe of gewijzigde Ph.Eur.-tekst ook voor al bestaande producten geldt. Het kan voorkomen dat de Europese Farmacopee Commissie aangeeft dat herhaling van proeven niet nodig is, hoewel registratieautoriteiten soms wel vragen de proeven opnieuw uit te voeren volgens de meest recente normen. Voor klinische studies kan dit echter veel tijd kosten en kan de discussie ontstaan of herhaling werkelijk nodig en gerechtvaardigd is.

Voor al geregistreerde veterinaire vaccins wordt herhaling van klinische immuno-genociteitstesten niet nodig gevonden. Dit is alleen het geval bij wijziging van de indicatie van het vaccin. Bovendien zijn de beschreven tests in de Ph.Eur. monografie slechts modellen/voorbeelden van bruikbare methodieken.

-.-.-.-.-