

Doorgeleverde bereidingen

Impactanalyse

1. Inleiding

De beleidsregel over het collegiaal doorleveren van eigen bereidingen zal in de plaats komen van de huidige Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'. Met het invoeren van de beleidsregel voor doorgeleverde bereidingen zullen de producenten, Bereidende Collegiaal Leverende Apotheken (hierna BCLA's), voor aanvang van hun werkzaamheden worden geïnspecteerd, tenzij de uitwerking onoverkomelijke problemen oplevert. In een overgangperiode zullen alle bestaande BCLA's worden bezocht.

Doorgeleverde bereidingen spelen een belangrijke rol bij de Nederlandse geneesmiddelenvoorziening, omdat niet altijd kan worden uitgekomen met de in Nederland geregistreerde geneesmiddelen. Met een toenemend aantal tekorten neemt het belang van deze sector toe. Het is daarom van belang dat de kwaliteit van deze bereidingen op orde is.

Kwaliteitsrisico's

IGJ ziet in haar toezicht dat de belangrijkste voorwaarden van de huidige circulaire keer op keer niet worden nageleefd. Dit brengt risico's met zich mee voor de patiëntveiligheid in Nederland. Bij de helft van de kwaliteitsdefecten die in de afgelopen twee jaar werden gemeld door BCLA's was er sprake van een zodanig ernstig risico voor de patiëntveiligheid dat een recall nodig was. Voorbeelden van risicovolle situaties die de IGJ de afgelopen jaren heeft gezien bij doorgeleverde bereidingen zijn:

- Recent heeft een recall plaatsgevonden van bevacizumab ooginjecties in verband met plastic deeltjes in het product.
- Naar aanleiding van de melding van een calamiteit, waarbij gebruik van bupivacaine/morfine spuiten op de OK bij zes patiënten tot een ongewone mate van ademhalingsdepressie leidde, bleek uit intern onderzoek door de doorleveraar dat er een bereidingsfout was opgetreden met als resultaat een twintig keer te hoge dosering morfine. Aanvullend onderzoek van IGJ bracht verder aan het licht dat de verplichte kwaliteitscontroles op het eindproduct, zoals controle op gehalte en steriliteit niet waren uitgevoerd. Door adequaat ingrijpen van de anesthesist is blijvende schade bij de patiënten gelukkig voorkomen.
- Bij een andere calamiteitenmelding aangaande een ander ziekenhuis, waarbij sprake was van een onverwacht sterke sedatie van vijf patiënten bij toediening van midazolam per injectie, bleek bij nader onderzoek iets vergelijkbaars te zijn gebeurd. De betreffende doorleveraar voldeed bovendien niet aan GMP en andere voorwaarden, zoals gesteld in de Circulaire. Ook hier waren de verplichte kwaliteitscontroles op het eindproduct zoals controle van gehalte en steriliteit niet uitgevoerd. Wanneer deze controles wel waren uitgevoerd, was de bereidingsfout eerder aan het licht gekomen en was het product nooit vrijgegeven voor toediening aan de betreffende patiënten.
- Tijdens een inspectiebezoek aan een bereider werd het risico op kruiscontaminatie geconstateerd. In de apotheek werden β -lactam antibiotica verwerkt uit geregistreerd product (vanuit flacons met poeder) in een isolator waar gelijktijdig een niet β -lactam product bereid kan worden. Toegewijde ("dedicated") faciliteiten zijn nodig voor productie wanneer een geneesmiddel een risico vormt dat niet controleerbaar is op grond van wetenschappelijke data uit toxicologische evaluatie, zoals β -lactam antibiotica. Al bij een zeer geringe hoeveelheid β -lactam antibioticum in een ander product kan dit bij een patiënt die hiervoor allergisch is, leiden tot een anafylactisch shock.
-

2. Impactanalyse

Toetsing vooraf heeft als doel om effectiever toe te zien op kwalitatief goede, veilige en werkzame producten en risico's voor de patiënt te verminderen. Met deze werkwijze sluit IGJ aan bij het toezicht op geregistreerde producten.

Een belangrijk aandachtspunt is wat de mogelijke gevolgen van deze transitie in het toezicht zijn voor de beschikbaarheid van de doorgeleverde bereidingen. In dit document worden de risico's voor de beschikbaarheid geanalyseerd aan de hand van ontvangen meldingen, analyse van de G-standaard van Z-index en de SFK-database, het toetsingskader en de wijze waarop de gedoogbeslissing wordt opgesteld.

Conclusie: beschikbaarheid van geneesmiddelen is van groot belang voor zowel VWS en IGJ. Uit de impactanalyse komen verschillende mogelijke risico's voor beschikbaarheid naar voren. Daarnaast zijn er ook aspecten, zoals marktaandeel intramuraal gebruik, waarover geen data beschikbaar is waardoor een volledige impactanalyse op dit onderdeel niet mogelijk is. Wij verwachten echter niet dat dit onoverkomelijke risico's voor de beschikbaarheid zal opleveren, aangezien wij deze grotendeels kunnen ondervangen middels onze toezichtstrategie en onze werkwijze in het toezicht. De IGJ houdt bij het plannen van bezoeken namelijk rekening met het productportfolio van de bereiders. Bijvoorbeeld door de grootste bereiders en de bereiders die een uniek assortiment hebben, niet kort op elkaar te inspecteren. Dit wordt nog verder uitgewerkt. Hierbij bekijken wij welke strategie het meest effectief is om beschikbaarheidsrisico's zoveel mogelijk te mitigeren.

Tegelijkertijd is het belangrijk dat patiënten erop kunnen vertrouwen dat zij geneesmiddelen krijgen die veilig en van goede kwaliteit zijn. De toets vooraf bij doorgeleverde bereidingen levert hier een bijdrage aan. Wanneer wij bij het bezoek tekortkomingen constateren, krijgen bereiders de gelegenheid een plan van aanpak op te stellen en de benodigde verbeteringen door te voeren. Een verdere toelichting hierop staat onder 3. Toetsingskader en gedoogbeslissing.

2.1 Analyse meldingen van doorgeleverde bereidingen

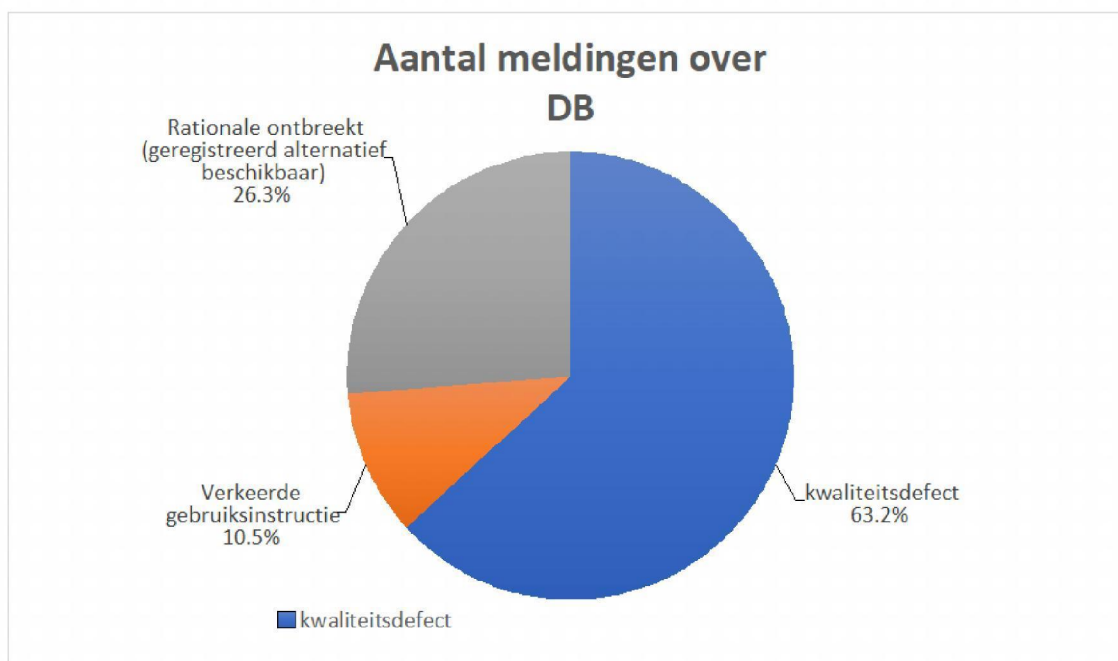
In de periode 1 september 2021 tot en met 1 september 2023 zijn er 19 meldingen gedaan bij IGJ over doorgeleverde bereidingen. Vanuit inspecties weten we dat er door de doorleverende bereiders wordt ondergerapporteerd.

Van deze 19 meldingen waren er 12 gedaan naar aanleiding van een kwaliteitsdefect. Deze meldingen waren veelal afkomstig van bereiders die in de top 10 van de grootste doorleverende bereiders staan. Bij al deze producten was er minstens 1 vergelijkbare doorgeleverde bereiding geregistreerd in de G-standaard. Dit leidde hierdoor niet tot ernstige beschikbaarheidsproblemen. De helft van deze kwaliteitsdefecten leidde tot een recall.

Op basis van SFK-gegevens is het marktaandeel van doorgeleverde bereidingen ongeveer tussen de 3% en 6.5%. In totaal heeft de IGJ in de bovengenoemde periode ongeveer 690 kwaliteitsmeldingen ontvangen over geregistreerde en niet-geregistreerde humane geneesmiddelen, 1,7% van deze meldingen betreft een doorgeleverde bereiding. In dezelfde periode hebben in totaal 37 recalls plaatsgevonden, 6 hiervan betroffen een doorgeleverde bereiding, oftewel 16% van het totaal. Het aandeel van doorgeleverde bereidingen bij recalls is dus relatief hoog, zeker wanneer je dit afzet tegen het percentage meldingen over en marktaandeel van deze middelen. Bovendien ligt het percentage meldingen waarbij uiteindelijk een recall is uitgevoerd rond de 5%, terwijl bij de meldingen met betrekking tot doorgeleverde meldingen 50% dusdanig ernstig was dat er een recall volgde. Dit onderschrijft ons beeld dat meldingen die worden gedaan over doorgeleverde bereidingen in veel gevallen ernstiger zijn dan meldingen met betrekking tot geregistreerde producten.

Ook zijn er 5 meldingen gedaan over doorgeleverde bereidingen waarvoor een geregistreerd alternatief aanwezig is. Op basis van de eisen die zijn gesteld in de Circulaire zou voor deze producten mogelijk geen doorgeleverde bereiding toegestaan zijn. Een geregistreerd product heeft de voorkeur, omdat bij geregistreerde producten veelal uitgebreider onderzoek is gedaan naar kwaliteit en veiligheid. Ook heeft door een onafhankelijke overheidsorganisatie een beoordeling plaats gevonden voordat het product op de markt wordt gebracht.

In twee gevallen leidde een fout op het etiket of de gebruiksinstructie tot een melding. Hier was de beschikbaarheid niet in het geding.



Conclusie: Hoewel vermoedelijk niet alles is gemeld, was de helft van de gemelde kwaliteitsdefecten van dusdanige aard dat een recall heeft plaatsgevonden. De cijfers omtrent recalls bij doorgeleverde bereidingen ten opzichte van de totaalcijfers laat zien dat meldingen over doorgeleverde bereidingen in veel gevallen ernstiger zijn dan meldingen over geregistreerde producten. De recalls bij doorgeleverde producten leidden niet tot beschikbaarheidsproblemen.

2.2 Analyse van data uit G-standaard van Z-index en SFK-database

In deze paragraaf worden de risico's op beschikbaarheidsproblemen van toetsing vooraf, besproken op basis van een analyse van de G-standaard van Z-index en de SFK-database. Analyses van de G-standaard en SFK-database zijn aan het eind van dit document als bijlage toegevoegd.

Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat het alleen extramurale gegevens betreft omdat intramurale gegevens over het marktaandeel niet in de SFK-database zijn opgenomen. Dit betekent dat we geen goed beeld hebben van de exacte risico's die betrekking hebben op het marktaandeel van bereiders voor intramuraal gebruik, bijvoorbeeld inzake de meest gebruikte doorgeleverde bereidingen of het marktaandeel van een bereider op intramuraal vlak. We hebben wel een beeld van de doorgeleverde bereidingen die op de markt zijn, aangezien iedere doorgeleverde bereiding op productniveau moet worden aangemeld bij de G-standaard, ongeacht of deze bestemd is voor extramuraal of intramuraal gebruik. Het productportfolio van een bereider is een van de factoren die wij meewegen in onze toezichtstrategie en bij het vormgeven van de werkwijze in ons toezicht. Wij verwachten daardoor ook eventuele risico's die samenhangen met het marktaandeel op intramuraal vlak grotendeels te kunnen ondervangen.

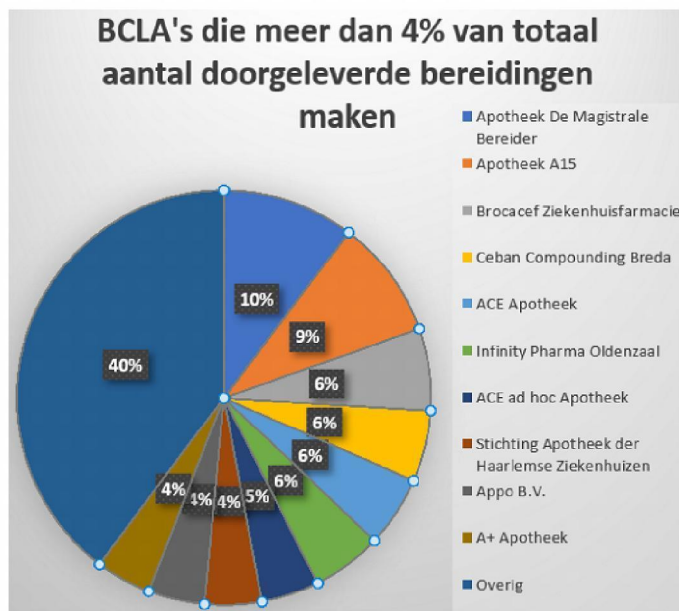
De grootste hoeveelheden doorgeleverde bereidingen in de eerste helft van 2023 zijn, gezien de productnaam en de werkzame bestanddelen, geneesmiddelen die vermoedelijk niet voor levensbedreigende of ernstige ziektes bestemd zijn. Het gaan dan om geneesmiddelen als magnesiumgluconaat, natriumbicarbonaat, thiamine en vitamine B12.

Op basis van de gegevens uit de G-standaard is het niet te achterhalen voor welke patiëntengroep(en) een product bestemd is. Wel zijn er groepen geneesmiddelen waarbij men ook zonder nadere gegevens ervan uit kan gaan dat deze onmisbaar zijn voor de patiënt. Het gaat hierbij onder andere om antineoplasma en immunomodulerende geneesmiddelen (hierna: oncolytica/immunosuppressiva) en systemische antibiotica (hierna: antibiotica). Uit analyse van de G-standaard en SFK-database komt naar voren dat de hoeveelheden van de 30 meest doorgeleverde bereidingen in deze twee productgroepen relatief gering is in vergelijking met de hoeveelheden van de 30 meest doorgeleverde bereidingen in het algemeen.

Deelconclusie 1: De grootste hoeveelheid doorgeleverde bereidingen¹ zijn naar alle waarschijnlijkheid geen geneesmiddelen bestemd voor de behandeling van levensbedreigende of ernstige ziektes. De hoeveelheid van de meest voorkomende doorgeleverde oncolytica/immunosuppressiva en antibiotica) zijn relatief gering wanneer je dit vergelijkt met de meest voorkomende doorgeleverde bereidingen in het algemeen. Desondanks zien wij voor deze categorie wel een risico, aangezien de impact van een tekort bij deze groep geneesmiddelen groot is gezien de mogelijk ernstige gevolgen voor een patiënt. Bij het opstellen van de toezichtstrategie houden wij rekening met dergelijke kritische producten.

Gebaseerd op de data met betrekking tot het aantal producten zijn er een tiental BCLA's met een groot productenpakket. 60% van de doorgeleverde bereidingen vermeld in de G-standaard staan op naam van deze BCLA's. De meeste van deze BCLA's hebben een uitgebreid pakket van verschillende soorten geneesmiddelen. Ongeveer 1/3 van de 30 doorgeleverde bereidingen die in de eerste helft van 2023 in de grootste hoeveelheden op de markt zijn gebracht, zijn afkomstig van 3 van de 10 grootste BCLA's.

¹ Gebaseerd op de geleverde hoeveelheid van een middel in 2023.



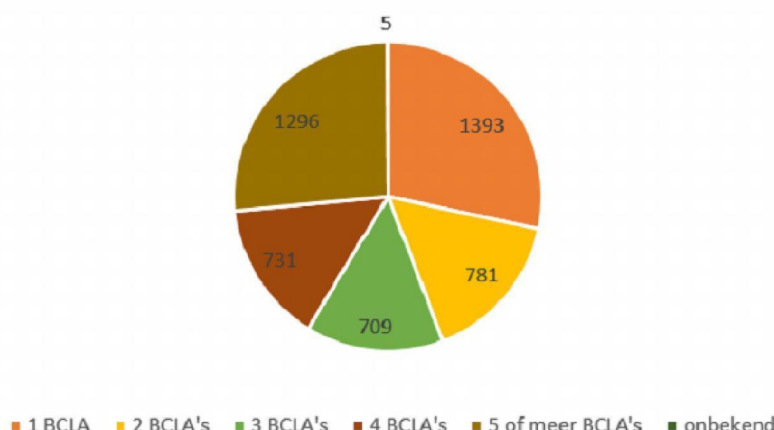
Deelconclusie 2: Er lijkt sprake te zijn van sterke concentratie. Wanneer (een van de) grote bereiders uitvallen, levert dit risico's op voor beschikbaarheid. De IGJ ziet dit echter niet als onoverkomelijke risico's, aangezien wij deze grotendeels kunnen ondervangen middels onze toezichtstrategie en onze werkwijze in het toezicht. De IGJ houdt bij het plannen van bezoeken namelijk rekening met het productportfolio van de bereiders. Bijvoorbeeld door de grootste bereiders en de bereiders die een uniek assortiment hebben, niet kort op elkaar te inspecteren. Dit wordt nog verder uitgewerkt. Hierbij bekijken wij welke strategie het meest effectief is om beschikbaarheidsrisico's zoveel mogelijk te mitigeren. Wanneer wij tekortkomingen constateren, krijgen bereiders bovendien de gelegenheid een plan van aanpak op te stellen en verbeteringen door te voeren.

Een belangrijke groep geneesmiddelen om apart te bekijken zijn de steriele en aseptische bereidingen. Deze hebben een relatief ingewikkelde bereiding en worden vaak gebruikt/toegediend aan een relatief kwetsbare groep patiënten. Van de eerder genoemde tien grote BCLA's is de verdeling tussen voornamelijk bereiden van steriele/aseptische producten, vrijwel geen steriele/aseptische producten bereiden en beide categorieën in gelijke mate, ongeveer gelijk. Een viertal BCLA's met een kleiner productenpakket (100 tot 200 producten) richt zich met name op steriele/aseptische bereidingen.

Deelconclusie 3: De kennis van het aseptisch en steriel bereiden zou op basis van deze analyse voldoende aanwezig moeten zijn bij BCLA's om beschikbaarheid van dit type producten te borgen. Wij verwachten daarom geen problemen, mocht er een van deze bereiders uitvallen. Daarnaast is de opmerking bij deelconclusie 2 inzake onze toezichtstrategie en werkwijze in het toezicht uiteraard ook hier relevant.

Een risicogroep wat betreft beschikbaarheid vormen de producten die slechts door één BCLA worden bereid en waarvoor een andere BCLA geen gelijkwaardig alternatief maakt (bijvoorbeeld capsules in plaats van tabletten). Dit noemen wij 'unieke' producten. Het betreft 28% van de producten aangemeld in de G-standaard. Het gaat hierbij om een groot scala aan producten, zowel steriel/aseptisch als niet steriel/aseptisch. Een aparte plaats neemt één BCLA in die een groot aantal 'unieke' doorgeleverde bereidingen in de G-standaard heeft aangemeld i.v.m. zogenaamde afbouwmedicatie.

Product of alternatief bereid door aantal BCLA's



Deelconclusie 4: Wanneer er slechts één bereider is van een product, levert dit een risico op voor de beschikbaarheid wanneer deze bereider uitvalt. Wanneer er meerdere bereiders zijn is dit op het eerste oog niet het geval, maar mogelijk is dit anders wanneer er sprake is van zeer sterke concentratie. Dit laatste kunnen we momenteel niet inzichtelijk maken. In relatie tot de toets vooraf ziet de IGJ beide niet als een onoverkomelijk risico, omdat wij dit grotendeels kunnen ondervangen via onze toezichtstrategie en werkwijze in het toezicht. De IGJ zal in haar planning van inspectiebezoeken namelijk rekening houden met de samenstelling van het pakket van doorgeleverde bereidingen van deze bereiders. Bijvoorbeeld door de grootste bereiders en de bereiders die een uniek assortiment hebben, niet kort op elkaar te inspecteren. Hierbij bekijken wij welke strategie het meest effectief is om beschikbaarheidsrisico's zoveel mogelijk te mitigeren. Wanneer wij tekortkomingen constateren, krijgen bereiders bovendien de gelegenheid een plan van aanpak op te stellen en verbeteringen door te voeren.

3. Toetsingskader en gedoogbeslissing

Hieronder wordt een kader gegeven voor het toezichtplan dat IGJ zal hanteren bij het van kracht worden van de beleidsregel en het verstrekken van een gedoogbeslissing. Het toezicht op BCLA's wordt zoveel mogelijk in lijn gebracht met ons toezicht op geregistreerde geneesmiddelen. Dit betekent dat inspecties in het kader van de beleidsregel een vergelijkbaar proces zullen hebben als reguliere GMP inspecties.

Uitvoer van inspectie

Het proces van de toetsing vooraf is vergelijkbaar met de toetsing bij fabrikanten van geregistreerde geneesmiddelen die een fabrikantenvergunning aanvragen: bij de vergunningsaanvraag wordt getoetst of de fabrikant aan de vereisten voldoet voordat een positief advies wordt gegeven (en de vergunning wordt verleend).

De toetsing vooraf vindt onder andere plaats op de locatie waar de bereidingen worden gemaakt en vindt plaats op basis van het type bereiding (zoals steriel, vloeistoffen tabletten, capsules, etc) (vergelijkbaar met de werkwijze voor fabrikantenvergunninghouders). De inspectie zal toetsen op de voorwaarden zoals beschreven in de huidige Circulaire en annexen die opgenomen worden in de beleidsregel. Daarbij wordt onder andere naar de volgende punten gekeken:

- GMP, vergelijkbaar met GMP inspecties van fabrikantenvergunninghouders.
- Productdossiers (PD) zullen steekproefsgewijs worden geïnspecteerd.
 - De verschillende onderdelen van een PD kunnen worden verspreid over verschillende bereidingen.

De hieruit volgende inspectierapporten worden openbaar gemaakt. Dit is vergelijkbaar met het huidige proces van GMP en GDP inspecties en in lijn met de eisen omtrent openbaarmaking zoals opgenomen in de Gezondheidswet.

Aan de apotheek met voldoende resultaat na een inspectie zal een gedoogbeslissing worden afgegeven. De gedoogbeslissing wordt afgegeven op het niveau apotheek/bereidingslocatie. Een gedoogbeslissing wordt uitsluitend afgegeven aan een apotheek. Zoals vermeld in de huidige Circulaire mogen alleen apotheken bereiden en collegiaal doorleveren.

- Na inspectie met voldoende resultaat wordt een gedoogbeslissing afgegeven voor een bepaalde termijn. Hierbij wordt zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij de reeds bestaande termijnen in het kader van inspectiebezoeken. Momenteel wordt gedacht aan een termijn van 6 jaar, maar er wordt nog nader onderzocht of deze termijn haalbaar is.
 - Geen ongelimiteerde termijn voor de gedoogbeslissing, ter aansporing voor beide kanten om continue te voldoen aan de beleidsregel.
 - De gedoogbeslissing kan worden verlengd na inspectie met voldoende resultaat (planning reguliere inspectie).
 - Dit is gelijk aan het reguliere toezicht op fabrikanten die geregistreerde geneesmiddelen produceren.

Bij een inspectie worden tekortkomingen ingedeeld in kritisch, belangrijk en overig, conform de EMA richtlijnen voor GMP inspecties. Bij een inspectieresultaat met belangrijke tekortkomingen (maximaal 5) kan de BCLA gevraagd worden om een plan van aanpak ter verbetering van de tekortkomingen. Als het plan van aanpak door de inspecteur wordt beoordeeld als voldoende kan alsnog een gedoogbeslissing worden afgegeven.

- Het zou kunnen voorkomen dat ook het plan van aanpak als onvoldoende wordt beoordeeld. We verkennen of het in voorkomende gevallen mogelijk is (uiteraard afhankelijk van de casus) om de gedoogbeslissing nader te specificeren, bijvoorbeeld door de focus te leggen op kritische producten en hun beschikbaarheid. De juridische haalbaarheid hiervan moet worden nagegaan. We denken bijvoorbeeld aan:
 - De gedoogbeslissing is alleen geldig voor specifieke producten of product groepen waar tijdens inspectie het resultaat wel voldoende werd geacht.
 - Een limitering in de geldigheidstermijn van de gedoogbeslissing bij nieuwe aanvragen of indien verscherpt toezicht gewenst is.
 - In het plan van aanpak worden specifieke afspraken gemaakt voor kritische producten.

In een uiterst geval kan worden besloten geen gedoogbeslissing af te geven of een gedoogbeslissing in te trekken.

Het voorstel is om de gedoogbeslissingen op te nemen in een openbaar register zodat de besteller/ontvanger van doorgeleverde bereidingen kan nagaan of de BCLA binnen de beleidsregel opereert. Dit dient nog verder te worden uitgewerkt op onder andere de volgende punten:

- Past een register in de regels omtrent openbaarmaking, moet dit worden opgenomen in de beleidsregel?
- Nog te bepalen wie dit register bijhoudt (IGJ, VWS, Farmatec?).

Prioritering in het toezicht

De prioriteitstelling gedurende de overgangsperiode voor de volgorde van de inspectiebezoeken wordt risicogestuurd ingericht wat betreft kwaliteit en ook beschikbaarheid. Een van de uitgangspunten hierbij is om de risico's voor de beschikbaarheid zoveel mogelijk te beperken. Hierbij worden (onder andere) de volgende criteria gehanteerd:

- BCLA maakt bereidingen die kritisch zijn wat betreft beschikbaarheid
 - BCLA maakt groot aantal bereidingen
 - BCLA maakt een groot aantal bereidingen die kritisch zijn (met 1 of 2 bereiders)
 - Indien bekend: BCLA maakt bereidingen die cruciaal voor specifieke patiëntgroepen zijn
- BCLA's met vergelijkbare kritische bereidingen spreiden in de tijd
- BCLA maakt bereidingen met een kritisch bereidingsproces (complex, aseptisch)
- BCLA is niet recent geïnspecteerd
- Laatste (recentere) inspectie had een matig resultaat
- Meldingen

Deze kaders zullen worden gebruikt bij het maken van de planning voor het toezicht gedurende de overgangsperiode (zie hieronder) en daarna.

Overgangsperiode

Bij inwerkingtreding van de beleidsregel wordt een overgangsperiode gehanteerd, hierbij wordt gedacht aan een periode van 3 jaar. Dit moet mogelijk bijgesteld worden, bijvoorbeeld wanneer deze termijn niet haalbaar blijkt. Bij het bepalen van een haalbare overgangsperiode houden wij met verschillende aspecten rekening, zoals:

- Het aantal bereiders.
- De werkwijze omtrent inspectiebezoeken en eventuele opvolging (duur bezoek, rapportage- en reactietermijnen, verbetertermijn, etc).
- Het spreiden van inspectiebezoeken op basis van het productportfolio van bereiders (zie hiervoor de impactanalyse).
- Capaciteit IGJ om de inspectiebezoeken en opvolging binnen de gestelde termijn uit te kunnen voeren.

Voor het vaststellen van de beleidsregel dient duidelijkheid over te zijn over de duur van de overgangsperiode. Gedurende deze periode worden alle bekende BCLA's geïnspecteerd. Tot het inspectiebezoek heeft plaatsgevonden, blijft IGJ het collegiaal doorleveren zonder gedoogbeslissing op een locatie gedogen. Na de overgangsperiode mogen alleen de BCLA's met een gedoogbeslissing bereidingen doorleveren. Nieuw aangemelde BCLA's zullen worden toegevoegd aan de inspectieplanning. Zij mogen na het ontvangen van een gedoogbeslissing middelen bereiden en doorleveren.

Bijlage

Impactanalyse aan de hand van de G-standaard van Z-index en SFK-database

1. Verantwoording

Eén van de voorwaarden voor het collegiaal doorleveren van eigen bereidingen is volgens de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' het aanmelden op productniveau van de betreffende bereiding binnen vijf werkdagen na eerste doorlevering bij de G-Standaard van Z-Index. Bij onderstaande impactanalyse is dan ook gebruik gemaakt van een uitdraai van de G-standaard (juni 2023).

Voor een aantal producten, zoals basiscrèmes, die als doorgeleverde bereiding bij Z-index zijn aangemeld, blijkt uit de productnaam dat ze geen werkzaam bestanddeel bevatten. Deze producten zijn geen geneesmiddelen en voorafgaand aan de verdere analyse eruit gefilterd.

Buiten bovenstaande, zijn de gegevens in de G-standaard niet gecontroleerd op onjuistheden zoals bijvoorbeeld een verkeerde ATC-codering bij een product.

Daarnaast dient nog te worden opgemerkt dat vermelding van een doorgeleverde bereiding in de G-standaard niet betekent dat dit product ook echt in de handel is. BCLA's laten bijvoorbeeld producten die niet meer op de markt worden gebracht in de G-standaard staan voor het monitoren van bijwerkingen.

De uitdraai uit de G-standaard bevat een beperkt aantal gegevens zoals productnaam, naam werkzaam bestanddeel en farmaceutische vorm. Het is dus een globale analyse omdat voor meer informatie waaronder de indicatie, het productdossier van ieder product zou moeten worden geopend.

De SFK-database geeft onder andere een overzicht van het marktaandeel van een doorgeleverde bereiding. Het betreft echter alleen extramuraal gebruik.

Voor de hierna volgende impactanalyse is gebruik gemaakt van de gegevens uit de SFK-database die VWS half augustus 2023 naar de IGJ heeft gestuurd.

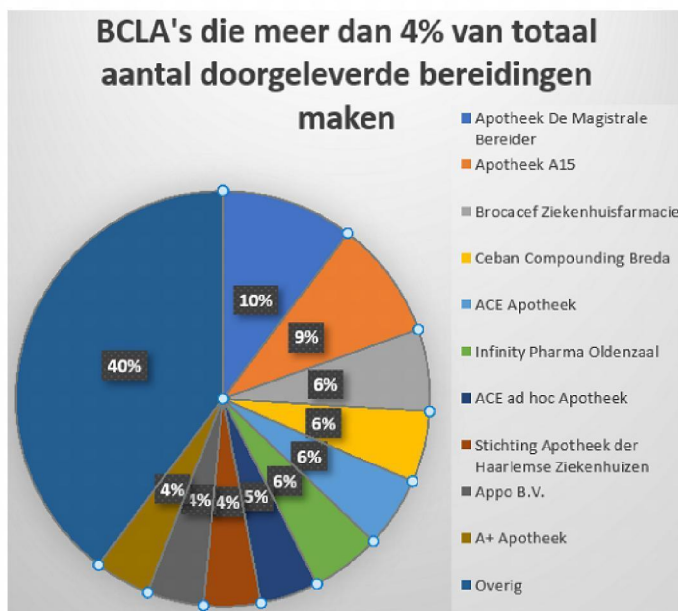
De gegevens uit de G-standaard en de SFK-database zijn per product aan elkaar gekoppeld via het voor een product specifieke Z-index nummer.

In onderstaande rubrieken wordt besproken wat de impact is van doorgeleverde bereidingen vanuit verschillende uitgangspunten.

2. BCLA's

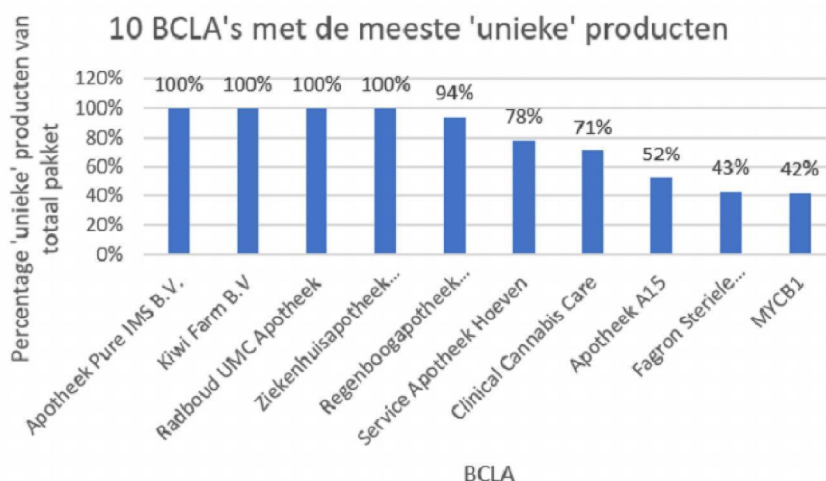
a. Aantal BCLA's en grootte productenpakket

In juni 2023 stonden 4915 producten (geneesmiddelen) in de G-standaard vermeld van in totaal 52 doorleverende bereiders (hierna: BCLA's). 10 BCLA's hadden ieder meer dan 4% van het totaal aantal doorgeleverde bereidingen vermeld in de G-standaard. Samen zijn deze BCLA's goed voor 60% van het totaal aantal verschillende doorgeleverde bereidingen vermeld in de G-standaard.



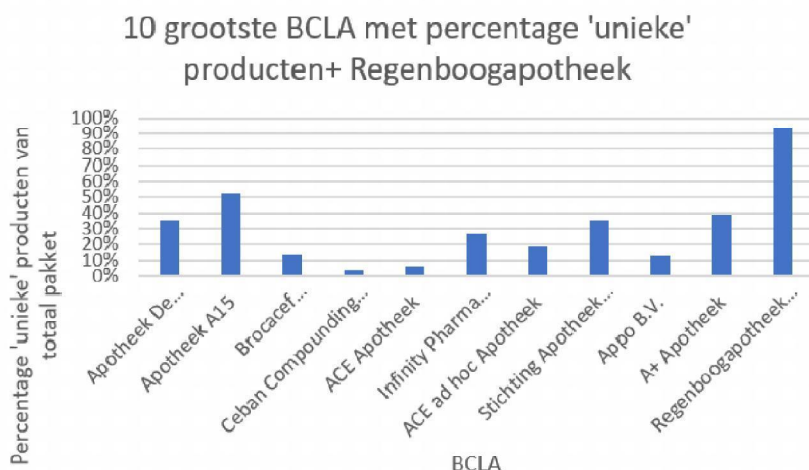
b. BCLA's met veel 'unieke' producten

Producten die slecht door één BCLA worden bereid (hierna: 'unieke' producten) zijn kwetsbaar.



In bovenstaande grafiek staan de BCLA's die procentueel gezien wat betreft hun gehele pakket aan doorgeleverde bereidingen de grootste hoeveelheid 'unieke' producten hebben.

Buiten Apotheek A15 hebben al deze BCLA's een klein pakket van totaal aantal doorgeleverde bereidingen aangemeld bij de G-standaard. Soms bestaat het pakket zelfs maar uit één of een paar producten, waardoor een hoog percentage 'unieke' producten in een pakket snel wordt bereikt. Dit kan een vertekend beeld geven. Daarom is in onderstaande grafiek gekeken naar de 10 BCLA's met het grootste productenpakket zoals hierboven beschreven onder punt a.



Uit bovenstaande grafiek komt naar voren dat er 5 BCLA's zijn met een groot productenpakket waarvan minimaal 35% 'unieke' producten zijn. Het gaat hierbij om grote variatie aan producten zowel wat betreft de therapeutische toepassing als de bereidingswijze (steriel/aseptisch en niet steriel/aseptisch). Indien bij deze BCLA's iets mis gaat/is betekent dit dat mogelijk veel 'unieke' producten niet in de handel kunnen worden gebracht.

In de grafiek wordt ook Regenboogapotheek Bavel genoemd. Met 144 producten behoort deze BCLA niet tot de bereiders met het grootste pakket. Echter 94% van de producten zijn 'uniek' waardoor deze BCLA wel weer van groot belang is. Regenboogapotheek Bavel bereidt veel afbouwmedicatie voor o.a. psychofarmaca die niet door een andere BCLA worden aangeboden.

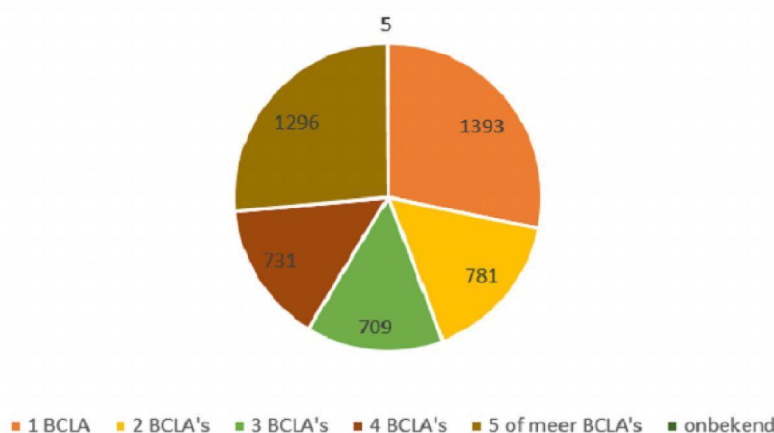
3. Kwetsbare producten

a. Producten of alternatieven die maar door één BCLA's worden bereid

Een product of alternatief dat maar door 1 BCLA wordt bereid is kwetsbaar.

Onderstaande grafiek vermeldt het aantal producten of alternatieven hiervoor dat door één of meerdere BCLA's wordt bereid.

Product of alternatief bereid door aantal BCLA's

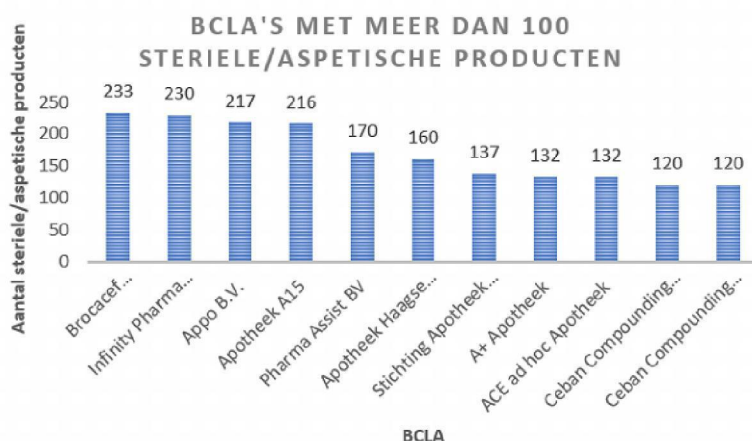


Meer dan de helft van de doorgeleverde bereidingen of alternatieven (2736 bereidingen) worden volgens de G-standaard gemaakt door 3 of meer BCLA's.

b. Producten met een moeilijk/kwetsbaar bereidingsproces

Over het algemeen geldt dat zowel aan steriele en aseptische producten zelf als aan het bereidingsproces van deze middelen, hoge eisen worden gesteld. Deze producten zijn immers in veel gevallen bestemd voor een groep ernstig zieke patiënten en/of voor behandeling van kwetsbare organen zoals de ogen.

In totaal hebben 30 van de 52 BCLA's steriele/aseptische producten in de G-standaard van Z-index aangemeld. In de onderstaande grafiek staan de 11 BCLA's met meer dan 100 steriele/aseptische producten.



Een complex bereidingsproces betekent meer risico op fouten. Doordat er meer BCLA's zijn met een groter steriel/aseptisch productpakket en kennis en mogelijkheden hebben om steriele/aseptische producten te bereiden, lijkt er voldoende dekking op dit gebied.

4. Patiëntengroepen

Een voorwaarde om collegiaal te mogen doorleveren is dat er geen adequaat geregistreerd alternatief in Nederland beschikbaar is. In het productdossier dient de BCLA een onderbouwing te geven waarom er geen adequaat geregistreerd alternatief is voor de desbetreffende indicatie. Zoals eerder al vermeld is het lastig een goede analyse te maken van de impact op bepaalde patiëntengroepen met alleen gegevens van de G-standaard van Z-index en de SFK-database. Van bepaalde productgroepen is bekend dat ze bij ernstige ziektes worden gebruikt. Deze zullen verder in paragraaf 5 worden besproken.

Voor patiënten met slikproblemen en kleine kinderen die moeilijk vaste toedieningsvormen zoals tabletten oraal kunnen innemen zijn vloeibare orale toedieningsvorm een uitkomst. Van de in totaal 4915 doorgeleverde bereidingen in de G-standaard van Z-index hebben slechts 525 een vloeibare orale toedieningsvorm. Daarbij is het nog niet zeker of al deze producten zijn bestemd voor kinderen en patiënten met slikproblemen.

346 van de 525 worden bereid door 3 of meer apotheken, waarbij 202 van de 525 producten worden bereid door 5 of meer apotheken. Dit levert voor een relatief groot deel van deze producten meer leveringszekerheid.

5. Specifieke productgroepen

a. Producten die volgens de SFK-database in de eerste helft van 2023 het meest zijn afgeleverd

De 30 producten die volgens de SFK-database het meest zijn afgeleverd in Nederland zijn producten voor oraal gebruik zoals tabletten (magnesiumgluconaat, natriumbicarbonaat, thiamine en vitamines)

B12) en drank (kaliumchloride, magnesiumgluconaat) alsmede een aantal mondspoelingen (chloorhexidine, natriumfluoride en tranexaminezuur), twee shampoo's (o.a. koolteer), twee klysma's (beclometason/mesalazine) en een zalf (triamcinolon).

Hoewel een diepgaande beoordeling alleen kan plaats vinden bij inzage van het productdossier, lijken deze producten in eerste instantie niet bestemd te zijn voor ernstige, levensbedreigende situaties.

b. Antibiotica en oncolytica/immunosuppressiva

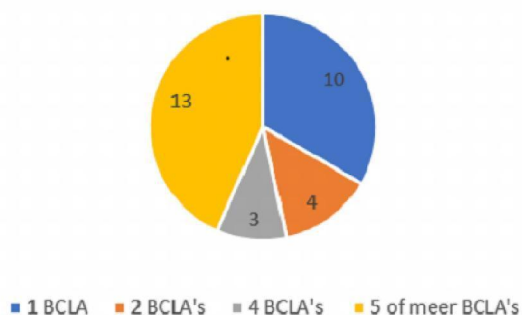
Zowel antibiotica als oncolytica/immunosuppressiva zijn producten die veelal aan kwetsbare patiënten worden gegeven met een levensbedreigende aandoening. Het zijn kritische producten omdat de patiënten niet zonder kunnen.

Oncolytica/immunosuppressiva

Voor wat betreft de 30 meeste afgeleverde antineoplasma en immunomodulerende geneesmiddelen (hierna: oncolytica/immunosuppressiva) (ATC codering Lxxxxx, antineoplasme en immunomodulerende stoffen) in de eerste helft van 2023 gaat het om producten met azathioprine, dimethylfumaraat, methotrexaat, tacrolimus, thalidomide en thioguanine. Opvallend is dat de meeste producten voor orale toediening zijn. Dit houdt wellicht verband met het gegeven dat alleen marktgegevens over extramuraal gebruik staan vermeld in de SFK-database.

In vergelijking met het product dat in de eerste helft van 2023 het meest is afgeleverd (5470499 geleverde hoeveelheid middel in 2023 volgens SFK) gaat het in de groep van meest afgeleverde oncolytica/immunosuppressiva om relatief kleine aantallen (200 tot 46759 geleverde hoeveelheid middel in 2023 volgens SFK).

Aantal BCLA's die ook alternatief van meest afgeleverde oncolytica/immunosuppressiva maken



Uit bovenstaande grafiek komt naar voren dat het grootste deel van deze groep door 5 of meer BCLA's worden bereid of juist maar door 1 BCLA. Zoals eerder al vermeld maakt de bereiding door slechts 1 BCLA de leveringszekerheid kwetsbaarder.

9 BCLA's bereiden deze 30 meest afgeleverde oncolytica/immunosuppressiva. 5 producten worden bereid door 2 grotere BCLA's (Apotheek A15 en Apotheek de Magistrale bereider) die ook in rubriek 2 worden genoemd.

Voor 2/3 van de meest doorgeleverde bereidingen van oncolytica/immunosuppressiva zijn er meerdere BCLA's die dit product of een alternatief in hun pakket hebben. Dit betekent voor deze bereidingen een grotere leveringszekerheid.

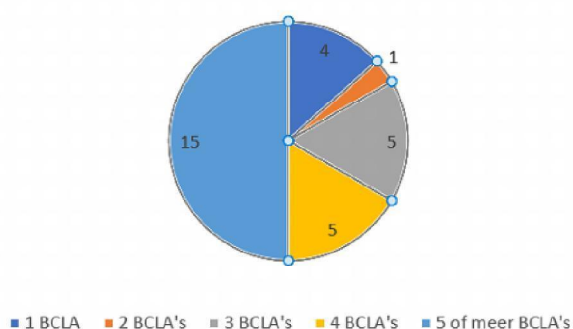
Antibiotica

De groep van de 30 meest afgeleverde antibiotica (ATC-codering J01xxx, antibacteriële middelen voor systemisch gebruik) in de eerste helft van 2023 is diverser dan voor de oncolytica/immunosuppressiva.

In vergelijking met de oncolytica/immunosuppressiva bevat deze groep meer infusievloeistoffen. Behandeling met antibiotica middels een infusie-/injectievloeistoffen vinden vaker buiten het ziekenhuis plaats dan behandelingen met oncolytica/immunosuppressiva. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het alleen om extramurale gegevens gaat.

Het aantal afgeleverde producten is groter dan voor de oncolytica/immunosuppressiva maar ook nog relatief klein ten opzichte van de meest afgeleverde producten (375-483433).

Aantal BCLA's die ook alternatief van meest afgeleverd antibiotica maken



10 BCLA's bereiden deze 30 meest afgeleverde antibiotica. 5 van deze bereiders (Apotheek A15, Apotheek de Magistrale bereider, Brocacef Ziekenhuisfarmacie, Ceban compounding Breda en Appo) behoren tot de grotere bereiders zoals genoemd in rubriek 2.

Voor ongeveer de helft van de meest doorgeleverde bereidingen met antibiotica zijn er meerdere BCLA's die dit product in hun pakket of een alternatief in hun pakket hebben. Dit betekent voor deze bereidingen een grotere leveringszekerheid.