



**Chemisch farmaceutische  
kwaliteit van simvastatines**

Den Haag, januari 2010

**Inhoudsopgave**

1	Inleiding	3
2	Conclusies	8
3	Deelonderzoek fysisch-chemische analyse	11
4	Deelonderzoek GMP	13
4.1	GMP-status productiefaciliteiten	13
4.2	Herkomst actieve grondstof	16
5	Deelonderzoek GDP	19
5.1	Controle bevoegdheid toeleveranciers	19
5.2	Controle bevoegdheid afnemers	20
5.3	Ontvangen en afleveren van illegale namaakgeneesmiddelen (Counterfeit)	21
<b>Bijlage</b>		
1	Begrippenlijst	23

## 1 Inleiding

In dit kortschrift wordt verslag gedaan van het kwaliteitsonderzoek naar het geneesmiddel simvastatine. De aanleiding tot dit onderzoek was de aanscherping van het preferentiebeleid van zorgverzekeraars dat leidde tot vragen over de kwaliteit van preferente geneesmiddelen. Een van de preferente geneesmiddelen was simvastatine van het Indiase bedrijf Ranbaxy.

### Aanleiding kwaliteitsonderzoek

Simvastatine is een cholesterolverlagend geneesmiddel dat in december 2007 in het nieuws kwam. Een aantal zorgverzekeraars kondigde toen aan dat zij, in het kader van het preferentiebeleid, vanaf 2008 slechts simvastatine van het Indiase bedrijf Ranbaxy zouden vergoeden. Simvastatine van Ranbaxy bleek in december 2007, toen de preferentielijst voor de komende periode werd vastgesteld, voor de gangbare sterktes de goedkoopste simvastatine. Met deze lage prijzen werd simvastatine van Ranbaxy 'preferent' bij zorgverzekeraars, waardoor hun verzekeren alleen aanspraak konden maken op simvastatine van Ranbaxy. Vanuit het veld werd gesuggereerd dat de kwaliteit van geneesmiddelen uit India niet zou voldoen aan de specificaties van het registratiedossier. Het beeld bestaat dat, doordat de productie in India plaatsvindt buiten het zicht van de Europese inspectiediensten en de prijs tot een zodanig niveau daalde, de kwaliteit mogelijk niet gegarandeerd zou kunnen worden.

Voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is dit aanleiding geweest om, in samenwerking met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), een onderzoek te doen. Dit onderzoek heeft zich gericht op de kwaliteit van de simvastatine tabletten van verschillende fabrikanten, waaronder Ranbaxy. Het doel van dit onderzoek was om de kwaliteit vast te stellen van de simvastatine tabletten van verschillende producenten die in Nederland bij de apotheek verkrijgbaar zijn.

### Vraagstelling en methode

De centrale vraag is: Is de kwaliteit van de verschillende simvastatine tabletten in Nederland voldoende?

Daartoe zijn zowel de fysisch-chemische kwaliteit van de tabletten, de GMP (Good Manufacturing Practice)-status van de productiefaciliteiten als de status van de distributieketens (GDP, Good Distribution Practice) onderzocht. Ook is onderzocht of de herkomst van de actieve grondstof conform het registratiedossier is, als onderdeel van het GMP-deelonderzoek. Als steekproef zijn bij zeven groothandels twaalf monsters genomen van de meest afgeleverde sterkte, te weten de 20 mg tabletten, die door tien verschillende registratiehouders, waaronder Ranbaxy, in de handel werden gebracht.

### Toetsingskader

In dit project is getoetst volgens de Geneesmiddelenwet, de Europese GMP- en GDP-richtlijnen en de specificaties vastgelegd in de registratiedossiers van de bemonsterde producten.

### Aanpak onderzoek

Van de tabletten met verschillende sterktes is gekozen voor simvastatine 20 mg. De motivering hiervoor is te lezen in deze paragraaf. In de hoofdstukken 3, 4 en 5 wordt over de drie deelonderzoeken gerapporteerd.

Er zijn verschillende simvastatine tabletten in Nederland geregistreerd. Deze betreffen generieke producten, parallelhandel<sup>[1]</sup> en het originele product Zocor<sup>®</sup> van MSD. De verkrijgbare sterktes zijn 5, 10, 20, 40 en 80 mg. Het product dat het meest aan de patiënt ter hand wordt gesteld, is simvastatine 20 mg. Het onderzoek was daarom gericht op dit product.

Uit gegevens van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) bleek dat er 48 handelsvergunningen waren voor simvastatine 20 mg

[1] *Het in Nederland in de handel brengen van een geneesmiddel dat is betrokken uit een andere lidstaat van de Europese Economische Ruimte en dat gelijk of nagenoeg gelijk is aan een geneesmiddel dat op grond van een nationale handelsvergunning in Nederland in de handel mag worden gebracht* (van Wissen R.G.T., Rixen R.O.W.M., van Ringen G.J (2007). *Handboek farmaceutische vergunningen*. Den Haag: Sdu Uitgevers).

tabletten. Een handelsvergunning wordt bij het CBG ingeschreven in het Register voor Verpakte Geneesmiddelen met een uniek nummer, het RVG-nummer. Deze 48 RVG-nummers of 48 handelsvergunningen waren verleend aan 31 verschillende registratiehouders. Dat houdt dus in dat een bedrijf meerdere registratiedossiers heeft ingediend voor hetzelfde geneesmiddel. Voor een bedrijf kan het gunstig zijn om meerdere handelsvergunningen te hebben, vanwege bijvoorbeeld economische redenen.

Voor simvastatine 20 mg bleek parallelhandel niet van groot belang. Begin 2008 was er slechts één handelsvergunning uitgegeven voor parallelhandel van simvastatine uit Spanje. De redenen voor parallelhandel zijn vaak financieel. Geneesmiddelen met een lagere prijs worden vanuit andere lidstaten in Nederland in de handel gebracht na te zijn voorzien van een Nederlandse bijsluiters en etiket.

Van de 48 handelsvergunningen was er één 'is-gelijk'-handelsvergunning. Dat houdt in dat een bedrijf het registratiedossier van een ander bedrijf heeft gekocht. Beide kunnen dan onder hun eigen naam hetzelfde geneesmiddel uitbrengen, dat dus een identieke samenstelling heeft en uit dezelfde fabriek komt.

De monsters zijn niet bij de registratiehouder maar bij groothandels genomen. Simvastatine zou een aantrekkelijk product kunnen zijn om na te maken (counterfeit). Hoewel het een relatief goedkoop geneesmiddel is, gaat het om een potentieel grote markt. De monsters zijn via de groothandel betrokken omdat in het verleden gebleken is dat de groothandelschakel kwetsbaar is voor de introductie van illegale namaakgeneesmiddelen.

In de praktijk bleken niet alle groothandels simvastatine op voorraad te hebben. Daarom is gekozen voor een pragmatische aanpak en zijn de volgende groothandels bezocht: Alliance, OPG (nu Mediq), Mosadex, Brocacef en Teva als een grote groothandel, Plurifarm als middelgrote en Mondiplus als kleine groothandel. Deze groothandels bevoorraden gezamenlijk het grootste gedeelte van de markt.

Bij de bezochte groothandels bleken niet alle producten voorradig. Het viel op dat van 48 verschillende RVG-nummers van simvastatine 20 mg

er slechts twaalf verkrijgbaar waren. Een groot aantal handelsvergunningen was dus niet actief.

Voor de inspectie is het voor het toezicht van belang om te weten welke geneesmiddelen daadwerkelijk op de markt zijn gebracht. Daarom is het niet alleen voor het CBG, maar zeker ook voor de inspectie, noodzakelijk om een actueel overzicht te hebben van de 'actieve' handelsvergunningen.

Een overzicht van de bemonsterde producten is weergegeven in figuur 1 (grafische weergave) en tabel 1. Het gaat om twaalf verschillende RVG-nummers van tien registratiehouders. In deze tabel zijn ook de landen opgenomen waar de productie en/of vrijgifte plaatsvindt zoals dat in het registratiedossier was vastgelegd.



Figuur 1: De 12 bemonsterde simvastatine 20 mg tabletten.

Tabel 1

## Overzicht van bemonsterde simvastatine 20 mg tabletten

<i>Registratiehouder</i>	<i>RVG-nummer</i>	<i>Land van productie- en/of vrijgifte *</i>
Actavis	(RVG 28855 niet aanwezig) RVG 34934	P: India, Portugal V: Denemarken, Spanje
Apotex Nederland BV (voorheen Katwijk Farma BV)	RVG 27557	P: India, Portugal, Spanje PV: Nederland
Apothecon BV	RVG 29105	P: India (2x) PV: Spanje V: België, Duitsland, Nederland
Centrafarm Services BV	(RVG 28508 niet aanwezig)	
	RVG 25538 (= 28759)	P: Duitsland (2x) PV: Spanje V: Duitsland, Nederland (2x)
Merck Generics BV	RVG 29109 (RVG 30105 niet aanwezig)	P: Tsjechië PV: Spanje V: Nederland
Merck Sharp & Dohme BV	RVG 13194	PV: Frankrijk, Griekenland, Groot-Brittannië, Nederland, Portugal V: Italië (2x), Spanje
Pharmachemie BV	(RVG 28678 niet aanwezig) RVG 29283	P: Hongarije, India, Spanje PV: Nederland
Ranbaxy UK Ltd.	RVG 32396	P: India V: Duitsland, Ierland, Portugal, Spanje
Ratiopharm Nederland BV	RVG 27688	P: Duitsland, Spanje PV: Duitsland V: Nederland
	RVG 32507	P: Spanje V: Nederland
Sandoz BV	RVG 33010	PV: Duitsland V: Denemarken, Duitsland, Polen, Slovenië

\* P = geregistreerd voor productie  
 PV = geregistreerd voor productie en vrijgifte  
 V = geregistreerd voor vrijgifte

## 2 Conclusies

De conclusie van dit onderzoek was dat de kwaliteit van de onderzochte simvastatine tabletten die in de Nederlandse apotheken beschikbaar zijn, voldoende was. Dat bleek uit de deelonderzoeken naar de tablet-kwaliteit, de GMP- en de GDP-status, die hier nader worden toegelicht.

Uit het onderzoek naar de fysisch-chemische kwaliteit van de tabletten bleek dat de twaalf onderzochte monsters voldeden aan de specificaties zoals vermeld in het registratiedossier. Er zijn enkele kleine afwijkingen gevonden, die geen invloed hebben op de kwaliteit van de tabletten, in beschrijving van het uiterlijk van de tablet, zoals kleur en vorm.

Het GMP-onderzoek heeft zich gericht op 1) de GMP-status van de productiefaciliteit en 2) de conformiteit van de herkomst van de actieve grondstof met het registratiedossier. Op beide punten voldeden de twaalf onderzochte monsters aan de eisen zoals gesteld in het registratiedossier en de Geneesmiddelenwet.

Het GDP-onderzoek heeft zich gericht op hoe de groothandels controle houden op de 1) bevoegdheid van de toeleveranciers en 2) de bevoegdheid van de afnemers en 3) op de signalen voor de aanwezigheid van counterfeit, oftewel illegale namaakgeneesmiddelen. De controle op de bevoegdheid wordt normaliter gedaan voor de eerste levering en vervolgens periodiek herhaald. De conclusie was dat de initiële controle door groothandels op de bevoegdheid van toeleveranciers en afnemers (respectievelijk punt 1 en 2) voldoende was. De periodieke controle op beide werd echter te weinig frequent uitgevoerd.

De wijze waarop groothandels hun assortiment vrijhouden van illegale namaakgeneesmiddelen (counterfeit, punt 3), is een punt dat nadere aandacht verdient. Zo hadden groothandels moeite om een sluitend systeem operationeel te hebben om dat te voorkomen.

Overigens bleek uit dit onderzoek ook dat een groot aantal handelsvergunningen niet actief is. Volgens gegevens van het CBG waren er 48 geregistreerde simvastatine 20 mg tabletten van verschillende producenten in de handel. In de praktijk bleken er begin 2008 slechts twaalf producten daadwerkelijk in de handel te zijn gebracht. Voor de inspectie is het van belang om de actuele situatie te kennen van welke geneesmiddelen in welke fabriek geproduceerd worden.

In het rapport is tevens inzichtelijk gemaakt hoe ingewikkeld de ketens zijn van productie van grondstoffen en tabletten en de plaatsen waar de geneesmiddelen worden gecontroleerd over de hele wereld. Opvallend is dat in de laatste jaren een aantal ernstige GMP-afwijkingen is geconstateerd bij producenten van geneesmiddelen die ook de Europese markt bedienen. In een artikel in the New England Journal of Medicine<sup>[2]</sup> wordt aangegeven dat het nog nooit zo moeilijk is geweest om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen nu een groot deel van de medicijnen geïmporteerde ingrediënten bevat uit landen als India en China.

### Ranbaxy in het nieuws

Terwijl dit onderzoek bij de inspectie liep, kwam in september 2008 het nieuws dat de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een importverbod had ingesteld op 30 geneesmiddelen die afkomstig waren van Ranbaxy. De FDA besloot hiertoe nadat twee productie-faciliteiten in India tijdens een inspectie niet aan de Amerikaanse kwaliteitseisen voor geneesmiddelproductie bleken te voldoen. Deze twee Indiase fabrieken produceerden ook geneesmiddelen voor de Nederlandse markt, onder andere de genoemde simvastatine tabletten.

Naar aanleiding hiervan heeft de inspectie in samenwerking met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en in overleg met de andere betrokken Europese en andere buitenlandse autoriteiten

een eigen analyse uitgevoerd om de mogelijke risico's van het gebruik van deze geneesmiddelen in beeld te brengen. Hieruit bleek dat het niet nodig was om de geneesmiddelen van de Nederlandse markt te halen (een zogenaamde 'recall'). Wel werd besloten om de geplande GMP-inspecties van de twee productielocaties door Europese inspecteurs te vervroegen en het aandachtsgebied aan te passen aan de bevindingen van de FDA. De uitslag van beide inspecties was dat er op dat moment nog slechts kleine afwijkingen van GMP waren, die niet dusdanig ernstig waren dat aan de geneesmiddelkwaliteit getwijfeld werd.

Tevens hebben de inspectiediensten van de lidstaten van de EU nagevraagd bij hun nationale importeurs van Ranbaxy-producten wat hun risico-inschatting en eventuele maatregelen zijn geweest op het importverbod van de FDA. In Nederland ging het om vijf importeurs, waarvan er slechts één door Ranbaxy zelf op de hoogte was gebracht van het Amerikaanse importverbod. De andere vier hebben dit uit het nieuws moeten vernemen. De acties die de importeurs hebben genomen, waren adequaat.

Samenvattend heeft het Amerikaanse importverbod geleid tot een reactie op internationaal niveau (de autoriteiten) en op nationaal niveau (de importeurs), om mogelijke risico's in kaart te brengen. De risicoanalyse en de daaruit volgende acties hebben tot de conclusie geleid dat de productie van geneesmiddelen van Ranbaxy voldeed aan de eisen en dat er dus geen risico voor de volksgezondheid was.

[2] Okie, S. Multinational Medicines – Ensuring Drug Quality in an Era of Global Manufacturing. The New England Journal of Medicine 2009.

### 3 Deelonderzoek fysisch-chemische analyse

#### Materialen en methode

Van elk van de twaalf geneesmiddelen zijn zo'n honderd tabletten bemonsterd om voldoende materiaal beschikbaar te hebben voor de analytische bepalingen. Het RIVM heeft de twaalf verschillende monsters simvastatine 20 mg geanalyseerd op uiterlijk en op fysisch-chemische eisen (identiteit, gehalte en zuiverheid van simvastatine, oplosnelheid, uniformiteit van gehalte en aanwezigheid van oplosmiddelen).

Verder is aan de registratiehouders gevraagd om van ieder bemonsterd product een kopie van het vrijgifte-analysecertificaat van de tabletten op te sturen.

#### Eisen

De monsters dienen ten aanzien van het uiterlijk, de identiteit, het gehalte en de zuiverheid van simvastatine, de oplosnelheid, de uniformiteit van gehalte en de aanwezigheid van oplosmiddelen te voldoen aan de eisen die daarvoor in het registratiedossier zijn vastgelegd.

#### Resultaten

Van de twaalf monsters was het uiterlijk in vier gevallen afwijkend van het registratiedossier, waarvan één wegens het ontbreken van gegevens in het dossier. De afwijkingen betroffen onder meer de vorm en kleur van de tablet, en het al dan niet aanwezig zijn van een inscriptie in de tablet. Bij zeven monsters was de beschrijving in de bijsluiters of het analysecertificaat afwijkend van het dossier. Van één monster ontbrak de bijsluiters. Het betrof hier een Eenheids Afleverings Verpakking (EAV) waarbij elke tablet afzonderlijk verpakt is. EAV-verpakkingen worden veelal in ziekenhuizen verstrekt.

Op één na voldeden alle monsters aan de fysisch-chemische eisen van identiteit, gehalte en zuiverheid van simvastatine, oplosnelheid, uniformiteit van gehalte en aanwezigheid van oplosmiddelen. Het

afwijkende monster had een hoger gehalte aan onzuiverheden dan opgenomen in het registratiedossier. Specifiek ging het om de toegestane waarde voor twee onzuiverheden die in de grondstof simvastatine voorkomen, te weten onzuiverheid E en onzuiverheid F<sup>[3]</sup>. De gevonden waarde voor deze onzuiverheden samen was 0,4 procent, terwijl in het registratiedossier de grens bij  $\leq 0,2$  procent lag. Het gevonden zuiverheidsprofiel was overigens niet afwijkend van de andere monsters. In de registratiedossiers van alle overige elf monsters waren ruimere eisen opgenomen. De grens voor de som van de onzuiverheden E en F lag hierin op  $\leq 1,0$  procent.

Verder dient opgemerkt te worden dat van het originele product, Zocor<sup>®</sup> 20 mg, in het geheel geen zuiverheidseisen waren vastgelegd in het registratiedossier. Voor oudere producten als Zocor<sup>®</sup> is dat niet ongebruikelijk. De eisen die toentertijd aan een registratiedossier werden gesteld, zijn minder uitgebreid dan wat nu gevraagd wordt. Overigens was ook van dit product het zuiverheidsprofiel niet afwijkend van de andere monsters.

#### Conclusie

Uit het onderzoek van het RIVM kon geconcludeerd worden dat de kwaliteit van de bemonsterde simvastatine tabletten voldeed aan de gestelde eisen. Overigens moet daarbij opgemerkt worden dat de beschrijving van het uiterlijk van de tablet in de bijsluiters en in het registratiedossier hetzelfde dient te zijn, wat niet altijd het geval was. De zekerheid over het uiterlijk van de tablet is van belang, aangezien patiënt en zorgverlener juist aan een afwijkend uiterlijk illegale namaakgeneesmiddelen kunnen herkennen.

[3] Deze letteraanduiding is een gebruikelijke manier om onzuiverheden van een actieve stof te benoemen.



## 4 Deelonderzoek GMP

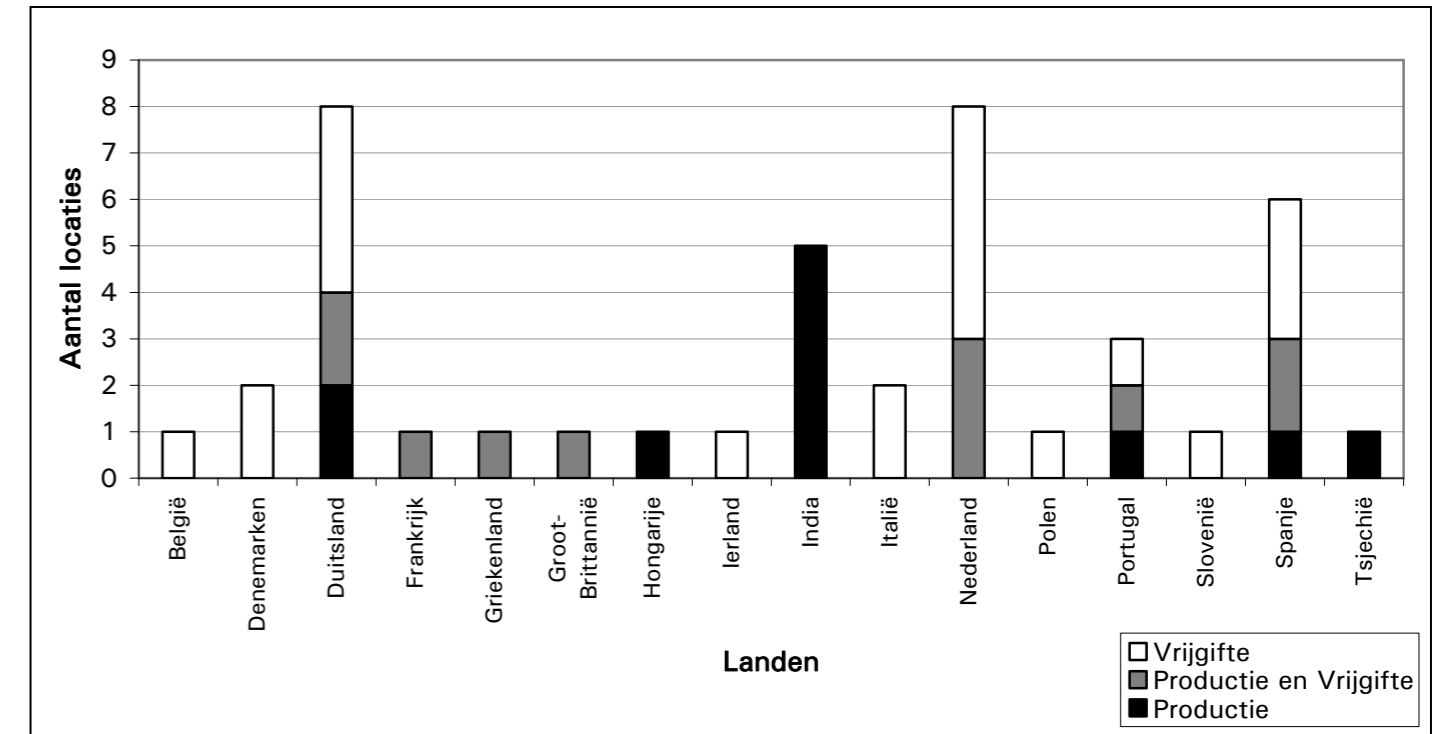
### 4.1 GMP-status productiefaciliteiten

#### Methode

Van de productiefaciliteiten is nagegaan wanneer de laatste inspectie heeft plaatsgevonden en wat de uitkomst hiervan was. Wanneer de inspectie niet door de Inspectie voor de Gezondheidszorg maar door de bevoegde instantie van een andere EU-lidstaat is uitgevoerd, is de benodigde informatie bij die lidstaten opgevraagd.

Alle tien registratiehouders hadden meerdere productie- en vrijgifte-locaties geregistreerd staan in hun 'simvastatine 20 mg'-registratiedossier. In totaal waren dat 43 locaties. Er waren elf locaties die opgenomen waren in het registratiedossier voor enkel productie (P), 21 locaties voor enkel vrijgifte (V) en elf locaties voor zowel productie als vrijgifte (PV).

Figuur 2, 3 en 4 zijn grafische weergaven van de locaties waar de twaalf bemonsterde producten werden geproduceerd en vrijgegeven. Ten overvloede wordt hier opgemerkt dat een geregistreerde locatie niet automatisch betekent dat deze actief gebruikt wordt door de registratiehouder. Het is goed mogelijk dat meerdere locaties alleen als back-up geregistreerd staan in het registratiedossier. Bij een calamiteit in de ene fabriek heeft de vergunninghouder dan de mogelijkheid om zijn product in een van de andere (back-up) fabrieken te maken.

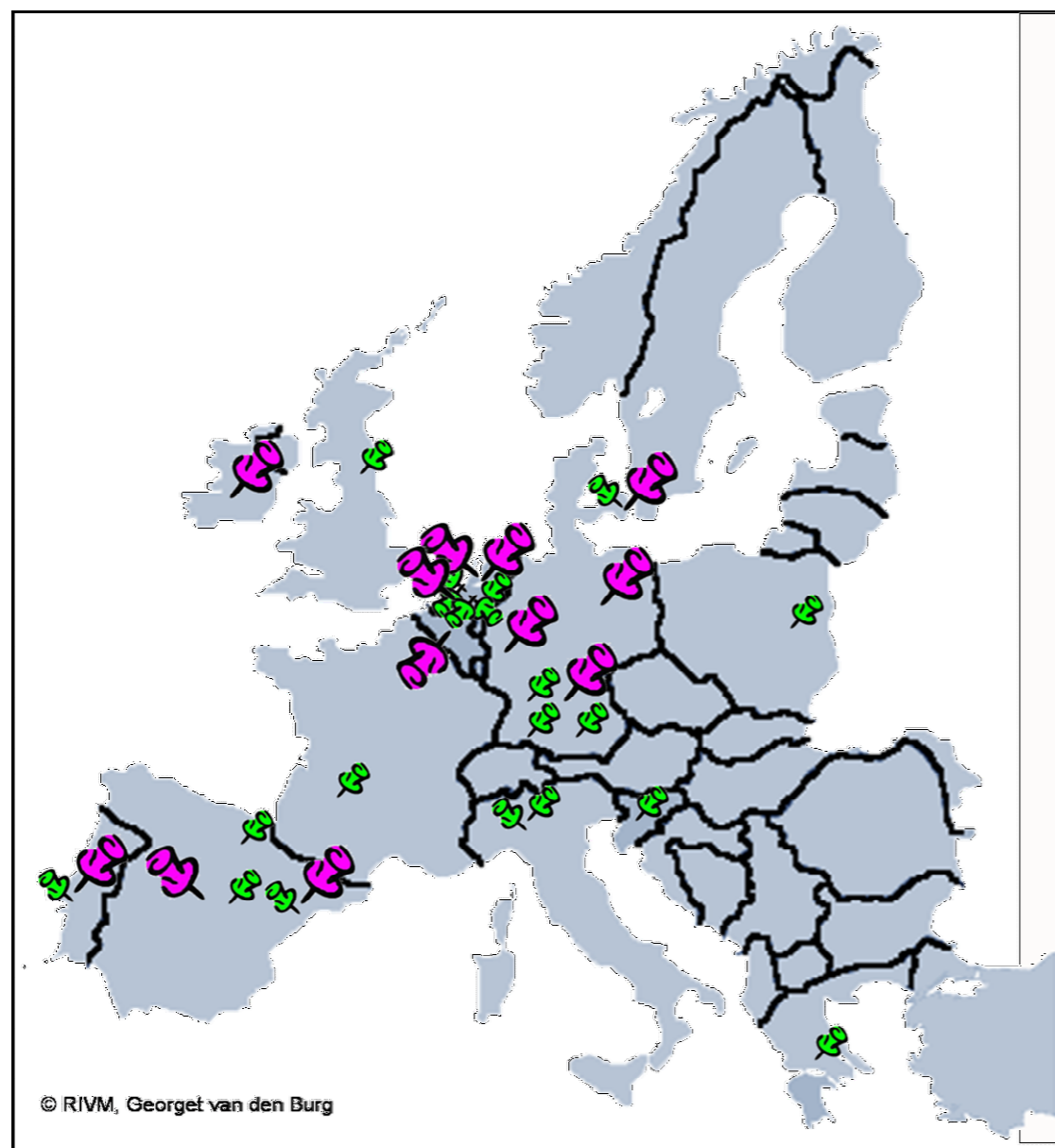


Figuur 2: Overzicht aantal geregistreerde productie- en vrijgifte-locaties per land.

Duitsland, Nederland en Spanje bleken het grootste aantal geregistreerde locaties te hebben (figuur 2).



Figuur 3: Productielocaties van de bemonsterde simvastatine 20 mg tabletten, zoals die in de registratiedossiers waren vastgelegd.



*Figuur 4: Vrijgiftelocaties van de bemonsterde 20 mg simvastatine tabletten, zoals die in de registratiedossiers waren vastgelegd. De in India geproduceerde simvastatine 20 mg tabletten werden volgens het registratiedossier vrijgegeven in de plaatsen waar een grote (roze) punaise staat.*

India was het enige land buiten de EU, met vijf productielocaties (figuur 3). De producten die in India werden geproduceerd werden in twaalf verschillende EU-landen vrijgegeven (figuur 4). In vijf registratiedossiers waren een of meerdere van deze Indiase fabrikanten opgenomen (tabel 1). Het overzicht van productie- en vrijgiftelocaties geeft een beeld van de huidige mondialisering binnen de geneesmiddelketen. Dit beeld wordt nog versterkt als de productielocaties van de grondstof simvastatine in aanmerking worden genomen (zie paragraaf 4.2).

### Eisen

De productielocaties dienen aan GMP te voldoen. Dit moet vastgesteld zijn met een inspectie door de Inspectie voor de Gezondheidszorg of door de bevoegde instantie van een andere EU-lidstaat.

### Resultaten

De betreffende EU-inspectiediensten bevestigden dat alle productie-locaties en productie- en vrijgiftelocaties, 22 in totaal, in de afgelopen drie jaar zijn geïnspecteerd en 'GMP voldoende' bevonden zijn. Dat geldt dus niet alleen voor de locaties in Europa maar ook voor de Indiase productielocatie. Fabrieken buiten Europa of de EER moeten namelijk door een Europese inspectiedienst geïnspecteerd worden. Zo is de Indiase productiefaciliteit van Ranbaxy waar de simvastatine tabletten worden gemaakt, geïnspecteerd door de Engelse autoriteiten.

Voor de volledigheid is ook de GMP-status van de vrijgiftelocaties opgevraagd. Van drie van de locaties is geen respons ontvangen. De overige locaties voldeden aan GMP.

### Conclusie

Geconcludeerd werd dat de GMP-status van de productielocaties waar simvastatine 20 mg tabletten worden geproduceerd, voldoende was.

## 4.2 Herkomst actieve grondstof

### Methode

Aan de registratiehouders is gevraagd om van ieder bemonsterd product een kopie van het analysecertificaat van de actieve grondstof van de fabrikant van de grondstof op te sturen.

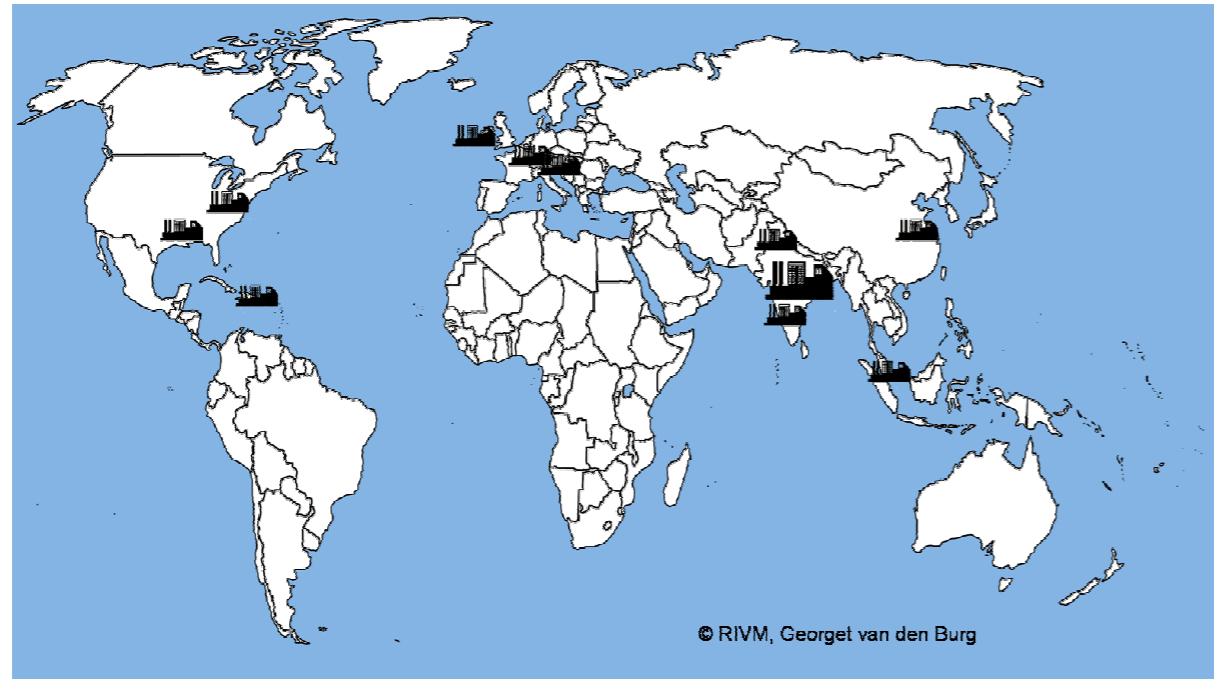
### Eisen

De informatie uit de analysecertificaten moet overeenkomen met het registratiedossier.



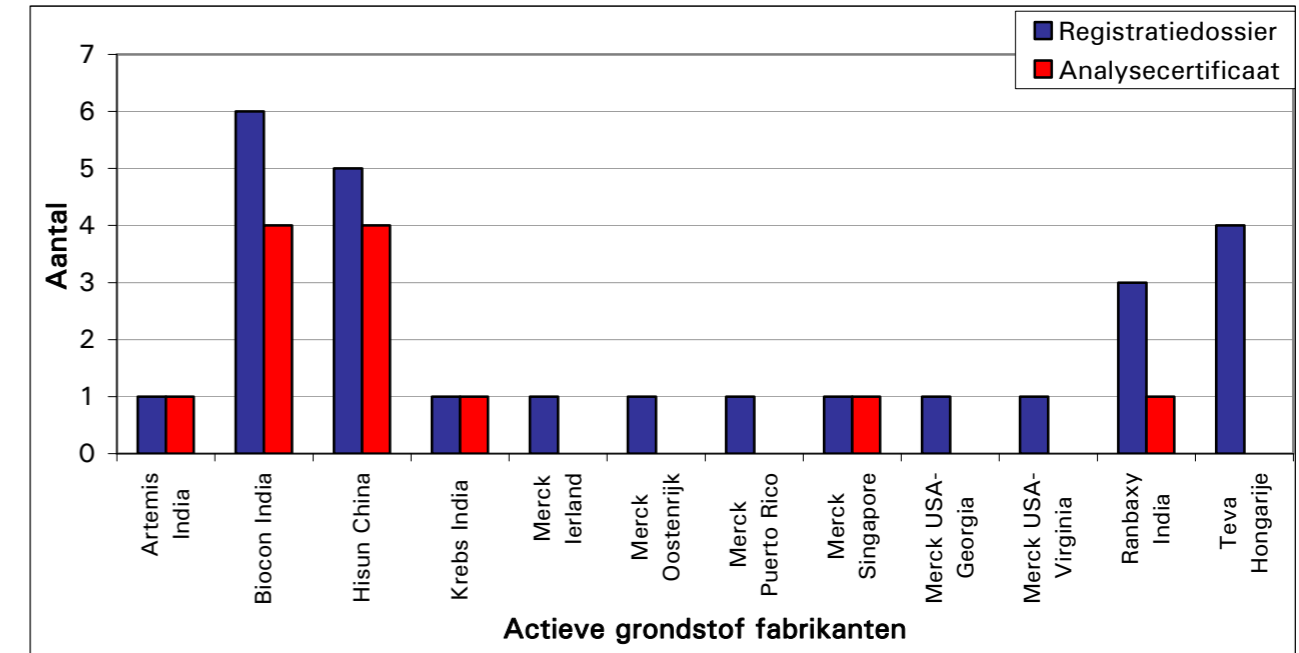
## Resultaten

Figuur 5 is een grafische weergave van de verschillende productie-locaties van de grondstof simvastatine die in de twaalf bemonsterde producten konden worden verwerkt.



Figuur 5: Productielocaties van de grondstof simvastatine van de bemonsterde simvastatine 20 mg tabletten, zoals die in de registratiedossiers waren vastgelegd.

In figuur 6 is te zien hoe vaak verschillende fabrikanten van de grondstof simvastatine waren opgenomen in de registratiedossiers van de bemonsterde producten en hoe vaak de fabrikanten voorkwamen in de analysecertificaten van deze producten. Het is gebruikelijk om meer dan één fabrikant van de actieve grondstof op te nemen in het registratiedossier. De reden hiervoor is dat een registratiehouder dan niet uitsluitend van één producent afhankelijk is.



Figuur 6: Overzicht van fabrikanten van actieve grondstof simvastatine.

In de registratiedossiers van de bemonsterde simvastatine 20 mg tabletten was grondstof van twaalf verschillende fabrikanten opgenomen (blauwe balken).

In de twaalf bemonsterde producten was grondstof verwerkt van zes verschillende fabrikanten (rode balken).

De grondstof van de fabrikanten Hisun China en Biocon India werd het meest gebruikt: van acht van de twaalf bemonsterde producten waren Hisun China en Biocon India producent van de grondstof simvastatine. Dit was conform het registratiedossier.

## Conclusie

In alle gevallen was de herkomst van de gebruikte actieve grondstof, simvastatine, in overeenstemming met het registratiedossier.

## 5 Deelonderzoek GDP

### Methode

De zeven groothandels die bezocht zijn voor monsternamen, zijn gevraagd naar hun distributiesysteem. Hierbij is naar drie onderdelen gekeken: de controle door de groothandel op de bevoegdheid van de toeleveranciers (paragraaf 5.1), de controle op de bevoegdheid van de afnemers (paragraaf 5.2) en de controle op het ontvangen en afleveren van counterfeiten (paragraaf 5.3). Het is van belang dat een controle op bevoegdheid niet slechts eenmaal wordt uitgevoerd. Het systeem is pas sluitend als de controle periodiek herhaald wordt. Een groothandel in een ander land kan bijvoorbeeld zijn groothandelsvergunning verliezen en dit niet melden aan de afnemer. Met een periodieke controle kan de Nederlandse groothandel daar achter komen en zich ervan verzekeren alleen zaken te doen met bevoegde partijen.

### 5.1 Controle bevoegdheid toeleveranciers

#### Eisen

In artikel 39, eerste lid van de Geneesmiddelenwet staat dat orders van groothandels alleen gericht mogen zijn aan fabrikanten of andere groothandels. Overtreding van deze wettelijke eis is direct bestuurlijk beboetbaar.

Door het opvragen van de vergunning wordt van elke nieuwe toeleverancier de bevoegdheid gecontroleerd. De controle op de bevoegdheden dient consequent en periodiek te worden uitgevoerd. De periodieke controle dient aantoonbaar te worden uitgevoerd, om te voorkomen dat geneesmiddelen worden verkregen van personen die niet in het bezit zijn van een (groothandels-)vergunning. Het GDP-richtsnoer noemt geen frequentie van periodieke controle. De inspectie vindt een jaarlijkse controle wenselijk.

### Resultaten

Alle groothandels gaven aan hun toeleverancier te controleren door het opvragen van de vergunning. De frequentie waarop deze controle werd herhaald, loopt uiteen van "nooit" of "alleen bij mutaties", tot "eenmaal per één, twee of drie jaar".

### Conclusie

De initiële controle op de bevoegdheid van nieuwe toeleveranciers was voldoende. De periodieke controle dient echter met een grotere frequentie te worden uitgevoerd. Een wenselijke frequentie is eenmaal per jaar. Een minderheid van de groothandels controleerde jaarlijks de bevoegdheid.

### 5.2 Controle bevoegdheid afnemers

#### Eisen

Volgens artikel 39, tweede lid van de Geneesmiddelenwet mogen leveringen alleen geschieden aan andere groothandels of aan personen die bevoegd zijn geneesmiddelen ter hand te stellen. Overtreding van deze wettelijke eis wordt beschouwd als een economisch delict.

Net als bij toeleveranciers geldt hier dat de controle op de bevoegdheid consequent bij elke nieuwe afnemer moet worden uitgevoerd. Ook hier dient deze controle periodiek en aantoonbaar te worden uitgevoerd, ten einde geen geneesmiddelen af te leveren aan niet-bevoegden. Het GDP-richtsnoer noemt geen frequentie van periodieke controle. De inspectie vindt een jaarlijkse controle wenselijk.

### Resultaten

Alle groothandels gaven aan hun afnemers te controleren door het opvragen van de vergunning. Ook hier bleek de frequentie waarop deze controle wordt herhaald, uiteen te lopen van "alleen bij mutaties" tot "eenmaal per drie jaar". Voor de controle van apotheken werd in de meeste gevallen de KNMP (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie)-ledenlijst geraadpleegd. Indien de apotheek niet vermeld stond in de KNMP-ledenlijst, namen de groothandels contact op met de inspectie.

**Conclusie**

De initiële controle op de bevoegdheid van nieuwe afnemers was voldoende. De periodieke controle dient echter met een grotere frequentie te worden uitgevoerd. Een wenselijke frequentie is eenmaal per jaar. Slechts een minderheid van de groothandels controleerde jaarlijks de bevoegdheid.

**5.3 Ontvangen en afleveren van illegale namaakgeneesmiddelen (Counterfeit)****Eisen**

In het GDP-richtsnoer 94/C 63/03 staat dat door middel van een opsporingssysteem ondeugdelijke producten moeten kunnen worden gelokaliseerd. In artikel 31 van het richtsnoer staat dat illegale namaakgeneesmiddelen die in het distributiesysteem worden aangetroffen, gescheiden moeten worden gehouden van andere geneesmiddelen teneinde mogelijke verwisseling te voorkomen. Bovendien dienen de bevoegde instanties en de registratiehouder van het originele product onmiddellijk op de hoogte te worden gesteld.

**Resultaten**

Bij de betrokken groothandels heerste onduidelijkheid over de mate waarin zij worden geacht betrokken te zijn bij het actief opsporen van illegale namaakgeneesmiddelen. Het was voor hen niet duidelijk in hoeverre een groothandel zich actief moet inzetten om illegale namaakgeneesmiddelen op te sporen of dat kan worden volstaan met het verwijderen van deze namaakgeneesmiddelen zodra die door een registratiehouder of de inspectie als zodanig zijn aangemerkt.

Uit de ontvangen informatie kwamen beide visies naar voren. Zo richtte een deel van de groothandels zich voornamelijk op het verwijderen van illegale namaakgeneesmiddelen in geval deze zouden worden gevonden, terwijl andere groothandels actief wilden traceren of er illegale namaakgeneesmiddelen worden aangeboden. Daarbij moet worden aangetekend dat één groothandel dit beperkte tot lifestyle-producten. Twee groothandels gaven aan wel actief te traceren, maar hun procedure beschreef niet hoe het product daadwerkelijk op echtheid werd gecontroleerd. Ook

is verwezen naar de ontvangstcontrole. Deze procedure is niet ingezien, dus kan niet worden beoordeeld of de ontvangstcontrole de controle op illegale namaakgeneesmiddelen kan vervangen.

Uit de procedures bleek verder dat alle groothandels de inspectie zullen informeren wanneer illegale namaakgeneesmiddelen worden aangetroffen. Het is niet altijd duidelijk op welk moment dat zal gebeuren. Ook de registratiehouder zou niet altijd (direct) op de hoogte worden gesteld.

De maatregelen die de groothandels genomen hebben om te voorkomen dat counterfeit wordt ontvangen of afgeleverd, schoten in de meeste gevallen tekort. De criteria waarop producten werden beoordeeld, zijn vaag ('bij twijfel') of ontbraken helemaal. Het vertrouwen in de toeleverancier was groot. De groothandels konden niet aantonen welke acties zij hadden uitgevoerd teneinde counterfeit te voorkomen.

**Conclusie**

De groothandels bleken geen sluitend systeem te hebben om de introductie van illegale namaakgeneesmiddelen via de groothandel te voorkomen.

**BIJLAGE 1 Begrippenlijst**

CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Counterfeit	Illegale namaakgeneesmiddelen De WHO definieert counterfeit als volgt: "Een geneesmiddel dat doelbewust en frauduleus verkeerd geëtiketteerd is met betrekking tot identiteit en/of herkomst. Het vervalsen kan op zowel merk als generieke producten van toepassing zijn. De vervalste producten kunnen producten zijn met de juiste ingrediënten of met de verkeerde ingrediënten, zonder actieve ingrediënten, met onvoldoende actieve ingrediënten of met een valse verpakking."
EAV	Eenheids Afleverings Verpakking, veelal in ziekenhuizen verstrekt.
EER	Europese Economische Ruimte; de EU-lidstaten plus Noorwegen, IJsland en Liechtenstein.
Fabrikant	Houder van een fabrikantenvergunning, nodig om geneesmiddelen te mogen bereiden en invoeren.
GDP	Good Distribution Practice, Europese regelgeving voor het distribueren van geneesmiddelen.
GMP	Good Manufacturing Practice, Europese regelgeving voor het maken van geneesmiddelen.
Groothandel	Houder van een groothandelsvergunning, nodig voor het betrekken van geneesmiddelen van binnen de EER.
Handelsvergunning	Vergunning om een geneesmiddel in de handel te mogen brengen.
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Namaakgeneesmiddelen (illegale)	Zie counterfeit.

Parallelhandel	Het vanuit een andere EER (Europese Economische Ruimte)-lidstaat dan Nederland met het oog op verhandeling in Nederland betrekken van een geneesmiddel met 1) wat het werkzaam bestandsdeel betreft gelijke kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling danwel nagenoeg gelijke samenstelling en met dezelfde werking als een product met een door het CBG afgegeven handelsvergunning en 2) dezelfde farmaceutische vorm <sup>[4]</sup> . Een parallelhandelaar kan dit doen om economische redenen (prijs geneesmiddel lager in de andere lidstaat). Voor parallelhandel is een parallelhandelsvergunning nodig. De parallelhandelaar kan een aanvraag voor zo'n parallelhandelsvergunning doen bij het CBG.
Preferentiebeleid	Preferentiebeleid houdt in dat een zorgverzekeraar binnen een groep van gelijke geneesmiddelen (middelen met dezelfde werkzame stof en dezelfde dosering) een voorkeursmiddel aanwijst. Meestal gaat het om het goedkoopste geneesmiddel in die groep. De zorgverzekeraar vergoedt in dat geval alleen dit 'preferente' middel, tenzij een ander middel medisch noodzakelijk is voor een patiënt en dit door de (huis)arts is aangegeven.
Recall	Terugroepen van partij/charge geneesmiddelen van markt.
Registratie-dossier	Dossier met chemisch-farmaceutische, farmacologische, toxicologische en klinische gegevens over geneesmiddel, nodig bij aanvraag van een handelsvergunning bij CBG.
Registratiehouder	Houder van de handelsvergunning.
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
Simvastatine	Cholesterolverlagende geneeskrachtige stof.

IGZ 10-03; 150 exemplaren

[4] Van Wissen R.G.T., Riksen R.O.W.M., van Ringen G.J (2007). *Handboek farmaceutische vergunningen*. Den Haag: Sdu Uitgevers.