



Build, make or buy
in tijden van PICS/GMP

Zorgondersteuning *“Apotheekprocessen over ziekenhuizen heen!”*

Donderdag 17 oktober 2019 – UZ Leuven



1.

Secundum Artem

Historiek van compounding

- Oudheid
 - “Combineren” van verschillende bestanddelen (kruiden,...) en eenvoudige formuleringen
- 17-18-19^e eeuw
 - Verschuiving van de ARTSENIJBEREIDKUNDE naar de “APOTHEKERS”
 - Bereidingsakte vormde de core business van de apotheken van toen
 - Tijd van tailor made of “personalized medicine” *avant la lettre*

Oudheid

17^e

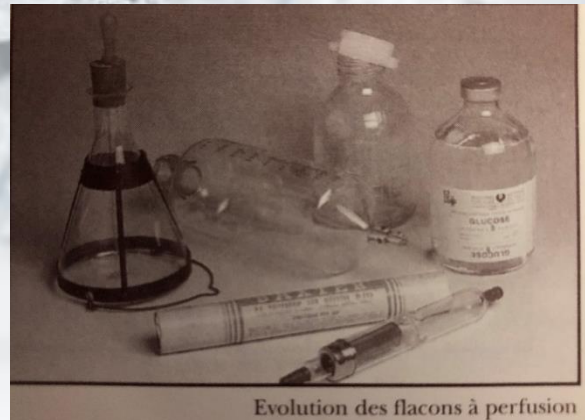
18^e

19^e

Historiek van compounding

- 20^e eeuw
 - “less herbs and plants, more chemistry”
 - Industriële revolutie
 - Mass drug manufacturing (“one size fits all”)
 - Buying > Compounding

Pictures adapted from « La Pharmacie Hospitalière dans les Hôpitaux de Paris, 1495-1995 », A. Dauphin & D. Pradeau



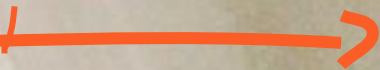
CHRONOLOGIE PHARMACEUTIQUES QUI MARQUENT		SPÉCIALITÉS	
DATES	SPÉCIALITÉS	DATES	SPÉCIALITÉS
1921	LIPIODOL®	1955	MEPROBAMATE
1929	NEMBUTAL®	1956	FLUOTHANE®
1933	INSULINE	1957	TOFRANIL®
1934	NESDONAL®	1960	"Pilule"
1940-44	PENICILLINE	1960	LIBRIUM®
1942-46	MOUTARDES à l'azote	1962	METHYL DOPA
1943	P.A.S. - GARDENAL®	1963	VALIUM®
1944	GLUCOSE 10 %	1963	CLOFIBRATE
1946	CORTISONE	1964	PROPRANOLOL
1947	HEPARINATE de Na	1965	TOTAPEN®
	(1939 Découverte de la structure)	1966	RIFAMPICINE - KEFLIN®
1948	OESTRONE	1967	INTRALIPIDE® - GENTALLINE®
1948	METHOTREXATE	1969	CLONIDINE
1950-54	STREPTOMYCINE	1970	STREPTASE®
1951	NOR ETHINDRONE	1977	CIMETIDINE
1952	LARGAGTIL®	1983	CICLOSPORINE
1953	RESERPINE	1987	A.Z.T.
1954	CELOCURINE®		

20^e

Personalized medicine

- Vandaag
 - Belang van custom-made therapie treedt meer op de voorgrond
 - Allergie/(over)gevoeligheid
 - Pasgeborene/kind
 - Oudere/geriatrie patiënt
 - Genetica
 - ...

Vandaag

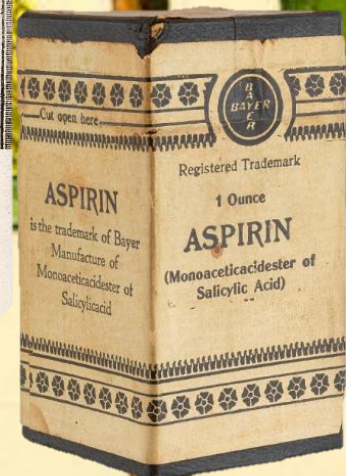


De geschiedenis van Aspirin

1897 – Voor het eerst gesynthetiseerd in zijn pure vorm door F.Hoffman

1899 – Acetyl – Spiraea Ulmaria – In = Aspirin

1915 – Eerste specialiteit als tablet beschikbaar



Buy

Make



Drijfveren achter compounding

1. “Het lange leven” en de toenemende geriatrische bevolking
2. Belang van personalized medicines (wereldwijd)
3. Gebruiksgemak/appropriatness van bereidingen
4. Vraag naar ambulante zorg (bv. @home projecten)
5. Stockbreuken (worldwide)
6. Stopzetten van large scale producties (bv. Nardelzine®)
7. Drug failure rate (“low hanging fruits”)



Overzicht

- 1) Can I make?
- 2) Should I make?
- 3) Outsourcing?



Statement 1: Can I make?

“Tuurlijk wel, ik ben apotheker!”



Case #1

Een gastro-enteroloog vraagt naar een suspensie van **omeprazole** 2 mg/ml voor kinderen.

Wat doe je?



“Eureka”, maar je vond verschillende formules terug in verschillende referentiewerken en online

Omeprazole powder	200 mg
Syrspend SF Alka	6,3 g
Purified water to.....	100 ml

Omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Polysorbate (Tween) 80	0,1 g
Purified water to.....	100 g

Omeprazole EG 40 mg	5 capsules
Sodium Bicarbonate	8,4 g
Compounded hydroxybenzoate solution	1 ml
Purified water to.....	100 ml



Omeprazole powder	200 mg
Calcium carbonate	4,3-8,3 g
Starch	1 g
Saccharine	1 g
Purified water to.....	100 ml

Omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Xanthan gum	50 ml
Raspberry flavor	0,4 g
Saccharine	0,1 g
Purified water to.....	100 g

Losec MUPS 20 mg	10 tablets
Sodium Bicarbonate	8,4 g
Compounded hydroxybenzoate solution	1 ml
Purified water to.....	100 ml



Omeprazole powder	200 mg
Sodium bibonate	8,4 g
Xanthan gum	10 ml
Purified water	15 ml
Syrspend SF Cherry to.....	100 ml

Omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Guar gum	1 g
Saccharine	0,75 g
Sirupus simplex	18 g
Glycerol	2 g
Banana flavor	0,1 g
Purified water to.....	100 g

Omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Polysorbate (Tween) 80	0,1 g
Banana flavor	10 drops
Purified water to.....	100 g



Omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Syrspend SF pH 4 to.....	100 ml

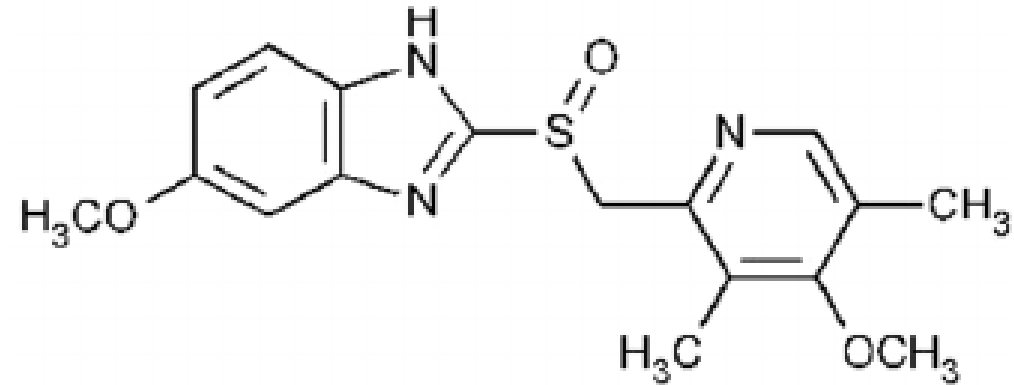
Omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Ora-sweet SF.....	100 ml

Omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Xanthan gum	50 ml
Vanilla flavor	0,4 g
Saccharine	0,1 g
Purified water to.....	100 g

Omeprazole suspensie



- Bereidingsgerelateerde factoren:
 - Viscositeit (“caking”)
 - Stabiliteit (fysicochemisch (pH, temperatuur))
- Factoren gerelateerd aan de toediening:
 - Viscositeit (“dosis homogeniteit”)
 - Smaak

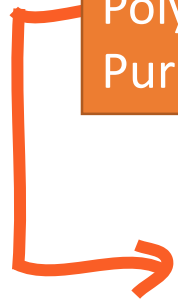


1. Wat is de impact op de biobeschikbaarheid wanneer we de formulering aanpassen?
2. Als apotheker wensen we een kwalitatief preparaat te bereiden met vergelijkbare biologische eigenschappen als de commercieel beschikbare capsules of tabletten.

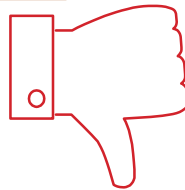
Omeprazole suspensie

Formule in het TMF (*Therapeutisch Magistraal Formularium*)

omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Polysorbate (Tween) 80	0,1 g
Purified water to.....	100 g



$200 \text{ mg in } 100 \text{ g} = 2 \text{ mg/g}$
 $\neq 2 \text{ mg/ml}$



Dus $\pm 6\%$ hogere concentratie aan
Omeprazole indien water **AD 100 g**
($\rho = 1,056 \text{ g/ml}$)

omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Polysorbate (Tween) 80	0,1 g
Purified water to.....	100 <u>ml</u>

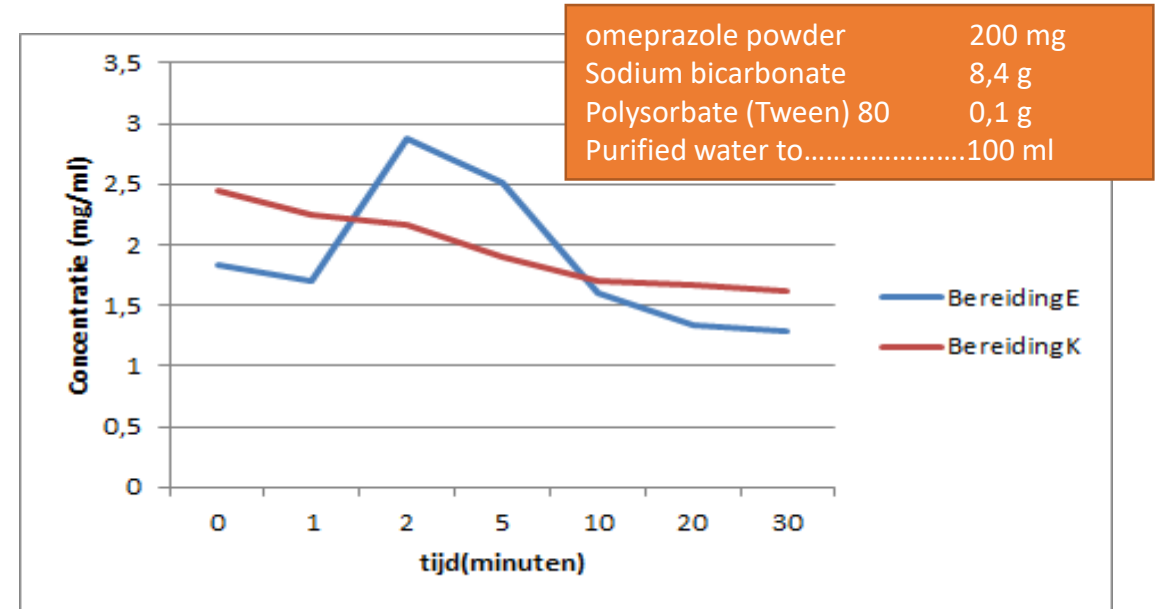
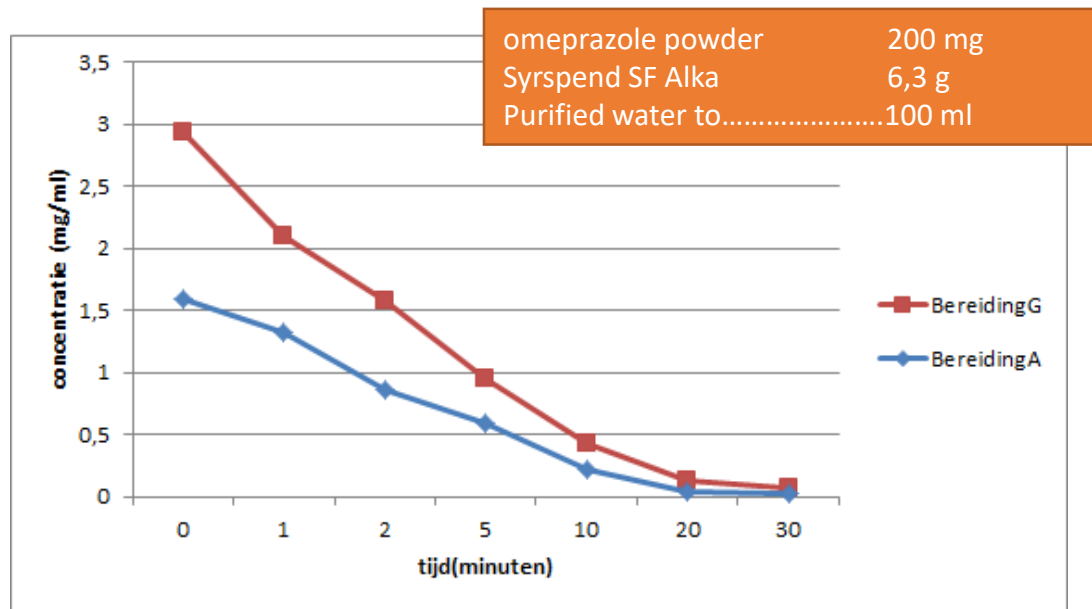


Advies: wees kritisch!

Impact op biobeschikbaarheid?

- Stabiliteit van omeprazole in maagsap* bij 37°C

*2 gram NaCl + 80 mL HCl in purified water




Projectpaper "Magistrale bereidingen in de 21^e eeuw", KUL (2016-17).

- Natriumbicarbonaat versus Calciumcarbonaat (Buffercapaciteit, homogeniteit, smaak)
- Gebruik van mortier en stamper (G versus A, homogeniteit)

Resultaten Belgisch “autocontrol” programma

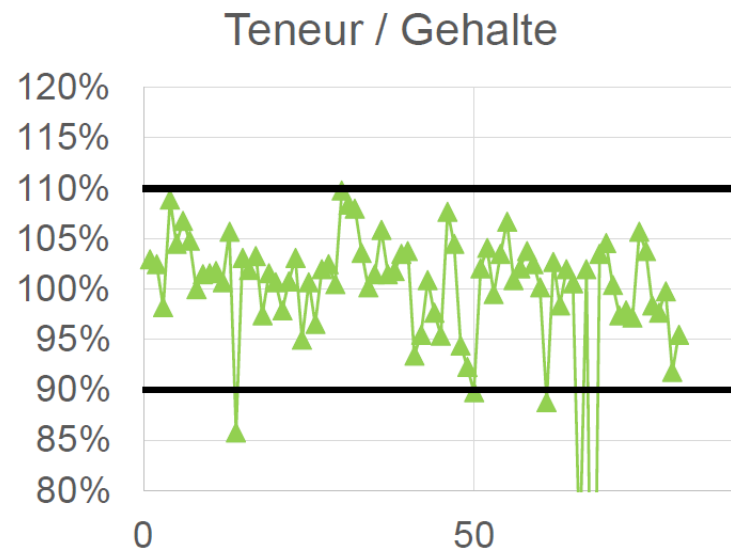
= Kwaliteit verbeteren van bereidingen in openbare apotheken en in het ziekenhuis

Suspension pédiatrique à 2 mg/ml d'oméprazole FTM 

omeprazole powder	200 mg
Sodium bicarbonate	8,4 g
Polysorbate (Tween) 80	0,1 g
Purified water to.....	100 ml

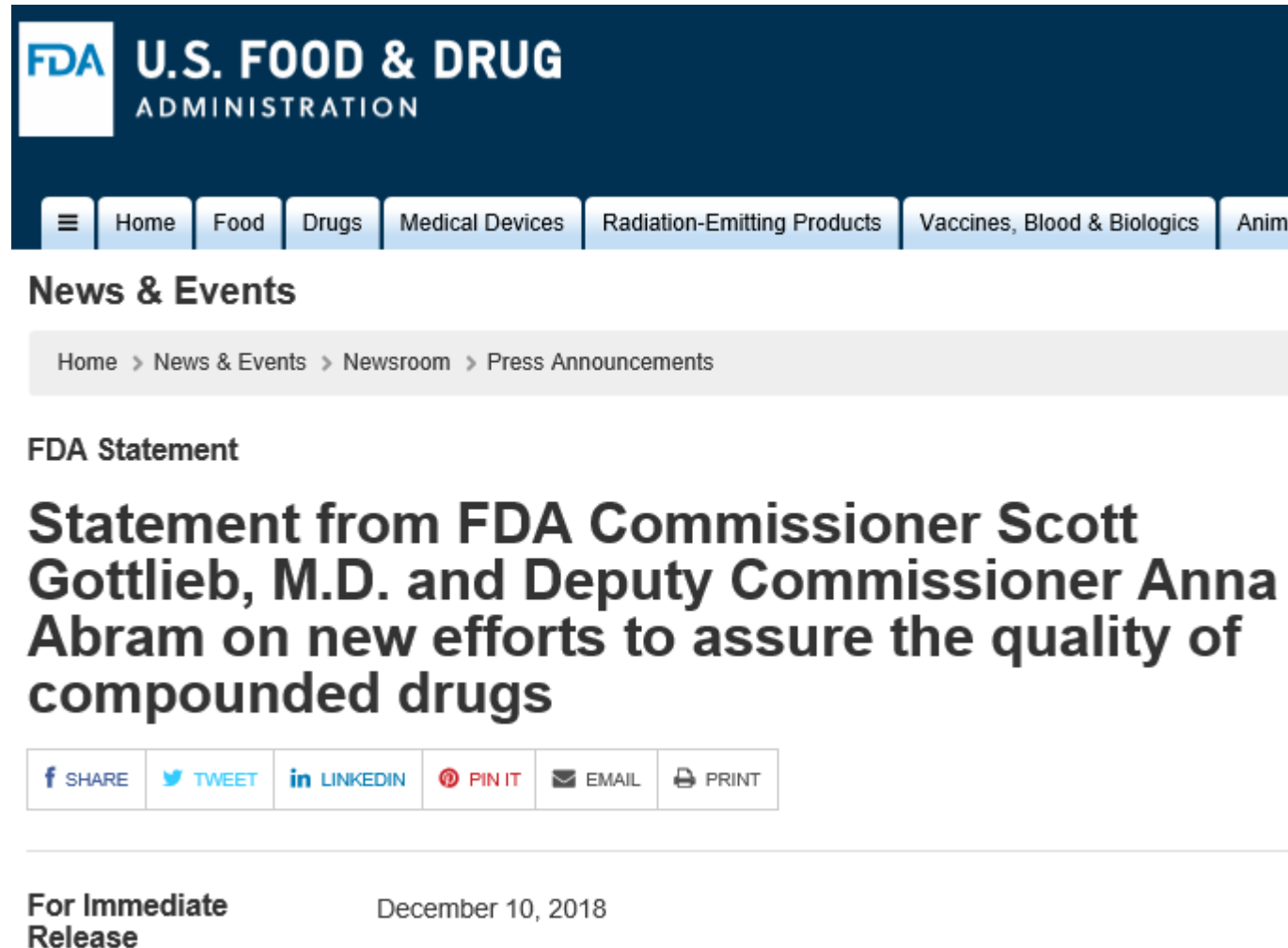


- 81 échantillons
- Identité : 81 conformes
- Dosage : 77 conformes
- Points d'attention:
Conservation 2° - 8°C
Protocole FTM mg/g vs mg/ml
Variabilité dans méthodes de préparation, gout et viscosité
Formule FTM difficile à homogénéiser



Good Compounding Practices
Good Preparation Practices
Good Manufacturing Practices

Look elders *in the picture*



The image is a screenshot of the U.S. Food & Drug Administration (FDA) website. At the top, there is a dark blue header with the FDA logo and the text "U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION". Below the header is a navigation bar with buttons for "Home", "Food", "Drugs", "Medical Devices", "Radiation-Emitting Products", "Vaccines, Blood & Biologics", and "Anim". The main content area is titled "News & Events" and includes a breadcrumb trail: "Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements". The article title is "Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. and Deputy Commissioner Anna Abram on new efforts to assure the quality of compounded drugs". Below the title are social media sharing buttons for Facebook, Twitter, LinkedIn, Pinterest, Email, and Print. At the bottom left, it says "For Immediate Release" and at the bottom right, the date "December 10, 2018" is displayed.

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Anim

News & Events

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

FDA Statement

Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. and Deputy Commissioner Anna Abram on new efforts to assure the quality of compounded drugs

f SHARE t TWEET in LINKEDIN p PIN IT e EMAIL p PRINT

For Immediate Release

December 10, 2018

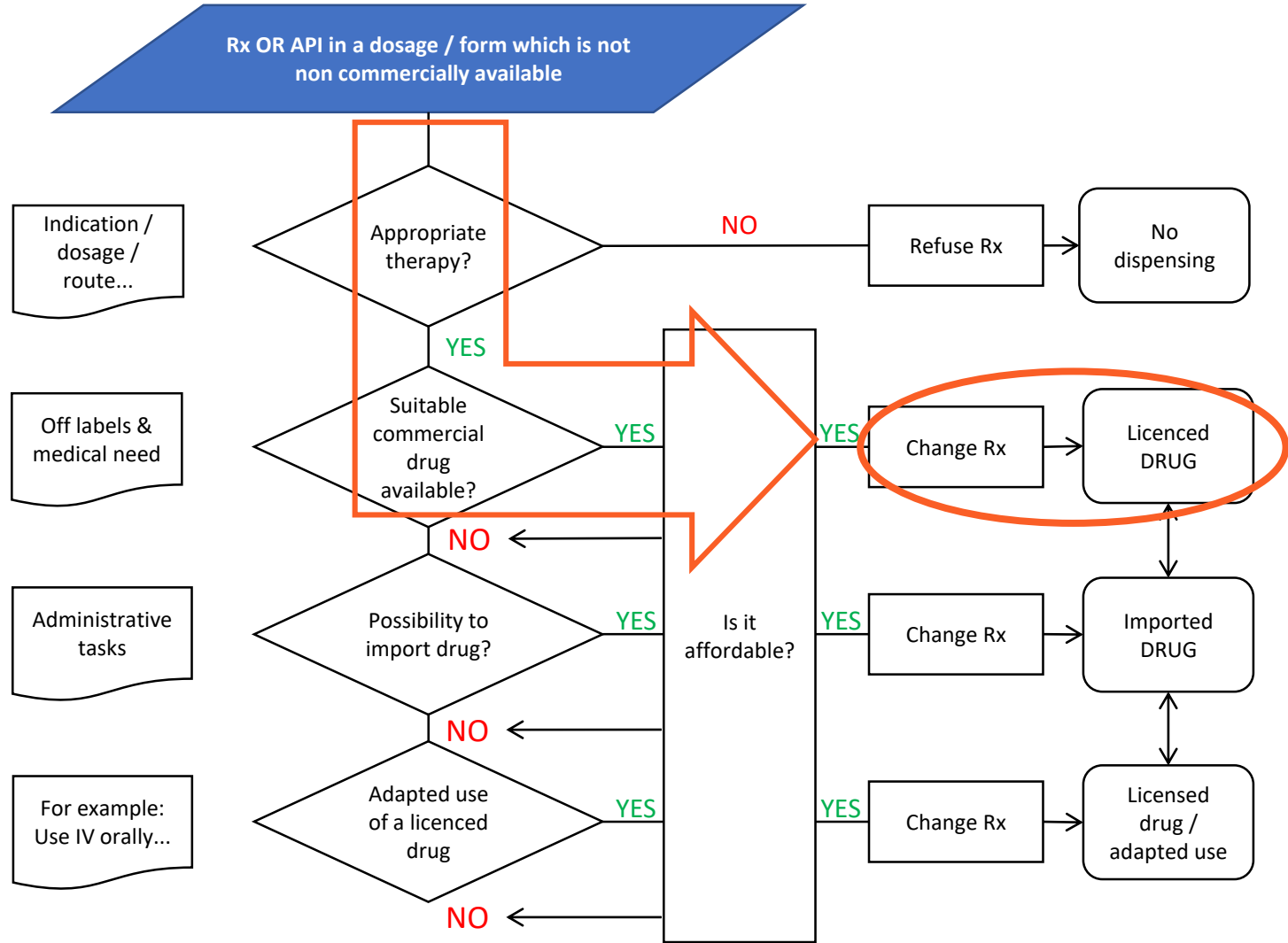
Wereldwijde inzet voor kwalitatieve bereidingen

Table 1 Examples of professional organisations dedicated to pharmaceutical compounding

Country		Organisation	Website
ARGENTINA	FORMULAR	<i>Asociación Civil de Farmacéuticos Formulistas Argentinos</i>	http://www.formular.org.ar/
BRAZIL	Anfarmag	<i>Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais</i>	http://www.anfarmag.com.br/
CANADA	ACPC	Association of Compounding Pharmacists of Canada	http://acpcrx.org/
FRANCE	SOTP	<i>Société des Officinaux sous-Traitants en Préparations</i>	http://www.preparationmagistrale.fr/
ITALY	SIFAP	<i>Società Italiana Farmacisti Preparatori</i>	https://www.sifap.org/
SPAIN	AFA	<i>Asociación de Formulistas de Andalucía</i>	http://www.formulistasdeandalucia.es/
SPAIN	AEFF	<i>Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas</i>	http://www.aeff.es/
SPAIN	Aprofarm	<i>Asociación Profesional Independiente de Farmacéuticos Formuladores</i>	http://www.aprofarm.org/
USA	IACP	International Academy of Compounding Pharmacists	http://www.iacprx.org/
WORLDWIDE	ISPhC	International Society of Pharmaceutical Compounding	http://www.isphc.org/

In vergelijking met Frankrijk

- *Off label use*
- *Nasogastrische sonde = OK*



Clonidine HCl tablets

Dixarit® (Clonidine HCl) is niet langer beschikbaar op de Belgische markt. Het geneesmiddel wordt nochtans frequent gebruikt in de behandeling van opioïdverslaving, zodus vraagt het diensthoofd Anesthesie of er een alternatief bestaat voor clonidine in lage dosis voor oraal gebruik.

Wat doe je?

Januari 2019

—

BETREFT: Dixarit® 0,025 mg omhulde tabletten – CNK 0036-889
(clonidinehydrochloride)

Geachte Mevrouw Apotheker,
Geachte Heer Apotheker,

Boehringer Ingelheim houdt eraan U te informeren dat de commercialisatie van Dixarit® 0,025 mg omhulde tabletten stopgezet zal worden op 1 februari 2019.

In geval van medische vragen kunt U terecht op het tel nr: 02/773.33.33 of via email medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com.

Wij verontschuldigen ons voor het ongemak dat dit teweeg brengt bij U en uw patiënten en blijven steeds te uwer beschikking.

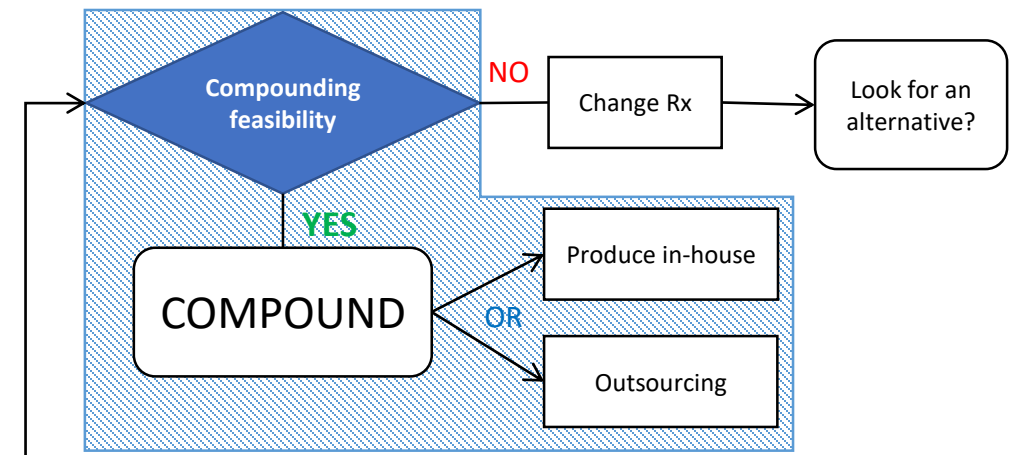
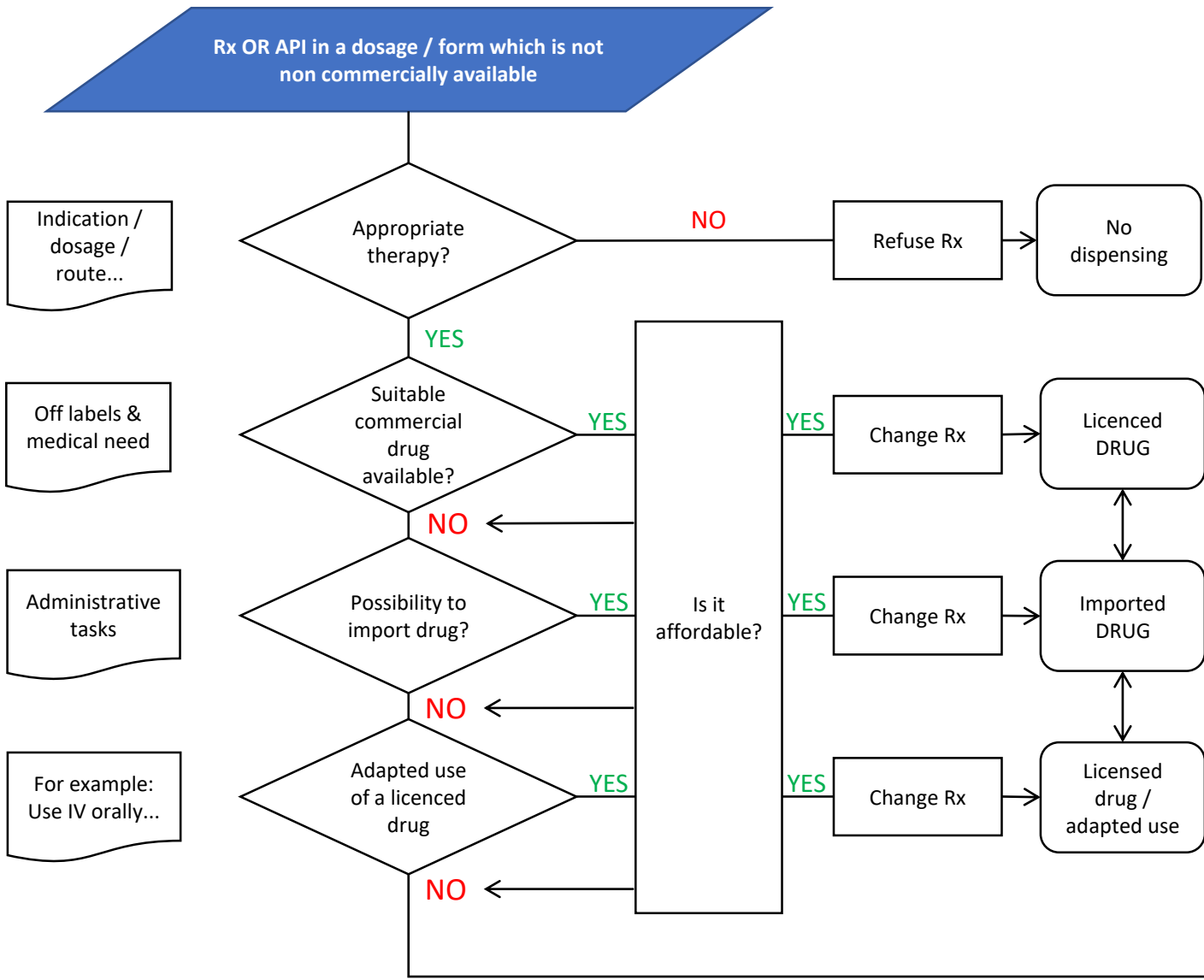
Hoogachtend,

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Nos réf.

Tel +32(0)2/773.33.33
Fax +32(0)2/773.34.35
E-Mail medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com

Vesalius Science Park
Avenue Ariane 16
B - 1200 Bruxelles
Tel +32(0)2/773.33.11
Fax +32(0)2/773.33.00
www.boehringer-ingelheim.be



Note: This decision tree is driven by the fact that licensed drugs were evaluated (PK/PD) and thus passed through the pharmaceutical development process.

Wat is er beschikbaar op de Internationale markt?

Jaarlijks +/- 4.500 tabletten, groothandel stuurt volgende offertes door:

- Catapressan (Clonidine HCl)
 - Clonidine 0,025mg x 112 tabl @ €6,93
- Clonidine Centrafarm (Clonidine HCl)
 - Clonidine 0,025 mg x 100 tabl @ €16,60
- TEVA-Clonidine (Clonidine HCl)
 - Clonidine USP 0,025mg x 100 tabl @ €37,42
- Dixarit (Clonidine HCl)
 - Clonidine 0,025mg x 100 tabl @ €9,23

= €0,06/tablet



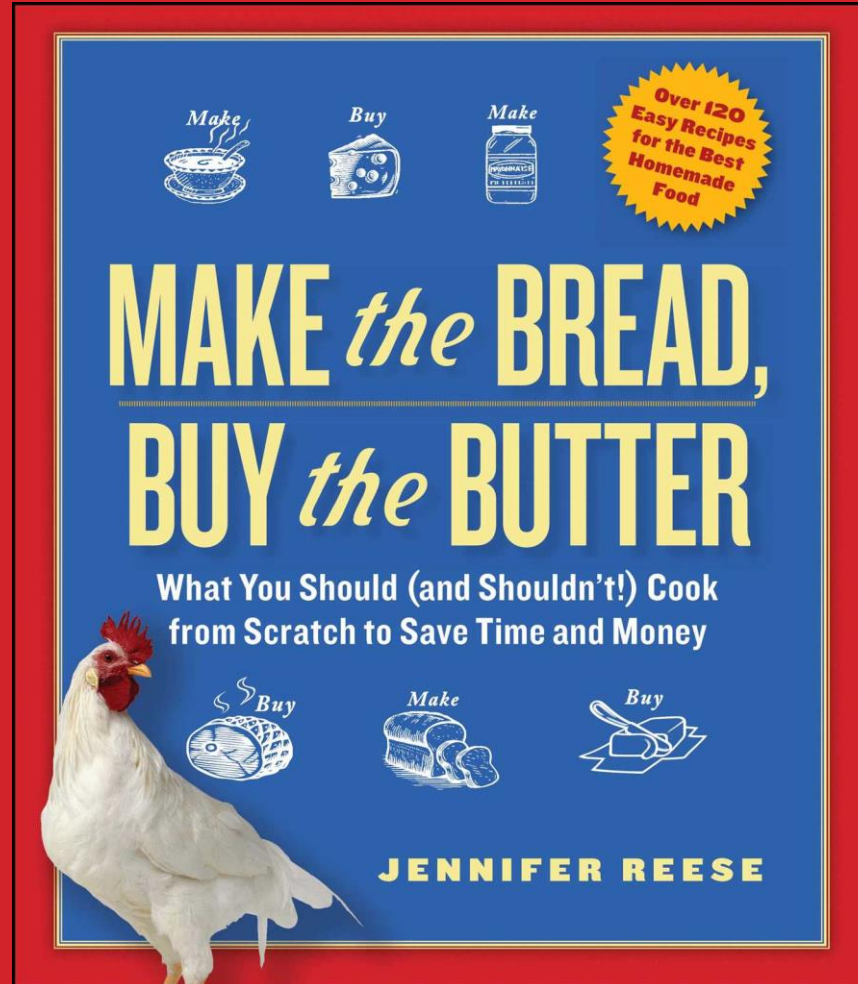
Opportunitetskost?

A person in a light green jacket and dark pants is running across a concrete surface. In the background is a large, vibrant blue mural depicting an underwater scene. The mural features a large, muscular hand reaching down from the top, a large scuba diver's tank on the left, and various fish swimming in the water. The scene is brightly lit, suggesting a sunny day.

2.

Make or buy?

Statement 2: Should I make?



Case #2

De dienst Endocrinologie dient een MFC aanvraag in voor ***Natrium-Levothyroxine of T4*** 100mcg/5mL ampullen. Het MFC vraagt aan jou om uit te zoeken wat het beste loont: aankopen, importeren of intern produceren?

Hoe begin je?

Te beantwoorden

De groothandel bezorgt een offerte ter waarde van 62 euro voor 1 ampul.

- 1) Hoe bereken je de kostprijs van een interne productie?
- 2) Welke factoren neem je mee in de prijssetting?
 - Kostprijs van de **API**
 - **Variable overhead** (gerelateerd aan de productie: prijs van ampul, uitrusting (bv. ampulvulmachine, sealing machine, N2-verzadiging, autoclaaf,...))
 - **General overhead** (gerelateerd aan het algemene productieproces: clean room, PPE, elektriciteit, schoonmaak,...)
 - **QC uitgaves** (steriliteitstesten, LAL-tests, gehaltebepaling,...)
 - **Werkkosten**
 - **Administratieve onkosten**
 - **Process development & validatie**
 - ...

Sodium-Levothyroxin/T4 ampoule						
Batchsize = 400 ampoules						
Raw material	Composition	Price/unit	Price/batch	Price/ampoule		
Sodium-Levothyroxin (mg)	100 mcg/ampoule	0,2257	9,028	0,02257		
Ethanol 96% (v/v) (mL)	0,5 mL/ampoule	0,0439	8,78	0,02195		
Propylene glycol (mL)	2 mL/ampoule	0,0118	9,44	0,0236		
Water for injection 1000ml (IV bag)	2,5 mL/ampoule	1,7914	3,5828	0,008957		
				0,08		euro
Packaging	1 glass ampoule	0,148	59,2	0,15		
	Holder for 10 ampoules	0,1479	5,916	0,01479		
	Boxcontainer for 100 ampoules	0,3034	1,2136	0,003034		
				0,17		euro
QC expenses	Sterility test (FTM/TSB)	8,712	34,848	0,09		(4x FTM + 4x TSB)
	Endotoxins (LAL)	15,73	31,46	0,07865		(1 vial T4 + 1 vial control)
	Content	927,67	927,67	2,319175		(average cost)
				2,48		euro
Variable overhead	Equipment (eg. Filling, sealing, N2 saturation)	15000	600	1,5		(straight-line depreciation (5 years) with 5 annually productions)
	Filter 0,22 µm	9,0347	9,0347	0,02258675		
	Discharge (eg. Particles, QC tests)		20% on total price			
				1,52		euro
General overhead	Infrastructure		15	0,0375		
	Disposables			21,65		(honorary for IV preparation)
				21,6875		euro
Labour	FTA	28,71	430,65	1,076625		
	Pharmacist	59,82	89,73	0,224325		
	Supplymanager	20,32	20,32	0,0508		
				1,35175		euro
				Total cost/ampoule	35,00	euro (incl. 6% VAT+20%)

General overhead

Original Article

Economic assessment of aseptic compounding rooms in hospital pharmacies in five European countries

**Bérengère Dekyndt¹, Bertrand Décaudin^{1,2}, Damien Lannoy^{1,2}
and Pascal Odou^{1,2}**

Purpose: The aims of the study are to make an inventory of fixtures of aseptic compounding structures, to compare, using real examples, the design and operating costs of controlled atmosphere area (CAA) with isolators and CAA with laminar flow biological safety cabinets (BSCs) in order to determine the most economical scheme in hospitals and to give a final facilities cost calculated for one workstation.

JOURNAL OF
**ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE**

J Oncol Pharm Practice

2015, Vol. 21(2) 102–110

© The Author(s) 2014

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1078155214520820

opp.sagepub.com



Te beantwoorden

OK, jouw prijs is 35 euro per ampul

Hoeveel **full-time equivalents (VTE)** heb je nodig om deze productie te kunnen uitvoeren?

- Inventariseer het **productieproces**: hoeveel stappen, hoe lang duurt iedere stap, wie doet wat,...
- 1 dag = **# werkuren**?
 - Bv. 8:30 – 17:06 (- 1 uur pauze) = 7,6 werkuren
- 24/24h – 7/7d – 365/365?
 - Heb je voldoende **productie capaciteit**?
 - **1625 of 1672 rule**: gebaseerd op het # werkuren per jaar
 - **1,2 rule**: gebaseerd op het # werkdagen per jaar

Labour			
15 hours FTA	Pre-preparation (weighing raw material, cleaning ampoules & vessel,...)		
	Preparation + IPC (adjust pH, bubblepoint,...)		
	QC (sterility, LAL, content)		
	Administration		
1,5 hours Pharmacist	Clearence, validation of tests,...		
1 hour Supplymanager	Contacts, warehouse management,...		
Total: 17,5 hours/batch			
FTE needed			
	2000 ampoules per year		
	167 ampoules per month		
	5 batches per year (1 batch = 400 ampoules)		
5 batches x 2,3 days x 7,6 working hours			87,4 hours
			0,06 FTE
Total time investment			
	5 batches x 17,5 hours		87,5 hours
			14 days/year

T4 ampoules

- €35,00 voor 1 ampul T4 100 mcg/ 5 ml
- 0,06 FTE
- 14 productiedagen/jaar

€62,00



Case #3

In de vakliteratuur van NKO is een interessant artikel verschenen welke het gebruik van *Capsaicine neusspray* in de behandeling van idiopathische rhinitis heeft onderzocht. Zij kloppen aan bij de ziekenhuisapotheek of het mogelijk is deze neusspray te bereiden.

Opnieuw wat doe je?

Allergy 2003; 58: 754-761
Printed in UK. All rights reserved

Copyright © Blackwell Munksgaard 2003
ALLERGY
ISSN 0105-4538

Original article

Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study

Background: In a recent study, we showed that intranasal capsaicin spray gives a significant and long-term reduction of symptoms in nonallergic noninfectious perennial rhinitis patients. However, in daily practice, the studied application regimen proved to be impractical because of the large number of visits required in a short period of time. In the present study, we conducted a double-blind double-dummy parallel groups trial to determine whether a more practical capsaicin application schedule is equally effective.

Methods: Thirty patients were randomized into two different treatment regimens: one group received capsaicin five times on the first day at 1-h intervals. This was followed by a placebo dummy once every second or third day for a total of five treatments 2 weeks after the capsaicin application (group A). The

**J. B. Van Rijswijk¹, E. L. Boeke¹,
J. M. Keizer¹, P. G. H. Mulder²,
H. M. Blom³, W. J. Fokkens¹**

¹Department of Otorhinolaryngology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; ²Department of Epidemiology & Biostatistics, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; ³Department of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery, The Red Cross Hospital and The Juliana Children Hospital, The Hague, The Netherlands

Te beantwoorden

Een bereidingsapothek (cGMP) rekent 39 euro aan voor 1 neusspray.

- 1) Hoe bereken je de kostprijs van 1 neusspray indien je opteert om dit in huis te produceren?
- 2) Met welke aspecten houd je rekening?
 - Kostprijs van de **API**
 - Wat indien de API niet beschikbaar/geregistreerd is voor humaan gebruik?
 - **Verpakkingsmateriaal**
 - **Variabele overhead** (gerelateerd aan de productie)
 - **General overhead** (gerelateerd aan het algemene productieproces)
 - **QC uitgaves** (ID, gehaltebepaling,...)
 - **Werkonkosten**
 - **Transport** (GDP)
 - **Administratieve onkosten** (audits,...)
 - ...

Capsaicine neusspray

- €97,52 voor 1 neusspray Capsaicine 0,1 mmol/l
- 0,004 FTE
- 1 productiedag/jaar

€39,00



- Opportuiniteitskost?

Case #4

De firma heeft je geïnformeerd dat ze de productie van **Cardioplegie oplossing** in loondienst stopzetten. De cardiochirurgen wensen de eigen formule verder te gebruiken, en willen niet switchen naar een andere formule of specialiteit. Ze verzoeken de apotheek om hen hetzelfde product aan te bieden.

Wat doe je?



Te beantwoorden

Naast de eigen productie, zijn er 4 bereidingsapotheken (cGMP) in Europa bereid om de formule te produceren.

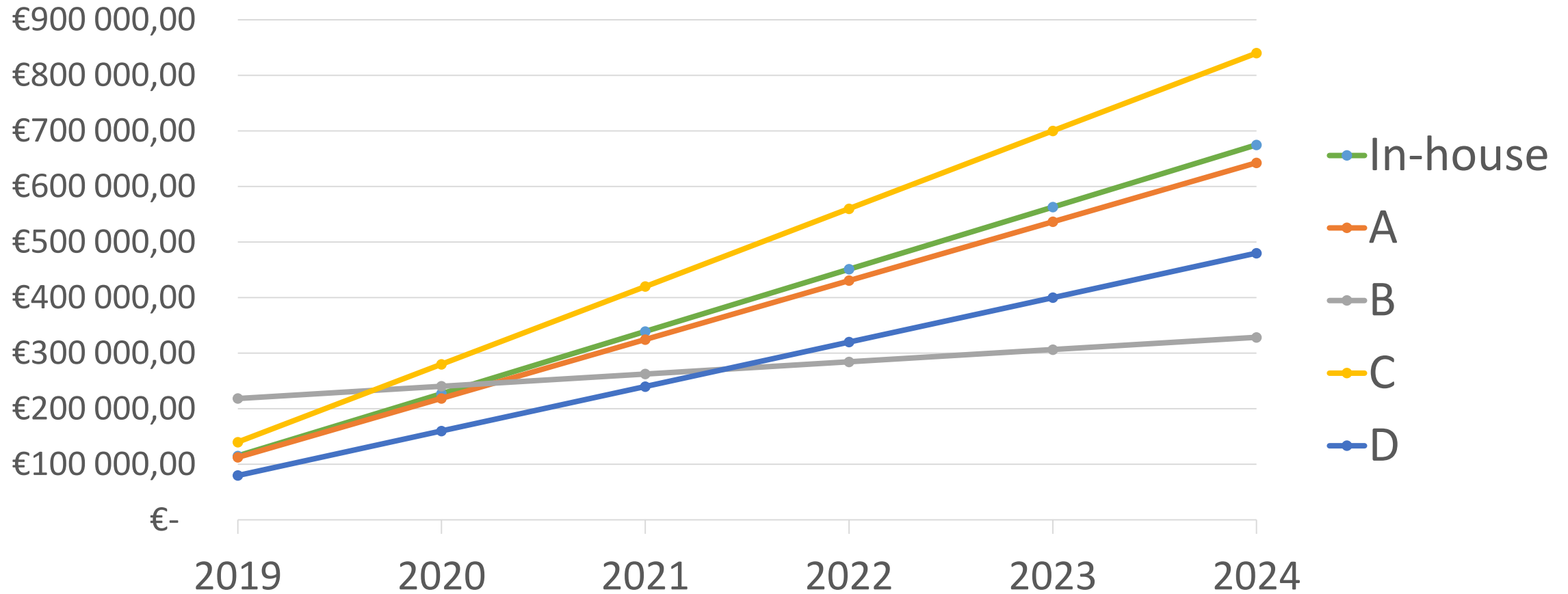
Kostprijs per infuuszak:

- 1) In huis productie: €55,97
- 2) Firma A: €53,00
- 3) Firma B: €11,00
- 4) Firma C: €70,00
- 5) Firma D: €40,00

1000 ml contains approximately:

25,00 gram	Dextrose Anhydrate
4,50 gram	Sodium Chloride
1,11 gram	Potassium Chloride
5 milligram	CalciumChloride Dihydrate
12,50 gram	Mannitol
to 1000 ml	Water for Injection

Cumulatieve kostprijs over 5 jaar



Not that Iceberg again

Kostprijs

Werkkosten

Variabele overhead

VTE

Quality control

Opportuniteitskost

Straight-line afschrijving

Productie capaciteit

Administratieve onkosten

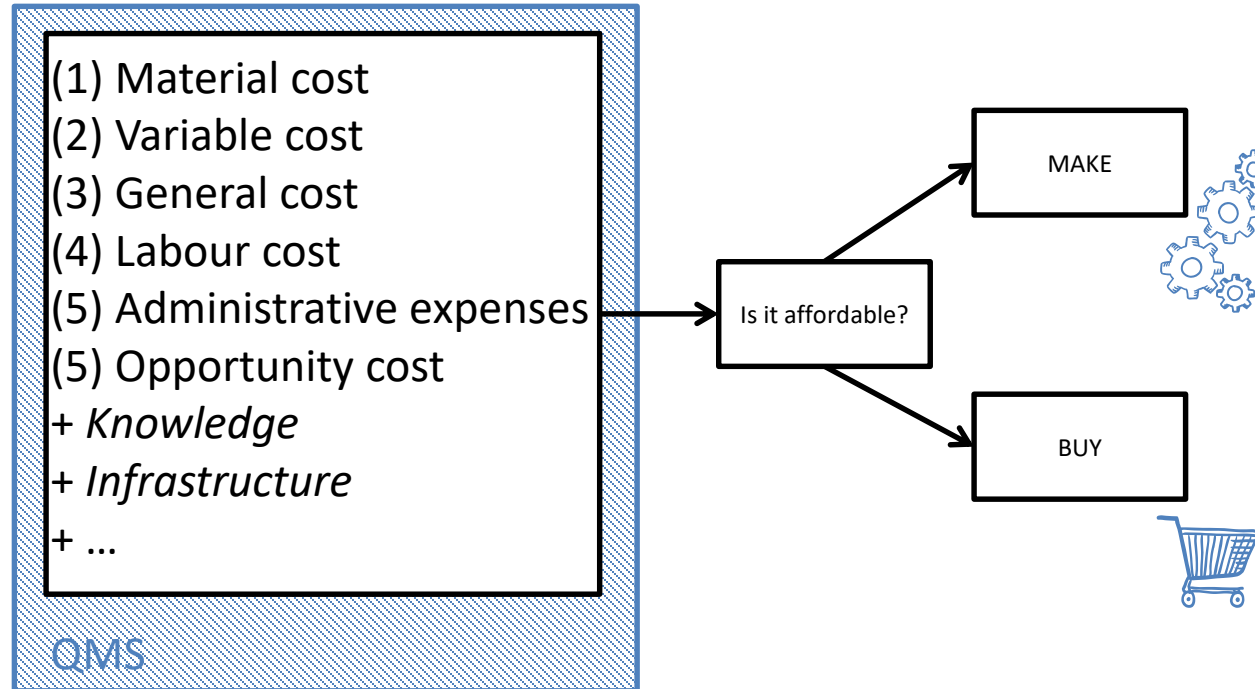
General overhead

Cumulatieve kost

Transport

If compounding is chosen, should I make or outsource it?

Scope of evaluating the feasibility of compounding:



Remember that outsourcing a compounding process still bears the pharmacist's responsibility to ensure the same (or better) quality of compounding!

Case #5



Het FAGG stelt elke batch *Chenodeoxycholic Acid (CDCA)* 250 mg capsules in quarantaine op basis van een nieuwe HPLC analyse. Deze toont aan dat de API met batch record 18B28 onzuiver is. Je moet op zoek naar alternatieven.



Dutch doctors fight pharma company's 500-fold drug price rise

Financial Times - 2 sep. 2018

In a saga with echoes of the tactics adopted by the US investor Martin Shkreli's company Retrophin, Leadiant sharply raised the price of CDCA ...

Amsterdam UMC mag toch CDCA bereiden

Inspectie: proces magistrale bereiding goed ingericht

Auteur **Edwin Bos**

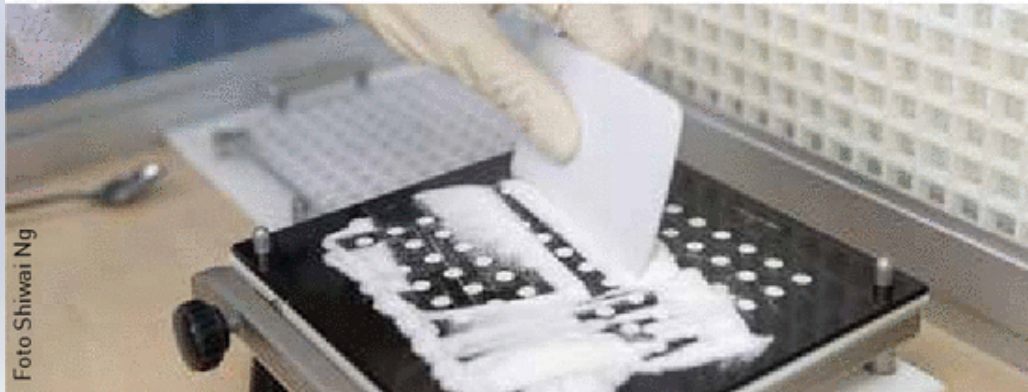


Foto Shiwai Ng

Pharmaceutisch Weekblad nr. 49. Vakblad voor apothekers, 7 december 2018, jaargang 153, p6-7
Besluit IGJ op handhavingsverzoek Leadiant. IGJ, 28 november 2018

De claim van de fabrikant dat CDCA niet bereid zou mogen worden omdat er een geregistreerd alternatief voorhanden is, legt IGJ naast zich neer.

Deze bereiding is wettelijk toegestaan omdat dit op kleine schaal gebeurde en de capsules rechtstreeks ter hand werden gesteld aan de ongeveer vijftig patiënten.

een ongeregistreerde bereiding is niet rationeel indien er een geregistreerd alternatief voorhanden is. Financiële motieven mogen geen rol spelen bij de bepaling van de meerwaarde en rationaliteit;

Samengevat moet, wil men vanwege bereidingen als apothekhoudende ontheven zijn van de vergunningsplicht, sprake zijn van:

1. bereidingen door of onder toezicht van een apotheker;
2. die plaatsvinden in de apotheek;
3. waaraan een recept ten grondslag ligt en
4. die aan de patiënt ter hand worden gesteld door de bereidende apotheek en de bereiding valt onder diens verantwoordelijkheid.



In perspectief



- CDCA illustreert dat het magistraal bereiden goedkoper is (€1.800/maand) in vergelijking met het commerciële preparaat (€14.000-26.000/maand)
- Commerciële alternatieven zijn schaars, sommige markten beschermen zichzelf (bv. Japan), importeren is geen optie
- *Terzijde*: kopiëren van specialiteiten is toegelaten, een *position paper* van de farmaceutische industrie heeft geen wettelijke basis
- Andere voorbeelden:
 - Cyteamin eyedrops <> Cystadrops®
 - Ibuprofen IV <> Pedeia®

Belang van conforme API!

Daarom:

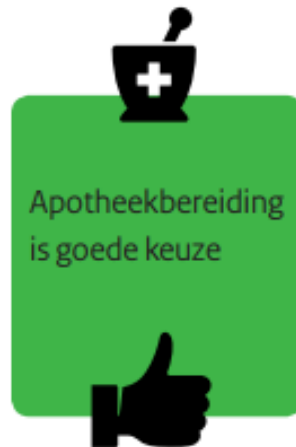
Stap 1

Ga na waaraan een apotheekbereiding moet voldoen



Stap 2

Maak een afweging of een apotheekbereiding de beste keuze is



1) *Substances for Pharmaceutical use*

01/2018: 2034 'Substances for pharmaceutical use'.

2) *Specific drug monograph*

Ph.Eur. monografie 01/2017:1189.

Kwaliteit en veiligheid primeren!

Infographic eigen bereidingen: elk medicijn moet veilig zijn. IGJ, 28 november 2018

An illustration of a hand holding a rope. A small figure of a climber is on the rope. The background is a solid blue color.

Pharmaceutical compounding is no alternative to a licensed drug, it is rather complementary.

A close-up photograph of a person's right hand, palm facing forward, pointing the index finger to the right. The hand is wearing a blue and white patterned sleeve. The background is a solid, dark blue color. The hand has some faint red marks on the palm and fingers.

3.

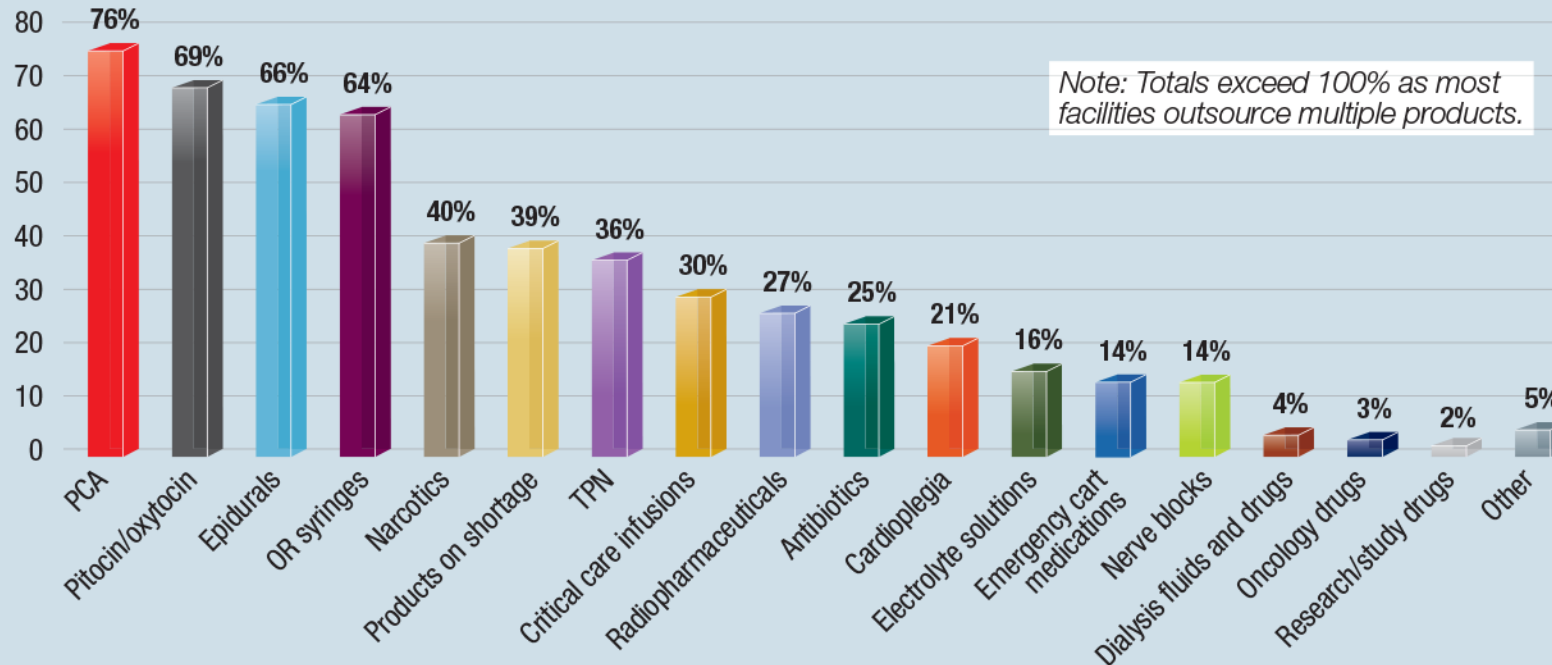
Outsourcing

Statement 3: Outsourcing is better



Outsourced Compounding

Current Outsourced Products



PCAs, Pitocin, epidurals, and OR syringes remain the most frequently outsourced items for hospital pharmacy.

Parenterale voeding: hoog risico bereiding!

Chambéry : l'alimentation des bébés au cœur de l'enquête

Par Eric Favereau et Jacky Durand — 5 janvier 2014 à 21:36



JAN 2014 Frankrijk

Health

SEPT 2014 VK

Sarah Boseley and Vikram Dodd

Fri 12 Sep 2014 20.07 BST

Police investigate hospital deaths of three babies given contaminated feed

Inquiries launched in London and Cambridge after more than 20 premature babies were given ITH Pharma product

Le Monde Afrique

* TUNISIE

MARCH2019 Tunesië

La polémique enfle en Tunisie après la mort de 15 nourrissons dans une maternité

Des médecins ont lancé sur les réseaux sociaux une page « Balance ton hôpital » appelant à dénoncer les dysfonctionnements du système de la santé publique.

Parenterale voeding

Objectief = KWALITATIEF PRODUCT

1 Specialiteiten (Industriële mengsels) (Marketing Authorization)

- Steriel
- Microbiologische en fysicochemische stabiliteit geëvalueerd

2 Gestandaardiseerde bereiding (Apotheek of subcontractor)

- Aseptisch
- Fysicochemische stabiliteit onderzocht

3 Geindividualiseerde bereiding (Apotheek of subcontractor)

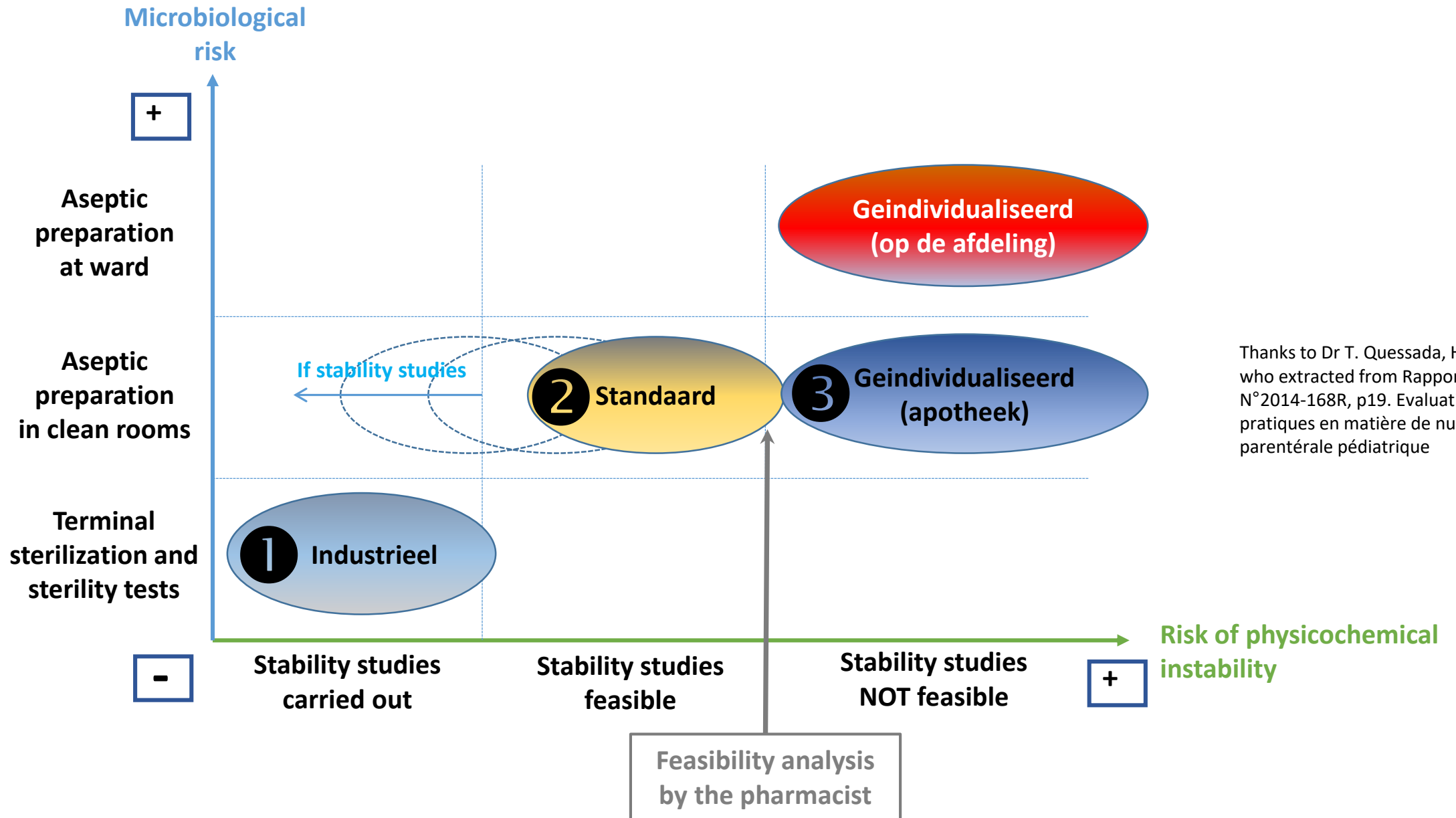
- Aseptisch
- Fysicochemische stabiliteit gebaseerd op basis van ranges

***In termen van
steriliteit en stabiliteit:***



1. Rapport IGAS N°2014-168R, p19. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique
2. Riskin A *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard *versus* individualized parenteral nutrition, Clin Nutr. 2018

Risk assessment volgens het type bereiding



Thanks to Dr T. Quessada, HCL, Lyon – Fr who extracted from Rapport IGAS N°2014-168R, p19. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique

Parenterale voeding

Objectief = OPTIMALE THERAPIE

1 Specialiteiten (Industriële mengsels) (Marketing Authorization)

- Addities gebeuren op dienst (bv. KCl, Sporelementen, Vitaminen...)
- “prêt à porter” (S, M, L, XL)

2 Gestandaardiseerde bereiding (Apotheek of subcontractor)

- Soms addities
- “Fitted clothing” (34, 36, 38,...)

3 Geïndividualiseerde bereiding (Apotheek of subcontractor)

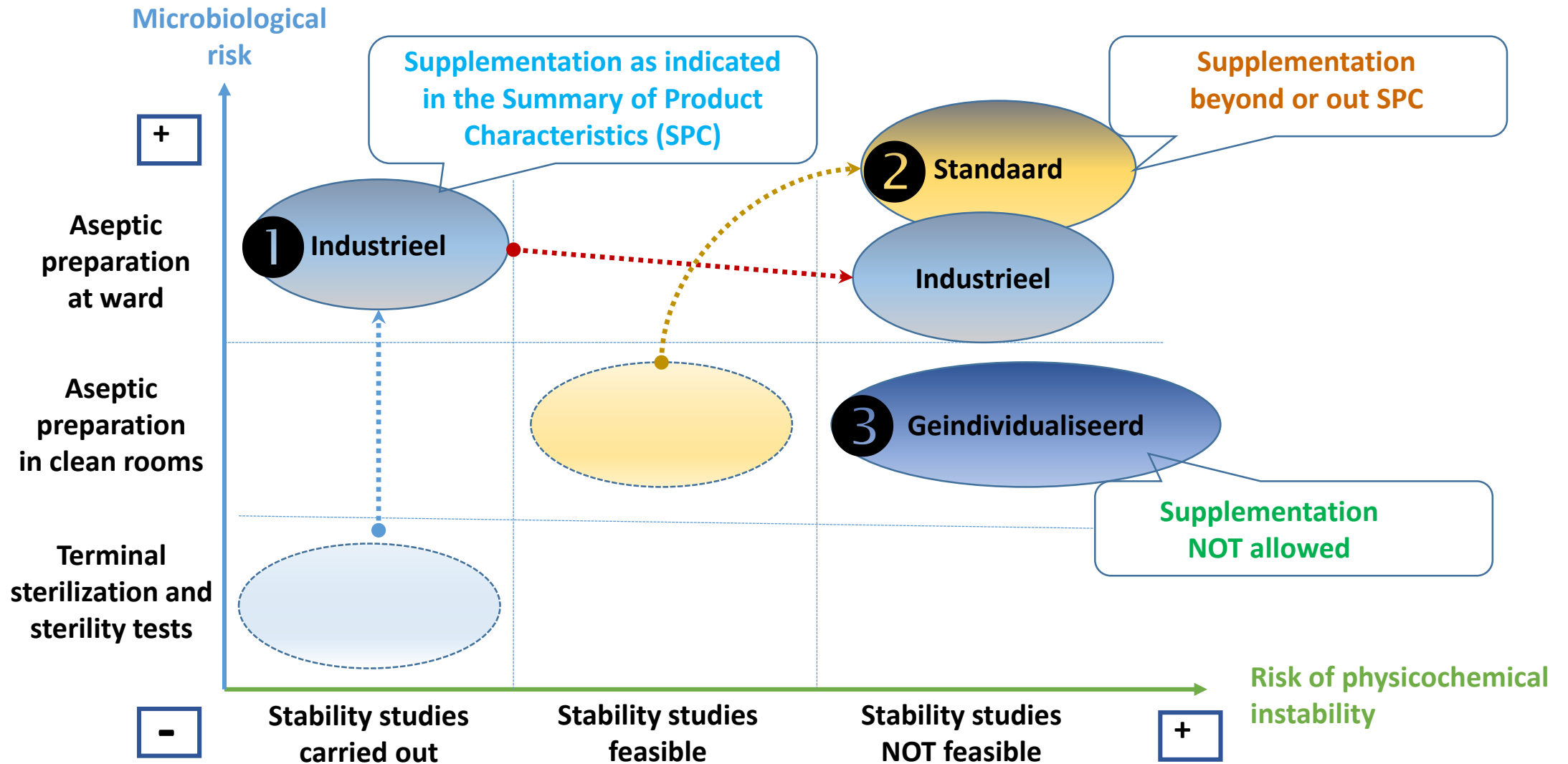
- Volgens de specifieke noden van de patiënt
- “Haute couture”

*In termen van
de nutritionele behoeften*



1. Rapport IGAS N°2014-168R, p19. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique
2. Riskin A *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR Guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard *versus* individualized parenteral nutrition, Clin Nutr. 2018

Risk assessment volgens het type én addities



Take home messages

- Wees kritisch
 - Identificeer mogelijke alternatieven
 - Evalueer je bereidingsvaardigheden/-mogelijkheden
 - Compounding is geen alternatief voor een geregistreerd geneesmiddel, het is eerder complementair
- Dilemma: “To make or to buy”?
 - Inventariseer alle kosten
 - Houd rekening met de nationale wetgeving
 - Kwaliteitsborgingssysteem voor het bereiden van (niet-)steriele producten
 - Outsourcing is en blijft de verantwoordelijkheid van de apotheker
(*Outbreak of fungal meningitis in US (2012)*)
- Samenwerken
 - Om de bekwaamheden onder ziekenhuisapothekers te behouden
 - Opportuniteiten in netwerkverband?

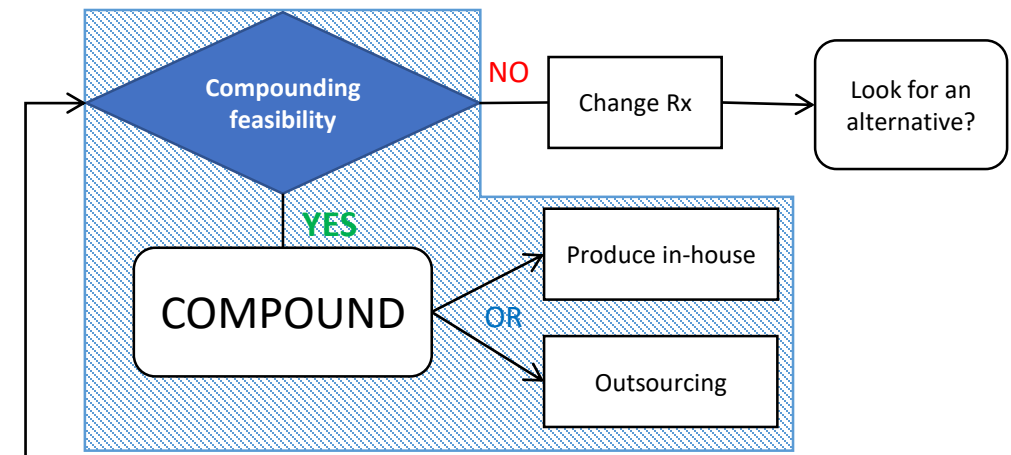
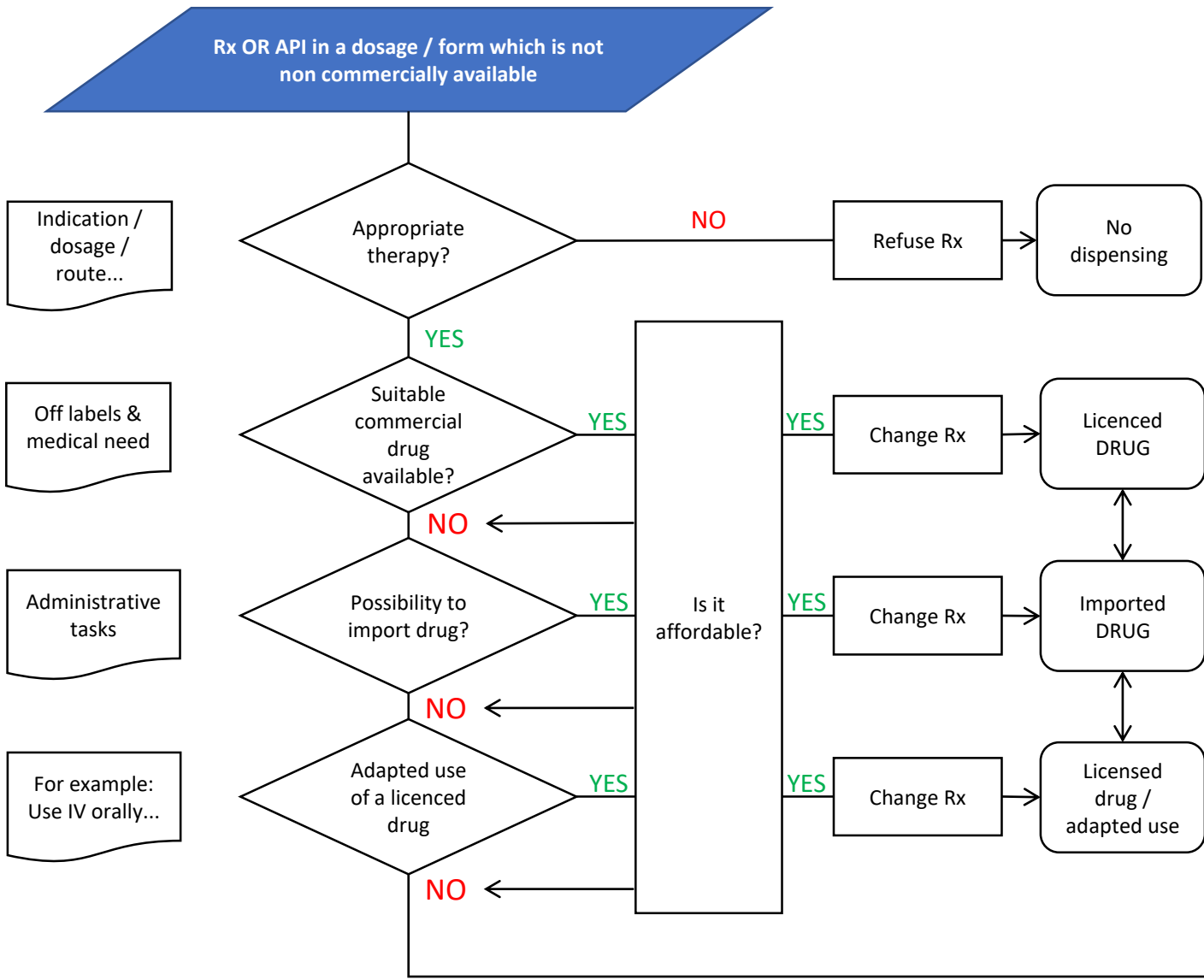


Bedankt!

If you have an apple and I have an apple and we exchange these apples then you and I will still each have one apple. But if you have an idea and I have an idea and we exchange these ideas, then each of us will have two ideas.

George Bernard Shaw

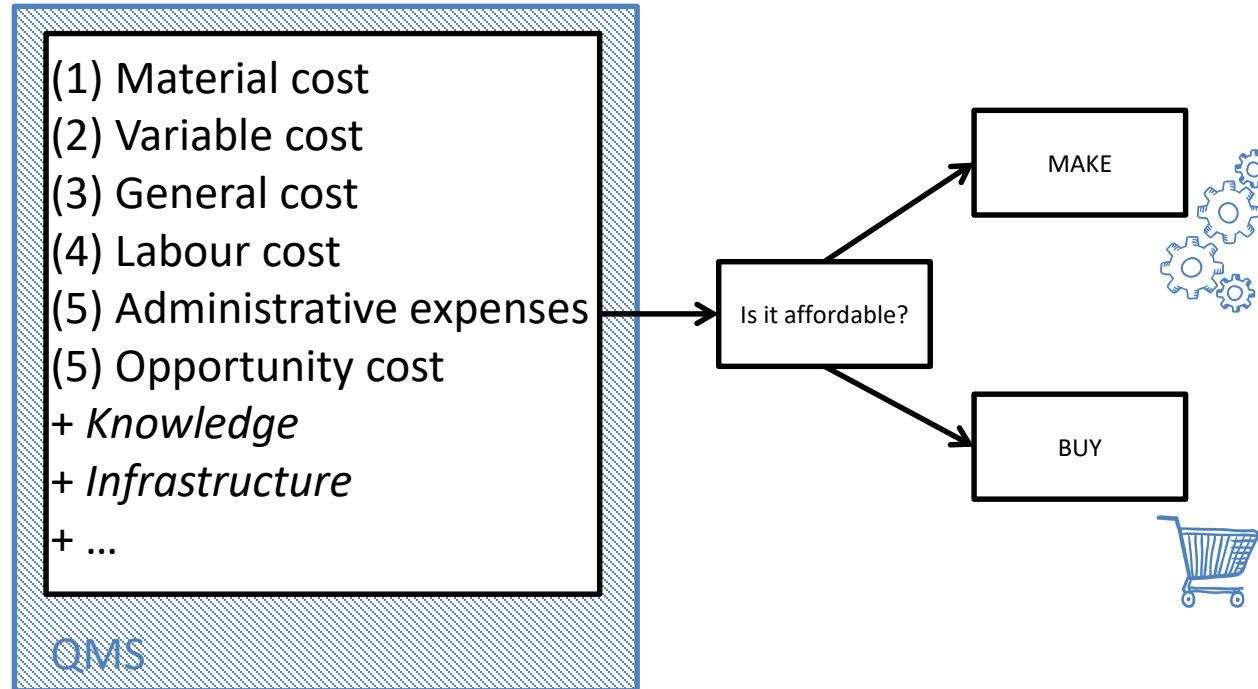
Vragen?



Note: This decision tree is driven by the fact that licenced drugs were evaluated (PK/PD) and thus passed through the pharmaceutical development process.

If compounding is chosen, should I make or outsource it?

Scope of evaluating the feasibility of compounding:



Remember that outsourcing a compounding process still bears the pharmacist's responsibility to ensure the same (or better) quality of compounding!