

Simvastatine en het preferentiebeleid: - de wereld komt naar je toe -

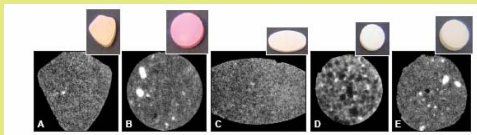
Ellen Lamme, 16 juni 2010

Introductie

- Sinds Juli 2005 hebben een aantal verzekeringsmaatschappijen besloten dat bij bepaalde geneesmiddelen alleen de goedkoopste nog wordt vergoed.
- November-December 2007 kreeg Ranbaxy (India) een exclusief contract voor ca. 75% van de NL markt van simvastatine producten.
- Geruchten: niet alle producten uit India zijn van goede kwaliteit.
- Inspectie: de productie en distributie zijn complex; de lokale (NL) blik is beperkt en heeft een kwaliteitscontrole aangevraagd voor alle simvastatine producten die in NL beschikbaar zijn.

NB. Er waren geen klachten over de kwaliteit van deze producten.

Insinuaties dat er slechte kwaliteit zou worden geleverd...



Simvastatin tablets imported via the Internet. (Top) Photographic images: (A) U.S. innovator product (Merck & Co, USA); (B, C, D, and E) are from Mexico (Productos Farmaceuticos Collins, S.A. de C.V.), Thailand (Biopharm Chemicals Co., Ltd.), India (Madras Pharmaceuticals), and Brazil (Hexal do Brasil Ltda.), respectively (18). (Bottom) Near-infrared spectroscopic images of the same tablets. Clumps of active ingredient are visible as bright spots (18).

Onderzoeksvraag IGZ:

Is kwaliteit Simvastatine producten voldoende ?

- Fysisch-chemische kwaliteit
- GMP-status productielocatie
- GDP-status distributieketen

Toetsingskader:

- Geneesmiddelen wet
- GMP- en GDP- richtsnoeren
- Registratiedossier

Monstername

- Simvastatine tabletten 20 mg
- 48 handelsvergunningen
- Groothandels
- 12 producten verkrijgbaar



rivm EPsymposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !?!!!" 5

GDP- compliance groothandel?

- Bevoegdheid toeleverancier
 - » Oprogen handelsvergunning
- Bevoegdheid afnemer
 - » Oprogen handelsvergunning
- Counterfeit check

Resultaat:

- Oprogen vergunning vindt niet periodiek plaats
- Geen actieve controle op counterfeits

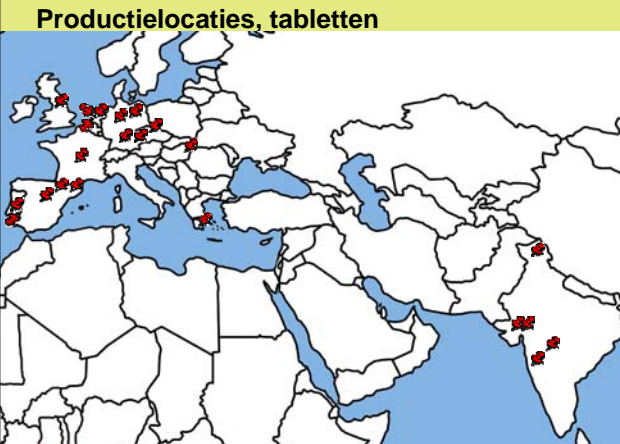
rivm EPsymposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !?!!!" 6

GMP- compliance ?

1. GMP-status
2. Herkomst grondstof conform registratiedossier

rivm EPsymposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !?!!!" 7

Productielocaties, tabletten



Vrijgifte locaties

- Roze punaises: tabletten geproduceerd in India

The map shows Europe with numerous pink roach icons scattered across the continent, primarily in Western and Central Europe. There are also several green roach icons, mostly in the southern and eastern parts of Europe.

rivm
EPsymposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !?!!!"

Productielocaties, Simvastatine grondstof

The world map shows orange square icons indicating production locations for Simvastatin raw material. These locations are concentrated in Asia (China, India, and Southeast Asia) and have a few scattered locations in Europe and North America.

rivm
EPsymposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !?!!!"

Herkomst Simvastatine grondstof

- Analysecertificaten: 6 grondstofleveranciers gebruikt
- 5/6 EP-Certificate of Suitability ~ GMP status akkoord
- 11/12 producten bevatten Simvastatine uit Azië

rivm
EPsymposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !?!!!"

GMP- compliance ?

RESULTAAT:

- Alle 22 productielocaties 'GMP-voldoende'
- 18/21 vrijgifte locaties 'GMP-voldoende'
- Herkomst grondstof in overeenstemming met registratiedossier

rivm
EPsymposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !?!!!"

Protocol Fysisch-chemische kwaliteit

Test, methode (bron)	Specificatie	Bron specificatie
Uiterlijk, visueel	In overeenstemming met Registratiedossier	Registratie dossier
Identiteit Simvastatine, HPLC (EP)		
- Retentietijd	- Retentietijd komt overeen met referentie	RVM
- UV spectrum	- UV spectrum komt overeen met referentie	RVM
Gehalte Simvastatine, HPLC (EP)	90,0 – 110,0%	USP/BP/Reg.
Onzuiverheden HPLC (EP)	Onzuiverheden A, E + F, G, B, C, D, onbekende Totaal (exclusief onzuiverheden E + F)	Registratiedossier
Oplosbaarheid, dissolutie apparaat + HPLC	> 75% opgelost na 30 minuten	USP
Uniformiteit doseerbaarheid, HPLC (EP)	In overeenstemming met EP 2.9.40/ 2.9.6 Eis: Acceptatiewaarde ≤ 15	EP
Residuele oplosmiddelen, GC-MS (RVM)	In overeenstemming met EP 2.4.24/5.4	EP
NIR spectrum (RVM)	Indicatief	RVM

EPsposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !!!!!!"

13

Uiterlijk tabletten

- Vorm, Kleur, Coating, Inscriptie (beide kanten)
- Informatie is vergeleken met:
Registratiedossier
Samenvatting Product Kenmerken (SPC)
Analysecertificaat

Resultaat:

- 8 producten in overeenstemming met registratiedossier
- +2 producten na beoordeling SPC
- +2 producten na beoordeling analysecertificaat

EPsposium

EPsposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !!!!!!"

14

Afwijkingen

- Afwijkende vorm (oblong ipv. ovaal): 1 monster
- Kleur of vorm werd niet vermeld: 2 monsters
- Geen bijsluiter aangetroffen: 1 monster

EPsposium

EPsposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !!!!!!"

15

Bliester

- Cups: rond
- Tablet: ovaal
- 1 monster:



EPsposium

EPsposium: "Expert voor de farmacopee: een wereldbaan !!!!!!"

16

Identiteit Simvastatine

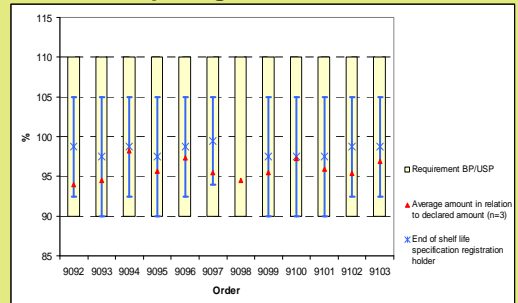
- Retentietijd
Criterium: verschil met referentie <5%.
- UV spectrum
Criterium: verschil UVmax tov referentie ≤ 2 nm.

Resultaat

Alle 12 monsters bevatten Simvastatine



Gehaltebepaling Simvastatine



- Order 9097: n=6 ipv. n = 3
- Order 9098: specificatie "einde houdbaarheidsstermijn" ontbreekt in registratiedossier



Onzuiverheden

- Methode: EP monografie, test op verwante verbindingen
- Eisen conform registratiedossier
- Eis totaal gehalte: 1,5–3,0%; gevonden: maximaal 0,9%

Resultaat: alle monsters voldoen.

- 1 monster: eis te streng!
bevindingen in lijn met de andere producten → conclusie: dossier aanpassen.

- 1 monster (innovator!): geen eis!
resultaten komen overeen met die van andere producten
→ conclusie: dossier aanpassen.



Oplossnelheid Simvastatine (USP)

> = 75% van de geclaimde hoeveelheid opgelost in 30 minuten

Order	Gemiddeld gehalte (n=6) tov. de labelclaim (%)	Standaarddeviatie %	RSD %
9092	83	2,1	2,5
9093	86	0,9	1,1
9094	87	0,7	0,7
9095	83	1,5	1,8
9096	86	1,4	1,7
9097	84	1,3	1,5
9098	85	1,8	2,2
9099	81	0,9	1,1
9100	86	1,2	1,4
9101	83	1,1	1,3
9102	84	1,5	1,8
9103	86	1,5	1,7



Uniformiteit gehalte (EP)

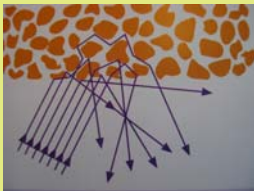
Order	Gemiddeld gehalte (n=10)	Standaard deviatie	Gehalte volgens analysecertificaat	Acceptatiewaarde
	%		%	
9092	97,0	0,3	100,00	2,3
9093	95,7	0,2	99,10	3,4
9094	97,5	0,3	99,70	1,7
9095	94,4	0,2	97,90	4,5
9096	97,9	0,3	102,00	1,4
9097	97,0	0,4	100,85	2,5
9098	95,1	0,2	99,63	3,8
9099	94,9	0,6	97,30	4,9
9100	98,0	0,3	98,90	1,1
9101	94,3	0,2	96,50	4,6
9102	96,7	0,3	101,50	2,6
9103	97,9	0,3	100,00	1,4

Residuele oplosmiddelen (EP)

Oplosmiddel (klasse) limiet aangetroffen

Oplosmiddel (klasse)	limiet	aangetroffen
• Klasse 1 oplosmiddelen	afwezig	niet aangetroffen
• Dichloromethaan (2)	600	0,2; 0,2; 0,2; 0,2; 0,1; 0,1; 0,1; 0,1; 0,2; 0,2
• Chloroform (2)	60	0,1; 0,2; 0,3; 0,2
• Toluëen (2)	890	9,5; 0,1; 0,1
• Cyclohexaan (2)	3880	18; 0,4
• Methanol (2)	3000	42
• Acetonitril (2)	410	3
• Ethylacetaat (3)	5000	0,4; 20; 8
• Methylisobutylketon (3)	5000	0,5; 0,1
• 2-Propanol (3)	5000	88
• Iso-propylacetaat (3)	5000	0,1
• Propylacetaat (3)	5000	0,7
• Aceton (3)	5000	16

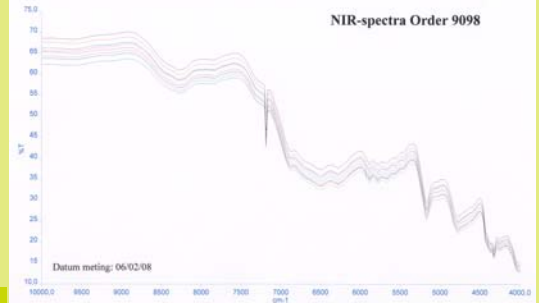
Nabij InfraRood spectroscopie (NIRs)



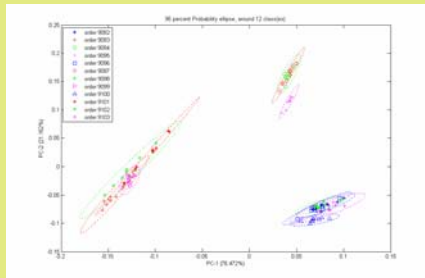
- Niet-destructief
- Interactie beïnvloed door chemische en fysieke eigenschappen van het monster (werkzaam bestanddeel, hulpstoffen, porositeit, hardheid)
- Interpretatie na statistiek en statistiek (Principale Component Analyse, bibliotheekvorming)

NIR spectrum

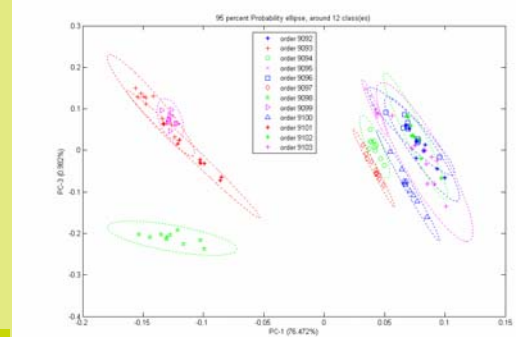
Centrum voor de Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten (KCF)
Afdeling Kwaliteitscontrole, Farmacopee en Onderzoek



PCA Scoreplot (PC1/PC2)



PCA Scoreplot (PC1/PC3)



NIRs resultaat

- 12 producten

→ 3 clusters op basis van uiterlijke kenmerken

→ 7 clusters op basis van detail verschillen

- » 5 clusters te verklarenverschillen in de samenstelling
- » 2 clusters te verklarenverschil in herkomst grondstof !?

Eindconclusie

- Fysisch chemische kwaliteit: akkoord
- GMP-status: akkoord
- GDP-status: +/-
 - » Check bevoegdheid toeleverancier/ afnemers dient jaarlijks plaats te vinden
 - » Counterfeit controle

Kwaliteitssysteem (Productie, Registratie, Distributie, Inspectie) functioneert, maar is complex

→ Beter toezicht in EU-verband gewenst

Hartelijk dank

- Aan KCF-KFO
- Voor uw aandacht
- Vragen?