Doc. 01

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 2 juni 2016 15:13
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Lutathera-4123: requirements to manufacture 177Lu chloride precursor

Dag 5.1.2.e
Dit is voor mij een wel een lastige vraag.
IDB koopt Lutetiumoxide in vanuit USA. 5.1.1.c
IDB heeft een API registratie voor Lutetium trichloride. Dat lijkt me juist.
De precursor is dan Lutetiumoxide.
Wat is het antwoord waar 5.1.2.e naar op zoek is?
Graag even overleg.
Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @ema.europa.eu]
Verzonden: donderdag 14 april 2016 16:48
Aan: 5.1.2.e
CC: GMPINS
Onderwerp: Lutathera-4123: requirements to manufacture 177Lu chloride precursor

Dear 5.1.2.e,
We have received ahead of the submission the information on manufacturers for the product Lutathera, a radiopharmaceutical (active substance lutetium (177Lu) dotatate) as the applicant is requesting accelerated assessment. The batch release sites are in Italy and Spain.
177 Lutetium chloride is used as an active substance precursor with the following specification:

- 5.1.1.c
- Sum of the other radioactive impurities 5.1.1.c

The 177 Lu precursor is sourced from two different companies:

- 5.1.5

On the IDB homepage, I saw the chemical form described as "Lu tri-chloride (LuCl3) in 0.05 M HCl Ph. Eur. In WFI".
I conclude from the MIA for IDB in The Netherlands that the site is authorised for this activity but from what I understand they manufacture also Radiopharmaceuticals.
5.1.1.c
Thank you very much in advance.
Kind Regards,
5.1.2.e

5.1.2.e
5.1.2.e
Manufacturing and Quality Compliance
Compliance and Inspections Department
European Medicines Agency
30 Churchill Place | Canary Wharf | London E14 5EU | United Kingdom
Tel. 5.1.2.e
5.1.2.e @ema.europa.eu | www.ema.europa.eu

This message and any attachment contain information which may be confidential or otherwise protected from disclosure. It is intended for the addressee(s) only and should not be relied upon as legal advice unless it is otherwise stated. If you are not the intended recipient(s) (or authorised by an addressee who received this message), access to this e-mail, or any disclosure or copying of its contents, or any action taken (or not taken) in reliance on it is unauthorised and may be unlawful. If you have received this e-mail in error, please inform the sender immediately

This e-mail has been scanned for all known viruses by European Medicines Agency.

Doc. 02

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: vrijdag 17 juni 2016 13:39
Aan: 5.1.2.e @ema.europa.eu'
Onderwerp: RE: Lutathera-4123: requirements to manufacture 177Lu chloride precursor

Dear 5.1.2.e
For the product Lutathera the Lu 177 is used as a precursor (and not as API) and therefore is our opinion a inspection is not required.

The Lu tri-chloride (LuCl3) which is produced a 5.1.5 is also used in the production of another radiopharmaceutical (Lumark).
In this product is Lu Tri chloride is present a an API. For this activity 5.1.5 holds an API-registration and a GMP-certificate.

Kind regards,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 2 juni 2016 15:18
Aan: 5.1.2.e @ema.europa.eu'
Onderwerp: RE: Lutathera-4123: requirements to manufacture 177Lu chloride precursor

Dear 5.1.2.e
5.1.2.e has asked me to answer your question regarding the 177Lu chloride precursor, but unfortunately there is some delay in answering your question.
I will respond to your question next week.

Kind regards,

5.1.2.e

5.1.2.e

Afdeling Farmaceutische bedrijven - team GMP/GDP
Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Sport
Stadsplateau 1| 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
T telefoon : 088 120 5000
F fax : 088 120 5001
M gsm : 5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e @igz.nl
www.igz.nl

.....
Unit Pharmaceutical Companies - GMP/GDP
Dutch Health Care Inspectorate
Ministry of Health, Welfare and Sport

Doc. 02

Stadplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht | The Netherlands
P.O. Box 2518 | 6401 DA | Heerlen | The Netherlands

Dubbel

Doc. 06

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Ziekenhuisapotheek Reinier de Graaf Groep
t.a.v. 5.1.2.e
Reinier de Graafweg 7
2625 AD DELFT

c.c.:gevestigd apotheker 5.1.2.e

Farmaceutische bedrijven

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
T 088 120 5000
F 088 120 5001
www.igz.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
5.1.2.e @igz.nl
5.1.2.e

Ons kenmerk
V1011519
2016-1342911/YvK/es

Datum 27 oktober 2016
Onderwerp Eindrapport GMPZ inspectie

Geachte mevrouw 5.1.2.e,

In de aanbiedingsbrief bij het Conceptrapport vroeg de Inspectie u uiterlijk 30 september 2016 om een reactie als u in paragraaf 1 t/m 14 van het rapport feitelijke onjuistheden aantrof. Daarnaast vroeg de Inspectie u om een plan van aanpak welke zij tevens heeft ontvangen.

Feitelijke onjuistheden
De Inspectie heeft voor de afgesproken datum een reactie van u ontvangen. Naar aanleiding hiervan bericht ik u.

Uw feitelijke onjuistheid P5, paragraaf 11.4. productdossier en onderbouwing houdbaarheid.
Reactie Inspectie: Met u is besproken hoe de tekst is bedoeld.
Conclusie: De door u voorgestelde correctie is overgenomen.

Met de aangebrachte correcties in het Conceptrapport stelt de Inspectie dit rapport nu definitief vast.

Plan van aanpak
Verder vroeg de Inspectie u in de aanbiedingsbrief bij het Conceptrapport om een plan van aanpak. Gezien het aantal tekortkomingen is op 4 oktober 2016 een bestuursgesprek geweest met de directievoorzitter en de verantwoordelijk apothekers. Hierbij is het door u ingezette verbetertraject en het plan van aanpak besproken.
Het uitvoeren van de aseptische handelingen op voorraad door de ziekenhuisapotheek van de Reinier de Graaf Groep wordt afgebouwd. De benodigde producten worden van andere apotheken betrokken. Deze omzetting vraagt enige tijd om zorgvuldig te worden uitgevoerd. De Inspectie kan zich vinden in de voorgestelde aanpak en implementatie termijn.

De reactie van de Inspectie op uw plan van aanpak en de aanvulling vindt u in hoofdstuk 16 van het bijgevoegde eindrapport.

Doc. 06

Ons kenmerk
5.1.2.i

Datum
27 oktober 2016

Op grond van uw plan van aanpak is geconcludeerd dat het GMP-Z niveau, voor wat betreft de geïnspecteerde activiteiten, in uw bedrijf **onvoldoende** blijft. Vanwege het behaalde resultaat ontvangt u geen GMP-Z verklaring.

Volgende inspectie
De Inspectie gaat ervan uit dat het laatste inspectiebezoek, het inspectierapport en de opmerkingen gemaakt in het bestuursgesprek van 4 oktober 2016 u voldoende handvatten bieden om te komen tot verbeteringen en concrete acties. Een volgend inspectie bezoek waarbij wordt getoetst aan de GMP-Z zal over circa 6 maanden worden uitgevoerd. U ontvangt hierover nog bericht.
Bij de volgende inspectie zal het GMP-Z niveau opnieuw beoordeeld worden van de op dat moment actuele bereidingsactiviteiten.

Afsluiten inspectie
Met deze brief sluit ik het inspectiebezoek van 2 september 2016 af.
In de aanbiedingsbrief bij het Conceptrapport is vermeld dat de Inspectie het eindrapport van dit inspectiebezoek op haar site zal zetten.

Hoogachtend,
5.1.2.e

F059/02

Doc. 06

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Eindrapport van het GMP-Z inspectiebezoek aan ziekenhuisapotheek Reinier de Graaf Groep te Delft, op 2 september 2016

Utrecht, 2016

1. Geïnspecteerde locatie(s):	Ziekenhuisapotheek Reinier de Graaf Groep Reinier de Graafweg 7 2625 AD Delft
2. GMP-Z activiteiten:	☐ Steriele voorraadbereiding ☒ Aseptische handelingen op voorraad ☐ Aseptische individuele bereiding (cytostatica/TPV/overig) ☐ Aseptische individuele bereiding van radiofarmaca ☐ Niet steriele voorraadbereiding ☐ Niet steriele individuele bereiding ☐ Anders, nl.
3. Datum van inspectie:	02-09-2016
4. Inspecteur(s):	Mevrouw [redacted] De heer [redacted]
Expert(s):	Naam van expert/assessor: Niet van toepassing
5. Inschrijving in het Apothekersregister van de Inspectie voor de Gezondheidszorg	☒ Ja ☐ Nee
Meldingnummer	☐
6. Datum vorige inspectie(s):	Er is niet eerder een inspectie uitgevoerd met als scope "Batchgewijze individuele aseptische bereiding (i.e. aseptische handelingen op voorraad)"
Naam van inspecteur(s) Betrokken bij de vorige inspectie:	Nvt

7. Introductie:

De apotheek maakt [redacted] aseptische bereidingen op voorraad voor eigen patiënten. [redacted] spuitjes en [redacted] spuitjes zijn de producten die het meest op voorraad worden bereid. De grootste batch is [redacted] spuitjes.

[redacted] uit [redacted]

De startmaterialen voor de aseptische handelingen op voorraad zijn veelal geregistreerde geneesmiddelen. Een enkel startmateriaal wordt betrokken van een doorleverende apotheek. Een overzicht van de producten en de startmaterialen is ontvangen.

Veranderingen sinds de vorige inspectie:

In 2016 is het nieuwe ziekenhuis in gebruik genomen. De apotheek is hierop gestart met het uitvoeren van aseptische handelingen op voorraad aangezien deze producten nu niet meer op de verpleegafdelingen worden bereid. De handelingen worden uitgevoerd in de bestaande ruimte voor aseptische individuele bereidingen.

8. Doel en reden van de inspectie:

☒ GMP-Z

☐ Routine

☐ Productspecifiek:

Toelichting:

Onderwerp van inspectie is alleen de activiteiten rond ''aseptische handelingen op voorraad'' ook bekend als *''VTGM op voorraad''.*

Toetsingskader:

☒ Geneesmiddelenwet , Regeling Geneesmiddelenwet
☒ GMP-Z
☐ Veldnorm voorschrijven, klaarmaken, ter hand stellen en toedienen van cytostatica
☐ Anders

9. Geïnspecteerde activiteiten:

		Onderdeel			Onderdeel
V	1	Farmaceutisch kwaliteitssysteem	**X**	5.6	Productie - niet steriele individuele bereiding
V	2	Personeel	**V**	6	Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)
V	3	Gebouwen (ruimten) en Apparatuur	**X**	7	Uitbestede activiteiten
V	4	Documentatie	**V**	8	Klachten en recall
X	5.1	Productie – steriele voorraadbereiding	**V**	9	Zelfinspectie
V	5.2	Productie – aseptische handelingen op voorraad	**V**	10	Productdossiers
X	5.3	Productie - aseptische individuele bereiding van cytostatica/TPV/overig	**X**	11	Medicinale gassen
X	5.4	Productie - aseptische individuele bereiding van radiofarmaca	**X**	12	Overig
X	5.5	Productie – niet steriele voorraadbereiding			

Toelichting geïnspecteerde onderdelen
De onderdelen die zijn voorzien van een "V" zijn onderwerp geweest van inspectie.
De onderdelen die zijn voorzien van een "N" zijn niet van toepassing.

Niet geïnspecteerde activiteiten.
De onderdelen die zijn voorzien van een "X" zijn geen onderwerp geweest van inspectie.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers:

- 5.1.2.e Directievoorzitter (introductie)
- 5.1.2.e (introductie en eindgesprek)
- 5.1.2.e, Hfd Productie
- 5.1.2.e, Zkh apotheker (logistiek depotheken)
- 5.1.2.e Zkh apotheker i.o.
- 5.1.2.e, ZKh apotheker (laboratorium)
- 5.1.2.e, Zkh apotheker (kwaliteit)
- 5.1.2.e Zkh apotheker (gevestigd apotheker)
- 5.1.2.e, Zkh apotheker (productie)
- 5.1.2.e, apotheker (productie)

11. Observaties en bevindingen van de inspecteur(s), en tekortkomingen:

11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie.

De tekortkomingen van vorige inspectie zijn niet besproken. Zie tevens sectie 8: doel van deze inspectie.

11.1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem (kwaliteitbeheersing)

Change control
Er is een change control (CC) procedure opgenomen in 5.1.1.c. Het overzicht van wijzigingen laat echter zien dat tot 2014 wijzigingen werden afgehandeld via de procedure. In 2015 is er nog een enkele, en in 2016 is er geen enkele wijziging. Er zijn geen wijzigingen aangemaakt voor het starten van de bereidingsactiviteit aseptische handelingen op voorraad. In de praktijk wordt de CC procedure niet gebruikt voor het doorvoeren van wijzigingen. Wijzigingen in bereidingsdocumenten worden doorgevoerd via 5.1.1.c, en niet via de CC procedure.

Afwijkingen
Er is geen afwijkingen procedure voor geplande afwijkingen. Afwijkingen tijdens productie worden volgens zeggen alleen genoteerd op het bereidingsprotocol. Voorbeelden konden niet worden getoond. Een registratie van deze afwijkingen wordt niet bijgehouden. Hierdoor is niet inzichtelijk of er afwijkingen zijn geweest, en worden eventuele afwijzingen niet getrend.
Bij de rondgang is gezien is dat het lampje van het drukalarm van de VTGM ruimte brand. Volgens zeggen is dit bekend, en wordt hieraan geen opvolging gegeven. Er is van deze situatie geen afwijking geschreven (zie ook 11.3).
Volgens de procedure microbiologische monitoring moet bij iedere batch aseptische handelingen op voorraad een settle-plate worden geplaatst in de kast. Dit bleek in de periode jan-mrt 2016 niet meer te worden uitgevoerd, zonder dat hiervan een afwijking op het bereidingsprotocol is vermeld.

Out of specificaties (OOS)
Er is een OOS procedure. Gezien is een overzicht van OOS en hieruit genomen maatregelen. In de praktijk blijkt dat realisatietermijnen niet worden gehaald.

Productkwaliteitsreview (PQR)
Er is geen PQR procedure. Er is van 4 van de 13 producten een PQR opgezet. De PQR van 5.1.1.c spuitjes en KCL spuitjes zijn gezien. De resultaten van ingangskeuring van grondstoffen en emballage ontbreekt in het format van de PQR. In de PQR is een overzicht van changes opgenomen bij het product 5.1.1.c. Deze changes komen niet terug in het overzicht van wijzigingen.

11.2 Personeel
Hygiëne en kleding
De kleding en hygiënemaatregelen voor medewerkers betrokken bij de aseptische handelingen op voorraad zijn gezien.

Training en opleiding
Medewerkers krijgen een GMP-Z training via e-learning. De trainingsrecord van 2 farmaceutisch medewerkers is gezien. Het is onvoldoende inzichtelijk hoe de medewerkers worden getraind in aseptische technieken. Volgens zeggen moeten medewerkers de procedure lezen en afteken voor gelezen. Er wordt niet aantoonbaar getoetst of de informatie is begrepen en de handelingen correct worden uitgevoerd. Jaarlijks dient een medewerker een kwalificatie voor aseptisch werken (bouillonuitvulling) met goed gevolg af te leggen. Deze kwalificatietest bleek niet representatief voor de 7 processen die in de apotheek plaatsvinden. Zo ontbreekt bijvoorbeeld het openen van ampullen, en is het aantal handelingen bij de kwalificatie kleiner dan tijdens productie. Bij één van de medewerkers ontbrak de kwalificatie voor 2015 .

11.3 Gebouwen (ruimten) en apparatuur
De C-ruimte voorafgegaan door een kleedsluis 5.1.1.c voor niet-risicovolle 5.1.1.c wordt gebruikt voor de aseptische handelingen op voorraad. In deze ruimte staan 3 LAF-kasten klasse A waarbij in de praktijk één van de kasten wordt gebruikt voor dit type bereidingen. Er kunnen meerdere activiteiten in de ruimte tegelijk plaatsvinden echter altijd van producten met een andere presentatie.

Er is, zo bleek tijdens het bezoek, geen drukhiërarchie tussen de D-ruimte en de C-sluis. Dit is bekend sinds de laatste externe meting in januari 2016. Hieraan is geen opvolging gegeven. Een deviatie is niet gestart. Bij de laatste kwalificatie van de ruimten in januari 2016 is ook geconstateerd dat een HEPA filter in de C-ruimte niet voldoet. Deze informatie was niet bekend in de apotheek totdat enkele dagen geleden het finale rapport werd ontvangen. Een melding direct na uitvoer van de werkzaamheden aan de apotheek is niet gedaan.

Schoonmaak bereidingsfaciliteit
Voor elke bereidingssessie wordt de LAF-kast schoongemaakt. Desinfectie middel wordt steriel ingekocht. De schoonmaakprocedures en desinfectie procedures zijn niet inhoudelijk beoordeeld.

11.4 Documentatie
Productdossier en validatie
Voor alle producten zijn productdossiers aanwezig, de dossiers zijn niet volledig. Gegevens over validatie van het bereidingsproces, proefbereidingen en houdbaarheidsonderzoek of literatuurgegevens om de houdbaarheid te onderbouwen zijn niet bij alle producten volledig ingevuld. Van de 13 producten zijn er 7 procestypes geïdentificeerd. Er zijn per procestype geen 3 initiële bouillonafvullingen uitgevoerd. Een fysisch-chemisch onderbouwing uitgevoerd per product, ook niet op basis van literatuur gegevens, ontbreekt bij diverse producten.

Gezien is het productdossier van 5.1.1.c = [redacted]. De houdbaarheid van dit laatste product is, wegens het ontbreken van mogelijkheden voor chemisch onderzoek uit veiligheidsoverwegingen op 1 week gezet. In het productdossier van 5.1.1.c [redacted] ontbrak een microbiologische validatie van het proces.
Er is een capaciteitsplan aseptische handelingen op voorraad opgesteld waarin de bovenstaande tekortkomingen zijn vermeld. Een overzicht van de ontbrekende onderdelen per product is er niet, hierdoor is er geen inzicht in de benodigde capaciteit om een en ander te completeren.

Bereidingsprotocol
In alle productdossiers is het geldende bereidingsprotocol opgenomen. Van de 3 genoemde producten zijn de bereidingsprotocollen gezien. Als voorbeeld van een bereide batch is gezien het bereidingsprotocol van 5.1.1.c Op de bereidingsprotocollen is geen ruimte voor het noteren van line-clearence of een controle op het schoon zijn van de bereidingsruimte. De materialen nodig voor de aseptische handelingen op voorraad worden een andere dag, in een andere ruimte, door een andere persoon verzameld. Voor aanvang van de werkzaamheden in de C-ruimte vindt geen aantoonbare controle van de materialen plaats die vervolgens wordt vastgelegd op het protocol. Ook de wijze van etiketten reconciliatie is niet sluitend (zie ook 11.5).

11.5 Productie
11.5.1 Productie – steriele voorraadbereiding
Niet aan de orde geweest

11.5.2 Productie – aseptische handelingen op voorraad
Wordt ook aangeduid met de term, "VTGM op voorraad",
De goederen worden in open bakken via de goederensluis in de ruimte gebracht. De etiketten zitten hierbij los in de bak en worden niet nageteld voor aanvang van de werkzaamheden.

Er zijn geen microbiologische data beschikbaar tijdens productie. Uit de kwartaalrapportage microbiologische monitoring eerste kwartaal 2016 bleek dat de in de procedure voorgeschreven monitoring bij iedere batch niet is uitgevoerd. Nadat dit half mei bekend was is hierover een opmerking gemaakt in het werkoverleg. Er zijn geen nadere maatregelen getroffen. Bij het inspectiebezoek was niet bekend of inmiddels bij iedere batch wordt gemonitored.

De werkwijze bij vrijgifte is besproken. Er wordt niet na iedere batch een bouillon simulatie uitgevoerd conform GMP-Z. Zie verder 11.6.

11.5.3 Productie - aseptische individuele bereiding van cytostatica/TPV/overig

Niet aan de orde geweest

11.5.4 Productie - aseptische individuele bereiding van radiofarmaca
Niet aan de orde geweest

11.5.5 Productie - niet steriele voorraadbereiding
Niet aan de orde geweest

11.5.6 Productie – niet steriele individuele bereiding
Niet aan de orde geweest

11.6 Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)
Er vindt niet bij alle batches een bouillonafvulling plaats na de bereiding. Dit is al dan niet vermeld op het bereidingsprotocol. Een overzicht in welke gevallen wel en welke gevallen niet kon bij het bezoek niet worden getoond. Bij die preparaten waar wel een bouillonafvulling wordt gedaan wordt het resultaat van de bouillon simulatie na 3 dagen niet meegenomen bij de vrijgifte. Alleen als er een besmetting wordt geconstateerd is de werkafspraak dat dit moet worden gemeld. De vrijgifte is hiermee onvoldoende geborgd.
Producten die verdund worden, worden volgens zeggen in het laboratorium onderzocht op identiteit en gehalte van de werkzame stof. Dit is niet nader geïnspecteerd.
De spuiten die worden gebruikt worden niet ingekeurd. Het is niet vastgelegd welk type spuiten worden ingekocht, een contract met de leverancier over het type spuit, en het doorgeven van wijzigingen aan de apotheek is er niet.

11.7 Uitbestede activiteiten
Niet aan de orde geweest

11.8 Klachten en recall
De algemene klachten procedure is tevens van toepassing op aseptische handelingen op voorraad. Er zijn het laatste jaar geen klachten geweest over aseptische handelingen op voorraad.

11.9 Zelfinspectie
De zelfinspectieplanning 2016 is ingezien. De aseptische handelingen staan op de planning voor 2016.

11.10 Productdossiers
Zie bij 11.4

11.11 Medicinale gassen
Niet aan de orde geweest

11.12 Overig
Niet van toepassing

11.13 Site Master File

☒ Het Site Master File is niet opgevraagd.

☐ Er was geen Site Master File beschikbaar

☐ Er was een Site Master File beschikbaar, nummer , gedateerd . Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende/onvoldoende.

12. Bevindingen overige zaken:

12.1 Andere specifieke zaken

Niet van toepassing.

12.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen)

Niet van toepassing.

12.3 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing

13. Verspreiding van het rapport:

☒ Openbaarmaking: www.igz.nl
☒ IGZ
☐ CBG-MEB
☒ Raad van Bestuur
☒ Gevestigd apotheker
☐ Anders:

14. Lijst van bijlage(n):

Bijlage: Definitie van Significante GMP-Z Tekortkomingen

15. Lijst van tekortkomingen:

GMP-Z tekortkomingen:

15.1 Kritische

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

15.1.1 Het aanwezige kwaliteitssysteem functioneert niet op diverse onderdelen of wordt niet gebruikt voor het behoud van kwaliteit en het doorvoeren van kwaliteitsverbetering:

- de aanwezige procedures voor de afhandeling van changes, afwijkingen, en OOS worden niet gebruikt voor het begeleiden van deze processen.
- er is geen procedure voor het uitvoeren van een PQR. Van slechts 4 van de 13 producten is een PQR opgesteld. In deze PQR ontbreekt relevante informatie over startmaterialen. Er worden geen aantoonbare verbeteringen vastgelegd en doorgevoerd n.a.v. een PQR

(GMP-Z H1: 1.4, 1.10, 1.11)

15.2.2 Het personeel is onvoldoende geschoold in Aseptische technieken:

- er wordt niet getoetst dat de gelezen procedures over aseptische technieken zijn begrepen.
- in de kwalificatietest worden niet alle handelingen gesimuleerd.
- de jaarlijkse herkwalificatie bleek niet door alle medewerkers te zijn afgelegd.

(GMP-Z Z3: 3.2 (scholing)

15.2.3 Het beheer van de faciliteiten is onvoldoende:

- De drukhiërarchie tussen de C-sluis en de D-ruimte voldoet niet aan de gestelde eisen sinds januari 2016.
- Bij de laatste classificatie van de C-ruimte door een extern bureau is geconstateerd dat een HEPA-filter niet voldoet. Hiervan is geen melding gemaakt aan de apotheek op het moment van constatering.

(GMP-Z H7: 7.7, 7.8, GMP-Z Z3: 3.5, GMP-Z Annex 1)

15.3.4 De volgende onvolkomenheden zijn geconstateerd in de productdossiers en validatie van de bereidingen:

- de volgende onderdelen zijn niet aanwezig of onvolledig in het productdossier, de chemische stabiliteit, de biologische procesvalidatie en proefbereidingen, stabiliteits- c.q. houdbaarheidsonderzoek.

- Microbiologische procesvalidatie is niet uitgevoerd conform GMP-Z3, de batchgrootte bij validatie is niet ten minste even groot als de maximale chargegrootte, niet alle bereidingsprocessen zijn gevalideerd.
- Fysisch-chemisch proces validatie is niet uitgevoerd conform GMP-Z3.

(GMP-Z Z1: 1.17; : GMP-Z Z3: 3.11, 3.12, 3.21, 3.22, 3.23)

15.3.5 De volgende onvolkomenheden zijn geconstateerd in de bereidingsdocumentatie:

- In de lay-out van het bereidingsprotocol is geen ruimte voor het noteren van de controle op juiste materialen, waardoor een controle op batchnummer en aantallen niet direct voorafgaand aan de bereiding wordt genoteerd.
- De line-clearence wordt niet vastgelegd.
- De etiketten reconcillatie is onvoldoende geborgd.

(GMP-Z H4: 4.7-4.9, 4.17-4.18, 4.21)

15.3.6 Microbiologisch monitoren van de bereidingsruimten voldoet niet aan GMP-Z Annex 1 en Z3. Gedurende de productie van een batch wordt niet gemonitored met settle-plates en vingerafdrukken.

(GMP-Z H1: 1.4, GMP-Z3: 3.9, GMP-Z Annex 1: 18-20)

15.3.7 Vrijgifte wordt niet uitgevoerd conform GMP-Z Z3, de resultaten van de bouillonsimulatie na 3 dagen wordt niet betrokken bij de vrijgifte van een batch.

(GMP-Z Z3: 3.27 GMP-Z H1: 1.4 (ix))

15.3 Overige

15.3.1 Er is nog geen audit uitgevoerd op de aseptische handelingen op voorraad.

(GMP-Z H9: 9.1, 9.3)

15.3.2 Spuiten van leveranciers worden niet ingekeurd bij ontvangst. Specificaties van de spuiten zijn niet aanwezig.

(GMP-Z Z3: 3.18, 3.19)

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 Wettelijke

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

Niet van toepassing.

16. Commentaar van de inspecteurs op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Het plan van aanpak is tijdens een bestuursgesprek op 4 oktober aan IGZ toegelicht. De geconstateerde tekortkomingen zijn breed opgepakt. Een deel van de bereidingsactiviteiten wordt gestaakt. Voor het deel dat blijft behouden worden verbetermaatregelen doorgevoerd. De werkwijze bij de afbouw van bereidingsactiviteiten is besproken. Dit gaat zorgvuldig en in nauw overleg met de kliniek.
IGZ kan zich vinden in de voorgestelde acties en realisatietermijnen. De effectiviteit van deze maatregelen wordt beoordeeld bij een volgend inspectiebezoek.

Aanbevelingen voor verdere acties door bedrijf:

Volgt indien het plan van aanpak hiertoe aanleiding geeft.

17. Samenvatting en conclusie:

Op grond van bovenstaande concluderen de leden van het inspectieteam dat de ziekenhuisapotheek van het Reinier de Graaf Gasthuis, te Delft, wat betreft de geïnspecteerde activiteiten:

☐ voldoet aan GMP-Z (bijgesloten is de GMP-Z verklaring).

☐ voldoet aan GMP-Z indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.

☒ niet voldoet aan GMP-Z.

Handtekening: 5.1.2.e

Datum: 27-10-20

Naam: 5.1.2.e

5.1.2.e

Organisatie: Inspectie voor de Gezondheidszorg

Handtekening: 5.1.2.e

Datum: 27-10-2016 5.1.2.e

Naam: 5.1.2.e

Coördinerend/Specialistisch Senior Inspecteur

Organisatie: Inspectie voor de Gezondheidszorg

Definitie van significante tekortkomingen

A. Kritische tekortkoming
Tekortkoming die heeft geleid of kan leiden tot een product met een aanzienlijk risico op schade voor de patiënt.

B. Belangrijke tekortkoming
Een niet-kritische tekortkoming die

- heeft geresulteerd in, of kan resulteren in een product dat niet voldoet aan de vereisten in het productdossier;
- één of meerdere belangrijke afwijkingen inhoudt van de GMP-Z;
- wijst op afwijkingen in de correcte uitvoering van batchvrijgifte of op een niet correcte uitvoering door de verantwoordelijk apotheker van zijn wettelijke taken;
- een combinatie van meerdere "overige" tekortkomingen die op zichzelf niet "belangrijk" zijn maar bij elkaar genomen wel als "belangrijk" kunnen worden beschouwd.

C. Overige tekortkoming
Tekortkoming die niet als kritisch of belangrijk kan worden beschouwd, maar wel afwijkend is van GMP-Z.

Doc. 07

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 8 augustus 2017 12:16
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: LUTATHERA-4123: 5.1.5

Dag 5.1.2.e,
Ik reageer even vanuit de cc en als accounthouder van het bedrijf.
Ik was aanwezig bij deze audit van de FDA, dit was in augustus 2016. Hierover heb ik gerapporteerd in het afdelingsoverleg.
5.1.2.f de uitkomst van het bezoek was positief. Het betrof enkele administratieve kwesties die nog moesten worden geadresseerd door 5.1.5. . Ik moet nog in mijn aantekeningen kijken wat het precies was.
Wat betreft de vergunningomzetting. De activiteiten van 5.1.5 zijn overgezet op 5.1.5. Dat i momenteel het enige actuele vergunning.

Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 18 juli 2017 13:03
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: LUTATHERA-4123: 5.1.5

Hoi 5.1.2.e

Dank je! Wij zullen 5.1.2.e vandaag een bericht sturen.

Vriendelijke groeten,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 18 juli 2017 12:57
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: LUTATHERA-4123: 5.1.5

Hoi 5.1.2.e,

Dit is wat ik heb kunnen vinden, ik schrijf het alvast in het Engels zodat het gebruikt kan worden in een reactie naar 5.1.2.e.

The manufacturing activities of 5.1.5 were transferred to 5.1.5 about one year ago.
5.1.5 holds MIA 108575 F and registration 6952 API for these activities.
They were inspected on 10 March 2015 (then called 5.1.5) and were granted a GMP certificate. The certificate was adapted because of the name change, number is now NL/H 15/1003455A.
During the named inspection, a number of major and minor deficiencies were found, but they were all addressed adequately, so the site is currently deemed GMP compliant.

Het lijkt me goed als jullie of 5.1.2.e de site nog contacteren om te informeren naar de FDA findings (misschien willen ze de 483 naar ons opsturen?) en huidige stand van zaken.
De FDA houdt kennelijk aangevraagde MA's tegen vanwege compliance redenen, en de EMA vraagt ons of we daar ook aanleiding toe zien, omdat voor dezelfde Luthera producten MA's zijn aangevraagd bij de EMA. Wat ik heb begrepen is dat de AIFA heeft aangegeven geen redenen te zien om de beide genoemde Italiaanse sites te weigeren. Ik zie nog geen reden om dat bij 5.1.5 anders te doen, echter we hebben niet de complete informatie, vandaar kunnen jullie wellicht de site zelf contacteren zoals de EMA suggereert.

5.1.2.e heeft ons gevraagd om vandaag nog een reactie te sturen, in ieder geval wat we vandaag hebben kunnen uitzoeken. Kunnen jullie dat doen?

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 18 juli 2017 12:13
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: LUTATHERA-4123: 5.1.5

Hoi 5.1.2.e

Ik zal er ook naar kijken, misschien kan 5.1.2.e dat ook doen.
Een uurtje geleden werd ik al gebeld door 5.1.2.e van de EMA over deze kwestie. Ze zou graag vandaag van ons willen weten wat onze mening is over de 5.1.5 (vergunning, GMP compliance) en of we actie willen ondernemen vanwege de FDA 483.
Ik kom er nog op terug, dan kunnen jullie later vandaag een reactie sturen naar 5.1.2.e

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 18 juli 2017 11:54
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: LUTATHERA-4123: 5.1.5
Urgentie: Hoog

Hallo 5.1.2.e en 5.1.2.e

5.1.2.e is vandaag weliswaar de DD, maar het lijkt mij goed als 5.1.2.e als een van de weinige momenteel beschikbare 100% GMP-inspecteurs ook even mee kijkt naar deze vraag van de EMA.
De EMA vraagt namelijk naar een risk assessment voor 5.1.5, zo mogelijk uiterlijk a.s. donderdag. Het vreemde is echter, dat er in EudraGMDP nog wel een GMP-certificaat is te vinden, maar volgens bijgaande brief van 5.1.5 zou de F-vergunning niet meer geldig zijn. In dat geval zou er geen precursor 177-Lutetium Chloride meer geproduceerd (mogen) worden en is de risk assessment ook niet meer nodig. Het GMP-certificaat moet dan nog wel worden ingetrokken lijkt me.

Vriendelijke groeten,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 17 juli 2017 14:28
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e

Doc. 07

Onderwerp: FW: LUTATHERA-4123: 5.1.5
Urgentie: Hoog

Melding van EMA, graag oppikken!

Van: 5.1.2.e @ema.europa.eu]
Verzonden: maandag 17 juli 2017 14:20
Aan: 5.1.2.e
CC: GMPINS; LUTATHERA-4123
Onderwerp: LUTATHERA-4123: 5.1.5
Urgentie: Hoog

THE INFORMATION AND ATTACHMENTS IN THIS EMAIL IS BEING SENT TO YOU UNDER THE TERMS OF OUR CONFIDENTIALITY ARRANGEMENTS WITH FDA AND ARTICLE 16 OF THE COOPERATION AGREEMENT SIGNED BETWEEN EMA AND EU COMPETENT AUTHORITIES

Dear 5.1.2.e

I write in connection with the product LUTATHERA-4123, currently under evaluation under the centralized procedure and the following manufacturing site in 5.1.5

- 5.1.5

This site is responsible for manufacture of the radioactive precursor 177-Lutetium Chloride.
The site was accepted based on the MIA and GMP certificate available in EudraGMDP. Please find attached an earlier email exchange with IGZ on this topic, fyi.

At EMA, the LUTATHERA-4123 procedure would be ready for opinion during CHMP *this week*.

5.1.1.c

We are in parallel liaising with FDA to obtain further information on the 5.1.1.c

For now I suggest to treat this similar to a 5.1.1.c

Could you please let me know if you were already aware of the 5.1.1.c
It would also be very important for me to understand until when the supervisory risk assessment could be prepared – is there a chance that it could be available by Thursday this week?

Maybe it would be helpful to discuss the issue over the phone, please let me know if it would be possible either today in the afternoon or tomorrow in the morning.
Thank you very much in advance.

Please let me know if you would like any further details.

Kind Regards, 5.1.2.e

5.1.2.e
5.1.2.e
Manufacturing and Quality Compliance
Committees & Inspections Department

European Medicines Agency
30 Churchill Place | Canary Wharf | London E14 5EU | United Kingdom

Tel. 5.1.2.e
5.1.2.e ema.europa.eu | www.ema.europa.eu

This message and any attachment contain information which may be confidential or otherwise protected from disclosure. It is intended for the addressee(s) only and should not be relied upon as legal advice unless it is otherwise stated. If you are not the intended recipient(s) (or authorised by an addressee who received this message), access to this e-mail, or any disclosure or copying of its contents, or any action taken (or not taken) in reliance on it is unauthorised and may be unlawful. If you have received this e-mail in error, please inform the sender immediately

This e-mail has been scanned for all known viruses by European Medicines Agency.

Doc. 09

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Eindrapport van het GMP en GMP-Z inspectiebezoek aan UMCU Apotheek te Utrecht, op 21 maart 2017

Utrecht, 2017

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):	Diverse producten en farmaceutische vormen			
1. Geïnspecteerde site(s):	UMCU Apotheek Heidelberglaan 100 3584CX Utrecht			
2. GMP activiteiten:		Humaan	Veterinair	IMP
	Fabrikant van eindproduct(en)			
	Steriel	☐	☐	☒
	Niet-steriel	☐	☐	☒
	Biologisch	☐	☐	☒
	Sterilisatie van excipient, actieve substantie of geneesmiddel	☐	☐	☐
	Primair verpakken	☐	☐	☒
	Secundair verpakken	☐	☐	☒
	Controlelaboratorium	☐	☐	☒
	Importeren	☐	☐	☐
	Vrijgifte	☐	☐	☒
	Opslag en distributie	☐	☐	☒
	Produceren van actieve stof	☐	☐	☐
	Anders:	☐	☐	☐
GMP-Z activiteiten:	☒ Steriele voorraadbereiding ☒ Batchgewijze individuele aseptische bereiding ☒ Aseptische individuele bereiding (cytostatica/TPV/overig) ☒ Aseptische individuele bereiding van radiofarmaca ☒ Niet steriele voorraadbereiding ☒ Niet steriele individuele bereiding ☐ Anders, nl.			
3. Datum van inspectie:	21 maart 2017			
4. Inspecteur(s):	5.1.2.e 5.1.2.e			
Expert(s):	Naam van expert/assessor: Niet van toepassing Naam van de Competent Authority(ies): Niet van toepassing			
5. Nummer vergunning(en)	☒ F4986			
Farmatec aanvraagnummer	☐			
API Registratie	☐ Importeur			
EMA referentienummer	☐			
Inschrijving Apothekersregister van de Inspectie voor de Gezondheidszorg	☒ Ja ☐ Nee			
Meldingnummer	☐			
6. Datum vorige inspectie:	3 en 4 november 2016			
Naam van inspecteur(s) betrokken bij de vorige inspectie:	5.1.2.e 5.1.2.e			

7. Introductie:

De apotheek van het UMC Utrecht is in het bezit van een fabrikantenvergunning voor het uitvoeren van bereidingshandelingen met geneesmiddelen voor klinisch onderzoek op twee locaties: afdeling apotheek bereidingen en afdeling celtherapie faciliteit. In de locatie apotheek bereidingen worden (reguliere) geneesmiddelen voor klinisch onderzoek bereid onder GMP. Deze locatie is onderwerp geweest van het bezoek op 3 en 4 november 2016. Het onderwerp van dit bezoek zijn de individuele en voorraadbereidingen uitgevoerd in de apotheek onder GMP-Z. Dit bezoek is een aanvulling op het bezoek in november 2016. De afdeling celtherapie is bij dit bezoek niet geïnspecteerd.

Veranderingen sinds de vorige inspectie:
Er zijn de volgende personeelswijzigingen geweest:

- Per 1-3-2017 is 5.1.2.e medisch manager en voorzitter Divisie Laboratoria en Apotheek. Een vacature voor hoofd apotheek / gevestigd apotheker staat open.
- Per 01-12-2016 is 5.1.2.e adjunct hoofd apotheek.
- Twee nieuwe QP's zijn aangesteld.

5.1.2.f [redacted]. Dit betreft veelal pijn en antibiotica cassettes en cytostatica die door het UMCU worden bereid. Zie ook het vorige inspectierapport van november 2016.

8. Doel en reden van de inspectie:

☐ GMP ☒ GMP-Z ☐ GDP

☒ Routine

☐ Productspecifiek:

Toelichting: Vervolginspectie waarbij de bereidingsactiviteiten niet meegenomen bij het bezoek in november 2016 zijn beoordeeld.

Toetsingskader:

☒ Geneesmiddelenwet , Regeling Geneesmiddelenwet .

☐ Wet Dieren, Besluit diergeneesmiddelen, Regeling diergeneesmiddelen.

☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).

☒ EU Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use

☒ GMP-Z

☒ Veldnorm voorschrijven, klaarmaken, ter hand stellen en toedienen van cytostatica

☐ Anders:

9. Geïnspecteerde activiteiten:

		Onderdeel			Onderdeel
V	1	Farmaceutisch kwaliteitsysteem	X	5.6	Productie - niet steriele individuele bereiding
V	2	Personeel	V	6	Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)
V	3	Gebouwen (ruimten) en apparatuur	X	7	Uitbestede activiteiten
V	4	Documentatie	X	8	Klachten en recall
	5	Productie	V	9	Zelfinspecties
X	5.1	Productie – steriele voorraadbereiding	N	10	Distributie en verzending

V	5.2	Productie – batchgewijze individuele aseptische bereiding	V	11	Productdossiers
V	5.3	Productie - aseptische individuele bereiding van cytostatica/TPV/overig	X	12	Medicinale gassen
X	5.4	Productie - aseptische individuele bereiding van radiofarmaca	N	13	Overig
X	5.5	Productie – niet steriele voorraadbereiding			

Toelichting geïnspecteerde onderdelen
De onderdelen die zijn voorzien van een "V" zijn onderwerp geweest van inspectie.
De onderdelen die zijn voorzien van een "N" zijn niet van toepassing
Niet geïnspecteerde activiteiten.
De onderdelen die zijn voorzien van een "X" zijn geen onderwerp geweest van inspectie.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers:

5.1.2.e	AIOS Ziekenhuisfarmacie
5.1.2.e	Adjunct hoofd apotheek
5.1.2.e	Aandachtsapotheker FQC / QP
5.1.2.e	Hoofd Apotheek
5.1.2.e	QP
5.1.2.e	Manager Apotheek
5.1.2.e	Manager Bedrijfsvoering divisie Laboratoria & Apotheek
5.1.2.e	Directeur Kwaliteit en Patiëntveiligheid
5.1.2.e	Hoofd Veiligheid & Kwaliteit / QP
5.1.2.e	Hoofd Bereidingen
5.1.2.e	Vice-voorzitter Raad van Bestuur
5.1.2.e	Ziekenhuisapotheker Bereidingen
5.1.2.e	Stafmedewerker Veiligheid & Kwaliteit
5.1.2.e	Stafmedewerker Kwaliteit en Informatievoorziening / Geneesmiddelenlogistiek
5.1.2.e	Apotheker Bereidingen
5.1.2.e	Stafmedewerker Bereidingen
5.1.2.e	Hoofd Geneesmiddelenlogistiek
5.1.2.e	Ziekenhuisapotheker Bereidingen
5.1.2.e	Ziekenhuisapotheker Klinische Farmacie
5.1.2.e	Stafmedewerker Klinische Farmacie Support

11. Observaties en bevindingen van de inspecteur(s), en tekortkomingen:

11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie.

Zie inspectierapport 3 en 4 november 2016. Een plan van aanpak is ontvangen van het UMCU op 16 maart 2017. De tijdlijnen in de plan van aanpak lopen door tot 30 juni 2017. Zie ook 11.1.
Het onderzoek naar de misstanden bereidingen is inmiddels afgerond.

11.1 Farmaceutisch Kwaliteitssysteem (kwaliteitbeheersing)

Sinds november 2016 zijn drie verschillende verbeterprojecten opgestart:
- project Bereidingen in balans cultuur en gedrag;
- project assortimentsreductie;
- GMP project.

Het GMP project was in meer detail besproken. Dit project is verdeeld in tien verschillende workstreams (WS) voor de hele apotheek zoals WS1 documentatie, WS2 Celtherapie faciliteit, WS3 Contracten en kwalificatie leveranciers en diensten. Via regelmatige overleggen wordt de voortgang van deze projecten bewaakt. Alle tekortkomingen uit het bezoek van november 2016 waren geadresseerd in de workstreams.

WS5 Productdossiers, WS10 Data integriteit waren bekeken tijdens het bezoek.

WS5 Productdossiers gaf een overzicht van verantwoordelijkheden. De uitvoer van productdossiers voor aseptische handelingen op voorraad was beschreven.
WS10 Data integriteit was in januari 2017 gedefinieerd waarbij de MHRA en WHO richtlijnen als basis zijn meegenomen. Een algemene training data integriteit was gegeven aan alle medewerkers. Een eerste risico inventarisatie van de processen was uitgevoerd.

Bevinding:Een structureel plan van aanpak met een overzicht van acties met tijdslijnen was nog niet aanwezig voor WS10.

Vrijgifte
De procedure 'voorbereiden en afleveren cytostatica' 5.1.1.c was ingezien. De apotheker gaf aseptische handelingen op voorraad vrij. De eindcontrole van individuele aseptische handelingen voor vrijgifte was gedelegeerd aan een medewerker.

Bevindingen:
- *De vrijgifte van de apotheker van aseptische handelingen op voorraad was alleen zichtbaar op het bereidingsprotocol en niet op de bereide spuiten. Voordat de spuiten opslagen waren in de uitgiftekasten, was er geen controle of het product vrijgegeven was door de apotheker.*
- *De gedelegeerde eindcontrole was bij de WKZ niet uitgevoerd door een medewerker die niet betrokken was als bereider of als omloop bij de aseptische handelingen.*
- *De training van medewerkers die de gedelegeerde eindcontrole uitvoeren was niet aantoonbaar vastgelegd.*
- *De te volgen werkwijze bij gedelegeerde controle is onvoldoende vastgelegd in de procedure.*
- *De apotheker parafeerde niet voor de afzonderlijke eindcontroles nodig voor de vrijgifte.*
- *De vrijgifte van de apotheker aan het einde van de dag van individuele aseptische handelingen was niet vastgelegd in de procedure.*

11.2 Personeel

Productiemedewerkers apotheek
De productiemedewerkers konden werkzaam zijn op alle drie de locaties: de 'Intensive Care' (IC) apotheek de Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) apotheek en de bereidingsafdeling UMCU. De kwalificatie van medewerkers op het uitvoeren van aseptische handelingen bestond uit twee keer per jaar een bouillonafvulling.

Bevoegdheid voorschrijver cytostatica
Het ziekenhuisbreed-systeem 5.1.2.f is in gebruik voor het digitaal voorschrijven van cytostatica. De beheer van de gebruikersgroep in 5.1.2.f lag bij de klinische farmacie support groep.

11.3 Gebouwen en apparatuur

Een tour was gemaakt door de 'Intensive Care' (IC) IC apotheek en de Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ) apotheek.

IC apotheek
De productieruimten in de IC apotheek bestonden uit een sluis die toegang gaf tot een klasse D ruimte waarin twee LAF kasten aanwezig was. Eén was in gebruik voor het uitvoeren van individuele aseptische handelingen op voorraad met een spuitenvulmachine. De andere LAF kast was voor het bereiden van individuele aseptische handelingen.

De microbiologische monitoring van de productieruimten bestond uit sedimentatieplaten, contactplaten en luchtbemonstering één keer in de twee weken. De heersende luchtdruk was gemonitored en geregistreerd. Bij overschrijdingen in de luchtdruk was een akoestisch alarm ingesteld.
Medicatie was opgeslagen in computergestuurde medicatiekasten. De voorraad in de kasten was dagelijks gecontroleerd op aantal en expiratiedatum. Discrepanties in de voorraad van 5.1.2.f en 5.1.2.f waren gelogd.

Bevindingen:

- *de doorgeefsluis was niet meegenomen in het microbiologisch ruimtemonitoringsplan*
- *Discrepanties in de medicatiekasten waren niet gelogd voor alle producten (met uitzondering van opiaten en benzodiapines)*

WKZ apotheek

De productieruimten bestonden uit een sluis die toegang gaf tot een klasse D ruimte waarin twee veiligheidsbanken aanwezig was. Eén van de veiligheidsbanken was gekoppeld aan het 5.1.2.f systeem. De dosering per spuit werd gravimetrisch gecontroleerd. De containment van cytostatica werd aangetoond middels veegproeven 1 maal per jaar in de bereidingsruimten en direct aangrenzende ruimten. De resultaten van de laatste veegproeven waren gerapporteerd door de afdeling arbo en milieu. De beoordeling van de resultaten was door deze afdeling uitgevoerd.

Bevindingen:

- *Het ijken van de balans gekoppeld aan het 5.1.2.f systeem voor de gravimetrische controle was niet periodiek uitgevoerd. Dagelijks was een controle op waterpas en een interne kalibratie uitgevoerd.*
- *Evaluatie van de rapportages van de veegproeven cytostatica was niet uitgevoerd door de apotheek. Een aantal overschrijdingen waren gerapporteerd zonder dat hier een afwijking voor was gelogd.*

11.4 Documentatie

Behandelprotocollen cytostatica

De behandelprotocollen waren geautoriseerd door een arts, apotheker en verpleegkundige. Alle cytostatica was voorgeschreven binnen een goedgekeurd behandelprotocol.

Het voorschrijven van cytostatica

Het digitaal voorschrijfsysteem 5.1.2.f was in 2011 gevalideerd. De validatiedocumentatie van de laatste revisie van het 5.1.2.f systeem was bekeken.
De informatie op de aanvraag was volledig. De doseringscontrole op de eerdere behandeling anthracyclinen, nierfunctie bloedcontroles was aanwezig en beschreven in procedure 5.1.2.f versie 5.0 'Bijzonderheden bij vrijgifte & bereiden cytokuren'.

Bevindingen:

- *Het was in 5.1.2.f niet inzichtelijk voor de apotheek of de arts de uitslagen van het bloedonderzoek had ingezien voor aanvraag van de kuur. De apotheker bekeek de verslaglegging in 5.1.2.f (computersysteem voor elektronisch patiëntendossiers) alleen als de dosering aangepast was.*
- *Het lichaamsgewicht vastgelegd in 5.1.2.f verviel voor volwassenen na 42 dagen, voor kinderen > 10 maanden na 90 dagen. Dit is langer dan 1 maand geleden.*
- *In de validatiedocumentatie van 5.1.2.f waren de gegevens van de FAT opgeslagen in een Excel sheet die niet afgeschermd was. Bij een aantal SIF (Safety Instrumented Funtions) testen was ingevuld "onbekend hoe te testen". Een motivatie waarom deze testen niet waren uitgevoerd was niet aanwezig.*
- *Voor de revisie van het 5.1.2.f systeem was geen change control geïnitieerd. Hiervoor was nog geen werkwijze voor gedefinieerd.*

Chargebereidingsvoorschriften

Alle handmatige wijzigingen in de bereidingsvoorschriften waren na 15 maart 2017 allemaal aangepast.

Bevinding: Er was in het bereidingsvoorschrift geen ruimte voor het noteren van de uitvoer van de line-clearance.

Overige documentatie

- De procedure 5.1.2.f voor het aanmaken en aanbrengen van de vlagetiketten, op ontvangen goederen voor productie, was bekeken. De ontvangstmedewerker print de vlagetiketten via het 5.1.2.f systeem. Een apothekersassistente controleert deze etiketten. Een tweede controle is ook beschreven voor het aanbrengen van de etiketten.
- De procedure 5.1.2.f artikelbeheer was bekeken.
- Het rapport over de validatie van het uitvulproces met de smartfiller met gewijzigde spuiten is gezien (rapport 5.1.2.f . Dit betreft een herkwalificatie.

- Het rapport kwalificatie van de LAF-kasten, dd 18 oktober 2016, was bekeken. De LAF-kast op het WKZ met de 5.1.2.f compounder was afgekeurd op het filter.

11.5 Productie

11.5.1 Productie – steriele voorraadbereiding
Niet aan de orde geweest.

11.5.2 Productie – batchgewijze individuele aseptische bereiding
Wordt ook aangeduid met de term , ''VTGM op voorraad''
Deze bereidingen waren bereid in de IC apotheek alleen voor gebruik op de IC afdeling. Het assortiment bestond uit elf verschillende producten bereid uit een zelfbereide halffabrikaat of een handelspreparaat. De opslag van deze producten was in de IC apotheek. Bij 5.1 producten is sprake van een verdunningstap tijdens het VTGM proces. De apotheek beschikt niet over een analysemethode voor QC controle van deze producten. Dit vindt daarom ook niet plaats. De spuiten worden met de spuitenvulmachine 5.1.2.f of 5.1.2.f pomp) of handmatig uitgevuld. Bij elke partijbereidingen waren bouillonafvullingen uitgevoerd en microbiologisch monitoring met een sedimentatieplaat voor maximaal twee uur. Een gapanalyse uitgevoerd voor deze type bereidingen was bekeken.

Bevindingen:
- *Handschoenafdrukken waren geen onderdeel van microbiologisch monitoring na elke batch.*
- *Bouillonafvullingen waren in de vorige week ingevoerd. Terwijl deze bereidingen sinds 2010 al bereid werden. Resultaten zijn nog niet bekend.*
- *QC analyses van spuiten die worden bereid met een verdunningstap zijn nog niet uitgevoerd.*
- *Het handmatig proces voor VTGM op voorraad was nog niet microbiologisch gevalideerd.*

11.5.3 Productie - aseptische individuele bereiding van cytostatica/TPV/overig
Bevindingen:
- *Een dagelijkse bouillonafvulling in klasse A was niet uitgevoerd.*
- *Microbiologisch monitoring met sedimentatieplaten en handschoenafdrukken bij iedere bereidingssessie was niet uitgevoerd.*
- *Een gapanalyse op het bereidingsproces van aseptische individuele bereidingen was nog niet uitgevoerd.*

11.5.4 Productie - aseptische individuele bereiding van radiofarmaca
Niet aan de orde geweest.

11.5.5 Productie - niet steriele voorraadbereiding
Niet aan de orde geweest.

11.5.6 Productie - niet steriele individuele bereiding
Niet aan de orde geweest.

11.6 Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)
Zie bevinding bij 11.5.2

11.7 Uitbestede activiteiten

Niet aan de orde geweest.

11.8 Klachten en recall

Niet aan de orde geweest.

11.9 Zelfinspectie

Bevinding: er was geen aantoonbaar interne audit uitgevoerd van de cytostaticabereidingen.

11.10 Distributie en verzending

Niet aan de orde geweest.

11.11 Productdossiers

Zie sectie 11.1

11.12 Medicinale gassen

Niet aan de orde geweest.

11.13 Overig

Niet van toepassing.

11.14 Site Master File

☐ Er was geen Site Master File beschikbaar

☒ Er was een Site Master File beschikbaar, O-P5.0-13 , gedateerd maart 2017. Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende.

12. Overige zaken:

12.1 Andere specifieke zaken

Niet van toepassing.

12.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen)

Niet van toepassing.

12.3 Vragen naar aanleiding van de beoordeling van een aanvraag voor een handelsvergunning (marketing authorisation)

Niet van toepassing.

12.4 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing

13. Verspreiding van het rapport:

☒ Openbaarmaking: www.igz.nl
☒ IGZ
☐ CBG-MEB Bureau Diergeneesmiddelen
☒ Bedrijf (vergunninghouder/aanvrager)
☐ European Medicines Agency
☒ Gevestigd apotheker
☒ Anders: Raad van Bestuur

14. Lijst van bijlage(n):

Definitie van Significante GMP tekortkomingen en GMP-Z tekortkomingen

15. Lijst van tekortkomingen:

GMP en GMP-Z tekortkomingen:

De tekortkomingen uit het bezoek van november 2016 worden hier niet herhaald.

15.1 Kritische

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

15.2.1 De uitvoering van aseptische handelingen op voorraad voldoet niet aan de norm:

- De vrijgifte van de apotheker van aseptische handelingen op voorraad is alleen zichtbaar op het bereidingsprotocol en niet op de bereide spuiten. Voordat de spuiten opslagen worden in de uitgiftekasten, is er geen controle of het product vrijgegeven was door de apotheker.
- QC analyses van spuiten die worden bereid met een verdunningstap worden niet uitgevoerd.
- Microbiologisch monitoring van handschoenafdrukken, sedimentatieplaten na elke bereidingssessie is niet uitgevoerd.
- Het handmatig proces voor VTGM op voorraad was nog niet microbiologisch gevalideerd.
- De doorgeefsluis is niet meegenomen in het microbiologisch monitoringsplan.
- Bouillonsimulaties na ieder batch waren pas in vorige week ingevoerd, terwijl deze bereidingen sinds 2010 al bereid zijn. Resultaten van de testen zijn nog niet bekend.

(EU-GMP/GMP-Z Annex 1, Z3).

15.2.2 De uitvoering van individuele risicovolle aseptische handelingen voldoet niet aan de gestelde normen:

- De gedelegeerde eindcontrole is bij de WKZ niet uitgevoerd door een onafhankelijke medewerker.
- De training en werkwijze van medewerkers die de gedelegeerde eindcontrole uitvoeren is onvoldoende vastgelegd.
- De vrijgifte van de apotheker is onvoldoende vastgelegd.
- Het is voor de apotheek niet inzichtelijk of de arts de uitslagen van het bloedonderzoek had ingezien voor aanvraag van de kuur.
- Het lichaamsgewicht vastgelegd in 5.1.2.f kan langer dan 1 maand geleden zijn.
- Een dagelijkse bouillonafvulling in klasse A is niet uitgevoerd.
- Microbiologisch monitoring met sedimentatieplaten en handschoenafdrukken bij iedere bereidingssessie is niet uitgevoerd.
- Een gapanalyse op het bereidingsproces is niet uitgevoerd.
- Opvolging van de veegproef rapporten van cytostatica is niet uitgevoerd door de apotheek.
- Er is in het bereidingsvoorschrift geen ruimte voor het noteren van de uitvoer van de line-clearance

(veldnorm cytostatica, GMP-Z)

15.2.3 De procedure wijzigingen is niet consequent gevolgd. Voor wijzigingen in computersystemen is nog geen werkwijze voor gedefinieerd. Voor de revisie van het 5.1.2.f systeem was geen change control geïnitieerd.

(EU GMP/GMP-Z H 1.4 (xi) en (xii))

15.2.4 Er is onvoldoende voortgang in de risico beoordeling op data integriteit (5.1.2.f). Een structurele aanpak met acties en tijdslijnen is nog niet aanwezig.

(EU-GMP/GMP-Z H 4.1. en 4.10)

15.3 Overige

15.3.1 Discrepanties in de medicatiekasten zijn niet gelogd voor alle producten (met uitzondering van 5.1.2.f

(EU-GMP/GMP-Z H5 general)

15.3.2 Het ijken van de balans gekoppeld aan het 5.1.2.f systeem voor de gravimetrische controle is niet periodiek uitgevoerd.

(GMP-Z H3: 3.41)

15.3.3 In de validatiedocumentatie van 5.1.2.f zijn de gegevens van de FAT opgeslagen in een Excel sheet die niet afgeschermd was. Bij een aantal SIF (Safety Instrumented Funtions) testen is ingevuld "onbekend hoe te testen".

(EU-GMP/GMP-Z Annex 15 H2)

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 Wettelijke

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

Er zijn geen aanbevelingen

16. Commentaar van de inspecteurs op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Het plan van aanpak is 15 augustus 2017 ontvangen. Bij 15.2.2 is de actie voor de bevinding 'De vrijgifte van de apotheker is onvoldoende vastgelegd' niet alleen de vastlegging in de werkinstructie van belang maar ook in het bereidingsvoorschrift de verschillende eindcontroles die de apotheker moet afparaferen. Zie ook sectie 11.1.

Aanbevelingen voor verdere acties door bedrijf:

Het bereidingsvoorschrift aanpassen naast de werkinstructie voor de vastlegging van de vrijgifte door de apotheker.

17. Samenvatting en conclusie:

Op grond van bovenstaande concluderen de leden van het inspectieteam dat UMCU apotheek, Utrecht, wat betreft de geïnspecteerde activiteiten:

☐ voldoet aan GMP en/of GMP-Z (bijgesloten is het GMP certificaat en/of de GMP-Z-verklaring).

☐ voldoet aan GMP en/of GMP-Z indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.

☒ niet voldoet aan GMP en/of GMP-Z.

Volgende inspectie
Bij de volgende inspectie zal beoordeeld worden of de plannen daadwerkelijk geïmplementeerd zijn en of het kwaliteitssysteem wordt nageleefd.

Afsluiten inspectie
Met dit rapport wordt het inspectiebezoek van 21 maart 2017 afgesloten.

Handtekening:

Datum:

Naam: 5.1.2.e

5.1.2.e

Organisatie: IGZ[1]

Handtekening:

Datum:

Naam: 5.1.2.e

5.1.2.e

Organisatie: IGZ[1]

[1] Bij ondertekening gebruiken wij de organisatienaam genoemd in de wetten op het terrein van de volksgezondheid en de jeugdhulp.

Definition of Significant Deficiencies GMP

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).

Definitie van significante tekortkomingen GMP-Z

1. Kritische tekortkoming

Tekortkoming die heeft geleid of kan leiden tot een product met een aanzienlijk risico op schade voor de patiënt.

2. Belangrijke tekortkoming

Een niet-kritische tekortkoming die

heeft geresulteerd in, of kan resulteren in een product dat niet voldoet aan de vereisten in het productdossier;

één of meerdere belangrijke afwijkingen inhoudt van de GMP-Z;

wijst op afwijkingen in de correcte uitvoering van batchvrijgifte of op een niet correcte uitvoering door de verantwoordelijk apotheker van zijn wettelijke taken;

een combinatie van meerdere "overige" tekortkomingen die op zichzelf niet "belangrijk" zijn maar bij elkaar genomen wel als "belangrijk" kunnen worden beschouwd.

3. Overige tekortkoming

Tekortkoming die niet als kritisch of belangrijk kan worden beschouwd, maar wel afwijkend is van GMP-Z.

Doc. 14

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Reinier de Graaf Groep
5.1.2.e, Directievoorzitter
Reinier de Graafweg 7
2625 AD DELFT

5.1.2.e, gevestigd apotheker

Farmaceutische bedrijven

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
T 088 120 5000
F 088 120 5001
www.igj.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
5.1.2.e @igj.nl

Ons kenmerk
5.1.2.i

Uw correspondentie
23 februari 2018

Datum 12 maart 2018
Onderwerp GMP-Z inspectie

Geachte mevrouw 5.1.2.e

In de aanbiedingsbrief bij het conceptrapport vroeg de Inspectie u uiterlijk 5 maart 2018 om een reactie als u in paragraaf 1 t/m 14 van het rapport feitelijke onjuistheden aantrof. Daarnaast vroeg de Inspectie u om een plan van aanpak welke zij tevens heeft ontvangen.

Feitelijke onjuistheden
De Inspectie heeft voor de afgesproken datum een reactie van u ontvangen. Naar aanleiding hiervan bericht ik u. De door u voorgestelde correcties zijn in het conceptrapport overgenomen. Met de aangebrachte correcties in het conceptrapport stelt de Inspectie dit rapport nu definitief vast.

Plan van aanpak
Verder vroeg de Inspectie u in de aanbiedingsbrief bij het conceptrapport om een plan van aanpak.

De reactie van de Inspectie op uw plan van aanpak vindt u in hoofdstuk 16 van het bijgevoegde eindrapport.
Op grond van uw plan van aanpak is geconcludeerd dat het GMP-Z niveau, voor wat betreft de geïnspecteerde activiteiten, in uw bedrijf **voldoende** is.

Bijgevoegd is de GMP-Z verklaring. Deze GMP-Z verklaring wordt éénmalig verstrekt.

Volgende inspectie
Bij de volgende inspectie zal beoordeeld worden of uw plannen daadwerkelijk geïmplementeerd zijn en of het kwaliteitssysteem wordt nageleefd.

F064/02

Doc. 14

Ons kenmerk
5.1.2.i

Datum
12 maart 2018

Afsluiten inspectie
Met deze brief sluit ik het inspectiebezoek van 12 mei 2017 af. In de aanbiedingsbrief bij het conceptrapport is vermeld dat de Inspectie het eindrapport van dit inspectiebezoek op haar site zal zetten.

5.1.2.e

[1] Bij ondertekening gebruiken wij de organisatienaam genoemd in de wetten op het terrein van de volksgezondheid en de jeugdhulp.

GMP-Z VERKLARING

GOOD MANUFACTURING PRACTICE VOOR DE ZIEKENHUISFARMACIE

2017/NL/GMPZ/5.1.2.i

De beoordeling van de werkzaamheden volgens GMP-Z heeft plaatsgevonden op

12 mei 2017 bij

Ziekenhuisapotheek Reinier de Graaf te Delft

Hierbij wordt bevestigd dat de hierboven genoemde ziekenhuisapotheek de huidige werkzaamheden uitvoert volgens GMP-Z richtlijn. De volgende activiteiten zijn geïnspecteerd:

- ☐ Steriele voorraadbereiding
- ☐ Batchgewijze Individuele Aseptische bereiding
- ☒ Aseptische individuele bereiding (cytostatica/TPV/overig)
- ☒ Aseptische individuele bereiding van radiofarmaca
- ☐ Niet steriele voorraadbereiding
- ☐ Niet steriele individuele bereiding
- ☐ Anders, nl. medische gassen

Utrecht, 5 maart 2018

5.1.2.e

Inspectie voor de Gezondheidszorg, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Doc. 15

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 26 april 2018 12:17
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: overzicht verleende toestemmingen 3.17 voor specifiek product

Dag 5.1.2.e,
Ik ben niet geïnteresseerd in de toestemmingen zelf, 5.2.1.
Uit de documenten destilleer ik dat de eerste aanvraag in 2012 is gedaan, met enkele malen een verlening, door diverse rechtspersonen.
Hier lijken wel gaten te vallen in de jaren, nl. 2102, 2014, 2016 en 2017 zijn aanvragen geregistreerd, in de tussenliggende jaren niet.

Het aantal patiënten waarvoor de aanvraag is ingediend wordt maar 1x over gerapporteerd, nl 188 patiënten op jaarbasis(?)
Dit geeft aan dat het een klein product is.

Algemeen beeld is wel dat het proces van het verlenen an toestemmingen, en het monitoren hiervan met de huidige werkwijze in WMP niet eenvoudig is.

Bedankt voor je moeite,

Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 5 april 2018 13:46
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: overzicht verleende toestemmingen 3.17 voor specifiek product

Beste 5.1.2.e

Wat betreft dota-tyr octreotaat heb ik uit WPM de volgende informatie kunnen halen:
-IT-nummer 1028019, Apotheek A15, toestemming 2 november 2016
-IT-nummer 1031136, IDB Holland, toestemming 10 november 2016
-IT-nummer 2005855, Apotheek A15, toestemming 20 december 2017 (verlenging)
-IT-nummer 2005890, IDB Holland, toestemming 27 december 2017 (verlenging)

Verder heb ik nog een document kunnen vinden op de G-schijf uit 2014. Het document is de beoordeling van de aanvraag uit 2014 (aanvrager was Erasmus MC, locatie Apotheek A15). Helaas is dit proces niet volledig geregistreerd in WPM. (Document stuur ik mee.)

Als laatste heb ik nog twee documenten uit 2012 gevonden. Dit zijn aanvragen van Erasmus MC en IDB Holland. In WPM kan ik echter niet achterhalen wat de uitkomst is geweest van deze aanvragen. (Beide documenten stuur ik tevens op.)

Het meegestuurde Excel-bestand is een zoekresultaat uit WPM met daarbij de belangrijke IT-nummers of postregistratienummers in het rood en vetgedrukt weergegeven.

Hopende u zo voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e
Afdeling Farmaceutische bedrijven - 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 4 april 2018 10:40
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: overzicht verleende toestemmingen 3.17 voor specifiek product

---

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 29 maart 2018 15:27
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: overzicht verleende toestemmingen 3.17 voor specifiek product

Dag 5.1.2.e
Volgende week is goed.
Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 29 maart 2018 14:21
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: overzicht verleende toestemmingen 3.17 voor specifiek product

Hallo 5.1.2.e

Wanneer wil je de informatie uiterlijk ontvangen?
Zoals 5.1.2.e valt buiten reikwijdte verzoek
valt buiten reikwijdte verzoek

Groet,

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 29 maart 2018 10:06
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: overzicht verleende toestemmingen 3.17 voor specifiek product

Dag 5.1.2.e
Nav vragen van VWS over onze werkwijze bij Lutetium – Dotataat, en FDG zou ik dit graag onderbouw met aantallen verleende toestemmingen voor deze producten sinds 2012.
Het betreft de 3.17 toestemmingen aan Erasmus MC en later Apotheek A15 voor Dota-tyr octreotaat (of Dotataat) en aan IDB Holland voor Lutetium en Dota-tyr octreotaat distributie,

Kan jij die makkelijke uit WMP halen voor mij?

Dank en groet
5.1.2.e

Doc. 15

5.1.2.e

Afdeling Farmaceutische bedrijven - 5.1.2.e

.....

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postadres: Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

.....
M 5.1.2.e
5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl
Twitter: @IGJnl
.....

Unit Pharmaceutical Companies - 5.1.2.e
The Dutch Health and Youth Care Inspectorate
Ministry of Health, Welfare and Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht | The Netherlands
P.O. Box 2518 | 6401 DA | Heerlen | The Netherlands

.....
Zie en hoor het IGJ-verhaal: Gezond vertrouwen
.....

Doc. 16

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: zondag 3 juni 2018 18:34
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 2 vragen

Ha 5.1.2.e ,

Hangt de weging of het magistraal kan of niet nog af van de schaal waarop dit gebeurt? En als we inderdaad in de regelgeving schaal geconcretiseerd krijgen, maakt dat dan uit?

Groet,

5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e)
Verzonden: donderdag 31 mei 2018 16:12
Aan:5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: 2 vragen

Dag 5.1.2.e ,
De vraag over Lutetium komt nu via de accounthouder van het AVL binnen bij IGJ.
Deze casus is al bekend bij VWS en door 5.1.2.e benoemd bij het laatste overleg. Ik heb toen aangeven dat het niet in de lijn van het toezicht de afgelopen 10 jaar op de radiofarmaca is om dit als magistraal te bestempelen.
We hebben bij IDB aangedrongen op registratie van zowel radionuclide (lutetium) als ligand (dotataat). We kunnen nu niet een standpunt innemen dat het ook wel magistraal kan.
Ook valt de grond onder de 3.17 toestemming weg als het product geregistreerd verkrijgbaar is, ook als is er sprake van een groot prijsverschil.

Lijkt mij meer iets voor VWS om een standpunt over in te nemen dan IGJ.

Groet
5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e)
Verzonden: donderdag 31 mei 2018 14:07
Aan: 5.1.2.e) <5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: 2 vragen

Dag 5.1.2.e

Mag ik bij jou aankloppen voor onderstaande vragen vanuit het AVL?
En mocht jij niet de juiste persoon zijn vanuit de afdeling, heb jij een idee wie dit soort specialistische vragen kan beantwoorden?

Ik hoor heel graag.

Vriendelijke groet,

5.1.2.e

5.1.2.e

Doc. 16

Coördinerend specialistisch inspecteur Medisch Specialistische zorg IGJ
……
Afdeling Medisch Specialistische Zorg
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) in oprichting Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen .....
T 088 120 5000
M 5.1.2.e
5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl
Twitter: @IGJnl
.....
Bekijk het verhaal van IGJ: Gezond vertrouwen

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e @nki.nl 5.1.2.e @nki.nl>
Verzonden: donderdag 31 mei 2018 09:07
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: j5.1.2.e @nki.nl; 5.1.2.e @nki.nl; 5.1.2.e @nki.nl; 5.1.2.e @nki.nl
Onderwerp: FW: 2 vragen

Beste 5.1.2.e ,
zoals beloofd tijdens ons gesprek van zojuist de vraag over Lutetium dotataat.
Korte achtergrond: 5.1.1.c

Hieronder kort geformuleerd de specifieke vragen. Onze inhoudsexperts heb ik de cc gezet.
Ik hoop op korte termijn op een recatie van IGJ Gr 5.1.2.e

5.1.1.c
10.2.e 5.1.1.c Vanuit de NVZA is ons medegedeeld dat VWS vanwege de politieke druk tegen de hoge prijzen, een beroep op de NVZA heeft gedaan om in voorkomende gevallen zelf te bereiden. Hierover zal overleg tussen VWS, IGJ en de NVZA volgen.

Richting IGJ hebben we daarom de volgende vraag:
Hoe staat IGJ erin dat we de magistrale bereiding 5.1.1.c voor onze eigen patiënten doorzetten 5.1.1.c

Indien IGJ, 5.1.1.c hoe wil IGJ het gebruik van 5.1.1.c dan handhaven: conform de reguliere GMP(z) inspecties of door de artikel 3.17 procedure in te zetten 5.1.1.c

Ik heb de vraagstelling zo concreet mogelijk proberen neer te zetten, maar mocht er nog behoefte zijn aan aanvullende uitleg dan hoor ik dit graag.

Mvg,
5.1.2.e

5.1.2.e
5.1.2.e
T: 5.1.2.e
E:5.1.2.e @nki.nl<mailto:5.1.2.e @nki.nl>

[cid:image004.jpg@01D3F7F0.FA1B6F30]

5.1.5 | 5.1.5 5.1.5

Dit e-mailbericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde(n). Als dit bericht niet voor u bestemd is, wordt u vriendelijk verzocht dit aan de afzender te melden. 5.1.5 staat door de elektronische verzending van dit bericht niet in voor de juiste en volledige overbrenging van de inhoud, noch voor tijdige ontvangst daarvan. Voor informatie over het 5.1.5 raadpleegt u www 5.1.5

This e-mail is intended for the addressee(s) eyes only. If you are not the intended recipient, you are hereby kindly requested to inform the sender of this. In view of the electronic nature of this communication, 5.1.5 is neither liable for the proper and complete transmission of the information contained therein nor for any delay in its receipt. For information about the 5.1.5 , go to 5.1.5 .nl/>.

Doc. 17

5.1.2.e)

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 4 juni 2018 17:15
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 2 vragen

Dag 5.1.2.e
Er ligt commentaar van IGJ klaar op een kamerbrief over dit onderwerp.
Lijkt mij niet het juiste moment om persoonlijke titel een antwoord te geven.
Ik heb de casus onder de aandacht gebracht van 5.1.2.e

Groet
5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 4 juni 2018 12:20
Aan:5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: 2 vragen

Ha 5.1.2.e ,

Het is bijzonder.
In aanvulling op mijn vraag vorige week van het AVL aan de IGJ en doorgestuurd naar jou:

5.2.1
..

Graag spreek ik ook even met je zodra je aan deze vraag/dit dossier toekomt.
Zoals je wellicht begrijpt...

Groet,

5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e@nki.nl 5.1.2.e @nki.nl>
Verzonden: vrijdag 1 juni 2018 21:53
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e l@nki.nl; j5.1.2.e @nki.nl; 5.1.2.e @nki.nl
Onderwerp: Re: 2 vragen

Beste 5.1.2.e ,
Buiten reikwijdte verzoek

Ik heb veel met de relevante personen intern gesproken en deze vraag over hoe IGJ uiteindelijk met dit dossier qua handhaving wil omgaan kwam van hen.
Dus ik hoor graag van 5.1.2.e wat zij hiervan vindt. Ik heb de relevante personen nogmaals in de cc gezet zodat men het intern nog een keer kan nagaan.
Gr
5.1.2.e

On 5/31/18, 4:04 PM, "5.1.2.e @igj.nl> wrote:

>Geachte heer 5.1.2.e ,
>
>Via mijn collega bij IGJ FMP begrijp ik dat onderstaande vragen al
>bekend zijn en dat al overleg plaatsvindt tussen VWS- IGJ 5.1.5
>Is dat bij u bekend?
>
>Mijn collega 5.1.2.e (IGJ) zal mij hier einde volgende
>week verder over berichten.
>

Doc. 18

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 5 juni 2018 09:29
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 2 vragen

5.2.1 En eens dat het genuanceerd ligt. Dus belangrijk dat we ook de nuance van de radiofarmaca er in het gesprek met VWS goed in brengen.

Groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 5 juni 2018 08:58
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 2 vragen

Het is toch wel wat genuanceerder, 5.2.1

Groet 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: dinsdag 05 jun. 2018 8:36 AM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: 2 vragen

Lijkt me het best om dit ook gewoon mee te nemen in het overleg met VWS.

Maar als schaal geen probleem is, en 'eigen patiënt' ook niet, zou dit niet de lastigste casus moeten zijn, lijkt me.

Groet,

5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: maandag 04 jun. 2018 5:27 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Kopie: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: 2 vragen

Dag 5.1.2.e,
5.2.1 Feit is echter dat radiofarmaca door de aard van de producten (halfwaardetijd van radionuclide, dus na 1 dag is het product waardeloos), altijd op kleine schaal worden gemaakt.
5.2.1

Groet
5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e
Verzonden: zondag 3 juni 2018 18:34
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: 2 vragen

Ha 5.1.2.e

5.2.1.

Groet,

5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 31 mei 2018 16:12
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: 2 vragen

Dag 5.1.2.e
De vraag over Lutetium komt nu via de accounthouder van het 5.1.5 binnen bij IGJ.
Deze casus is al bekend bij VWS en door 5.1.2.e benoemd bij het laatste overleg. 5.2.1 . We hebben bij 5.1.5 aangedrongen op registratie van zowel radionuclide (lutetium) als ligand (dotataat). 5.2.1 .
Ook valt de grond onder de 3.17 toestemming weg als het product geregistreerd verkrijgbaar is, ook als is er sprake van een groot prijsverschil.

5.2.1

Groet
5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 31 mei 2018 14:07
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: 2 vragen

Dag 5.1.2.e

Mag ik bij jou aankloppen voor onderstaande vragen vanuit het 5.1.5.
En mocht jij niet de juiste persoon zijn vanuit de afdeling, heb jij een idee wie dit soort specialistische vragen kan beantwoorden?

Ik hoor heel graag.

Vriendelijke groet,

5.1.2.e

5.1.2.e

Doc. 19

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: vrijdag 5 oktober 2018 08:57
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: dossier Lutathera

Vast ter info.
Luthatera wordt gemaakt bij IDB in Baarle nassau
5.1.2.f jaar is aangedrongen op registratie. Recent is registratieverkregen via EMA. Lutetium is een groeimarkt.
Het lutetium dat in Lutathera wordt gebruikt komt wereld wijd van deze producent. Dit Lutetium kan worden gekoppeld aan diverse eiwitten (liganden), als het dotataat. De producent heeft inmiddels een inspectie aangevraagd voor 5.1.2.f
AL in de tijd dat het dotataat onder artsenverklaring door Erasmus werd gebruikt was er intensieve samenwerking met IDB die de distributie (en produtie van Lutetium) voor haar rekening nam. Voor die tijd zijn er bij 5.1.2.f . Hierop hebben we opgetreden en is deze constructie met IDB bedacht.
5.1.2.f

Kortkom. 5.1.2.f
Als je al een gesprek zou willen aangaan, dan ook het verhaal van de IDB gaan aanhoren.

Groet
5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: donderdag 04 okt. 2018 9:57 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: dossier Lutathera

Ter info vast. Zal wel gesprek worden.

Groet,

5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @erasmusmc.nl>
Datum: donderdag 04 okt. 2018 2:22 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: dossier Lutathera

Doc. 19

Geachte heer 5.1.2.e
5.1.2.e heeft 5.1.2.e uw emailadres gegeven inzake het plannen van een nader verkennend overleg over het dossier Lutathera. In dit overleg zouden we graag met u van gedachten willen wisselen om een goede afweging te kunnen maken tussen de verschillende opties die er zijn om met dit dossier om te gaan.
Wellicht ten overvloede in het kort de achtergrond en aanleiding voor dit verkennende gesprek:

- Het betreft Lutathera (lutetium LU 177 dotatate), een radioactief therapeutisch middel (peptide receptor radionuclide) voor patiënten met een zeldzame maag/darm tumor (gastroenteropancreatische neuro-endocriene tumor; GEP-NET).
- Het middel is ruim 20 jaar geleden door het Erasmus MC uitgevonden en wordt sindsdien magistraal bereid door onze eigen apotheek voor de patiënten van het Erasmus MC.
- Jaarlijks behandelen wij ongeveer 40 - 60 patiënten, deels uit het buitenland. In Nederland wordt geschat dat het gaat om 500 patiënten per jaar. Een behandeling bestaat uit 4 infusen per jaar.
- De productiekosten, nu onderdeel van de behandeling, zijn voor ons ongeveer €5.000 per behandeling, dus €20.000 per patiënt per jaar.
- Het middel wordt door AAA (Advanced Accelerator Applications), onderdeel van Novartis, op de markt gebracht.
- Begin dit jaar heeft de FDA toestemming verleend voor de Amerikaanse markt, en in het voorjaar van 2018 heeft de EMA toestemming verleend om dit middel op de Europese markt af te zetten.
- De verwachte prijs voor het middel is €80.000 per jaar (€ 20.000 per infuusbehandeling) en zal als 'add-on' worden vergoed.
- De indicatie van het middel wordt naar verwachting uitgebreid met behandeling voor prostaatkanker, een veel grotere doelgroep.

Namens het Erasmus MC zullen aan dit gesprek 5.1.2.e ,5.1.2.e deelnemen. Kunt u mij aangeven op welke momenten het u schikt een overleg te plannen of met wie ik contact kan zoeken om dit overleg te plannen?
Ik zie uw reactie graag tegemoet.
Met vriendelijke groeten,
5.1.2.e

Kernstaf Raad van Bestuur

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, intern postadres NA1418
Bezoekadres: kamer NA-1421, Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam
E-mail 5.1.2.e @erasmusmc.nl | Telefoon 5.1.2.e | Telefoon 010 703 16 26
www.erasmusmc.nl

Doc. 20

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 10 oktober 2018 15:06
Aan: 5.1.2.e)
CC: 5.1.2.e 5.1.2.e
Onderwerp: FW: dossier Lutathera
Bijlagen: RE: verzoek omtrent Lutathera

Dag 5.1.2.e en 5.1.2.e,

Ik wil jullie er even over op de hoogte brengen dat ik ben benaderd door het Erasmus MC voor een gesprek over een CDCA-achtige casus. Het betreft het product Lutathera, een radioactief middel voor de behandeling van bepaalde tumoren. Wordt als jaren bereid binnen ErasmusMC maar er is recent een geregistreerd alternatief op de markt gekomen.

Het geregistreerde middel is een aantal malen duurder dan het bereide product. Erasmus wil het gesprek aan over deze casus. Wat de precieze vraag is wordt uit het verzoek niet duidelijk, maar gaat ongetwijfeld over de mogelijkheden voor magistrale bereiding.

Ik heb aangegeven hierover het gesprek aan te willen gaan. Wat mij betreft kan dat een 'FB' gesprek blijven (omdat het over magistrale bereiding gaat), maar wil ook aan 5.1.2.e vragen in te schatten of de accounthouder ErasmusMC hierbij aangesloten moet worden. Ook vanwege het volgende:
Langs een andere route blijkt nu dat er ook media-aandacht voor komt. NRC is bezig met een groot artikel hierover (zie bijlage), zo begreep ik vandaag. Ik heb 5.1.2.e via de mail aangesloten.

Groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 8 oktober 2018 10:39
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: dossier Lutathera

Geachte heer 5.1.2.e,

Dank voor uw reactie. De secretaresse van 5.1.2.e, zal uw secretariaat benaderen voor het maken van een afspraak.

Vriendelijke groeten,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: zondag 7 oktober 2018 15:08
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: dossier Lutathera

Geachte mevrouw 5.1.2.e,

Dank voor uw bericht. Ik had van mijn collega's van de beleidsdirectie GMT van VWS al begrepen dat u contact zou opnemen. Ik ga graag het gesprek met u aan. U kunt een afspraak plannen via mijn managementassistente, mw. 5.1.2.e (cc).

Met vriendelijke groet,

Doc. 21

> Retouradres Postbus 90460 2509 LL Den Haag

Erasmus Medisch Centrum
T.a.v. de heer 5.1.2.e
Ziekenhuisapotheker - radiofarmaca
Postbus 2040
3000 CA ROTTERDAM

Datum 30 januari 2012
Onderwerp afleveren Dota-Tyr□-octreotaat

Geachte heer 5.1.2.e ,

Tijdens reguliere inspectiebezoeken aan het Erasmus MC (EMC) op 14 december 2011 als houder van een fabrikantenvergunning (108517 F) en aan IDB Holland B.V. (IDB) op 31 oktober 2011 als houder van een groothandelaarsvergunning (108577 G) heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg geconstateerd dat de distributie van DOTA-Tyr□-octreotaat (DTO) niet in overeenstemming is met de vereisten uit de Geneesmiddelenwet.
De feiten. 5.1.1.c [redacted] Het betreft hier echter ongeregistreerde geneesmiddelen. Deze zouden op artsenverklaring afgeleverd kunnen worden, of in het kader van klinisch geneesmiddelenonderzoek. De etikettering voldoet niet aan de eisen gesteld aan onderzoeksgeneesmiddelen. Het EMC gaf ook aan dat deze geneesmiddelen niet in alle gevallen binnen het kader van klinisch onderzoek worden toegepast.

Op 19 januari 2012 heeft op het IGZ-kantoor te Den Haag een gesprek plaatsgevonden tussen de inspectie en het EMC. Onderwerp van het gesprek waren de randvoorwaarden voor productie en distributie van het ongeregistreerde DOTA-Tyr□-octreotaat. De heer 5.1.2.e , Apotheker Quality Assurance en QP en de heer 5.1.2.e ziekenhuisapotheker, vertegenwoordigden het EMC. Namens de inspectie waren 5.1.2.e 5.1.2.e 5.1.2.e aanwezig. 5.1.1.c

De klinische studie met DTO wordt uitgevoerd in 5.1.5 en 5.1.5
Toepassing van DTO buiten het kader van klinisch onderzoek beperkt zich in Nederland tot patiënten van het EMC. 5.1.1.c

Om de beschikbaarheid van het peptide voor zowel klinisch onderzoek als voor toepassing op artsenverklaring te waarborgen zijn de mogelijkheden die de Geneesmiddelenwet hiervoor biedt besproken. Hieronder een korte opsomming.

1. Het Erasmus MC produceert als houder van een fabrikantenvergunning voor geneesmiddelen voor onderzoek het peptide DOTA-Tyr□-octreotaat (DTO). Per batch wordt een deel geëtiketteerd voor toepassing in klinisch onderzoek en een deel voor toepassing als ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring.

2. Toepassing binnen klinisch onderzoek
   Producten die worden toegepast binnen klinisch onderzoek levert het EMC als fabrikant aan een houder van een groothandelaarsvergunning, in dit geval 5.1.5 . 5.1.5 distribueert vervolgens het product. Een voorwaarde hierbij is dat is geborgd dat het product uitsluitend wordt afgeleverd ten behoeve van klinisch onderzoek. De etikettering van het product dient te voldoen aan de vereisten van GMP Annex 13.

3. Toepassing in het kader van patiëntenzorg
   Indien het EMC het geneesmiddel aflevert ten behoeve van gebruik bij patiënten buiten het klinisch onderzoek, dient het EMC te beschikken over een handelsvergunning conform artikel 40 lid 1 van de Geneesmiddelenwet. Dit betekent, dat het middel dan geregistreerd moet zijn.
   Om het EMC tegemoet te komen, heeft de inspectie hierbij vermeld dat, indien dit niet het geval is, er de mogelijkheid bestaat om af te leveren aan een arts, mits wordt voldaan aan de voorwaarden die worden gesteld in artikel 3.17 van de Regeling Geneesmiddelenwet. Deze Regeling is gericht op de behandeling van individuele patiënten. De constructie zoals hieronder wordt voorgesteld om patiënten van het EMC en hierbuiten (doch wel binnen Nederland) te behandelen op basis van artikel 3.17 heeft daarom een tijdelijk karakter. Uiteindelijk is het doel om te komen tot registratie van DOTA-Tyr^3-octreotaat conform artikel 40 lid 1 van de Geneesmiddelenwet.
   Voor het afleveren van DTO als ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring is vooraf een toestemming van de inspectie vereist. De procedure die de inspectie hanteert bij een verzoek voor toestemming voor het afleveren van een ongeregistreerd geneesmiddel, kunt u terugvinden op onze website: www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen-en-medische-technologie/geneesmiddelen/aanvragen toestemming.

4. Tijdens het gesprek zijn de volgende afspraken zijn gemaakt
   a. Het EMC dient bij de inspectie per indicatie een verzoek voor toestemming in voor toepassing van DTO op artsenverklaring conform de Regeling Geneesmiddelenwet artikel 3.17. Bij voldoen aan de voorwaarden geeft de IGZ hiervoor een toestemming.
   b. 5.1.5 dient bij de inspectie een verzoek voor toestemming in om DTO te distribueren. Met deze toestemming is het mogelijk dat 5.1.5 de verzending van het peptide voor haar rekening neemt.

c. Het EMC neemt de verplichtingen over van IDB voor bijhouden van een administratie van de geconstateerde bijwerkingen en de vereiste artsenverklaring per patiënt per indicatie.

5. Indien DTO wordt afgeleverd buiten Nederland voor toepassing buiten klinisch onderzoek is tevens een toestemming voor invoer en afleveren in het betrokken land noodzakelijk. De procedures die hiervoor in de verschillende landen worden gehanteerd zijn bij de inspectie niet bekend.

Tot slot wijs u ik nog op het volgende. Om een ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring af te leveren is vooraf toestemming van de inspectie verplicht. Als de inspectie vooraf geen toestemming heeft gegeven, heeft de inspectie niet getoetst of wordt voldaan aan alle voorwaarden uit artikel 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet. Mogelijk leidt dit tot een overtreding van artikel 40 lid 1 van de Geneesmiddelenwet, wat is aangemerkt als een economisch delict en daardoor strafrechtelijk vervolgbaar.

Zonder tegenbericht ga ik ervan uit dat u zich kunt vinden in de hierboven vermelde afspraken. Het verzoek voor toestemming voor het afleveren van DTO op artsenverklaring buiten klinisch onderzoek ziet de inspectie graag zo spoedig mogelijk tegemoet.

Hoogachtend,

5.1.2.e
Senior Inspecteur

Cc: 5.1.2.e , ziekenhuisapotheker en QP, EMC
IDB Holland B.V., 5.1.2.e

Doc. 22

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 90460 2509 LL Den Haag

Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
T.a.v. 5.1.2.e
Hoofd ziekenhuisapotheek
Postbus 2040
3000 CA ROTTERDAM

Geneesmiddelen En Medische Technologie

Wilh. van Pruisenweg 52
Den Haag
Postbus 90460
2509 LL Den Haag
T 070 304 15 00
F 070 304 15 70
www.igz.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e

Ons kenmerk
5.1.2.i

Datum 9 februari 2012
Onderwerp GMP-inspectie

Geachte 5.1.2.e

Op 14 december 2011 heb ik, samen met de 5.1.2.e, een bezoek aan uw bedrijf gebracht. Het betrof een routine GMP-inspectie. Bij deze inspectie was tevens de 5.1.2.e als waarnemer aanwezig.

Een uitgebreide rapportage van dit inspectiebezoek vindt u bijgevoegd. Indien het rapport significante feitelijke onjuistheden zou bevatten, verzoek ik u mij deze per omgaande schriftelijk mede te delen.

Een algemene samenvatting van ons bezoek en een overzicht van de geconstateerde bevindingen en tekortkomingen zijn weergegeven in de bijgevoegde rapportage (paragraaf 11 en 15). De tekortkomingen zijn gerubriceerd in kritische, belangrijke en overige. Kritische bevindingen zijn bij uw bedrijf niet geconstateerd. Op basis van de bevindingen is geoordeeld dat het GMP- niveau in uw bedrijf voldoende is.

Ik verzoek u aandacht te besteden aan de bevindingen en mij zo spoedig mogelijk doch uiterlijk voor **22 maart 2012** te berichten over uw corrigerende maatregelen en de voorgestelde realisatietermijnen. Ik verwacht dat u voor de als belangrijk geclassificeerde tekortkomingen samen met uw reactie aanvullende documentatie meestuurt, die de door u beschreven corrigerende maatregelen ondersteunt

Mede namens de 5.1.2.e dank ik u voor de gastvrijheid en de openhartige sfeer tijdens ons bezoek.

Hoogachtend,

5.1.2.e

Senior Inspecteur

Doc. 22

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Rapport van het GMP-inspectiebezoek aan de Apotheek van Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam op 14 december 2011

Den Haag, februari 2012

Inspectierapport

1. **Geïnspecteerd bedrijf** Apotheek Erasmus Medisch Centrum
's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam

2. **Activiteiten**

	Humaan	Veterinair	IMP
Fabrikant van eindproduct(en)			
Steriel	☐	☐	☒
Niet-steriel	☐	☐	☒
Biologisch	☐	☐	☐
Sterilisatie van excipiënt, actieve substantie of medicinaal product	☐	☐	☒
Primair verpakken	☐	☐	☒
Secondair verpakken	☐	☐	☒
Controle laboratorium	☐	☐	☒
Importeren	☐	☐	☒
Batch certificatie (vrijgifte)	☐	☐	☒
Opslag en distributie	☐	☐	☐
Produceren van actieve stof	☐	☐	☐
Anders	☐	☐	☐

3. **Datum van inspectie** 14 december 2011

4. **Inspecteurs** 5.1.2.e
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Den Haag

5. **Referenties** Vergunning 108517 F

6. **Introductie**

Het Erasmus Medisch Centrum (EMC) heeft een fabrikantenvergunning voor de bereiding, import en aflevering van geneesmiddelen voor onderzoek. De activiteiten worden uitgevoerd binnen de centrale ziekenhuisapotheek van het EMC.
De huidige locatie van de apotheek wordt over een jaar gesloopt. De voorraadbereiding en analyse van geneesmiddelen, waaronder 5.1.5 wordt verplaatst naar een nieuwe apotheek te Gorinchem. Voor deze apotheek zal een nieuwe Fabrikantenvergunning worden aangevraagd. Op de locatie van het Erasmus MC zal een apotheek worden gerealiseerd voor bereidingen die dicht bij de patiënt moeten worden uitgevoerd, zoals VTGM. De planning is dat deze op 26 oktober 2012 in gebruik wordt genomen.

7. **Vorige inspectie**

De vorige algemene inspectie heeft plaatsgevonden op 13 februari 2009 met resultaat GMP voldoende. Hierbij waren betrokken de inspecteurs 5.1.2.e ij er 5.1.2.e 5.1.2.e
Er zijn sinds de vorige inspectie vooral wijzigingen in de eindverantwoordelijke apothekers. Zo is een nieuwe QP aangesteld welke tevens verantwoordelijk is voor QA. Ook de ziekenhuisapotheker QC en de ziekenhuisapotheker 5.1.5 zijn gewijzigd. Er zijn geen wijzigingen in de faciliteiten. Er heeft sinds de vorige inspectie geen import van 5.1.5 plaatsgevonden.

8. **Doel en reden van de inspectie**

☒ GMP ☐ GDP ☐ GcLP

☐ Melding ☐ Op verzoek van:

☒ Routine ☐ Productspecifiek:

Toetsingskader

☒ Geneesmiddelenwet (8 februari 2007, Stb. 93), Regeling Geneesmiddelenwet (25 juni 2007, nr. GMT/MVG 2780607, Stcrt. 123).
☐ Diergeneesmiddelenwet (27 juni 1985), Diergeneesmiddelenbesluit (18 oktober 2005), Diergeneesmiddelenregeling (15 december 2005, nr. TRCJZ/2005/3760).
☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).
☐ EU Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (94/C 63/03)
☐ Anders:

9. Geïnspecteerde activiteiten

- Kwaliteitssysteem
- Productie aseptisch, productie steriel, secundair verpakken
- Kwaliteitscontrole en validatie
- Batchdocumentatie
- Leveranciersbeoordeling

Ontvangen documenten:

- Site Master File dd 15-06-2010 (tekst zonder bijlagen)
- Overzicht bereidingen tbv 5.1.5 feb 2009 – nov 2011
- Overzicht omgepakte charges tbv 5.1.5 feb 2009- nov 2011
- Overzicht aseptische bereidingen klasse B ruimte 2010-2011
- Overzicht 5.1.5 producten gerubriceerd naar apparatuur

Niet geïnspecteerde activiteiten

Magazijnen en distributie, productie niet-steriel, personeel, klachten en recalls, zelfinspectie.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers

5.1.2.e
otheker, afdelingshoofd
k, adviseur Kwaliteit apotheek
huisapotheker Laboratorium (QC)
ssurance, QP
otheker Geneesmiddelenproductie
elingshoofd, O&O, QP
isapotheker Klinisch Geneesmiddelenonderzoek
huisapotheker

11. Observaties en bevindingen van het inspectieteam

11.1 Kwaliteitsbeheersing

11.1.1 Follow-up belangrijke tekortkomingen vorige inspectie.
Niet van toepassing

11.1.2 Kwaliteitsbeheersysteem
Er hebben zich in de afgelopen 3 jaar geen OOS voorgedaan bij analyses van 5.1.5
Een overzicht van deviaties en wijzigingen is opgevraagd. De registratie en afhandeling van enkele deviaties is nader bekeken. Hierover zijn geen opmerkingen gemaakt.
Voor de aseptische bereiding van DOTA-Tyr^3-octreotaat wordt grondstof ingekocht van 5.1.5 De grondstof wordt op certificaat ingekocht. De leverancier is niet formeel gekwalificeerd. Er is geen papieren of fysieke audit uitgevoerd.
Er worden van geneesmiddelen voor onderzoek geen product quality reviews gemaakt.

11.2 Personeel
Niet specifiek aan de orde geweest.

11.3 Gebouwen en apparatuur
De productiefaciliteiten voor steriele en aseptische bereidingen zijn kort bezocht. De faciliteiten zien er netjes uit. Er was ten tijde van het bezoek geen productieactiviteit.
In de goederensluizen en kleedsluizen bleek uitsluitend een halfjaarlijkse deeltjesmeting te zijn uitgevoerd. Er zijn geen microbiologische monitoringgegevens van de kleedsluizen en de goederensluizen die toegang geven tot de geclassificeerde ruimten.
De kleine sluis die toegang geeft tot de klasse B bereidingsruimte wordt wel microbiologisch gemonitored. De viable en non-viable counts tijdens bereidingen zien er goed uit.
Het grote bereidingsvat voor steriele productie wordt na gebruik uitgestoomd, waarbij de standtijd is gemaximeerd op 72 uur. Na deze termijn wordt het vat voor gebruik opnieuw uitgestoomd. Er is geen aparte schoonmaakprocedure met detergentia.
Het beluchtingsfilter op het bereidingvast (100 liter) wordt volgens een vaste systematiek vervangen door een gesteriliseerd exemplaar.
Bij het uitvullen van ampullen wordt gebruik gemaakt van een 5.1.1.c ampulleermachine. Deze staat niet onder LAF. De Pt-100, welke noodzakelijk is voor het uitstomen van de machine bleek met aluminiumfolie omwikkeld voor isolatie.
De opslag van gesteriliseerde utensiliën is kort bezocht. De materialen zijn veelal verpakt in laminaatzakken. De uitvulnaalden voor de ampulleermachine bleken ongeordend op elkaar gestapeld, met een risico op beschadiging van de zak.

11.5 Productie
Sinds de laatste inspectie heeft geen steriele productie van 5.1.5 plaatsgevonden. Indien hiervoor aanvragen binnenkomen dan worden deze bereid in dezelfde faciliteiten waar bereidingen voor patiëntenzorg worden uitgevoerd. Tijdens de rondgang zijn enkele algemene aspecten over de bereiding van steriele producten aan de orde geweest. Er is geen batchdocumentatie van steriele bereidingen gezien.
Gezien is de batchdocumentatie van DOTA-Tyr^3-octreotaat(DTO). 5.1.1.c 5.1.1.c De bulkoplossing wordt bereid in een klasse A met C achtergrond. Het uitvullen vindt plaats in de klasse A met B achtergrond. Op iedere batch wordt een steriliteitstest en endotoxine-test uitgevoerd. Beide testen zijn uitbesteed. De etikettering van het DTO voldeed niet aan de vereisten van Annex 13.
De bereidingsdocumentatie van 5.1.1.c is gezien 5.1.1.c De formulering van de bereidingen is ontwikkeld in samenwerking met het LNA. Stabiliteitsgegevens zijn door het EMC aangevuld.
Als voorbeeld van een product dat wordt omgepakt is de documentatie van 5.1.1.c 5.1.1.c verum en placebo tabletten gezien. De placebotabletten worden ingekocht bij een andere vergunninghouder. Voor de studie wordt het product met de 5.1.1.c Tijdens het verpakken word de lekdichtheid van de blisters vooraf en iedere 15 minuten getest met een 5.1.1.c lekdichtheidsmeter. De hervalidatie hiervan is in december 2011 uitgevoerd. De schoonmaakvalidatie van de 5.1.1.c (dd 1 juli 2010) is gezien. Als markerstof is 5.1.1.c gebruikt. Op beide validatierapporten waren geen opmerkingen.
Het sterilisatierapport van de autoclaaf, het utensiliënprogramma is opgevraagd. In het rapport bleek niet terug te vinden hoe gedurende de validatie de slangen worden opgewonden en verpakt. Ook in de procedure spoelen en steriliseren utensiliën is dit niet expliciet beschreven.
De schouwprocedure schrijft een jaarlijkse kwalificatie voor van de medewerkers. Hiervoor wordt een oefenset gebruikt van 1000 stuks met daarin 30 afkeuren. Er wordt daarbij alleen gekeken naar aanwezigheid van deeltjes.

11.6 Kwaliteitsbewaking
Ten aanzien van enkele QC aspecten zijn documenten beoordeeld. De afdeling zelf is niet bezocht.
Gezien is de vrijgiftespecificatie van 5.1.1.c . Met een gehalte van 5.1.1.c bleek de suspensie zondermeer vrijgegeven. Ook bij de 5.1.1.c bleek het gehalte tussen 5.1.1.c , en het product zonder meer vrijgegeven. In de vrijgifteprocedure voor 5.1.5 wordt als gehaltegrenzen 5.1.1.c gehanteerd. Dit is niet conform de eisen. De IGZ merkt op dat dit bij het vorige

inspectiebezoek ook een van de bevindingen was (tekortkoming 15.3.2.)
Bij het stabiliteitsonderzoek van de 5.1.1.c [redacted] gevonden. Voor deze afwijkende resultaten is geen verklaring opgenomen in de documentatie. De geschiktheid van de gebruikte analysemethode voor stabiliteitsonderzoek is onvoldoende onderbouwd.

De halfjaarrapportage van de water- en stoommonitoring is gezien. Vier keer per jaar vindt een uitgebreide controle plaats. Kiemgetallen voor de watermonitoring worden bepaald door het 5.1.5 [redacted] Dit contractlab is het laatst in mei 2010 geaudit.
De bemonsteringsprocedure en de werkwijze bij het watertappen tijdens productie bleken niet aan elkaar gelijk. Uitsluitend bij de bemonstering van het WFI wordt de eerst 10 liter doorgespoeld.

11.7 Loonfabricage en –analyse
Niet van toepassing.

11.8 Klachtenbehandeling en terugroepen van producten
Niet specifiek aan de orde geweest.

11.9 Zelfinspectie
Niet specifiek aan de orde geweest.

11.10 Distributie en verzending
Niet van toepassing aangezien alle 5.1.5 [redacted] worden afgeleverd aan de apotheek van het EMC voor terhandstelling.

11.11 Overige specifieke zaken
Niet van toepassing.

11.12 Site Master File
Een Site Master File gedateerd 15-06-2010 is beschikbaar. Deze Site Master File is door de inspecteurs beoordeeld als voldoende.

12. Overige zaken

☒ Niet van toepassing
☐ Monstername door inspecteur
☒ Wettelijke bepalingen

12.1 Het EMC levert peptiden (DOTA-Tyr^3-octreotaat) aan 5.1.5 [redacted] distribueert aan klinieken in diverse landen in combinatie met een door IDB 5.1.1.c [redacted] Het DOTA^3-Tyr wordt vervolgens in de kliniek gelabeld met dit 177-Lutetium. 5.1.1.c [redacted] 5.1.1.c [redacted] Het betreft hier echter ongeregistreerde geneesmiddelen. Deze zouden op artsenverklaring afgeleverd kunnen worden, of in het kader van klinisch geneesmiddelenonderzoek. De etikettering voldoet niet aan de eisen gesteld aan onderzoeksgeneesmiddelen. Het EMC gaf ook aan dat deze geneesmiddelen niet in alle gevallen binnen het kader van klinisch onderzoek worden toegepast.

13. Verspreiding van het rapport

* Apotheek Erasmus Medisch Centrum
* IGZ

14. Lijst van bijlage(n)

Niet van toepassing

15. Lijst van tekortkomingen

15.1. Kritische

Geen

15.2. Belangrijke

15.2.1. Bij de vrijgifte van geneesmiddelen voor onderzoek wordt ten onrechte de gehalte grens van 90-110% gehanteerd. (GMP hfd 1:3 onder vii)

15.3. Overige

15.3.1. De alertlevels voor microbiologische monitoring in de klasse A zijn niet conform GMP. (GMP Annex 1:19)

15.3.2. De etikettering van DOTA-Tyr^3-octreotaat infc. 400 µg/ml 1,2 ml en 3,5 ml is niet conform de Annex. (GMP Annex 13:26-30)

15.3.3. In de klasse C-ruimten worden in voorkomende situaties geen baardkapjes gedragen. (GMP Annex 1:43)

15.3.4. De grondstofleverancier 5.1.5 van de DOTA-Tyr^3-octreotaat is niet gekwalificeerd. (GMP Annex 8:3)

15.3.5. Er worden geen Product Quality Reviews gemaakt van de geproduceerde onderzoeksgeneesmiddelen. (GMP hfd 1:4)

15.3.6. De geschiktheid als stabiliteitsindicerende analysemethode van de marcaptopurine analyse die wordt gebruikt bij vrijgifte en het stabiliteitsonderzoek van de gelijknamige drank en capsules is niet aantoonbaar. (GMP hfd 6:7 en Annex 15:37)

15.3.7. Op het 5.1.1.c infuusuitvulapparaat is de Pt-100 omwikkeld met aluminiumfolie. (GMP hfd 3:38)

15.3.8. Er zijn geen microbiologische gegevens van de kleedsluizen en de goederen-sluizen. (GMP Annex 1:51)

15.3.9. De in laminaat verpakte gesteriliseerde uitvulnaalden van de ampulleermachine worden dusdanig gestapeld dat er risico is op beschadiging van de zak. (GMP Annex 1:95)

15.3.10. Het doorspoelen van de tappunten van het WFI tijdens bemonstering en bij productie is niet met elkaar in overeenstemming. Hierdoor is het monster onvoldoende representatief. (GMP Annex 15:23)

15.3.11. De instructie voor het verpakken van utensiliën voorafgaand aan de sterilisatie in de autoclaaf beschrijft onvoldoende gedetailleerd het opwinden en verpakken van uitvulslangen. Dit is tevens opgemerkt voor lading die is gebruikt bij de validatie van het utensiliënprogramma. (GMP hfd 4:18)

15.4. Wettelijke

Het EMC levert een ongeregistreerd geneesmiddel (DOTA-Tyr^3-octreotaat) af als materiaal voor laboratorium toepassing, terwijl deze producten klinisch worden gebruikt, al dan niet in het kader van klinisch onderzoek.

15.5. Aanbevelingen

Geen

16. Aanbevelingen aan de instantie die om de inspectie heeft verzocht

Niet van toepassing.

17. **Conclusie**

Op grond van bovenstaande concluderen de leden van het inspectieteam dat de apotheek van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam voor wat betreft de geïnspecteerde activiteiten voldoet aan GMP.

0-0-0-0-0

Het inspectieteam,

5.1.2.e [redacted]

Senior Inspecteur

5.1.2.e [redacted]

Senior Inspecteur

Definition of Significant Deficiencies

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).

Doc. 23

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 13:55
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: dossier Lutathera

Hoi 5.1.2.e,

Ik weet niet of je al benaderd bent door mw. 5.1.2.e, maar wil je er a.j.b. voor zorgen dat het overleg liefst op een vrijdag plaatsvindt, dat 5.1.2.e ook wordt uitgenodigd en ook de accounthouder voor ErasmusMC van MSZ 5.1.2.e En dat het dus ook in hun agenda's past? Een uur lijkt me voldoende.

Graag ook een voorgesprek met 5.1.2.e en 5.1.2.e inplannen, een paar dagen voor het overleg.

5.1.2.e: wellicht heeft 5.1.2.e jou hierover al benaderd, maar betreft de bereiding van een radiotherapeuticum (Lutathera). Het leek 5.1.2.e een goed idee dat jij ook uitgenodigd wordt bij het gesprek.

Groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: zondag 7 oktober 2018 15:08
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: dossier Lutathera

Geachte mevrouw 5.1.2.e,

Dank voor uw bericht. Ik had van mijn collega's van de beleidsdirectie GMT van VWS al begrepen dat u contact zou opnemen. Ik ga graag het gesprek met u aan. U kunt een afspraak plannen via mijn managementassistente, mw. 5.1.2.e

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

.....
Afdeling Farmaceutische bedrijven
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1| 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M 5.1.2.e
5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl
Twitter: @IGJnl
.....
Zie en hoor het IGJ-verhaal: Gezond vertrouwen
.....

Doc. 24

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 13:43
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vragen over Lutetium en dotataat

Hoi 5.1.2.e ,

Dank voor de info. Een gesprek wordt ingepland. Ook met accounthouder van MSZ ErasmusMC. Vrijdag als voorkeursdag neem ik mee.

Groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 10:58
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Vragen over Lutetium en dotataat

Dag 5.1.2.e
5.2.1 .
Aangezien de 3.17 toestemming eind dit jaar afloopt zet ik nu ook even 5.1.2.e in de cc. Voor als de verleningsaanvraag binnenkomt.
Een gesprek met Erasmus voordat deze 3.17 afloopt lijkt me gezien beschikbaarheid van eea wel nuttig.
Laat jij iets inplannen? Op een vrijdag moet nog wel lukken.

Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e .com>
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 10:52
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: Vragen over Lutetium en dotataat

Beste 5.1.2.e ,

Hier de antwoorden op je vragen:

- Wij leveren inderdaad nog het peptide Dota-Tyr3-Octreataat als ongeregistreerd product. Onze toestemming om dit peptide te leveren loopt tot 27 december 2018 (2017-2080893/2005890/GB/iw) en is gekoppeld aan de toestemming die Apotheek A15 heeft verkregen (2017-2078595/2005855/GB/ph).
- Het peptide wordt nog steeds gemaakt door Apotheek A15 en is niet geregistreerd.
- Ik heb intern nagevraagd en er is geen prijsstijging geweest van ons Lutetium of het peptide.

De prijsstijging zoudus het ITG product kunnen betreffen.

5.2.1 .
Ons moederbedrijf AAA, heeft een handelsvergunning voor het product Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie (EU/1/17/1226/001). Lutathera is (^{177}Lu)-oxodotreotide dus het ^{177}Lu gekoppeld aan het peptide dus eigenlijk het daadwerkelijke eindproduct dat de patiënt in gaat. Ons ^{177}Lu is het actieve bestanddeel van dat product (vandaar onze API vergunning) en 5.1.2.f

Nu spelen er heel veel discussies met ziekenhuizen en zorgverzekeraars m.b.t. de prijs en de terugbetalingen. Lutathera kost nl. meer dan het "homebrew" product.

Vanuit ons oogpunt zou het complete product Lutathera de voorkeur moeten krijgen boven de "homebrew" eigen bereiding ^{177}Lu met peptide Dota-Tyr3-Octreataat. Dit is in lijn met de KNMP richtlijn m.b.t. bereidingen. Er zijn echter ziekenhuizen die er anders over denken.

Ik ben niet heel erg betrokken bij prijzen, terugbetalingen, discussies met ziekenhuizen etc. Maar mocht je meer vragen hierover hebben, dan kan ik je wel in contact brengen met betrokkenen.

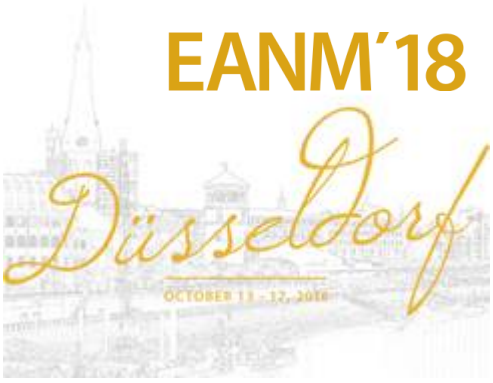
Hoop dat je hiermee voldoende antwoord hebt,

met vriendelijke groet,

5.1.2.e

5.1.2.e
IDB Holland bv
an Advanced Accelerator Applications company

T: +31 (0)13 5079558
F: +31 (0)13 5079912
C: +31 5.1.2.e
www.idb-holland.com
www.adacap.com



We kindly invite you to visit us at Booth #58 in Hall 4!

This email may be confidential, may be legally privileged, and is for the intended recipient only. Unauthorized access, disclosure, copying, distribution, or reliance on any of it by anyone else is prohibited and may be a criminal offense. Please delete if obtained in error and email confirmation to the sender.

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 10:23
Aan: 5.1.2.e idb-holland.com>
Onderwerp: Vragen over Lutetium en dotataat

Geachte heer 5.1.2.e, beste 5.1.2.e,

We krijgen vragen uit het veld over het Lutetium en het dotataat.
Mij is bekend dat jullie in samenwerking met het Erasmus MC het dotataat leverden bij het Lutetium, voorzien van een 3.17 toestemming. Inmiddels is het Lutetium geregistreerd, door jullie en door ITG. (handelsvergunning verleend op 19 juni 2015 aan IDB Holland (EU/1/15/1013/001) voor Lumark 80 GBq/ml radio farmaceutische precursor, oplossing Lutetium (177Lu)-chloride. En ITG Isotope Technologies Garching GmbH : EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing Injectieflacon van 2 ml: EU/1/16/1105/001 Injectieflacon van 10 ml: EU/1/16/1105/002.)

Leveren jullie nu nog steeds het dota-tyr-octroeotaat als ongeregistreerd product, of is dat inmiddels ook geregistreerd verkrijgbaar?
als jullie het nog leveren als ongeregistreerd product, wie is de producent? Nog steeds Apotheek A15?

We krijgen meldingen over prijsstijgingen van het lutetium-dotatyr. Zijn deze bij jullie ook bekend?
Weten jullie of deze prijsstijging het Lutetium betreft, dan wel het dotataat?
Als dit het Lutetium is, is dit het IDB product of het ITG product?

Graag zou ik een antwoord krijgen op bovenstaande vragen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Doc. 29

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: zondag 14 oktober 2018 17:31
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

Ha 5.1.2.e en 5.1.2.e
Nog even in aanvulling:
… ook graag met 5.1.2.e en 5.1.2.e (beiden VWS). Kan ook telefonisch eventueel. Maar liefst fysiek bij IGJ. Een uur lijkt me voldoende.
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: zondag 14 oktober 2018 17:28
Aan: 5.1.2.e) ; 5.1.2.e
Onderwerp: FW: verzoek omtrent Lutathera
Urgentie: Hoog

Ha5.1.2.e en 5.1.2.e ,
5.1.2.e vraagt om een gesprek. Wat mij betreft prima om hem uit te nodigen, 5.2.1
5.1.2.e of 5.1.2.e, willen jullie a.j.b. een gesprek over het onderwerp Lutathera met 5.1.2.e , 5.1.2.e en 5.1.2.e
5.1.2.e (VWS/GMT) inplannen ergens komende week of de week erna. Maar in ieder geval 5.2.1. waar mw. 5.1.2.e jullie over gaat benaderen.
Veel dank vast en groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e)
Verzonden: vrijdag 12 oktober 2018 11:00
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: verzoek omtrent Lutathera
Urgentie: Hoog

Dag 5.1.2.e ,
Ben jij bekend met de actuele situatie rondom dotataat?
Ik kan niet alle info in de reactie van de NVZA plaatsen.
Gisteren nog contact gehad met 5.1.5 Deze geven aan een geldige 3.17 toestemming te hebben voor dotataat geproduceerd door Erasmus MC/ A15 apotheek.
5.1.2.f
5.1.2.f
Hebben jullie een aanvraag 3.17 voor dotataat vanuit Duitsland geweigerd? Zo ja op welke grond?
Er zijn 2 registratiehouders voor een Lutetiumpreparaat. Beide betreft uitsluitend het Lutetiumchloride. 5.2.1 . Ik heb 5.1.2.e gevraagd dit verder uit te zoeken, maar nog geen reactie.
Het dotataat is niet geregistreerd in Nederland verkrijgbaar. Mij lijkt dus dat de 3.17 toestemming van IDB hierin voorziet.
5.2.1 .
De bestaande constructie met productie bij A15, en levering via IDB onder een 3.17 5.2.1 nog steeds van toepassing.
Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: vrijdag 12 oktober 2018 10:41
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>; 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>

Doc. 29

Onderwerp: FW: verzoek omtrent Lutathera
Urgentie: Hoog

Dag 5.1.2.e en 5.1.2.e
Graag jullie aandacht voor het volgende.
De kwestie Luthatera gaat opspelen (zie onder verzoek NRC).
5.1.2.f .
5.1.2.e heeft ons gevraagd om hier op hele korte termijn duidelijkheid te geven.
We spraken er laatst, bij de voorbereiding van de brief aan Kamer met elkaar nog over, met als hoofdvraag (dus even los van de casus): wat mag een apotheker nou wel en niet inkopen met het oog op magistrale bereiding.
En: als hij iets niet mag, waar staat dat dan?
Eerder dit jaar hebben 5.1.2.e en ik er ook over gewisseld (zie bijl email). 5.1.2.e geeft aan het slot aan (even kort in mijn woorden) dat de bereiding niet als magistraal kan worden aangemerkt omdat het proces industrieel is.
Een van de vragen was toen: is er inderdaad toestemming van de IGJ ogv 3.17 Gnw nodig als een ziekenhuis grondstoffen of geneesmiddelen e.d. inkoopt met het oog op magistrale bereiding. Dit even los ervan dat e.e.a. moet voldoen aan de Farmacopee.
Kennelijk werd die toetstemming in het verleden verplicht gesteld (zie brief), en wordt die toestemming nu niet meer gegeven. (Zie onder mail 5.1.2.e). Mijn eerste gedachte hierbij was (en is nog steeds) dat toestemming IGJ niet speelt bij magistrale bereidingen.
Daarna is de kwestie blijven liggen.
Dit alles raakt evident aan de brief die we nu gezamenlijk aan het voorbereiden zijn: wanneer is een bereiding magistraal en wat mag er nu wel en niet bij magistraal. En dat industrieel ook magistraal kan zijn.
We zouden graag op korte termijn met jullie dit specifieke punt eruit willen lichten en bij voorrang bespreken. Het zou ook telefonisch kunnen.
Zijn jullie ermee akkoord om volgende week een uurtje in te plannen?
Gr 5.1.2.e

Hieronder mail 5.1.2.e
Alle door mij geel gearceerde passages zijn volgens mij niet aan de orde bij magistrale / officinale bereiding. Hoe denken jullie daarover?

Van: 5.1.2.e @nvza.nl]
Verzonden: dinsdag 10 april 2018 11:49
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: even bellen svp

Beste 5.1.2.e
Ik heb navraag gedaan binnen de NVZA bij ons bestuurslid bereidingen en de bereidende ziekenhuizen.
Ook voor magistrale bereidingen onder gmp-z speelt de toestemmingsvereiste o.b.v. art. 3.17 GnW.
Tot op heden werd LU-dotataat magistraal bereid, echter dit is niet langer mogelijk.
Een belrondje langs de bereidende ziekenhuizen heeft opgeleverd dat zij niet langer de mogelijkheid zien dit product magistraal (gmp-z) te bereiden nu er een handelspreparaat beschikbaar is, en wel om twee redenen:

1. Dotataat wordt geïmporteerd uit Duitsland. Toestemming van IGJ werd in het verleden niet aangevraagd, maar IGJ heeft onlangs aangegeven dat toestemming voor een kit vereist is. Deze toestemming wordt echter niet gegeven.
2. Erasmus MC maakt gebruik van een doorgeleverde apotheekbereiding dotataat vanuit Apotheek A15.

De bereidheid tot magistraal bereiden is er zeker, mits aan de volgende randvoorwaarden voldaan is:

1) IGJ geeft toestemming voor het importeren van dotataat uit Duitsland
2) IGJ geeft toestemming aan ErasmusMC om dit bij Apotheek A15 te bestellen en aan Apotheek A15 om het aan ErasmusMC door te leveren
3) Als Novartis een rechtszaak wil aanspant, dan dienen AvL, UMCU, ErasmusMC beschermd te worden. Anders is het risico voor deze ziekenhuizen te groot.

Tot slot, de patiënt mag in onze optiek niet de dupe worden van het feit dat de zorgverzekeraars tot nog toe geen add-on voor Lutathera hebben aangevraagd.

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

Beleidsadviseur Geneesmiddelen management, Beroepsbelangen & ICT NVZA | 030 3035406 | 5.1.2.e @nvza.nl | www.nvza.nl

Doc. 29

De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers (NVZA) is een zelfstandige wetenschappelijke vereniging, opgericht in 1929 en ondersteunt en behartigt de belangen van haar circa 800 leden. NVZA website: www.nvza.nl

Het NVZA bureau is gevestigd Rijnzathe 8, 3454 PV De Meern

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 15:04
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera
Wat mij betreft OK

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 15:02
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera
Dan doe ik hem zo naar de minister, ok?
Groet,
5.1.2.e

- Het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen heeft de voorkeur. Daar gaat namelijk een strenge procedure aan vooraf waarbij wordt gekeken of het middel en het productieproces aan alle eisen voldoen.
- Als er middelen worden geregistreerd terwijl het product eigenlijk al heel lang bekend is en wordt toegepast, is het niet de bedoeling dat de prijs een aantal malen over de kop gaat. Dat is niet uit te leggen.
- Er is me veel aan gelegen de kosten van dure medicijnen te beteugelen, de zorgkosten kunnen niet oneindig blijven groeien.
- VWS en de IGJ volgen deze casus en staan in contact met het Erasmus om duidelijk te krijgen wat hier nu precies speelt.

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 10 oktober 2018 15:00
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera
Goed punt! Ik bedoelde 'onderzoeken' inderdaad anders als dat 5.1.2.e hier bedoeld. We moeten inderdaad niet suggereren dat de IGJ onderzoek doet.
Ik bedoelde te zeggen dat we in contact zijn om helder te krijgen wat er nu precies speelt.
Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 10 oktober 2018 14:48
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera
Dag collega's,
Van een onderzoek in deze casus is, althans wat de IGJ betreft, geen sprake. We zijn benaderd door Erasmus om hierover een gesprek aan te gaan, en dat wordt op dit moment gepland, maar er is geen lopend onderzoek.
Verder kan ik me in de lijn goed vinden. Ik sluit via de cc woordvoering IGJ ook even aan, mocht dat nog niet al gebeurd zijn.
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 10 oktober 2018 14:19

Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

Ha 5.1.2.e,

Ik zou het volgende voorstellen op de korte termijn:

- Het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen heeft de voorkeur. Daar gaat namelijk een strenge procedure aan vooraf waarbij wordt gekeken of het middel en het productieproces aan alle eisen voldoen.
- Als er middelen worden geregistreerd terwijl het product eigenlijk al heel lang bekend is en wordt toegepast, is het niet de bedoeling dat de prijs een aantal malen over de kop gaat. Dat is niet uit te leggen.
- Er is me veel aan gelegen de kosten van dure medicijnen te beteugelen, de zorgkosten kunnen niet oneindig blijven groeien.
- VWS en de IGJ onderzoeken deze casus op dit moment om duidelijk te krijgen wat hier nu precies speelt

---

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 10 oktober 2018 10:32
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

Hi 5.1.2.e l en 5.1.2.e,

Kunnen we, als we voldoende info hebben, wellicht toewerken naar een algemene reactie?

Dit hebben we toen bij AMC gedaan:

- Het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen heeft de voorkeur. Daar gaat namelijk een strenge procedure aan vooraf waarbij wordt gekeken of het middel en het productieproces aan alle eisen voldoen.
- Het misbruiken van een registratie van een al bekende (oude) stof met als enige doel om de prijs op te drijven en vette winsten te maken keur ik ten zeerste af. Dat kan echt niet.
- Er is me veel aan gelegen de kosten van dure medicijnen te beteugelen, de zorgkosten kunnen niet oneindig blijven groeien.
- Ik vind het een bijzonder initiatief van het AMC en volg deze ontwikkeling op de voet. Ik ken de details van de aanpak nog niet, maar ben graag bereid me hierin te verdiepen.

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 9 oktober 2018 17:25
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

5.1.2.e

Wij zijn op de hoogte dat dit speelt. Samen met de IGJ zoeken wij nu uit wat er speelt. De info van 5.1.2.e is behulpzaam maar ik kan op dit moment nog niet duiden waar wij staan. Moeten eerst zelf feiten checken.
5.1.2.e hou jij 5.1.2.e aangesloten?
Gr 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: 9 okt. 2018 16:12
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>; "5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: FW: verzoek omtrent Lutathera

Hi 5.1.2.e en 5.1.2.e
Zie onderstaand verzoek. Kunnen we hier iets over zeggen? Zien we een lijn met Laediant? Grobdstoffenmaker ook opgekocht om zo magistrale bereiding onmogelijk te maken?

Doc. 29

Groet,
5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @gmail.com>
Datum: dinsdag 09 okt. 2018 15:47
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: verzoek omtrent Lutathera

Ha 5.1.2.e
Even mijn verzoek aan jullie, resumerend:
- Ik werk aan een groot verhaal voor NRC over Lutathera / lutetium77-dotatate. Publicatie is in afrondende fase en ook Nieuwsuur wil misschien aandacht voor de
zaak.
- Daarin ga ik reconstrueren waar en hoe het spul ontwikkeld is, hoe lang het al in het
Erasmus is gebruikt, tegen welke prijs etc. Middel is verkocht aan een reeks
bedrijven, inmiddels Novartis, en is begin dit jaar officieel geregistreerd. Prijs van
een behandeling per patiënt gaat van ongeveer 15-16k per jaar naar ongeveer 90.000 per jaar
- Zorgverzekeraars hebben add-on aanvraag van reguliere product afgewezen, omdat deze prijs niet doelmatig zou zijn.
- De grondstofhandelaar (die in Nederland zit) is overgenomen door AAA (inmiddels dus ook Novartis). Dus het is niet meteen aannemelijk dat dit spul gewoon in
de ziekenhuizen (3) kan blijven worden gemaakt. Met andere woorden, wordt een zaak van publieke druk.
- Weet (publiceerbaar) dat Ernst Kuipers van het Erasmus heeft toegezegd dat dit niet kan en door wil met de eigen bereiding. Zoekt steun bij VWS.
Om die reden zou ik graag een reactie hebben van de minister over deze zaak. Wat vindt hij? Steunt hij de oplossing van Kuipers, zo ja, waarom?
Omdat de minister er vermoedelijk hetzelfde over denkt als Kuipers leek het me voor alle partijen handig om jullie beiden vroegtijdig te betrekken bij het onderzoek. Kan me namelijk wel een beetje voorstellen waarom de politiek wordt gezocht; Novartis is van een andere orde dan Leadiant.
Mocht dit allemaal niet kunnen, laat het me even zsm weten. Dan steek ik m'n nieuws iets anders in.
grts
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Opzoeken fabrikant in registratiedossiers-reactie 5.1.2.e
Datum: maandag 15 oktober 2018 09:19:20
Bijlagen: 5.1.2.f -ema-form.pdf
5.1.2.f k-ema-form-1.pdf
5.1.2.f -product-information_nl.pdf

Hallo 5.1.2.e
-Het betreft twee producten die via de zogenaamde Centrale Procedure (CP) zijn geregistreerd. In het begin van ICI werden ook voor CP-producten wel eens de fabrikanten ingevuld. Dat gebeurde later niet meer, omdat het geen nationale registratie betrof. Het klopt dan ook dat er geen fabrikanten staan ingevuld in ICI. De fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte zou je nog uit de bijsluiter kunnen halen die op zowel de EMA-site staat als de EC-site. Maar ik denk dat je juist de andere fabrikanten wilt weten.
Ik heb in de dossiers gekeken. 5.2.1. . Bijgevoegd de aanvraagformulieren van beide producten waarbij in rubriek 2.5 alle fabrikanten staan. Maar er is een mogelijkheid dat de fabrikanten zijn gewijzigd nadat de aanvraag is ingediend en dat de bijgevoegde documenten niet de meest recente stand van zaken weergeven.
Mijn voorstel is om het meest recente overzicht van de fabrikanten op te vragen via het CBG. Het voorstel is dan ook om een e-mail met de vraag te sturen naar het CBG (_Dienstpostbus TaskforceGXP 5.1.2.e @cbg-meb.nl).
-5.1.2.f . Bijgevoegd heb ik de vigerende SmPC. In de rubrieken 2, 4.1 en 6 wordt hierover niets vermeld. Mijn voorstel is om voor de zekerheid dit ook aan het CBG voor te leggen samen met de vraag bij bovenstaand punt.
-Wellicht dat de prijzen van beide producten in de G-standaard van de Z-index staan. Op dit moment vraagt 5.1.2.e volgens mij twee keer per jaar de gegevens op voor doorgeleverde bereidingen. Hier staan ook prijzen bij vermeld. Wellicht kunnen de prijsgegevens worden opgevraagd via de contactgegevens die 5.1.2.e heeft.
N.a.v. gestelde vraag is het wellicht goed om een keer in het GMP/GDB overleg een uitleg te geven over ICI. Dit actiepunt staat volgens mij al een jaar, maar is steeds verschoven omdat de meeste collega's geen toegang tot ICI hadden. Ik zal over een paar weken dit op de agenda van het overleg laten zetten. Volgende week is iets te snel, gezien alle zaken die nu direct na mijn vakantie liggen.
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 11 oktober 2018 13:58
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: Opzoeken fabrikant in registratiedossiers
Dag 5.1.2.e,

Er loopt een casus met extreme prijsverhogingen met Lutetium dotataat.

Kan jij voor mij in ICI nagaan wie er in de dossiers staan als fabrikant.

Van het product 5.1.2.f is dit volgens mij 5.1.5 voor 5.1.2.f .

Van een andere product is mij het niet bekend, en wil ik dit graag weten:

5.1.2.f [redacted] ?

5.1.2.f [redacted] Kan je dan vinden in het dossier?
Wie is daarvan dan de producent.

Heb jij ook ergens toegang tot de prijzen die voor deze middelen worden gerekend?

Groet

5.1.2.e

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

«FIOfficiëlenaam»
T.a.v. de Raad van Bestuur
«ZAAdres» «ZAHuisnummer» «ZAToevoeging»
«ZAPostcode» «ZAPlaats»
«ZALand»

Datum
Betreft Niet in behandeling nemen van verzoek voor levering op artsenverklaring

Geachte heer/mevrouw,

Wij hebben uw e-mail/brief/fax/elektronisch formulier van «datum» in goede orde ontvangen. U vraagt aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (hierna: de inspectie) om toestemming voor het afleveren van een ongeregistreerd uitgangsproduct voor de bereiding van een radiofarmaceutisch preparaat. Het betreft «naam uitgangsproduct», uit «productieland uitgangsmateriaal».

De inspectie heeft kennis genomen van uw verzoek. Aangezien uw verzoek geen geneesmiddel betreft volgens artikel 1 van de Geneesmiddelenwet is artikel 40 lid 3 onder c van de Geneesmiddelenwet niet van toepassing. Uw verzoek om toestemming voor levering op artsenverklaring kan derhalve niet in behandeling worden genomen.
Hierbij maak ik u erop attent dat de inspectie niet handhavend zal optreden indien een uitgangsproduct zonder handelsvergunning afgegeven door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen of de Europese Commissie, wordt gebruikt voor de bereiding van een radiofarmaceutisch preparaat. Wel dient er geen radiofarmaceutisch preparaat of de combinatie van stoffen voor bereiding van het desbetreffende radiofarmaceutisch preparaat als zodanig in Nederland te zijn geregistreerd. Tevens kan het desbetreffende radiofarmaceutisch preparaat niet worden bereid met afzonderlijke uitgangsstoffen die in Nederland een handelsvergunning hebben.

Hoogachtend,

Bezwaar
Het indienen van bezwaar schort de werking van deze beschikking niet op.

Heeft u vragen over deze beslissing of bent u het er niet mee eens? Kijk eens op http://www.rijksoverheid.nl/ministeries/vws/bezwaarschriften-vws. Daar wordt uitgelegd wat u kunt doen als u het niet eens bent met de beslissing en misschien bezwaar wilt maken. Er staan voorbeelden waarmee u de kans op een succesvol bezwaar kan inschatten.

Wilt u toch een bezwaarschrift sturen, dan moet dit binnen zes weken na de datum die

bovenaan deze brief staat. Let op: doe dit op tijd, anders kan uw bezwaar niet behandeld worden.

Het bezwaarschrift e-mailt u naar: WJZ.bezwaarenberoep@minvws.nl, bij voorkeur met een ingescande handtekening.

Indien u niet kunt of wilt e-mailen, kunt u uw bezwaarschrift ook versturen per post naar: de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, t.a.v. Directie Wetgeving en Juridische Zaken, Postbus 20350, 2500 EJ Den Haag.

U kunt uw bezwaarschrift ook faxen naar: (070) 340 59 84.

Noem in het bezwaarschrift:
- *uw naam en adres*
- *de datum*
- *het kenmerk van deze brief (deze gegevens vindt u in de rechterkantlijn)*
- *geef aan waarom u het niet eens bent met de beslissing*

Vergeet niet om uw bezwaarschrift te ondertekenen en van een datum te voorzien. Wilt u zo vriendelijk zijn om een kopie van deze brief mee te sturen met het bezwaarschrift.

Indien u het bezwaarschrift per e-mail indient zonder ondertekening, bestaat de mogelijkheid dat u op een later moment verzocht wordt om bewijs te leveren dat u bevoegd bent tot het indienen van het bezwaar.

Doc. 35

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 16 oktober 2018 15:06
Aan: 5.1.2.e)
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: aanvullende gesprek vanmiddag / relatie halffabrikaten

Hoi 5.1.2.e we spreken elkaar zo, maar alvast deze vragen:

de circulaire gaat toch over het doorleveren van *geneesmiddelen* (en de voorwaarden waaronder *dat* mag), niet over het "doorleveren" van startmaterialen, tussenproducten of halfpreparaten.
En dat je een doorgeleverde bereiding (een geneesmiddel dus) niet mag gebruiken als startmateriaal etc. is in dezen toch niet relevant?
Dus zelfs al zou het onder de circulaire niet zijn toegestaan halfpreparaten door te leveren, de circulaire is toch helemaal niet van toepassing?

En: zijn het "inkopen van startmaterialen e.d." door een apotheek en "het gedeeltelijk uitbesteden van de bereiding" niet in wezen hetzelfde (wat is volgens jullie het verschil)?

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 16 oktober 2018 13:36
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: aanvullende gesprek vanmiddag / relatie halffabrikaten

Dag 5.1.2.e,
Een grondstof die een bewerking heeft ondergaan om te kunnen worden toegepast in een farmaceutische vorm is vanaf deze eerste bewerkingsstap een halffabrikaat. In de fabrikantenvergunning is dit terug te vinden de definitie van bereidingshandelingen " Bereidingshandelingen omvatten het geheel of gedeeltelijk vervaardigen van een geneesmiddel. In paragraaf 2.3.2 van de F-vergunning is opgenomen als voorbeelden: granulaat, gedeeltelijk bereid biologisch geneesmiddel, bulktabletten en ongelabelde spuiten. Bij het uitbesteden van een gehele of gedeeltelijke bereiding van een geregistreerd product moet iedere fabrikant van iedere deelbereiding, hoe klein ook, in het registratiedossier zijn opgenomen.

Uitsluitend grondstoffen die als zodanig zijn beschreven in de grondstofmonografie in een Farmacopee kunnen een bewerking hebben ondergaan en toch nog een grondstof zijn (dit komt voor in situaties waarbij de bewerking nodig is voor de stabiliteit van de grondstof).

Bij magistrale bereidingen is dit niet anders. Iedere bewerkingsstap, hoe klein ook, is een bereidingsstap. In de GMPZ in is hoofdstuk 1, farmaceutisch kwaliteitssysteem onder paragraaf 11.1 expliciet opgenomen "binnen de GMPZ is het niet toegestaan om een bereiding geheel of gedeeltelijk uit te besteden".
(een apotheek kan dus niet een deel van de bereiding uitbesteden aan een andere apotheek en dit dan een eigen magistrale bereiding blijven benoemen)
Op het moment dat een apotheek een deelbereiding uitvoert en dit levert aan een ander apotheek is er sprake van doorleveren en is de circulaire van toepassing.

In circulaire is er over het doorleveren van halfpreparaten het volgende opgenomen:
In de Annex Productdossier en GMP: *Controle startmaterialen*
"In het kader van de circulaire verstaat de inspectie onder startmaterialen het volgende: werkzaam bestanddeel, in Nederland geregistreerde geneesmiddelen, hulpstoffen en materialen die tijdens het productieproces worden toegevoegd aan de bereiding maar geen onderdeel vormen van de uiteindelijke samenstelling, zoals oplosmiddelen en gassen.
Het is niet toegestaan om een reeds doorgeleverde bereiding als startmateriaal te gebruiken

voor een eigen bereiding die vervolgens weer wordt doorgeleverd.”’

In de Annex geregistreerd adequaat alternatief: Patientveiligheid
“’Doorgeleverde bereidingen zijn geneesmiddelen, waarvoor geen handelsvergunning is afgegeven door een competente autoriteit (CBG of EC) en de betreffende geneesmiddelen zijn doorgaans niet onafhankelijk getoetst op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Collegiaal doorleveren is derhalve in beginsel alleen toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven beschikbaar zijn. Indien een voorschrijver echter in goed overleg met de niet bereidende apotheker van mening is dat de patiëntveiligheid beter geborgd is door het ter hand stellen van een doorgeleverde bereiding, terwijl er tevens een geregistreerd alternatief beschikbaar is, is dit uitsluitend toegestaan in het kader van het VMS Veiligheidsprogramma ‘*High Risk Medicatie: klaarmaken en toedienen van parenteralia*’. De bereidende apotheker dient dit expliciet te onderbouwen in het betreffende productdossier (zie Annex Productdossier en GMP). Tevens benadrukt de inspectie daarbij dat aan deze uitzondering een restrictieve uitleg moet worden gegeven. De onderbouwing dient primair gericht te zijn op patiëntveiligheid en mag niet gestoeld zijn op bijvoorbeeld het verkleinen van risico’s voor de bereidende apotheker (zoals ARBO aspecten), gebruiksgemak voor de patiënt of zorgverlener, of (vermeend) bevorderen van de therapietrouw.
>> Hier maak ik uit op dat het onder de circulaire niet is toegestaan om halfpreparaten door te leveren zoals bij Lutathera.

Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 16 oktober 2018 10:30
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: aanvullende gesprek vanmiddag / relatie halffabrikaten

Dag 5.1.2.e en 5.1.2.e,

In de Luthatera zaak speelde ook zijdelings het fenomeen ‘halffabrikaten’, en of die wel of niet zouden mogen worden ingekocht door een (ziekenhuis)apotheek tbv magistrale bereiding.
Bij de presentatie vorige week bij IGJ over 3d printen van geneesmiddelen kwam het ook kort aan de orde: nl over de (wel of niet afgevulde) cartridge wel of niet een halffabrikaat zou zijn dat wel of niet zou mogen woorden ingekocht.
In de geneesmiddelenrichtlijn komt het woord halffabrikaat niet voor. Ik zie het wel in de GMPZ gedefinieerd als:

Halffabrikaat
Een of meerdere grondstoffen die bewerkt zijn tot een tussenproduct maar nog verder bewerkt moeten worden tot een eindproduct.

Vraag is dus of ten behoeve van magistrale / officinale bereiding door de apotheek een halffabrikaat mag worden ingekocht, en zo niet waar dat dan staat.
En zo niet, of een apotheker dan wel een halffabrikaat zelf mag maken, (maar wat is dan de ratio van het ‘verbod’ op inkoop?).
Dit alles aannemende dat grondstof, tussenproduct en halffabrikaat alle voldoen aan de farmacopee
Is een halffabrikaat overigens hetzelfde als een tussenproduct?

Tot vanmiddag

Gr 5.1.2.e

Doc. 36.1

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

5.1.2.e
5.1.2.e
5.1.2.e

verslag

Omschrijving	Axumin (^{18}F-fluciclovine)
Vergaderdatum en -tijd	1 april 2019 15:15 uur
Vergaderplaats	IGJ Stadskantoor Utrecht
Aanwezig	5.1.2.e (GE Healthcare B.V.) 5.1.2.e (GE Healthcare B.V.) 5.1.2.e (CMS Derks Star Busmann N.V., 5.1.2.e Blue Earth Diagnostics Ltd) 5.1.2.e , Blue Earth Diagnostics Ltd) 5.1.2.e (voorzitter) 5.1.2.e (IGJ) 5.1.2.e (IGJ, verslag)
Afwezig	
Kopie aan	

5.1.2.e opent de bijeenkomst.

Blue Earth Diagnostics in het Verenigd Koninkrijk is de handelsvergunninghouder van Axumin. GE Healthcare geeft aan de distributeur van Axumin in Nederland te zijn.

<u>Indicatie en (werkings)mechanisme</u>
GE Healthcare geeft een toelichting over het gebruik van diverse producten bij de diagnostiek van een recidief van prostaatkanker.

- Het product Axumin bevat ^{18}F-fluciclovine en is geregistreerd voor de diagnose van recidiverend prostaatkanker. De werkzame stof wordt verhoogd opgenomen door prostaatkankercellen middels opregulatie door aminozuurtransporters.
- De verscheidene PSMA-tracers binden aan het prostaat specifiek membraanantigen en worden door internalisatie van dit antigen ook verhoogd opgenomen in de prostaatkankercellen. Het (opname)mechanisme is anders dan bij ^{18}F-fluciclovine maar het uiteindelijke doel is gelijk, te weten het in beeld brengen van metastasen op PET scans. De PSMA-tracers zijn niet geregistreerd.

- ^{18}F-choline is geen keuze aangezien dit product geen hoge sensitiviteit heeft.

De IGJ geeft aan dat bij de onderbouwing voor het leveren op artsenverklaring van PSMA-tracers in sommige gevallen wordt verwezen naar het zogenaamde theranostisch koppel. Dit betekent dat het diagnosticum en het therapeuticum (^{177}Lu-PSMA) een identiek ligand hebben. GE Healthcare merkt op dat na de diagnose met een radiofarmaceuticum vaak wordt behandeld met een niet radioactief geneesmiddel. In al die gevallen waar met een niet-radioactief geneesmiddel wordt behandeld zijn diagnosticum en therapeuticum dus niet aan elkaar gelijk.
De behandeling met lutetium-gelabeld PSMA vindt in Nederland in twee centra plaats volgens GE Healthcare.
GE Healthcare refereert voor wat betreft het gebruik van ^{177}Lu-PSMA naar een artikel in der Spiegel van december 2018. In dit artikel wordt de aandacht gevestigd op het feit dat veel patiënten met prostaatkanker in Duitsland zijn behandeld met het niet geregistreerde ^{177}Lu-PSMA voor andere indicaties dan de beperkte indicatie gesteld in Duitse richtlijn, buiten wetenschappelijk onderzoek, zonder dat er wetenschappelijk bewijs is over de werkzaamheid en toxiciteit op lange termijn. GE Healthcare stuurt het desbetreffende artikel uit der Spiegel naar de IGJ.

Volgens schattingen van GE Healthcare ondergaan jaarlijks een paar duizend mannen een onderzoek naar prostaatkanker. Eerder werd voor 500 patiënten Axumin gebruikt, maar dit aantal lijkt dalende. Ziekenhuizen gaan over op het goedkopere diagnosticum met de PSMA-tracer (zowel ^{18}F-PSMA als ^{68}Ga-PSMA). PSMA is volgens GE Healthcare goedkoper omdat in tegenstelling tot het geregistreerde Axumin geen fase 3 studies zijn gedaan. Volgens GE Healthcare is er geen bewijs dat PSMA beter zou zijn.

<u>Richtlijnen en studies</u>
Vervolgens worden de verschillende richtlijnen en publicaties doorgenomen. GE-Healthcare stuurt nog een brief met nadere informatie.[1]

GE Healthcare geeft aan dat de informatie in de richtlijnen waarschijnlijk is achterhaald. Voor een diagnosticum is het (opname)mechanisme niet van belang.

De IGJ merkt op dat in de Oncoline wel diagnostiek met PSMA wordt genoemd maar er niets staat vermeld over het gebruik van fluciclovine. GE Healthcare en Blue Earth Diagnostics betwijfelen dit. Zij zullen per eerder genoemde brief hier nog nadere informatie over sturen.

Volgens Blue Earth Diagnostics noemt de NCCN richtlijn PSMA-tracers, maar stelt de richtlijn dat deze zijn voorbehouden aan clinical trials of registries.

Blue Earth Diagnostics deelt mede dat de ‘EANM procedure guideline’ geen richtlijn is opgesteld door oncologen maar een document van nucleair geneeskundigen over ^{68}Ga-PSMA PET.

In de update van de NICE guideline die binnenkort zal worden gepubliceerd wordt volgens Blue Earth Diagnostics het geregistreerde Axumin genoemd als PET tracer voor de diagnose van recidiverend prostaatkanker.

In de richtlijn van de European Association of Urology (EAU) wordt volgens Blue Earth Diagnostics nadrukkelijk het gebruik van fluciclovine geadviseerd. Voor het gebruik van PSMA is volgens de richtlijn een zwakke onderbouwing.

[1] De IGJ heeft de brief d.d. 5 april 2019 van CMS met aanvullende informatie ontvangen.

Blue Earth Diagnostics geeft aan dat in Amerika een studie met DCFPyl het eindpunt niet heeft gehaald. In Duitsland loopt een fase 1/2 studie met ^{68}Ga-PSMA-11.

Levering op artsenverklaring
De IGJ bevestigt de brief van Blue Earth Diagnostics van september 2018 te hebben ontvangen, waarin wordt medegedeeld dat het product commercieel beschikbaar is in Nederland. De IGJ heeft deze brief ter kennisgeving aangenomen. Blue Earth Diagnostics heeft begin oktober 2018 brieven gestuurd naar Medisch centrum Alkmaar Noordwest Ziekenhuisgroep en Cyclotron MCA dat het geregistreerde product Axumin beschikbaar is voor de Nederlandse markt en dat derhalve levering van ^{18}F-DCFPyl op artsenverklaring niet meer mogelijk is. Blue Earth Diagnostics deelt mede geen reactie van beiden te hebben ontvangen op deze brieven.

GE Healthcare merkt op dat een doorgeleverde bereiding ook tot de opties behoort voor het afleveren van een niet geregistreerd product. Bij deze procedure vindt er vooraf geen beoordeling door de autoriteiten plaats.
Ook een compassionate use programme (CUP) behoort tot de mogelijkheden om een niet geregistreerd product af te leveren. De IGJ merkt op dat bij een CUP het CBG vooraf beoordeelt of het desbetreffende geneesmiddel voor één of meerdere indicaties in aanmerking komt voor een CUP in Nederland.

De IGJ geeft vervolgens uitleg over werkwijze en gebeurtenissen in dit dossier tot op heden.
Voor levering op artsenverklaring geeft de IGJ pas toestemming als er geen adequaat medicamenteus alternatief is (artikel 3.17 lid 1 onder b Regeling Geneesmiddelenwet).
Al voor de registratie van Axumin gaf de IGJ toestemming voor het gebruik van het ligand PSMA bij de diagnostiek van prostaatkanker. Na de registratie van Axumin wordt bij iedere aanvraag voor levering op artsenverklaring van PSMA nagegaan waarom niet kan worden uitgekomen met een geregistreerd alternatief. Hierbij kijkt de IGJ naar het (werkings)mechanisme en onderbouwing middels richtlijnen en literatuur. Bij verzoeken voor levering op artsenverklaring staat in de ontvangen onderbouwing vaak als argumentatie aangegeven dat het werkingsmechanisme van PSMA-tracers anders is dan van ^{18}F-fluciclovine.
Voor levering op artsenverklaring is het niet noodzakelijk om resultaten van studies in te dienen. Echter levering op artsenverklaring is geen alternatief voor registratie. De arts blijft verantwoordelijk voor de toediening van een product waarvoor toestemming is gegeven voor levering op artsenverklaring. De beslissing van de arts mag niet zijn gebaseerd op financiële gronden. Hierop geeft GE Healthcare aan dat onder financiële druk in ziekenhuizen toch vaak wordt gekozen voor het goedkoopste geneesmiddel.
Aangezien het tot de vrijheden van de arts behoort om te bepalen welk soort diagnosticum geschikt is voor de patiënt, geeft de IGJ in beginsel toestemming voor levering op artsenverklaring als er een geregistreerd alternatief is met een ander (werkings)mechanisme en de arts aangeeft dat het medicamenteuze alternatief niet geschikt (adequaat) is voor een individuele patiënt.
De toestemming voor levering op artsenverklaring wordt in beginsel gegeven op patiëntniveau. Alleen als er voldoende onderbouwing is middels bijvoorbeeld richtlijnen behoort toestemming op jaarbasis voor een patiëntengroep met een bepaalde indicatie tot de mogelijkheden.

De IGJ zegt een nieuwe aanvraag voor het geven van toestemming op artsenverklaring voor ^{18}F-PSMA in behandeling te hebben. Momenteel loopt de onderzoeksfase en heeft de IGJ zowel bij de aanvrager als bij de nationale

registratie-autoriteiten (CBG) vragen uitgezet om nadere informatie te verzamelen.

Blue Earth Diagnostics geeft aan aanvullende informatie te hebben.[1] De firma zal deze informatie alsmede een overzicht van de richtlijnen naar de IGJ sturen. De IGJ zal deze informatie meenemen in de besluitvorming.
De IGJ zal Blue Earth Diagnostics als derde-belanghebbende aanmerken. De IGJ zal derhalve het voornemen van besluit eveneens naar Blue Earth Diagnostics sturen met de mogelijkheid tot het geven van een zienswijze. Deze zienswijze zal door de IGJ worden meegewogen in het uiteindelijke besluit.

Tot slot merkt CMS op namens haar cliënt een WOB-verzoek te hebben ingediend.

Bijlage: Brief CMS d.d. 5 april 2019

Doc. 36.1

C/M/S/
Law.Tax

CMS Derks Star Busmann N.V.
Newtonlaan 203
NL-3584 BH Utrecht
Postbus 85250
NL-3508 AG Utrecht

Bankrekening (Stichting Derdengelden)
Iban: NL64 RABO 0394 7771 66
Swift/bic: RABONL2U

5.1.2.e
Of counsel life sciences
T +31 5.1.2.e
F +31
E 5.1.2.e @cms-dsb.com

Onze ref. 11802131/GL/7756969/GL

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Team geneesmiddelen zonder handelsvergunning
t.a.v. 5.1.2.e
Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht

By email:
gzh@igj.nl

Betreft: Aanvullende informatie Axumin®

Utrecht, 5 april 2019

Geachte 5.1.2.e,

Allereerst nogmaals dank voor de bespreking op 1 april jl. Zoals toegezegd stuur ik u hierbij namens cliënte Blue Earth Diagnostics de gevraagde achtergrondinformatie. Hieronder wordt puntsgewijs ingegaan op de onderwerpen zoals we deze besproken hebben. Getallen en klinische achtergrondinformatie worden u verstrekt door zowel Blue Earth Diagnostics als haar Nederlandse distributeur GE Healthcare. De bijbehorende referenties vindt u terug in de voetnoten.

Werkingsmechanisme

^{18}F-fluciclovine (Axumin®) is een synthetisch aminozuur dat verhoogd wordt opgenomen door prostaatkankercellen door opregulatie van aminozuurtransporters. De verscheidene PSMA tracers binden aan het prostaat specifiek membraanantigen (PSMA) en worden door internalisatie van dit antigen ook verhoogd opgenomen in prostaatkankercellen. Het *opname*mechanisme waarop het radiofarmacon de cel binnen komt is weliswaar anders, maar het *werkings*mechanisme van het diagnosticum, d.w.z. verhoogde opname in prostaatkankercellen, is gelijk: beide tracers brengen metastasen in beeld op PET scans. Ook bespraken wij al dat voor beide tracers geldt dat deze niet exclusief worden opgenomen in prostaatkanker.

Indicatie Axumin®

Axumi®n is geregistreerd voor het detecteren van recidief prostaatkanker in mannen met een verdenking op recidief gebaseerd op verhoogde PSA niveaus in het bloed na in opzet curatieve eerste behandeling (biochemisch recidief, BCR). BCR treedt op bij 32.5% van de patiënten in de loop van vijf jaar sinds diagnose en behandeling. In Nederland stijgt de incidentie van prostaatkanker van ruim 10.000 nieuwe gevallen in 2014 naar 12.600 in 2018. Jaarlijks gaat het dus om ongeveer 3.300 tot 4.000 patiënten met een BCR. In ongeveer 15% van hen zijn de huidige beeldvormende technieken

Alle diensten worden verleend op grond van een overeenkomst van opdracht met CMS Derks Star Busmann N.V., statutair gevestigd in Amsterdam. Op deze overeenkomst zijn van toepassing de Algemene Voorwaarden van CMS Derks Star Busmann N.V., welke zijn gedeponeerd bij de griffie van de rechtbank Amsterdam onder nummer 2017/51 en waarin een beperking van aansprakelijkheid is opgenomen. Deze voorwaarden kunnen worden geraadpleegd op cms.law en worden op verzoek verstrekt. CMS Derks Star Busmann N.V. is in Nederland ingeschreven in het handelsregister onder nummer 30201194 en in België in het RPR Brussel onder nummer 0877.478.727. Het BTW-nummer van CMS Derks Star Busmann N.V. in Nederland is NL8140.16.479.B01 en in België BE 0877.478.727.

CMS Derks Star Busmann maakt deel uit van CMS, de organisatie van Europese advocatenkantoren. In bepaalde gevallen wordt CMS gebruikt als een merk of als de bedrijfsnaam van, of om te refereren aan, enkele of alle leden of hun kantoren. Meer informatie vindt u op www.cms.law.
CMS kantoren en geïlieerde kantoren wereldwijd: Aberdeen, Algiers, Amsterdam, Antwerpen, Barcelona, Beijing, Belgrado, Berlijn, Bratislava, Bristol, Brussel,

CT, MRI en botscan in staat de ziekte te lokaliseren. Dat betekent dat in 2.700 tot 3.400 gevallen per jaar behoefte bestaat aan een Axumin® PET scan.

Een derde van de patiënten met een BCR zal in opzet curatief een salvage behandeling ondergaan. Bij 70% van hen treedt alsnog na salvage behandeling een biochemisch recidief op. In deze groep van ongeveer 700 à 900 patiënten zal dus ook behoefte bestaan aan nadere beeldvorming.

Samengevat is de geregistreerde indicatie van Axumin® van toepassing op 3.500 tot 4.000 patiënten in Nederland per jaar. In 2018 werden via GE Healthcare slechts 500 patiëntendoseringen Axumin verstrekt binnen Nederland. Concreet betekent dit dus een groep van tenminste 3.000 patiënten per jaar die met een ander (niet-geregistreerd) product gescand wordt.

Een verkenning van de markt bevestigt dit. Vanuit Cyclotron Noordwest BV te Alkmaar worden 12 ziekenhuizen voorzien van aanvankelijk ^{18}F-DCFPyL, thans ^{18}F-PSMA-1007. Op jaarbasis zijn dit ongeveer 2.000 doses. Vanuit Radboud Translational Medicine te Nijmegen worden vier ziekenhuizen voorzien van ^{18}F-PSMA-1007, jaarlijks zo'n 700 doses. Tenslotte is het UMCG te Groningen nu gestart met externe levering. Een schatting van hun marktaandeel is zo'n 500 patiëntendoses per jaar.

Financiële prikkel

Zoals tijdens het gesprek reeds aangegeven door GE Healthcare, zijn enkele ziekenhuizen die tot voor kort Axumin® afnamen van GE Healthcare "overgestapt" naar een PSMA leverancier. Ook een aantal van de huidige cliënten van GE Healthcare heeft aangegeven binnenkort geen Axumin® meer af te nemen, maar PSMA te gaan gebruiken. Als reden hiervoor wordt steeds aangegeven dat PSMA ongeveer 2,5 keer goedkoper is dan Axumin®,

Dat er een sterke financiële prikkel zit achter gebruik van PSMA wordt verder versterkt door het beeld dat de levering van Axumin® ziekenhuis-specifiek is. Slechts een aantal ziekenhuizen in Nederland neemt Axumin® af en een groot deel van de ziekenhuizen helemaal niet. Het is dus niet zo dat ieder ziekenhuis een kleine hoeveelheid bestelt. De ziekenhuizen die geen Axumin® afnemen, gebruiken dus voor alle patiënten waarvoor Axumin® geïndiceerd is, een niet geregistreerde tracer zoals PSMA. In de ziekenhuizen waar overgestapt is, wordt dus helemaal geen Axumin® meer afgenomen terwijl dat eerst nog wel het geval was. Dat zou dus betekenen dat opeens geen van de patiënten na deze beslissing meer in aanmerking komt voor reguliere diagnostiek met Axumin®, terwijl er voor die tijd wel een regelmatig indicatie bestond voor Axumin. Dit opvallende bestelpatroon leidt tot een ernstig vermoeden dat er ook artsenverklaringen worden afgegeven voor patiënten die met Axumin® gediagnostiseerd kunnen worden.

Richtlijnen

Op basis van de registratiestudies werd Axumin® opgenomen in de **NCCN Guidelines**[1], zie PROS-12 en PROS-13. PSMA tracers zijn dat niet. Dezelfde richtlijn benoemt PSMA tracers (MS-8), maar stelt dat deze niet-geregistreerde tracers voorbehouden zijn aan clinical trials of registries (MS-55).

Tijdens het gesprek refereerde u aan **Oncoline**[2]. De beschikbare versie 2.1, voor het laatst bijgewerkt op 15 september 2016, beschrijft alleen nog choline voor gebruik bij BCR. Oncoline raadt PET (met choline af) voor primaire stadiëring. PSMA wordt in Oncoline niet genoemd.

De richtlijn van de **European Association of Urology** (EAU) update jaarlijks de richtlijn prostaatkanker[3]. De huidige versie, 2019, benoemt voor het eerst Axumin® (§6.3.4.1.4). De richtlijn stelt dat Axumin® geregistreerd is in de VS en Europa en dat Axumin® de enige prostaatkankertracer is die op grote schaal commercieel verkrijgbaar is.

---

[1] NCCN Guidelines Prostate Cancer, laatste versie 1.2019, bijgevoegd
[2] https://www.oncoline.nl/prostaatcarcinoom
[3] https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/

C/M/S/
Law.Tax

Overigens bevat deze richtlijn een onjuistheid. Deze richtlijn stelt onterecht dat Axumin® ingezet zou moeten worden bij een PSA niveau > 1 ng/ml. Dit is bewezen onjuist: bij patiënten met een PSA < 1 ng/ml detecteert Axumin® in 72% van de gevallen lokalisaties van prostaatkanker[4]. Per abuis nam de richtlijn de resultaten van een andere studie over en wel een vergelijking van ^{68}Ga-PSMA met ^{18}F-fluoromethyl**choline**[5]. Deze studie heeft dus geen enkele betrekking op Axumin®.

De richtlijn stelt voorts dat PSMA tracers al ingezet moeten worden bij een PSA vanaf 0,2 ng/ml. Dit wordt gebaseerd op de studie van Afshar-Oromieh[6], maar deze wordt daarbij onjuist geïnterpreteerd. Dit betreft namelijk een retrospectieve analyse waarbij patiënten met een laag PSA alleen werden geselecteerd voor analyse als conventionele beeldvorming een afwijking liet zien. Uit dit artikel: *"Patients with very low PSA values were referred to PSMA imaging after progressive disease was suspected in alternative imaging modalities such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI)."*

Vooruitlopend op de update van de **NICE guideline** *Prostate cancer: diagnosis and management* (verwachte publicatiedatum 24 april 2019) publiceerde het Engelse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) een Medtech Innovation Briefing[7]: *"Axumin is the only PET tracer currently licensed for clinical use in recurrent prostate cancer. Prostate-specific membrane antigen (^{68}Ga-PSMA) and choline-based (^{11}C- and ^{18}F-labelled) PET tracers are available only on a special licence basis or for use in research. ... Axumin is designed to more effectively identify recurrent disease across a wide range of PSA levels compared with standard-of-care imaging (pelvic CT or MRI and bone scans)."*

Tenslotte kwam de **EANM procedure guideline**[8] aan de orde in ons gesprek. Zoals door mijn cliënte uiteengezet is dit geen richtlijn zoals geformuleerd door multidisciplinaire oncologiegroepen, maar een document van nucleair geneeskundigen over ^{68}Ga-PSMA PET. Deze procedure wordt niet in een bredere context geplaatst, niet vergeleken met andere beeldvormende procedures, noch nader geëvalueerd. Dit is een technisch document van nucleair geneeskundigen voor nucleair geneeskundigen over specifiek deze procedure.

Primaire stadiëring

In het gesprek gaf u aan dat PSMA tracers gebruikt zouden worden voor primaire stadiëring van patiënten met prostaatkanker. Nadrukkelijk wezen wij u erop dat PET geen plaats heeft bij primaire stadiëring. De EAU Guidelines raden dit in §5.3 nadrukkelijk af. Ook in Oncoline wordt choline-PET als stadiëringsinstrument nadrukkelijk ontraden. De NCCN Guidelines stellen in het algemeen dat als de botscan bij initiële stadiëring afwijkingen laat zien, dat choline, Axumin® of Na^{18}F overwogen kunnen worden als aanvulling op de botscan (PROS-B).

Nadrukkelijk merken we op dat voor de waarde van PET bij initiële stadiëring nog vastgesteld moet worden in wetenschappelijk onderzoek. ^{68}Ga-PSMA-11 wordt nu pas voor die indicatie onderzocht in een fase-1/2-studie[9]. ^{18}F-DCFPyL is voor deze indicatie in de VS onderzocht[10], maar behaalde het primaire eindpunt niet. De sensitiviteit voor de detectie van lymfkliermetastasen was bedroevend laag (31-42%) en dus niet bruikbaar.

---

[4] Akin-Akintayo OO, Jani AB, et al. Change in salvage radiotherapy management based on guidance with FACBC (fluciclovine) PET/CT in postprostatectomy recurrent prostate cancer. Clin Nucl Med 2017; 42: e22-e28

[5] Morigi JJ, et al. Prospective comparison of ^{18}F-fluoromethylcholine versus ^{68}Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. J Nucl Med 2015: 1185-90

[6] Afshar-Oromieh A, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ^{68}Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med 2015: 197-209

[7] Axumin for functional imaging of prostate cancer recurrence. https://www.nice.org.uk/advice/mib172/

[8] Fendler WP, Eiber M, et al. ^{68}Ga-PSMA PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017; 44: 1014-1024

[9] EudraCT nummer 2016-001815-19

[10] OSPREY trial: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02981368

C/M/S/
Law.Tax

"Theranostiek"

In het gesprek gaf u aan dat sommige aanvragers stellen dat PSMA tracers gebruikt kunnen worden om patiënten te selecteren voor het behandeling met ^{177}Lu-PSMA. Mijn cliënten merkten op dat de waarde van deze zuiver experimentele therapie nog moet worden vastgesteld in prospectieve studies. De groep die voor deze experimentele therapie in aanmerking komt, is een zeer kleine en wel die groep die na chirurgie en/of radiotherapie, na antiandrogene therapie, na één of twee lijnen chemotherapie en evt. geregistreerde radionuclidentherapieën daadwerkelijk uitbehandeld is. Het gebruik van een diagnostische PSMA tracer voor het selecteren van geschikte patiënten voor deze experimentele therapie is in Nederland dus een zeer kleine groep patiënten die de PET scan dan ook in het kader van die experimentele therapie ondergaan.

In dat verband bespraken we ook het recente artikel in *Der Spiegel*[11], dat als apart document met de email waarmee ook deze brief is verstuurd, wordt meegezonden. In het artikel wordt de wildgroei van PSMA therapieën in Duitsland zonder formele toetsing aan de kaak gesteld. Het stuk citeert de Duitse richtlijn[12], waarin juist wordt geadviseerd zeer terughoudend te zijn met deze niet bewezen therapie. §6.45 van deze richtlijn stelt: *"Aufgrund der sehr schwachen Datenlage lässt sich keine zuverlässige Aussage zum Stellenwert dieser Therapie treffen. Daher handelt es sich bis auf weiteres bei einer ^{177}Lu-PSMA-Behandlung nach dem Ausschöpfen der anderen, empfohlenen Therapieoptionen um einen Therapieversuch, der nur nach Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden kann. Der Patient muss im Vorfeld über den experimentellen Charakter der Intervention (die dann möglichst im Rahmen prospektiver klinischer Studien erfolgt) aufgeklärt werden."*

Conclusies

1. Het *opnamemechanisme* van Axumin (via aminozuurtransporters) en PSMA tracers (via PSMA) is weliswaar verschillend, maar het *werkingsmechanisme* (verhoogde opname van het radiofarmacon in prostaatkanker) en toepassing is gelijk.
2. Bij het biochemisch recidief kan op basis van literatuur en richtlijnen niet achterhaald worden waarom er niet uitgekomen kan worden met het geregistreerde product Axumin®.
3. Het gaat om een patiëntenpopulatie van ongeveer 4000, waarvan slechts bij 500 Axumin® wordt ingezet. Deze hoeveelheid Axumin® wordt slechts in een zeer klein deel van Nederlandse ziekenhuizen voorgeschreven.
4. Er is een sterke financiële prikkel voor ziekenhuizen om over te stappen op PSMA i.p.v. Axumin®. Deze overstap is absoluut, er worden in een dergelijk ziekenhuis helemaal geen patiënten meer met Axumin® gediagnostiseerd.
5. PSMA tracers als selectiemechanisme voor behandeling met een zuiver experimentele therapie met ^{177}Lu-PSMA is slechts van toepassing op een zeer kleine groep patiënten.

Cliënte is graag bereid om aanvullende informatie te verstrekken of vragen te beantwoorden die u naar aanleiding van het bovenstaande nog mocht hebben.

Namens Blue Earth Diagnostics,

Hoogachtend,

5.1.2.e [redacted]

[11] PSMA-Therapie gegen Prostatakrebs; Das Geschäft mit der Hoffnung. Der Spiegel 20.12.2018

[12] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.0, April 2018

Doc. 38

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 25 oktober 2018 14:41
Aan: 5.1.2.e)
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

5.1.2.i

Groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 25 oktober 2018 14:22
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

Dag 5.1.2.e
5.1.2.i
Hoe maakt dat verschil?
Groet 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: donderdag 25 okt. 2018 10:57 AM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

Dag 5.1.2.e ,

5.2.1

Of zie jij dit anders?

Groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 25 oktober 2018 11:43
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: verzoek omtrent Lutathera

Dag 5.1.2.e
het Luthatera blijkt een gecombineerd product van Lutetium en dotataat te zijn. 5.2.1

5.2.1 ?

Groet

Antwoord vragen 29 sep 2021 5.1.1.c , 1 okt 2021

Geachte 5.1.2.e ,

N.a.v. uw telefoontje van 29 september 11.00 uur hierbij antwoord op de vragen die u stelde ter verheldering van opties 1 en 2 in ons antwoord van 24 september.

Vraag inzake optie 1: bereiden voor eigen patiënten. “Hoe denkt u dit vorm te geven”.

Antwoord:

1. Er worden in het ziekenhuisvoorschrijfsysteem HIX 2 recepten voorgeschreven: voor zowel 5.1.1.c
2. Het recept van de koude kit wordt wekelijks overgedragen aan A15 voorafgaand aan de bereiding.
3. De koude kits 5.1.1.c
4. 5.1.1.c
5. 5.1.1.c

5.1.1.c

Vraag inzake optie 2: bereiden als een halffabricaat. “In de wet staat dat een kit een geneesmiddel is”.

Antwoord:

Volgens art 1 lid n GNW is een kit: "een **preparaat** dat wordt geconstrueerd of gecombineerd met radionucliden tot een radiofarmaceuticum”.

Volgens art 1 lid l GNW is een radiofarmaceuticum "een **geneesmiddel** dat wanneer **het gereed is voor toepassing bij een patiënt, radionucliden bevat**".

De combinatie van deze 2 zinnen leidt tot de conclusie dat een kit **geen geneesmiddel** is maar een preparaat omdat een kit als zodanig niet gereed is voor toepassing bij patiënten.

Volgens artikel 40 lid 4 GNW is het “verboden om generatoren van radionucliden, kits, uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica en industrieel bereide radiofarmaceutica in het handelsverkeer te brengen zonder handelsvergunning".

Er staat in artikel 40 lid 4 GNW dus niet dat een kit een geneesmiddel is, maar dat het niet zonder handelsvergunning in het verkeer gebracht mag worden.

Wij veronderstellen dat het bovenstaande heeft geleid tot de keuze van IGZ in 2011/2012 om het 5.1.1.c .
Het is echter op zichzelf geen geneesmiddel = radiofarmacon omdat het radioactieve ligand ontbreekt. 5.1.1.c
Er bestaat geen geregistreerde vorm van dit preparaat. 5.1.1.c

CV/cv

Doc. 40

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

UMC Utrecht
5.1.2.e, Voorzitter Raad van Bestuur
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

cc. 5.1.2.e Hoofd Apotheek

Farmaceutische bedrijven

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
T 088 120 5000
F 088 120 5001
www.igj.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
@igj.nl

Ons kenmerk
5.1.2.i

Uw correspondentie
31 oktober 2018

Datum 22 november 2018
Onderwerp GMP en GMP-Z inspectie

Geachte mevrouw 5.1.2.e

In de aanbiedingsbrief bij het conceptrapport vroeg ik u uiterlijk 1 november 2018 om een reactie als u in paragraaf 1 t/m 14 van het rapport feitelijke onjuistheden aantrof.
Daarnaast was er vanwege het resultaat van de inspectie geen sprake van het opvragen van een plan van aanpak.

Feitelijke onjuistheden
De Inspectie heeft voor de afgesproken datum een reactie van u ontvangen. Naar aanleiding hiervan bericht ik u.

Uw feitelijke onjuistheid:pag.6 11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie en pag 15 bevinding 15.3.10
Reactie Inspectie: bevinding is beschrijving van wat is geconstateerd tijdens de inspectie en dus geen feitelijk onjuistheid
Conclusie: De door u voorgestelde correctie is niet overgenomen.

Overige feitelijke onjuistheden:
Conclusie: De overige door u voorgestelde correcties zijn overgenomen.

Met de aangebrachte correcties in het conceptrapport stelt de Inspectie dit rapport nu definitief vast.

Eindrapport
Omdat er wijzigingen als gevolg van feitelijke onjuistheden waren en paragraaf 16 in het rapport geen nadere invulling behoeft, vindt u bijgevoegd het eindrapport.

Bijgevoegd is het GMP certificaat en de GMP-Z verklaring.
Deze GMP-Z verklaring wordt éénmalig verstrekt.

Wanneer u extra getekende certificaten wilt ontvangen:
- dient u dit aan te vragen bij Farmatec via www.farmatec.nl
- moet u rekening houden met een verwerkingstijd van ong. 2½ week en
- zijn hier per extra verstrekt certificaat kosten aan verbonden die door Farmatec in rekening gebracht worden

5.1.2.i

Doc. 40

Ons kenmerk
5.1.2.i
5.1.2.i

Datum
22 november 2018

Volgende inspectie
Tijdens een volgend inspectiebezoek zal de effectiviteit van het kwaliteitssysteem beoordeeld worden en zal tevens gekeken worden of de tekortkomingen voldoende zijn gecorrigeerd en geïmplementeerd.

Afsluiten inspectie
Met deze brief sluit de Inspectie het inspectiebezoek van 14 augustus 2018 af. In de aanbiedingsbrief bij het conceptrapport is vermeld dat de Inspectie het eindrapport van dit inspectiebezoek op haar site zal zetten.

Hoogachtend,
5.1.2.e

5.1.2.e Inspecteur

F063/02

Doc. 40

F 149/02

GMP-Z VERKLARING

GOOD MANUFACTURING PRACTICE VOOR DE ZIEKENHUISFARMACIE

2018/NL/GMPZ/5.1.2.i

De beoordeling van de werkzaamheden volgens GMP-Z heeft plaatsgevonden op

14 augustus 2018 bij

ziekenhuisapotheek

UMC Utrecht

Hierbij wordt bevestigd dat de hierboven genoemde ziekenhuisapotheek de huidige werkzaamheden uitvoert volgens GMP-Z richtlijn. De volgende activiteiten zijn geïnspecteerd:

- ☐ Steriele voorraadbereiding
- ☒ Batchgewijze Individuele Aseptische bereiding
- ☒ Aseptische individuele bereiding (cytostatica/TPV/overig)
- ☐ Aseptische individuele bereiding van radiofarmaca
- ☐ Niet steriele voorraadbereiding
- ☒ Niet steriele individuele bereiding
- ☐ Anders, nl

5.1.2.e

Inspecteur

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Doc. 40

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Eindrapport van het GMP en GMP-Z inspectiebezoek aan UMCU Afdeling Apotheek bereidingen te Utrecht op 14 augustus 2018

Utrecht, 2018

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):	Diverse producten en farmaceutische vormen
1. Geïnspecteerde locatie (s):	Universitair Medisch Centrum Utrecht Afdeling Apotheek Bereidingen Heidelberglaan 100 3584 CX Utrecht

2. Activiteiten:

	Humaan	Veterinair	IMP
Fabrikant van Eindproduct(en)			
Steriel	☐	☐	☐
Niet-steriel	☐	☐	☐
Biologisch	☐	☐	☐
Sterilisatie van excipient, actieve substantie of geneesmiddel	☐	☐	☐
Primair verpakken	☐	☐	☑
Secundair verpakken	☐	☐	☑
Controlelaboratorium	☐	☐	☑
Importeren	☐	☐	☐
Vrijgifte	☐	☐	☑
Opslag en distributie	☐	☐	☑
Produceren van actieve stof	☐	☐	☐
Anders:	☐	☐	☐
			☐

2. GMP-Z activiteiten:

☐ Steriele voorraadbereiding

☑ Batchgewijze individuele aseptische bereiding

☑ Aseptische individuele bereiding (cytostatica/TPV/overig)

☑ Aseptische individuele bereiding van radiofarmaca

☐ Niet steriele voorraadbereiding

☑ Niet steriele individuele bereiding

☐ Ander, nl.

3. Datum van inspectie: 14 augustus 2018

4. Inspecteur (s): 5.1.2.e

Expert (s): Naam van expert/assessor: Niet van toepassing

5. Inspectie

Nummer vergunning (en)	☑ F 4986
Farmatec aanvraagnummer Nieuwe vergunning	☐
Farmatec aanvraagnummer Wijziging bestaande vergunning	☐
API registratie	☐ Importeur
EMA Referentienummer	☐
Inschrijving in het Apothekersregister van de Inspectie voor de Gezondheidszorg	☑ Ja ☐ Nee
Meldingnummer	☐

6. Datum vorige inspectie 21 maart 2017

Naam van inspecteur(s) 5.1.2.e

7. Introductie

Korte beschrijving van de ziekenhuisapotheek en haar activiteiten.

De apotheek van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (hierna UMCU) is in het bezit van een fabrikantenvergunning voor het uitvoeren van bereidingshandelingen met geneesmiddelen voor klinisch onderzoek op twee locaties: afdeling apotheek bereidingen en afdeling celtherapie faciliteit. In dit bezoek is de afdeling apotheek bereidingen bezocht. Het onderwerp van deze inspectie zijn de individuele bereidingen uitgevoerd onder GMP-Z en de (reguliere) geneesmiddelen voor klinisch onderzoek bereid onder de fabrikantenvergunning door deze locatie. De activiteiten uitgevoerd door de afdeling celtherapie is bij dit bezoek niet geïnspecteerd.

Belangrijkste veranderingen sinds de vorige inspectie:

Veranderingen sinds de vorige inspectie:
Er zijn de volgende personeelswijzigingen geweest:
- Sinds 1 januari 2018 is 5.1.2.e hoofd Apotheek en 5.1.2.e aangesteld als QP.
- Sinds 1 juli 2018 is 5.1.2.e manager Apotheek en 5.1.2.e 5.1.2.e Manager Bereidingen.
- Sinds 1 juli 2017 is 5.1.2.e aangesteld als Hoofd Bereidingen a.i.

Er zijn de volgende wijzigingen in bereidingsactiviteiten geweest:
- Per 1 oktober 2017 beëindiging voorraadbereidingen
- Per 1 december 2017 beëindiging EAV/ herverpakken medicatie
- Per 18 mei 2018 beëindiging aseptische individuele bereidingen, aseptische handelingen en TPV voor Prinses Maxima Centrum (kinderoncologie).

8. Doel en reden van de inspectie

☑ GMP ☑ GMP-Z

☑ Routine

☐ Productspecifiek:

Toelichting:

n.v.t.

Ontvangen documenten:

- Site Master File O-O2.0-18/005/Mrt2018 "Apotheek Klinisch Geneesmiddelenonderzoek m.u.v. CTF

Toetsingskader:

☒ Geneesmiddelenwet en Regeling Geneesmiddelenwet.

☐ Wet Dieren, Besluit diergeneesmiddelen, Regeling diergeneesmiddelen.

☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).

☒ EU Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use

☒ GMP-Z

☒ Veldnorm voorschrijven, klaarmaken, ter hand stellen en toedienen van cytostatica

☐ Anders:

9. Geïnspecteerde activiteiten:

		Onderdeel			Onderdeel
☑	1	Farmaceutisch kwaliteitssysteem	☐	5.6	Productie - niet steriele individuele bereiding
☑	2	Personeel	☑	6	Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)
☑	3	Gebouwen (ruimten) en apparatuur	☑	7	Uitbestede activiteiten
☑	4	Documentatie	☑	8	Klachten en recall
☑	5	Productie	☑	9	Zelfinspecties
☐	5.1	Productie – steriele voorraadbereiding	☐	10	Distributie en verzending
☑	5.2	Productie – batchgewijze individuele aseptische bereiding	☐	11	Productdossiers
☑	5.3	Productie - aseptische individuele bereiding van cytostatica/TPV/overig	☐	12	Medicinale gassen
☐	5.4	Productie - aseptische individuele bereiding van radiofarmaca	☐	13	Overig
☑	5.5	Productie – niet steriele voorraadbereiding			

Toelichting geïnspecteerde onderdelen

De onderdelen die zijn voorzien van een "√" zijn onderwerp geweest van inspectie.

Niet geïnspecteerde activiteiten.
De onderdelen die niet zijn aangevinkt, zijn geen onderwerp geweest van inspectie.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers

5.1.2.e

Qualified Person

Manager Apotheek

Apotheker Bereidingen

AIOS Ziekenhuisfarmacie

Qualified Person

Divisiemanager divisie Laboratoria & Apotheek

Ziekenhuisapotheker Klinisch Geneesmiddelen Onderzoek

Directeur Kwaliteit en Patiëntveiligheid

Hoofd Veiligheid & Kwaliteit a.i.

Vice-voorzitter Raad van Bestuur

Divisiemanager divisie Laboratoria & Apotheek

Stafmedewerker Veiligheid & Kwaliteit

Ziekenhuisapotheker Klinische Farmacie en Hoofd Bereidingen a.i.

Hoofd Apotheek

11. Observaties, bevindingen en tekortkomingen *(cursief)* van de inspecteur(s)

11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie

In dit onderdeel zijn de belangrijke tekortkomingen in het rapport van het bezoek van 21 maart 2017 herhaald met in *cursief* een beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie van 14 augustus 2018. Aan het eind van elke tekortkoming volgt een conclusie welke **vet** is weergegeven.

De belangrijke tekortkomingen waren:

1. De uitvoering van aseptische handelingen op voorraad voldoet niet aan de norm:

- De vrijgifte van de apotheker van aseptische handelingen op voorraad is alleen zichtbaar op het bereidingsprotocol en niet op de bereide spuiten. Voordat de spuiten opslagen worden in de uitgiftekasten, is er geen controle of het product vrijgegeven was door de apotheker.

Om het onderscheid in status duidelijk te maken worden de producten in verzegelde bakjes geplaatst die zijn voorzien van een sticker: quarantaine (oranje sticker) of vrijgegeven (groene sticker). Een en ander wordt uitgevoerd conform instructie 5.1.2.f *) Verder is er een aparte quarantaine locatie in de apotheek.*

- QC-analyses van spuiten die worden bereid met een verdunningstap worden niet uitgevoerd.

Bij verdunnen van het product worden nu QC analyses gedaan.

- Microbiologisch monitoring van handschoenafdrukken, sedimentatieplaten na elke bereidingssessie is niet uitgevoerd.

Sedimentatieplaten worden bij elke sessie gedaan. Handschoen afdrukken aan het eind van de dag.

- Het handmatig proces voor VTGM op voorraad was nog niet microbiologisch gevalideerd.

Er was een product, t.w. 5.1.1.c waar een handmatig proces werd toegepast, maar de apotheek is gestopt met deze bereiding.

- De doorgeefsluis is niet meegenomen in het microbiologisch monitoringsplan.

De doorgeefsluis is nu wel meegenomen in de microbiologische monitoring.

Bouillonsimulaties na ieder batch waren pas in vorige week ingevoerd, terwijl deze bereidingen sinds 2010 al bereid zijn. Resultaten van de testen zijn nog niet bekend. (EU-GMP/GMP-Z Annex 1, Z3).

Bouillonsimulaties worden nu bij iedere batch uitgevoerd.

Deze tekortkoming is niet volledig gecorrigeerd en blijft staan voor dat deel dat niet gecorrigeerd is. (zie tekortkoming 15.3.10).

2. De uitvoering van individuele risicovolle aseptische handelingen voldoet niet aan de gestelde normen:

- De gedelegeerde eindcontrole is bij de WKZ niet uitgevoerd door een onafhankelijke medewerker.

De gedelegeerde vrijgifte vindt plaats door een onafhankelijke medewerker, die niet betrokken was bij de bereiding (cf. werkinstructie IP5213004/018).

- De training en werkwijze van medewerkers die de gedelegeerde eindcontrole uitvoeren is onvoldoende vastgelegd.

Training en werkwijze zijn voldoende vastgelegd. Kwalificatie formulier van medewerker A die gedelegeerde vrijgifte doet is ingezien; het formulier is ondertekend door medewerker A en de teamleider. Ook de nascholing voor medewerker A op terrein van gedelegeerde vrijgifte is ingezien. Gedelegeerde vrijgifte is opgenomen in kwalificatiematrix.

- De vrijgifte van de apotheker is onvoldoende vastgelegd.

De vrijgifte door de apotheker vindt plaats op de dag van de bereiding en wordt aantoonbaar vastgelegd.

- Het is voor de apotheek niet inzichtelijk of de arts de uitslagen van het bloedonderzoek had ingezien voor aanvraag van de kuur.

In het integrale geautomatiseerde systeem voor cytostatica, 5.1.1.c genaamd, kan de arts aangeven dat het lab is gecontroleerd. De apotheker controleert of dit gebeurd is (cf. werkinstructie WI I-p5.2-13).

- Het lichaamsgewicht vastgelegd in 5.1.1.c kan langer dan 1 maand geleden zijn.

Het lichaamsgewicht is geldig voor maximaal 30 dagen. Na het verstrijken van deze termijn vervalt de ingevulde waarde en moet een nieuwe waarde voor het gewicht worden ingevoerd.

- Een dagelijkse bouillonafvulling in klasse A is niet uitgevoerd.

Er wordt dagelijks na de laatste batch van die dag een bouillonsimulatie uitgevoerd in de klasse A (cf. werkinstructie WI NM6613011).

- Microbiologisch monitoring met sedimentatieplaten en handschoenafdrukken bij iedere bereidingssessie is niet uitgevoerd.

Bij iedere bereidingssessie vindt er microbiologische monitoring plaats in de LAF-kast met

sedimentatieplaten. Het nemen van handschoenafdrukken vindt plaats na de laatste batch maar niet bij iedere bereidingssessie.

- Een gapanalyse op het bereidingsproces is niet uitgevoerd.

De GAP analyse is uitgevoerd en ingezien.

- Opvolging van de veegproef rapporten van cytostatica is niet uitgevoerd door de apotheek.

De rapportage van de veegproeven uitgevoerd in juli 2018 is ingezien. Actiepunten naar aanleiding van de veegproeven zijn aantoonbaar afgehandeld.

Er is in het bereidingsvoorschrift geen ruimte voor het noteren van de uitvoer van de line-clearance (veldnorm cytostatica, GMP-Z).

De uitvoer van de line-clearance is aantoonbaar op het bereidingsprotocol (cf. instructie 5.1.1.c

Deze tekortkoming is niet volledig gecorrigeerd en blijft staan voor dat deel dat niet gecorrigeerd is. (tekortkoming 15.3.10).

3. De procedure wijzigingen is niet consequent gevolgd. Voor wijzigingen in computersystemen is nog geen werkwijze voor gedefinieerd. Voor de revisie van het CATO-systeem was geen change control geïnitieerd.

(EU GMP/GMP-Z H 1.4 (xi) en (xii))

Er zijn separate formulieren geïmplementeerd voor het vastleggen van wijzigingen in ICT systemen. Het beheer van ICT-systemen is nog niet volledig vastgelegd. Er is nog geen registratie overzicht van welke wijzigingen (release notes) er zijn geweest. Er is nog geen proces van periodieke evaluatie van ICT-systemen aanwezig. Zie tekortkoming 15.3.4.

Deze tekortkoming is niet volledig gecorrigeerd en blijft staan voor dat deel dat niet gecorrigeerd is.

4. Er is onvoldoende voortgang in de risico beoordeling op data integriteit (WS10). Een structurele aanpak met acties en tijdslijnen is nog niet aanwezig.

(EU-GMP/GMP-Z H 4.1. en 4.10)

Een tijdsplanning voor het uitvoeren van risicoanalyses op de verschillende processen is aanwezig.

Deze tekortkoming is voldoende gecorrigeerd.

De 'overige' tekortkomingen zijn niet herhaald. In het betreffende onderdeel in hoofdstuk 15 van dit rapport zijn de tekortkomingen (kritisch, belangrijk en of overige) weergegeven die onvoldoende zijn gecorrigeerd

11.1 Farmaceutisch Kwaliteitssysteem (kwaliteitsbeheersing)

<u>Management review</u>
Het document "Beleid kwaliteitsmanagement" NM671A002 versie 1 jan 2018, voorbeeld van een maandelijks Quality Board bijeenkomst presentatie en een template voor model rapportage kwaliteit prestatie indicatoren RM671A001 versie 1 besproken en bekeken. Acties en besluiten worden binnen het verslag van Quality Board opgevolgd.

<u>Afwijkingen</u>
Besproken/bekeken:
- Beleid afwijkingen NM62-1A/009/jun2018 versie 4.

- Een overzicht van algemene afwijkingen gelogd in 2018 is bekeken, hieruit zijn de volgende afwijkingen opgevraagd:
  - AA2018-017 Temperatuurstijging magazijn;
  - AA2017-080 Uitval koelkasten poli-apotheek, temp registratie aanwezig, overzicht welke producten aanwezig en impact assessment is uitgevoerd.
- Overzicht MIP-meldingen in 2018, hieruit zijn de volgende meldingen opgevraagd:
  - 18-42600 5.1.1.c protocol is goedgekeurd door apotheek en door arts maar gedateerd. Al overleg geweest over aanpassing van deze bereiding met een ander preparaat.
  - 18-41262 TPV totale hoeveelheid is niet correct, verkeerd overgenomen op label
- Jaarlijkse trendanalyse afwijkingen 2017

Tekortkomingen:

- *Het onderzoek in afwijking AA2018-017 is onvolledig vastgelegd en gedocumenteerd. Tijdslijnen van verschillende acties zijn niet vastgelegd. Afwijking is te laat gelogd.*
  Informatie hoe lang de temperatuur is overschreden, welke producten zijn verplaatst is niet aanwezig. Overschrijding was ontdekt 6 november 2017, de afwijking is gelogd op 13 maart 2018.
- *De afhandeling van MIP-meldingen is minder streng dan de afwijkingsprocedure. Het loggen van een CAPA is bv. niet altijd nodig.*
- *Een trendanalyse van afwijkingen/meldingen t.a.v. de apotheek op meer detailniveau zoals categorisatie op oorzaak, categorieën, type melding is nog niet geïmplementeerd. De aanwezige trendanalyse is ingedeeld volgens JCI voor UMCU breed en niet specifiek voor de apotheek*

<u>Change control</u>

Bekeken/ besproken

- Overzicht wijzigingen sinds maart 2017, waaruit de volgende zijn opgevraagd:
  - CC2018-027 Decommissioning bereidingsruimten WKZ
  - CC2018-020 Wisselen leverancier kweekmedia voor monitoring, change is on hold ingezet. Platen worden nu niet door Apotheek UMCU ingekeurd, de platen worden door Medische microbiologie ingekocht.
  - CC2018-033 upgrade 5.1.1.c is alleen gelogd nog niet gedocumenteerd.
- Het loggen van wijzigingen in het 5.1.1.c-systeem met gebruik van "beoordeling release notes Software"

Tekortkomingen:

Het beheer van ICT-systemen zoals 5.1.1.c is niet volledig. Er is nog geen registratie overzicht van welke wijzigingen (release notes) er zijn geweest. Er is nog geen proces van periodieke evaluatie van ICT-systemen aanwezig.

11.2 Personeel

Besproken/ bekeken:

- Training gedelegeerde vrijgifte medewerker A
- Kwalificatie matrix voor bereidingen
- kledingprocedure

11.3 Gebouwen (ruimten) en apparatuur

Besproken/ bekeken:

- Een rondgang is gemaakt door de ruimten gebruikt voor de bereiding van niet-risicovol en risicovolle aseptische bereidingen.

De niet risicovolle aseptische handelingen worden uitgevoerd in LAF-kast met achtergrond ruimte klasse D (D.00.4.07). Toegang tot deze ruimte is via de voorbereidingsruimte (D.00.4.05), er is geen aparte personensluis. De risicovolle aseptische handelingen/bereidingen worden uitgevoerd in achtergrond ruimte klasse D (D.00.4.06) waar wel een personensluis aanwezig is (drukput). Er is ook een B-ruimte met een LAF-kast hier wordt 1 gestandaardiseerde individuele aseptische bereiding uitgevoerd die sensibiliserend is. TPV-bereidingen worden in een LAF-kast met achtergrond C uitgevoerd. Het aanwezige watersysteem wordt niet gebruikt, monitoring wordt wel gecontinueerd.

- Rondgang verpakkingsruimte voor klinische proefmateriaal (D.00.1.28) en opslagruimten voor

ontvangst en opslag klinisch proefmateriaal.
Op dit moment wordt alleen etiketteren van secundaire verpakkingen uitgevoerd.

- Omgevingsmonitoringsrapportage 2017 en procedure; Q2 rapport microbiologische monitoring (MBM2018-004); afwijking am2018-500 (1 kve in LAF-kast); formulier rapport afwijking monitoring (RM6213003); laatste trendrapport
  Voorraadbeheer van grondstoffen in magazijn procedure met voorbeeld; maandelijkse vervaldatumcontrole(procedure vervaldatum en controle mei 2018).

Tekortkoming: in de documentatie van afwijking am2018-500 is geen informatie ingevuld over de oorzaak in de betreffende rubriek van het formulier.

11.4 Documentatie

Besproken/Bekeken:

- Vrijgifte procedure GMP-Z en IMP
- Trialmap Nanogram studie waaronder de IMPD, contract met principal investigator, goedkeuringen studie, formulieren ontvangst en het versturen van geneesmiddelen.
- Voorbeelden van uitgevoerde uitvullen en etikettering activiteiten bij onderzoek geneesmiddelen.
  In een voorbeeld van de CRISP studie is een file note aanwezig over een afwijking in het etiketteren. Dit had als afwijking gelogd moeten zijn.
- Documentatiesysteem iProva
  Alle procedures zijn in iProva opgenomen. Alle Management Processen zijn gedefinieerd in aparte processen: M1 Algemeen Management, M2 Personeel, M3 Financieel Management, M4 ICT Management, M5 Ruimte & Apparatuur management en M6 Kwaliteitsmanagement. Daarnaast zijn ook Primaire Processen gedefinieerd zoals P4 Logistiek geneesmiddelen, P5 Bereiden geneesmiddelen en O2 Ondersteuning Klinisch geneesmiddelenonderzoek. Elk proces is beschreven in een overzicht flow diagram waarin doorgeklikt kan worden naar de onderliggende procedures.
- Procedures O2 Ondersteuning Klinisch geneesmiddelenonderzoek o.a.:
  - Proces 02.1 "Aanmelding KGO" procesbeschrijving in flow diagram;
  - NO2118001_Procesbeschrijving aanmelden geneesmiddelenonderzoek versie 1;
  - NO2018001_Richtlijn Product Specification file (PSF) versie 3;
  - Procedures voor activiteit O2.2 "beschikbaar stellen onderzoek geneesmiddelen".

Tekortkomingen:
De volgende tekortkomingen zijn geconstateerd in de bekeken trialmap:

- *In het contract met de principal investigator zijn alleen de afspraken van de investigator met de apotheek UMCU vastgelegd en niet omgekeerd bv. de communicatie van onderzoeker aan apotheek UMCU over wijzigingen in klinisch protocol is niet vastgelegd.*
- *Alleen de initiële METC-goedkeuring en toestemming raad van bestuur is aanwezig. De goedkeuringen na aanpassingen van het protocol zijn niet aanwezig.*
- *Er is geen overzichtsdocument die beschrijft welke documenten (inclusief versienummer) aanwezig moeten zijn.*

11.5 Productie

11.5.1 Productie – steriele voorraadbereiding

Niet van toepassing

11.5.2 Productie – batchgewijze individuele aseptische bereiding (ofwel aseptische handelingen op voorraad)
Deze bereidingen worden alleen uitgevoerd op de IC-apotheek

Besproken/ bekeken:

- overzichtslijst van 9 producten;
- batchdocumentatie van Cefazoline (batch 180716-005), Milrinon (batch 180710-002) en kaliumchloride (batch 180717-004);
- resultaten chemische analyse Milrinon (uitgevoerd vanwege verdunnen);

- bouillonafvulling bij iedere batch met vrijgifte op dag 3 en op dag 14 door apotheker inclusief procedure bouillonafvullingen (Iprova P5.3.2);
- zie ook paragraaf 11.0. punt 1 van dit rapport.

11.5.3 Productie - aseptische individuele bereiding van cytostatica/TPV/overig

Besproken/ bekeken:
- bereidingsprotocol Cisplatinum voor patiënt FV;
- doseringscontrole op geleide van nierfunctie;
- bereidingsprotocol doxorubicine voor patiënt J;
- procedure doseringscontrole inclusief anthracyclinen (procedure IP1213001);
- recente cytostatica audit (laatste 3 maanden);
- etiketreconciliatie;
- zie paragraaf 11.0 punt 2 van dit rapport.

Tekortkomingen:
- *Contactplaten van de handschoenen worden 1x per dag uitgevoerd i.p.v. na iedere bereidingssessie.*
- *In een afwijking aangaande een overschrijding in de LAF kast, is de mogelijke oorzaak niet ingevuld*
- *In een bereidingsprotocol van Cisplatin ontbreekt de barcode van een van de constituenten, t.w. NaCl*

11.5.4 Productie - aseptische individuele bereiding van radiofarmaca

Niet aan de orde geweest

11.5.5 Productie - niet steriele voorraadbereiding

Niet van toepassing

11.5.6 Productie – niet steriele individuele bereiding

Geen specifieke onderwerpen besproken

11.6 Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)

Besproken/ bekeken:
- Inkeuring groeimedia door medische microbiologie; voorbeeld TSA platen lot 180718; procedure (BAC-wi-048); getekende QA overeenkomst apotheek en medische microbiologie.
- Bereiding titervloeistof Na-EDTA 0,05 N (batchdocumentatie 240517); bereidingsprotocollen reagentia.
- de volgende OOSen zijn opgevraagd:
  - 001-18G25 Cefazoline 1000 mg =10 ml gehalte te hoog. Opbrengst is minder afwijking is gelogd, navraag bij bereiders onbekend oorzaak incident gezien. Product is weggegooid
- Documentatie rondom data integriteit o.a.:
  - Beleid data integriteit N-M1.5-1.a/002/feb2018
    Een apotheek brede training in data integriteit is uitgevoerd.
  - Jaarplan risicoanalyse data integriteit 2018 NM151A003
    50% van de risicoanalyses zijn uitgevoerd, analyses worden per subafdelingen per processtap uitgevoerd.
  - Voorbeeld risicoanalyse Veiligheid en Kwaliteit voor algemene afwijkingen proces.

Tekortkoming: de verantwoordelijkheid voor de inkeuring van de groeimedia is niet eenduidig vastgelegd in de overeenkomst tussen medische microbiologie en de apotheek.

11.7 Uitbestede activiteiten

Besproken/ bekeken:

- Procedure "Selectie en beoordeling leveranciers "N-M3.2-1A/001/mei2107
- De planning en uitvoering van de leveranciersbeoordeling 2018 is bekeken

Tekortkoming: in de procedure "Selectie en beoordeling leveranciers" is de frequentie voor een heraudit niet opgenomen voor kritische leveranciers (elke 3 jaar).

11.8 Klachten en recall

Besproken/ bekeken:

- Procedure terugroepen van geneesmiddelen en producten (recall) versie 1
- Klachten overzicht 2017 en 2018.
  Trending van klachten moet nog geïnitieerd worden. Er zijn op dit moment te weinig klachten om trending uit te voeren.
- Recall lijst 2017-2018
  Met name terugroepacties van "externe" producten uitgevoerd, eenmaal is een "aseptisch handeling op voorraad" product teruggeroepen.

11.9 Zelfinspectie

Besproken/ bekeken:
- planning en uitvoering jaarplan 2018 (OM611A003);
- procedure NM611A001;
- rapport van audit van 19-2-2018 (KGO AI-01/18);
- opvolging van acties (Iprova);
- kwalificatie auditoren

Tekortkomingen:
- *Het is onvoldoende inzichtelijk welke onderwerpen bij zelfinspectie periodiek worden meegenomen. B.v. klachten en recalls zijn al vier jaar niet meegenomen.*
- *Bij het definiëren van tijdslijnen voor afronding van bevindingen is de ernst van de bevindingen niet meegenomen. 4 maanden is te lang voor de afronding van kritische bevindingen.*

11.10 Distributie en verzending

Niet aan de orde geweest.

11.11 Productdossiers

Niet aan de orde geweest.

11.12 Medicinale gassen

Niet aan de orde geweest

11.13 Overig

Niet van toepassing

11.14 Site Master File

☐ Er was geen Site Master File beschikbaar

☑ Er was een Site Master File beschikbaar, versie 5 gedateerd maart 2018. Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende.

12. Overige zaken:

12.1 Andere specifieke zaken

In de fabrikantenvergunning 4986 F is op bijlage 2 deel 1, 1.6.3 Chemisch/ fysische testen aangekruist. Het UMCU zal nagaan of dit nog van toepassing is.

12.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen)

Niet van toepassing.

12.3 Vragen naar aanleiding van de beoordeling van een aanvraag voor een handelsvergunning

Niet van toepassing.

12.4 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing.

13. Verspreiding van het rapport:

☒ Openbaarmaking: www.igj.nl

☐ aCBG, afdeling Bureau Diergeneesmiddelen

☐ European Medicines Agency

☒ IGJ intern

☒ Bedrijf (vergunninghouder/aanvrager)

☒ Raad van Bestuur

☒ Gevestigd apotheker

☐ Anders:

14. Lijst van bijlage(n):

Definitie van Significante GMP tekortkomingen en GMP-Z tekortkomingen

15. Lijst van tekortkomingen:

GMP en GMP-Z tekortkomingen:

15.1 Kritische

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

Er zijn geen belangrijke tekortkomingen geconstateerd.

15.3 Overige

Er zijn de volgende overige tekortkomingen geconstateerd:

15.3.1 De volgende afwijkingen zijn onvolledig vastgelegd en gedocumenteerd:

- Het onderzoek in afwijking AA2018-017. Tijdslijnen van verschillende acties zijn niet vastgelegd. Afwijking is te laat gelogd.
  Informatie hoe lang de temperatuur is overschreden, welke producten zijn verplaatst is niet aanwezig. Overschrijding was ontdekt 6 november 2017, de afwijking is gelogd op 13 maart 2018.
- In de documentatie van afwijking am2018-500 inzake overschrijding EM in LAF-kast is geen informatie ingevuld over de oorzaak in de betreffende rubriek van het formulier.
- In een afwijking aangaande een overschrijding in de LAF kast, is de mogelijke oorzaak niet ingevuld

(EU-GMP GMPZ H1: 1.4xiv, 1.8vii)

15.3.2 De afhandeling van MIP-meldingen is minder streng dan de afwijkingsprocedure. Het loggen van een CAPA is bv. niet altijd nodig.
(EU-GMP GMPZ H1: 1.8iv,1.8vii)

15.3.3 Een trendanalyse van afwijkingen/meldingen t.a.v. de apotheek op meer detailniveau zoals categorisatie op oorzaak, categorieën, type melding is nog niet geïmplementeerd. De aanwezige trendanalyse is ingedeeld volgens JCI voor UMCU breed en niet specifiek voor de apotheek
(EU-GMP GMPZ H1: Principle, 1.4viii)

15.3.4 Het beheer van ICT-systemen zoals CATO is niet volledig. Er is nog geen registratie overzicht van welke wijzigingen (release notes) er zijn geweest. Er is nog geen proces van periodieke evaluatie van ICT-systemen aanwezig.
(EU-GMP GMPZ Annex 11: 10,11)

15.3.5 De volgende tekortkomingen zijn geconstateerd in de bekeken trialmap:

- In het contract met de principal investigator zijn alleen de afspraken van de investigator met de apotheek UMCU vastgelegd en niet omgekeerd bv. de communicatie van onderzoeker aan apotheek UMCU over wijzigingen in klinisch protocol is niet vastgelegd.
- Alleen de initiële METC-goedkeuring en toestemming raad van bestuur is aanwezig. De goedkeuringen na aanpassingen van het protocol zijn niet aanwezig.
- Er is geen overzichtsdocument die beschrijft welke documenten (inclusief versienummer) aanwezig moeten zijn.

(EU-GMP H4 Principle; Annex 13: 43)

15.3.6 In de procedure "Selectie en beoordeling leveranciers" is de frequentie voor een heraudit niet opgenomen voor kritische leveranciers (elke 3 jaar).
(EU-GMP GMPZ H5: 5.29)

15.3.7 Contactplaten van de handschoenen worden 1x per dag uitgevoerd i.p.v. na iedere bereidingssessie.

(GMPZ Z3: Z3.9; Annex 1: 18)

15.3.8 In een bereidingsprotocol van Cisplatin ontbreekt de barcode van een van de constituenten, t.w. NaCl.
(GMPZ H4: 4.17c)

15.3.9 De volgende tekortkomingen in de uitvoering van zelfinspecties zijn geconstateerd:

- Het is onvoldoende inzichtelijk welke onderwerpen bij zelfinspectie periodiek meegenomen moeten. B.v. klachten en recalls zijn al vier jaar niet meegenomen.
- Bij het definiëren van tijdslijnen voor afronding van bevindingen is de ernst van de bevindingen niet meegenomen. 4 maanden is te lang voor de afronding van kritische bevindingen.

(EU-GMP GMPZ: H9: Principle, 9.1)

15.3.10 Het nemen van handschoenafdrukken in de klasse A vindt plaats na de laatste dagelijkse batch, maar niet bij iedere bereidingssessie. (GMP-Z Z3)

15.3.11 De verantwoordelijkheid voor de inkeuring van de groeimedia is niet eenduidig vastgelegd in de overeenkomst tussen medische microbiologie en de apotheek. (GMP-Z, hoofdstuk 7)

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 Wettelijke tekortkomingen

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

Niet van toepassing.

16. Commentaar van de inspecteur(s) op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Niet van toepassing. Er wordt verwacht dat u de noodzakelijke acties onderneemt om de 'overige' tekortkomingen in hoofdstuk 15 adequaat te corrigeren.

Aanbevelingen van de inspecteur(s) voor verdere acties:

Niet van toepassing.

17. Conclusie:

Op grond van bovenstaand concluderen de leden van het inspectieteam dat UMCU Apotheek, locatie Heidelberglaan 100 3584 CX te Utrecht wat betreft de geïnspecteerde activiteiten:

GMP

☑ voldoet aan GMP (bijgesloten is het GMP certificaat).

☐ voldoet aan GMP indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.

☐ niet voldoet aan GMP.

GMP-Z

☑ voldoet aan GMP-Z (bijgesloten is de GMP-Z verklaring).

☐ voldoet aan GMP-Z indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.

☐ niet voldoet aan GMP-Z.

Handtekening:

5.1.2.e

Datum: 22 nov 2018

Naam: 5.1.2.e

5.1.2.e

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

5.1.2.e

Handtekening:

Datum: 22 NOV 2018

Naam: 5.1.2.e

Coördinerend/Specialistisch Inspecteur

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Definition of Significant Deficiencies GMP

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).

Definitie van significante tekortkomingen

A. Kritische tekortkoming
Tekortkoming die heeft geleid of kan leiden tot een product met een aanzienlijk risico op schade voor de patiënt.

B. Belangrijke tekortkoming
Een niet-kritische tekortkoming die

- heeft geresulteerd in, of kan resulteren in een product dat niet voldoet aan de vereisten in het productdossier;
- één of meerdere belangrijke afwijkingen inhoudt van de GMP-Z;
- wijst op afwijkingen in de correcte uitvoering van batchvrijgifte of op een niet correcte uitvoering door de verantwoordelijk apotheker van zijn wettelijke taken;
- een combinatie van meerdere "overige" tekortkomingen die op zichzelf niet "belangrijk" zijn maar bij elkaar genomen wel als "belangrijk" kunnen worden beschouwd.

C. Overige tekortkoming
Tekortkoming die niet als kritisch of belangrijk kan worden beschouwd, maar wel afwijkend is van GMP-Z.

5.1.2.f **Naam geneesmiddel 3.17 verlengingsverzoek, WPM- nummer: ?**

5.1.2.f [redacted]

Het betreft dus in totaal 3 aanvragen:

5.1.2.f [redacted]

Dit verlengingsverzoek betreft 1.

Vereiste gegevens

1. Aanvrager (in NL gevestigd): 5.1.2.f 5.1.2.e 5.1.2.f [redacted] (*(Adresgegevens volledig en aanvrager Is een bevoegde fabrikant met vergunning* 5.1.2.f *(niet akkoord)*

Vorige jaar is de aanvraag gedaan door 5.1.2.e van 5.1.2.f en ook de toestemming was verleend aan 5.1.2.f.
De aanvrager voor het verlengingsverzoek geeft aan dat 5.1.2.f [redacted]. Verder is op het verlengingsverzoek bij de naam van de fabrikant aangegeven dat 5.1.2.f [redacted].
In WPM staat bij de relatie 5.1.2.f [redacted]

Vragen
1. De aanvraag is vorige jaar ingediend door 5.1.2.e van het 5.1.2.f [redacted]. Toestemming is tevens verleend aan de ziekenhuisapotheek van 5.1.2.f [redacted]. Alleen de partij aan wie de toestemming is voor het afleveren van Dota-tyr3-octreotate op artsenverklaring is verleend op 18 maart 2013 kan bij de inspectie verzoeken om een verlenging van de toestemming met kenmerknummer 5.1.2.f [redacted]

Indien de aanvraag overgedragen zou moeten worden aan de andere partij, i.c. 5.1.2.f dient dit bij de aanvraag verzocht te worden door de houder van de vorige toestemming, te weten 5.1.2.e van 5.1.2.f en dient het aanvraagformulier aangepast te worden. Tevens dient in dat geval een nieuwe farmacovigilantieverklaring te worden overlegd ondertekend door de juiste rechtspersoon.

1. Er is een nieuwe aanvraagformulier opgestuurd d.d. 05-09-2014, aanvrager is 5.1.2.f . 5.1.2.e .

Overdrachtsbrief

2. Er is een overdrachtsbrief d.d. 18 september 2014 meegestuurd getekend door 5.1.2.e 5.1.2.f .

In de overdrachtsbrief verzoekt 5.1.2.e IGZ om de toestemming over te dragen aan 5.1.2.f waar 5.1.2.e is. Verder schrijft 5.1.2.e dat 5.1.2.f

Akkoord

2. Geneesmiddel: 5.1.2.f
   (gegevens volledig?: akkoord)

3. Farmaceutische vorm: steriele precursoroplossing 5.1.2.f
   (gegevens volledig en consistent?: akkoord)

4. Indicatie: neuroendocriene tumoren
   (indicatie op aanvraagformulier komt overeen met voorgaande besluit 5.1.2.f)?: akkoord)

5. Naam en adres fabrikant:
   5.1.2.f

Vragen

Op het aanvraagformulier van de voorgaande aanvraag d.d. 02-02-2012 is aangegeven dat het 5.1.2.f de fabrikant is. Door welke partij en op welke locatie (welk adres) wordt het product momenteel bereid?

a. 5.1.2.f

of

b. 5.1.2.f .

of

c. 5.1.2.f

(adresgegevens fabrikant compleet?: niet akkoord)

1 oktober 2014

Zie ook toelichting onder punt 1 bij overdrachtsbrief.

De 5.1.2.f . Deze rechtspersoon is blijkens de lijst van Farmatec van farmaceutische vergunningshouders in bezit van een F vergunning (5.1.2.f).

akkoord

6. Land waar geneesmiddel is geregistreerd: De aanvrager geeft aan dat het geneesmiddel zover bekend nergens ter wereld een handelsvergunning of registratie heeft
   (volgens aanvraagformulier geregistreerd in….?Voor de aangevraagde indicatie? : akkoord)

7. Aanmeldingsformulier: dd 06-08-2014, 5.1.2.e 5.1.2.f
   (betreft is een verzoek van verlenging van de eerder verleende toestemming op d.d. 18-03-2013 wpm 5.1.2.f
   product is niet geregistreerd (komt niet voor in CBG databank)
   product komt niet in aanmerking voor com use CBG; er loopt nl nog geen registratieprocedure

product is niet bestemd voor gebruik in klinisch onderzoek
aanvraag is ondertekend en compleet?
Zie ook opmerkingen bij 1. Aanvrager, de aanvraag is niet ingediend door diegene die de aanvraag in 2012/2013 heeft ingediend en aan wie tevens de toestemming is verleend.; zie ook onder 5: *niet akkoord)*

1 oktober 2014
1. Er is een nieuwe aanvraagformulier opgestuurd d.d. 05-09-2014, aanvrager is 5.1.2.f . 5.1.2.e . Dit formulier is gelijk aan het aanmeldingsformulier d.d. 08-08-2014. Doordat de aanvraag/toestemming nu is overgedragen aan 5.1.2.f . is zowel het vorige als nieuwe aanvraagformulier akkoord. *Akkoord*

8. Wetenschappelijke ontwikkelingen met betrekking tot het niet-geregistreerde geneesmiddel
(*er zijn wel/geen wetenschappelijke ontwikkelingen met betrekking tot het niet-geregistreerd geneesmiddel)*
Geen extra informatie bijgeleverd, verder op het aanvraagformulier aangekruist dat Voor zover de aanvrager bekend e geen nieuwe ontwikkelingen op het gebied zijn van deze aandoening en is nog steeds geen adequaat medicamenteus alternatief voor de behandeling van patiënten met deze aandoening.

akkoord

9. Aantal patiënten dat het afgelopen jaar is behandeld: 5.1.2.f
akkoord

Niet vereist, indien is bijgevoegd

10. Artsenverklaring: niet bijgevoegd, niet van toepassing
(conform F039, ondertekend en compleet?: akkoord

11. Onderbouwing noodzaak tot gebruik ongeregistreerd geneesmiddel/lijst van geregistreerde geneesmiddelen bij CBG of EMA die niet gebruikt kunnen worden voor behandeling van genoemde indicatie :niet van toepassing
(onderbouwing voor gebruik is beschreven in de productinformatie? Onderbouwing afwezigheid medicamenteus alternatief is bijgevoegd? akkoord

12. Bijwerkingen
Er zijn in deze periode 2 serious adverse events naar u ingestuurd:

5.1.2.f

In totaal zijn er vanaf maart 2013 5.1.2.f bijwerkingen van het Erasmus Medisch Centrum gemeld bij IDB, maar de overige bijwerkingen hadden "ongerelateerd" als causaliteitsbeoordeling van de melder en hadden meer te maken met progressie van de ziekte. Daarmee hebben deze cases geen suspect drug meer, zijn invalide en zijn niet ingestuurd naar IGZ.

13. Farmacovigilantieverklaring update 1 oktober 2014
Omdat de aanvraag/toestemming door 5.1.2.f is overgedragen aan 5.1.2.f waar 5.1.2.e is moest er een nieuwe farmacovigilantieverklaring worden overlegd.
d.d. 5 september 2014 getekend door 5.1.2.e 5.1.2.f . *Akkoord*

14. Voorgaande besluit d.d. 18-03-2014wpm 5.1.2.f :
(waren er in het voorgaande besluit beperkende voorwaarden opgenomen of andere bijzonderheden enzo ja, wordt daar nu in het verzoek aandacht aan besteed of moeten er wederom beperkende voorwaarden worden opgelegd?)

Er waren in het voorgaande besluit geen beperkende voorwaarden opgenomen.
De volgende alinea was wel opgenomen in het besluit:
"Omdat deze toestemming de aflevering van een dubbel product betreft, verwijs ik naar het besluit voor toestemming voor 5.1.2.f voor het afleveren van ongeregistreerd 5.1.2.f , van 14 maart 2013 met als kenmerk 5.1.2.f en het besluit voor toestemming voor 5.1.2.f voor afleveren van ongeregistreerd 5.1.2.f, van 14 maart 2013, met als kenmerk 5.1.2.f

Aanvullende/beperkende voorwaarden noodzakelijk: ja, net als vorig jaar zal een kruisverwijzing als boven opgenomen worden in het besluit, indien toestemming wordt verleend.

Voorlopige conclusie 21-08-2014

Er kan nog geen toestemming worden verleend voor deze aanvraag. De volgende vragen moeten worden uitgezet:

1. De aanvraag is vorige jaar ingediend door 5.1.2.e van het 5.1.2.f . Toestemming is tevens verleend aan de 5.1.2.f . Alleen de partij aan wie de toestemming is voor het afleveren van 5.1.2.f op artsenverklaring is verleend op 18 maart 2013 kan bij de inspectie verzoeken om een verlenging van de toestemming met kenmerknummer 5.1.2.f ., in dit geval 5.1.2.f . Houder van vergunning nr 6143F dat vermeld staat op het aanmeldformulier is 5.1.2.f .
Indien de aanvraag overgedragen zou moeten worden aan de andere partij, i.c. 5.1.2.f dient dit bij de aanvraag verzocht te worden door de houder van de vorige toestemming, te weten 5.1.2.e van 5.1.2.f en dient het aanvraagformulier aangepast te worden. Tevens dient in dat geval een nieuwe farmacovigilantieverklaring te worden overlegd ondertekend door de juiste rechtspersoon.

2. Op het aanvraagformulier is aangegeven dat 5.1.2.f de fabrikant is. Op het aanvraagformulier van de voorgaande aanvraag d.d. 02-02-2012 is aangegeven dat het 5.1.2.f de fabrikant is. Door welke partij en op welke locatie (welk adres) wordt het product momenteel bereid?
a. 5.1.2.f
of
b. 5.1.2.f
of
c. 5.1.2.f

Eindconclusie 15 oktober 2014

De vragen van 21 augustus 2014 zijn afdoende beantwoord.

De juiste naam van de aanvrager is: 5.1.2.f

Toestemming kan worden gegeven om 5.1.2.f , bereid door 5.1.2.f

5.1.2.f Af te leveren voor de indicatie neuroendocriene tumoren.

In ieder geval moet het volgende worden opgenomen in het besluit

1. Toestemming is beperkt tot 5.1.2.f
2. Omdat deze toestemming de aflevering van een dubbel product betreft, verwijs ik naar het besluit voor toestemming voor 5.1.2.f voor het afleveren van 5.1.2.f, van (datum besluit) met als kenmerk (wpm nummer/kenmerknummer) en het besluit voor toestemming voor 5.1.2.f voor afleveren van 5.1.2.f, van (datum besluit), met als kenmerk (wpm nummer-kenmerknummer).
3. 5.1.2.f zich verplicht te regelen met 5.1.2.f dat voor elke aflevering van 5.1.2.f

Naam beoordelaar: 5.1.2.e
Datum: 18-08-2014 + 20 augustus + 1 oktober 2014
Bestede tijd: 50 min (18 augustus) 20 min (20 augustus) + 20 min (1 oktober)

Naam peer reviewer: 5.1.2.e
Datum: 21-08-2014 + 15 oktober 2014
Bestede tijd: 45 min + 30 min

Doc. 41.1

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Stuk: Kantoor Utrecht
2012-381828
- 6 FEB 2012
Bestuur: 4297
Meldingen

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Aanmeldingsformulier
voor afleveren geneesmiddelen zonder handelsvergunning

Na ondertekening deze aanmelding toesturen aan IGZ
Per post: IGZ Loket, Postbus 2680, 3500 GR Utrecht
Per fax: 088 - 1205001
Per e-mail (als *.pdf bestand): loket@igz.nl

Ondergetekende,

Naam: 5.1.2.e

Adres: 's-Gravendijkwal 230, postbus 2040

Postcode en plaats: Postcode: 3000 CA; Plaats: Rotterdam

Meldt in zijn/haar hoedanigheid van

☒ fabrikant, houder van vergunning nr. 108517 F

☐ groothandelaar, houder van vergunning nr.

☐ gevestigd apotheker, apotheekhoudende huisarts

☐ ziekenhuisapotheker

het afleveren van het geneesmiddel op artsenverklaring:

Merknaam of code: Nvt

Werkzaam bestanddeel, sterkte en farmaceutische vorm: Dota-tyr3-octreotate 400 microgram/ml

van de Fabrikant (Fabrikantnaam): Erasmus Medisch Centrum

in (Landnaam): Nederland

(NB. voor bloedproducten, vaccins en middelen vallend onder de Opiumwet zijn aanvullende regels van toepassing)

Ondergetekende verklaart hierbij het volgende:

☐ het geneesmiddel heeft een handelsvergunning in Nederland onder nummer maar is niet op de markt verkrijgbaar

☐ het geneesmiddel heeft een handelsvergunning of registratie in (land) onder nummer

☐ het geneesmiddel heeft ooit een handelsvergunning gehad in Nederland of een andere EU-lidstaat, en is doorgehaald omdat

☒ het geneesmiddel heeft voor zover bekend nergens ter wereld een handelsvergunning of registratie

Het aangemelde geneesmiddel is bestemd voor de behandeling van patiënten met de aandoening:

Naam aandoening: Neuro-endocriene tumoren

Doc. 41.1

☒ dit is de eerste aanmeldig. Ik voeg een artsenverklaring toe, alsmede documenten om een beoordeling mogelijk te maken van de veiligheid, therapeutische noodzaak en (on)vervangbaarheid

☐ dit is een vervolgaanmelding. Het nummer van de eerdere aanmelding , datum .

In het afgelopen jaar zijn (aantal) patiënten behandeld met het aangemelde geneesmiddel.

Dagtekening, 5.1.2.e

Naam aanmelder 5.1.2.e

Functie 5.1.2.e

Handtekening en datum

Dag Maand Jaar
0 2 0 2 2 0 1 2

Doc. 41.1

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Artsenverklaring

bestemd om te overleggen aan de fabrikant, groothandelaar of apotheekhoudende voor het afleveren van een geneesmiddel waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen in Nederland is verleend.

Deze verklaring is tot één jaar na dagtekening geldig.

Ondergetekende, 5.1.2.e

Naam en voorletter(s) arts

Specialisme, indien van toepassing: Nucleaire geneeskunde

Werkadres: Erasmus MC

Postcode en plaats: Postcode 3015 GD Plaats Rotterdam

Telefoonnummer: 0110 5.1.2.e

Verklaart hierbij

a) dat zijn/haar patiënt(e),

Codenummer: 5.1.2.e

lijdende aan 5.1.2.e

niet adequaat kan worden behandeld met in Nederland in de handel toegelaten geneesmiddelen en hij/zij derhalve voor de behandeling van zijn/haar patiënt(en) wenst te beschikken over het geneesmiddel

Naam geneesmiddel en sterkte: (177 Lu) - DOTA^0 - Tyr^3 - octreotaat 400 µg/ml

b) dat hij/zij zich ervan bewust is dat voor het af te leveren geneesmiddel geen vergunning voor het in de handel brengen in Nederland is verleend, en derhalve in Nederland niet is getoetst aan criteria betreffende werkzaamheid, schadelijkheid en deugdelijkheid zoals gesteld in de Geneesmiddelenwet en dat hij/zij zijn/haar patiënt(en) of diens wettelijke vertegenwoordiger nadrukkelijk daarop heeft gewezen.
c) dat hij/zij de volle verantwoordelijkheid draagt en het risico aanvaardt voor de behandeling van zijn/haar patiënt(en) met dit geneesmiddel.
d) dat hij/zij alle hem/haar bekend geworden ziekteverschijnselen die ontstaan tijdens de behandeling en waarbij het vermoeden bestaat dat het geneesmiddel de oorzaak is, zal melden aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg; dat hij/zij dit op geanonimiseerde wijze zal melden, zodanig dat de privacy van de betrokken patiënt zal zijn gewaarborgd.

Dagtekening,

Plaats: R'dam

5.1.2.e

Handtekening en datum: 2-2-12

Dag 02 Maand 02 Jaar 2012

Doc. 42

5.1.2.e

Van: 5.1.2e
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 09:38
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: 5.1.2.f 15-1-2019
Bijlagen: 5.1.2.i Dotatate nieuwe aanvraag 5.1.2.i CONCEPT.docx

Urgentie: Hoog

Beste 5.1.2.e en collega van JZ,

IGJ heeft een verzoek ontvangen van het AMC voor toestemming voor levering op artsenverklaring van Dotatate (dotate acetaat) 50 µg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat. Mijn beoordeling staat in bijgevoegd rapport. 5.1.2.e 5.1.2.e heeft al naar deze beoordeling gekeken. 5.2.1.

Mijn voorstel is om de volgende reactie uit te sturen wat het betreft :

Onderbouwing

5.1.2.i

5.1.2.i

5.1.2.i [redacted]

De wettelijk termijn voor reactie hebben we al een keer officieel verlengd. Deze 'verlengingstermijn' loopt ook binnenkort af. Derhalve is mijn verzoek of jullie **uiterlijk dinsdag 15 januari** kunnen reageren op het hierboven vermelde voorstel.
Indien jullie een activiteit in WPM willen hebben, ontvang ik ook graag een reactie.

Opmerking voor 5.1.2.e : Deze aanvraag hebben we ook al een keer afgelopen november besproken zoals ook staat vermeld in bijgevoegd rapport.

Alvast bedankt dat jullie er naar willen kijken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Doc. 42.1

5.1.2.e

Van: _dienstpostbus IGZ meldpunt
Verzonden: maandag 13 februari 2012 10:54
Aan: _Dienstpostbus IGZ Utrecht
Onderwerp: FW: Aanvraag voor afleveren geneesmiddelen zonder handelsvergunning
Bijlagen: Attachement 4 voorbeelden toestemmingen uit buitenland.pdf; Attachment 1 Aanmeldingsformulier.pdf; Attachement 2 Brief IGZ aan Erasmus MC.pdf; Attachement 3 Brief IGZ aan IDB Holland.pdf

Gaarne inboeken, GZH.
Groetjes,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @5.1.1.c nl]
Verzonden: donderdag 9 februari 2012 16:57
Aan: _Dienstpostbus IGZ Loket Utrecht
Onderwerp: Aanvraag voor afleveren geneesmiddelen zonder handelsvergunning

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Afdeling Geneesmiddelen en Medische Technologie
Postbus 90460
2509 LL Den Haag

Inspectie voor de Gezondheidszorg Centraal Kantoor Utrecht	
Nr. 2012-383847	DEP
Ingekomen 13 FEB 2012	PARAAF
Relatie 7065	d.d.
Melding	

IDB Holland BV
Weverstraat 17
51111 PV Baarle-Nassau

Uw referenties: VGR 38445 2012-379637/pr8/5.1.2.e en VGR 37536 2012-379503/pr8/5.1.2.e
Onze referentie: 20120010/5.1.2.e
Betreft: Verzoek om toestemming distribueren van ongeregistreerd geneesmiddel.

5.1.1.c 9 februari 2012

Geachte heer/mevrouw,

Hierbij doen wij u toekomen een verzoek om toestemming voor het distribueren van het ongeregistreerde peptide dota-tyr3-octreotaat. (zie attachment 1)
Graag verwijs ik hierbij naar de brieven van 5.1.2.e met referenties VGR 38445 2012-379637/pr8/5.1.2.e (attachment 2) en VGR 37536 2012-379503/pr8/5.1.2.e (attachment 3) gericht aan respectievelijk het Erasmus Medisch Centrum en aan IDB Holland B.V naar aanleiding van de inspectiebezoeken aan IDB Holland op 31 oktober 2011 en het EMC op 14 december 2011.
Wij voegen geen artsenverklaring bij ons verzoek toe, aangezien het aan het Erasmus is om bij de inspectie een verzoek voor toestemming in te dienen voor toepassing van het peptide op artsenverklaring.

IDB zal uitsluitend dienen als distributeur en zal de verzending van het peptide voor haar rekening nemen zoals in punt 4 beschreven van de eerder aangehaalde brief naar het Erasmus Medisch Centrum (VGR 38445 2012-379637/pr8/5.1.2.e.

De waarborging dat een ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring mag worden geleverd aan het ziekenhuis in het buitenland (punt 5 van de eerder aangehaalde brief naar het Erasmus Medisch Centrum) wordt gegeven door de ziekenhuizen zelf door een verklaring die zij aan IDB Holland verstrekken. Voor een aantal van deze voorbeelden

zie attachment 4. Van elk ziekenhuis waar het ongeregistreerde peptide wordt geleverd is een dergelijke verklaring beschikbaar.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

5.1.2.e @5.1.1.c.nl

Doc. 42.1

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Aanmeldingsformulier
voor afleveren geneesmiddelen zonder handelsvergunning

Na ondertekening deze aanmelding toesturen aan IGZ
Per post: IGZ Loket, Postbus 2680, 3500 GR Utrecht
Per fax: 088 - 1205001
Per e-mail (als *.pdf bestand): loket@igz.nl

Ondergetekende,

Naam: 5.1.2.e

Adres: Weverstraat 17

Postcode en plaats: Postcode: 5111 PV; Plaats: Baarle-Nassau

Meldt in zijn/haar hoedanigheid van

☐ fabrikant, houder van vergunning nr.

☒ groothandelaar, houder van vergunning nr. 108577G

☐ gevestigd apotheker, apotheekhoudende huisarts

☐ ziekenhuisapotheker

het afleveren van het geneesmiddel op artsenverklaring:

Merknaam of code: DTO

Werkzaam bestanddeel, sterkte en farmaceutische vorm: dota-tyr3-octreotaat

van de Fabrikant: Fabrikantnaam: Erasmus Medisch Centrum

in: Landnaam: Nederland

(NB. voor bloedproducten, vaccins en middelen vallend onder de Opiumwet zijn aanvullende regels van toepassing)

Ondergetekende verklaart hierbij het volgende:

☐ het geneesmiddel heeft een handelsvergunning in Nederland onder nummer maar is niet op de markt verkrijgbaar

☐ het geneesmiddel heeft een handelsvergunning of registratie in (land) onder nummer

☐ het geneesmiddel heeft ooit een handelsvergunning gehad in Nederland of een andere EU-lidstaat, en is doorgehaald omdat

☒ het geneesmiddel heeft voor zover bekend nergens ter wereld een handelsvergunning of registratie

Het aangemelde geneesmiddel is bestemd voor de behandeling van patiënten met de aandoening:

Naam aandoening: Gekoppeld aan Lu-177 voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren.

5.1.2.e

ZIE BRIEF + ATTACHMENTS

☒ dit is de eerste aanmeldig. ~~Ik voeg een artsenverklaring toe, alsmede documenten om een beoordeling mogelijk te maken van de veiligheid, therapeutische noodzaak en (on)vervangbaarheid.~~

☐ dit is een vervolgaanmelding. Het nummer van de eerdere aanmelding , datum .
In het afgelopen jaar zijn (aantal) patiënten behandeld met het aangemelde geneesmiddel.

Dagtekening,

Naam aanmelder 5.1.2.e

Functie 5.1.2.e

Handtekening en datum 5.1.2.e

Dag 0 9 Maand 0 2 Jaar 2 0 1 2

Doc. 42.1

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 90460 2509 LL Den Haag

Erasmus Medisch Centrum
T.a.v. 5.1.2.e
5.1.2.e
Postbus 2040
3000 CA ROTTERDAM

Geneesmiddelen En Medische Technologie

Wilh. van Pruisenweg 52
Den Haag
Postbus 90460
2509 LL Den Haag
T 070 304 15 00
F 070 304 15 70
www.igz.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
5.1.2.e @igz.nl
T (070) 5.1.2.e

Ons kenmerk
VGR 38445
2012-379637/pr8/5.1.2.e

Bijlagen
1

Uw kenmerk
-

Uw brief
-

Datum 30 januari 2012
Onderwerp afleveren Dota-Tyr³-octreotaat

Geachte 5.1.2.e ,

Tijdens reguliere inspectiebezoeken aan het Erasmus MC (EMC) op 14 december 2011 als houder van een fabrikantenvergunning (108517 F) en aan IDB Holland B.V. (IDB) op 31 oktober 2011 als houder van een groothandelaarsvergunning (108577 G) heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg geconstateerd dat de distributie van DOTA-Tyr³-octreotaat (DTO) niet in overeenstemming is met de vereisten uit de Geneesmiddelenwet.
De feiten. Het EMC levert de peptiden (DTO) aan IDB Holland BV die het vervolgens distribueert aan klinieken in diverse landen in combinatie met de door IDB geproduceerde 177-Lutetium trichloride oplossing. Het IDB heeft voor de productie en afleveren 177-Lutetium een fabrikantenvergunning aangevraagd en levert dit af op artsenverklaring. Het DTO wordt vervolgens in de kliniek gelabeld met dit 177-Lutetium. Op de disclaimer van het Erasmus MC bij het DTO staat vermeld dat het product "uitsluitend is bestemd voor laboratorium gebruik". Het betreft hier echter ongeregistreerde geneesmiddelen. Deze zouden op artsenverklaring afgeleverd kunnen worden, of in het kader van klinisch geneesmiddelenonderzoek. De etikettering voldoet niet aan de eisen gesteld aan onderzoeksgeneesmiddelen. Het EMC gaf ook aan dat deze geneesmiddelen niet in alle gevallen binnen het kader van klinisch onderzoek worden toegepast.

Op 19 januari 2012 heeft op het IGZ-kantoor te Den Haag een gesprek plaatsgevonden tussen de inspectie en het EMC. Onderwerp van het gesprek waren de randvoorwaarden voor productie en distributie van het ongeregistreerde DOTA-Tyr³-octreotaat. 5.1.2.e 5.1.2.e en 5.1.2.e vertegenwoordigden het EMC. Namens de inspectie waren 5.1.2.e ongeregistreerde geneesmiddelen en ondergetekende aanwezig. Tijdens het gesprek heeft het EMC gemeld dat na het bezoek van 16 december 2011 het EMC de distributie van het peptide via IDB heeft gestaakt en sindsdien zelf de verzending van het product verzorgt vanuit de ziekenhuisapotheek. De disclaimer bij het DTO, zoals bij IDB is aangetroffen, wordt niet meer gebruikt. De voorraad van het peptide bij IDB is inmiddels op.
De klinische studie met DTO wordt uitgevoerd in Nederland en Zweden. Toepassing van DTO buiten het kader van klinisch onderzoek beperkt zich in Nederland tot patiënten van het EMC. Buiten Nederland levert het EMC DTO aan behandelaars in Australië.

Om de beschikbaarheid van het peptide voor zowel klinisch onderzoek als voor toepassing op artsenverklaring te waarborgen zijn de mogelijkheden die de Geneesmiddelenwet hiervoor biedt besproken. Hieronder een korte opsomming.

1. Het Erasmus MC produceert als houder van een fabrikantenvergunning voor geneesmiddelen voor onderzoek het peptide DOTA-Tyr^3-octreotaat (DTO). Per batch wordt een deel geëtiketteerd voor toepassing in klinisch onderzoek en een deel voor toepassing als ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring.

2. Toepassing binnen klinisch onderzoek
   Producten die worden toegepast binnen klinisch onderzoek levert het EMC als fabrikant aan een houder van een groothandelaarsvergunning, in dit geval IDB Holland. IDB distribueert vervolgens het product. Een voorwaarde hierbij is dat is geborgd dat het product uitsluitend wordt afgeleverd ten behoeve van klinisch onderzoek. De etikettering van het product dient te voldoen aan de vereisten van GMP Annex 13.

3. Toepassing in het kader van patiëntenzorg
   Indien het EMC het geneesmiddel aflevert ten behoeve van gebruik bij patiënten buiten het klinisch onderzoek, dient het EMC te beschikken over een handelsvergunning conform artikel 40 lid 1 van de Geneesmiddelenwet. Dit betekent, dat het middel dan geregistreerd moet zijn.
   Om het EMC tegemoet te komen, heeft de inspectie hierbij vermeld dat, indien dit niet het geval is, er de mogelijkheid bestaat om af te leveren aan een arts, mits wordt voldaan aan de voorwaarden die worden gesteld in artikel 3.17 van de Regeling Geneesmiddelenwet. Deze Regeling is gericht op de behandeling van individuele patiënten. De constructie zoals hieronder wordt voorgesteld om patiënten van het EMC en hierbuiten (doch wel binnen Nederland) te behandelen op basis van artikel 3.17 heeft daarom een tijdelijk karakter. Uiteindelijk is het doel om te komen tot registratie van DOTA-Tyr^3-octreotaat conform artikel 40 lid 1 van de Geneesmiddelenwet.
   Voor het afleveren van DTO als ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring is vooraf een toestemming van de inspectie vereist. De procedure die de inspectie hanteert bij een verzoek voor toestemming voor het afleveren van een ongeregistreerd geneesmiddel, kunt u terugvinden op onze website: www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen-en-medische-technologie/geneesmiddelen/aanvragen toestemming.

4. Tijdens het gesprek zijn de volgende afspraken zijn gemaakt
   a. Het EMC dient bij de inspectie per indicatie een verzoek voor toestemming in voor toepassing van DTO op artsenverklaring conform de Regeling Geneesmiddelenwet artikel 3.17. Bij voldoen aan de voorwaarden geeft de IGZ hiervoor een toestemming.
   b. IDB Holland dient bij de inspectie een verzoek voor toestemming in om DTO te distribueren. Met deze toestemming is het mogelijk dat IDB Holland de verzending van het peptide voor haar rekening neemt.

Ons kenmerk
VGR 38445
2012-379637/pr8/5.1.2.e

Datum
30 januari 2012

c. Het EMC neemt de verplichtingen over van IDB voor bijhouden van een administratie van de geconstateerde bijwerkingen en de vereiste artsenverklaring per patiënt per indicatie.

5. Indien DTO wordt afgeleverd buiten Nederland voor toepassing buiten klinisch onderzoek is tevens een toestemming voor invoer en afleveren in het betrokken land noodzakelijk. De procedures die hiervoor in de verschillende landen worden gehanteerd zijn bij de inspectie niet bekend.

Tot slot wijs u ik nog op het volgende. Om een ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring af te leveren is vooraf toestemming van de inspectie verplicht. Als de inspectie vooraf geen toestemming heeft gegeven, heeft de inspectie niet getoetst of wordt voldaan aan alle voorwaarden uit artikel 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet. Mogelijk leidt dit tot een overtreding van artikel 40 lid 1 van de Geneesmiddelenwet, wat is aangemerkt als een economisch delict en daardoor strafrechtelijk vervolgbaar.

Zonder tegenbericht ga ik ervan uit dat u zich kunt vinden in de hierboven vermelde afspraken. Het verzoek voor toestemming voor het afleveren van DTO op artsenverklaring buiten klinisch onderzoek ziet de inspectie graag zo spoedig mogelijk tegemoet.

Hoogachtend,

5.1.2.e

Cc: 5.1.2.e

Doc. 42.1

5.1.2.e

cc.

Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 90460 2509 LL Den Haag

IDB Holland B.V.
T.a.v. 5.1.2.e
Weverstraat 17
5111 PV BAARLE-NASSAU

Geneesmiddelen En Medische Technologie

Wilh. van Pruisenweg 52
Den Haag
Postbus 90460
2509 LL Den Haag
T 070 304 15 00
F 070 304 15 70
www.igz.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
5.1.2.e igz.nl
T (070) 5.1.2.e

Ons kenmerk
VGR 37536
2012-379503/pr8 5.1.2.e

Bijlagen
-

Uw kenmerk
-

Uw brief
-

Datum 30 januari 2012
Onderwerp distributie Dota-Tyr³-octreotaat

Geachte 5.1.2.e,

Op 19 januari 2012 heb ik met de apothekers van het Erasmus Medisch Centrum (EMC) gesproken over het afleveren en distributie van DOTA-Tyr³-octreotaat, dit naar aanleiding van de inspectiebezoeken aan IDB Holland op 31 oktober 2011 en aan het EMC op 14 december 2011.
Een afschrift van de gemaakte afspraken met het EMC treft u in de bijlage aan.
Met deze werkwijze is het mogelijk dat IDB de distributie van het DOTA-Tyr³-octreotaat verzorgt. Voor deze distributie van DTO als ongeregistreerd geneesmiddel op artsenverklaring is echter wel nog vooraf een toestemming van de inspectie vereist. Voor de procedure voor het indienen van deze aanvraag verwijs ik u naar onze website: www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen-en-medische-technologie/geneesmiddelen/aanvragen toestemming.

Indien u zich kunt vinden in de afspraken zoals vermeld in bijgevoegde brief ten aanzien van de distributie van het DOTA-Tyr³-octreotaat ziet de inspectie uw aanvraag graag zo spoedig mogelijk tegemoet.

Hoogachtend

5.1.2.e

cc.: Ziekenhuisapotheek Erasmus MC, Rotterdam

THE ST. GEORGE HOSPITAL
Gray Street Kogarah, Sydney Australia 2217
DEPARTMENT OF NUCLEAR MEDICINE
Telephone: +61 2 9113 3112 Facsimilie: +61 2 9113 3992

Erasmus University Hospital
's-Gravendijkwal 230
3015 CE ROTTERDAM
The Netherlands
Attn: Pharmacy
5.1.2.e

Date: Friday 23rd December, 2011
Subject: Receiving of peptides

Dear Sir/ Madam,

This letter is to declare that The Nuclear Medicine Department, The St. George Hospital, Kogarah, Sydney, Australia is permitted to receive an unapproved therapeutic good through the Australian Government's Special Access Scheme (SAS).

The basis for the SAS is that the responsibility for prescribing an unapproved therapeutic good rests with the patient's medical practitioner and the patient. The patient gives informed consent prior to the administration of this product.

Through this SAS, the department is permitted to use ^{177}Lu-Octreotate produced by Erasmus University Hospital. This therapy cannot be obtained through other means and is used in patients with progressive disease that has not sufficiently responded to existing conventional therapies.

Yours sincerely,

5.1.2.e

Doc. 42.1

MINISTRY OF HEALTH OF TURKEY
GENERAL DIRECTORATE OF PHARMACEUTICALS AND PHARMACY

Scope: Majistral radiopharmaceutical products

ANKARA UNIVERSITY MEDICAL FACULTY
NUCLEAR MEDICINE

Amendment of 5.item of the "Regulation Amending the Regulation on the Registration of Medicinal Products for Human Use" which was came into force with official gazette with the date of 22 April 2009 and number of 27208 is :

Additional registration shall not be required for positron-emitting radionuclides to be used upon being prepared as per manufacturer's instructions immediately prior to being administered to patients by a healthcare institution that is authorized to use radiopharmaceutical medicinal products or by a competent person in such an institution, nor for radiopharmaceuticals derived from them and radiopharmaceuticals prepared of authorized radionuclide generators, radionuclide kits, radionuclide precursors, provided these are only used in the healthcare institution producing them.
Furthermore, where the Ministry is presented with appropriate literatures demonstrating that the efficacy and safety of a product not registered in Turkey, is proven abroad or in Turkey and that it has come into routine use, registration shall not be required for magistrally prepared radiopharmaceuticals provided that their use is limited to the healthcare institutions where these are used.
Due to this statement, for diagnostic and therapeutic use of radiopharmaceuticals prepared with somatostatin analogs (DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC etc.) labeled with radionüclides such as Galium-68, Lutetium-177 (Lu-177) or Ytrium- 90 (Y-90) as "majestral product" in Radiopharmacy Department of your Major Field of Study was required.

Doc. 42.1

5.1.2.e

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

13 Aralık 2011

SAYI: B.10.0.IEG.0.10.00.05-310.99
KONU: Majistral RF ürünler

09738 ANKARA

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı-Nükleer Tıp ABD)
Cebeci-ANKARA

İlgi: 10.11.2011 tarih, 785326 sayılı ve 490504 takip no'lu yazınız.

22 Nisan 2009 tarihli ve 27208 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" çerçevesinde 5 inci madde de yapılan aşağıdaki değişiklikle;

"...Radyofarmasötik tıbbi ürünleri kullanmaya yetkili bir sağlık kuruluşunda, bu kuruluş veya yetkili kişi tarafından hastalara uygulanmadan hemen önce üretim talimatlarına göre hazırlanarak kullanılacak, pozitron yayan radyonüklidler ile bunlardan elde edilen radyofarmasötikler ve ruhsatlı radyonüklid jeneratörler, radyonüklid kitler, radyonüklid prekürsörlerden hazırlanan radyofarmasötikler için kullanımın üretimin yapıldığı sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla ayrıca ruhsat aranmaz.

Ayrıca Türkiye'de ruhsatı olmayan ancak etkinlik ve güvenliğinin dünyada veya Türkiye'de kullandığını ve rutin kullanıma geçtiğini gösteren literatürlerin Bakanlığa sunulması durumunda majistral olarak hazırlanan radyofarmasötiklerden de kullanımın ilgili sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla ruhsat aranmaz."

İfadelerine yer verilmesi nedeni ile Anabilim Dalınız'a bağlı Radyofarmasi Bilim Dalında hasta tetkiklerinde ve tedavilerinde kullanmak üzere Galyum-68(Ga-68), Lütesyum-177(Lu-177) veya Yitriyum-90(Y-90) gibi radyonüklitlerle işaretlenmiş somatostatin analogları(DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC gibi) ile hazırlanmış radyofarmasötiklere "majistral ürün" kapsamında temine ilişkin müsaade istenmektedir.

Yönetmelik değişikliğinde de ifade edildiği Ga-68, Lu-177 ve Y-90 işaretli peptidlerin kurumunuz dışında kullanılmayacağı taahhüdünde bulunulması halinde talebiniz olumlu mütalaa edilmektedir.

Diğer taraftan gerekli hammaddenin teminine ilişkin olarak Bakanlığımızca verilen müsaade yazısı ve ürünlerin özelliği sebebiyle gerekli olan diğer kurum ve kuruluşlara ilişkin prosedürün tamamlanması kaydıyla hammadde İthalatının yapılabileceği hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

5.1.2.e

Doc. 42.1

Erasmus University Hospital
's-Gravendijkwal 230
3015 CE ROTTERDAM
The Netherlands
Attn: Pharmacy
5.1.2.e

Date: 24.01.2012
Subject: Receiving of peptides

Dear Sir, Madame,

We, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, hereby declare that we are allowed by State Agency of Medicines of the Republic of Estonia to receive unauthorised medicinal product DOTA-Tyr3-octreotate/DOTATATE (Tyr3)-octreotate produced by Erasmus University Hospital, Rotterdam, Netherlands, and to use it in patients.
The physician takes responsibility for use of the drug and has received informed consent from the patient prior to use. Decision of the use and administration of this unauthorised medicinal product is made on individual patient-by-patient basis by a multidisciplinary tumour board.
The use of this unauthorised medicinal product allows to treat patients who have failed with conventional therapies.

Yours sincerely, 5.1.2.e
5.1.2.e
North Estonia Medical Centre
Tallinn, Estonia

Doc. 42.1

Doc. 42.1

UNIVERSITÄTS

Apotheke

MAINZ

Pharmacy
Erasmus Medical Centre
's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam

Direktorin: 5.1.2.e
5.1.2.e
Leiterin Abteilung für *in vitro*-Diagnostika und Chemikalien
Geb. 704/UG/Zi. U.26
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Telefon: +49 5.1.2.e
Telefax: +49
E-Mail: 5.1.2.e @unimedizin-mainz.de
www.unimedizin-mainz.de/apotheke

Mainz, 19. Dezember 2011

Subject: Declaration concerning order and storage of DOTATATE

Dear Ladies and Gentlemen,

hereby we confirm that we accept the unregistered product DOTATATE as a gift (Dota-tyr3-octreotate, 400 µg/ml, dissolved in buffer, stored at -20°C) for direct labelling with Lutetium-177 for human application under compassionate use conditions and in clinical trials. The requested amount of peptide doses will be three per month, starting in January 2012.

Thanking you in anticipation for your efforts.

Yours sincerely,

5.1.2.e

QM SYSTEM

Doc. 43

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 15:10
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Lutetium in de krant over prijsopdrijving door Novartis

Dag 5.1.2.e,
Heel subtiel .
Is het een idee vrijdag in coördinatoren overleg wat scenario's bespreken?
Er zullen vanzelf vragen komen.
Groet 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: woensdag 09 jan. 2019 2:24 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: Lutetium in de krant over prijsopdrijving door Novartis

Ja precies. Vandaar de 'als'…

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 14:10
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Lutetium in de krant over prijsopdrijving door Novartis
Dag
Klopt, 5.1.2.f
Groet 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: woensdag 09 jan. 2019 1:47 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: Lutetium in de krant over prijsopdrijving door Novartis
Ha 5.1.2.e
Ja gehoord, dank je. Had eerder vandaag 5.1.2.e al even aan de lijn. Hij gaf mij aan dat de woordvoeringslijn VWS in eerste instantie heel algemeen is: als apothekers een magistrale bereiding van het product volgens de regels doen, vindt de Minister dat goed.
Ik heb 5.1.2.e ook even aangesloten.
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 13:01
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: Lutetium in de krant over prijsopdrijving door Novartis
Dag 5.1.2.e

Heb je de berichtgeving in de pers over Lutetium al gezien?
Groet 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Doc. 43.1

Document nr.	Datum stuk	Behandela	Actie voor	Omschrijving	Bestandsnaam
2017-2080893	27-12-2017			**IT 2005890** 5.1.5 GZH besluit toestemming, Dota-tyr3-octreotate (DTO)	IT 2005890.docx
2017-2078595	20-12-2017			**IT 2005855**, besluit verlenging 5.1.5 Dota-tyr3-octreotaat, neuro-endocriene tumoren	IT2005855, besluit verlenging 5.1.5 , Dota-tyr3-octreotaat, neuro-endocriene tumoren.docx
2017-2067791	14-11-2017			5.1.5 ,Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 mcg-ml, verlengingsverzoek, IT 200585 SB 14112017 FINAL.doc	5.1.5 ,Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 mcg-ml, verlengingsverzoek, IT 200585 SB 14112017 FINAL.doc
2017-2067790	14-11-2017			5.1.5 ,Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 mcg-ml, verlengingsverzoek, IT 200585 SB 14112017 FINAL.doc	5.1.5 ,Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 mcg-ml, verlengingsverzoek, IT 200585 SB 14112017 FINAL.doc
2017-2063337	1-11-2017			Concept 5.1.5 Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 mcg/ml, Regeling Geneesmiddelenwet art 3.17 verlengingsverzoek, IT 2005855, 26-10-2017 5.1	5.1.5 , Concept, Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 mcg-ml, Regeling Geneesmiddelenwet art 3.17 verlengingsverzoek, IT 2005855, 26-10-2017, SL.doc
2017-2061838	26-10-2017		5.1.2.e	(Melding GZH_6752 5.1.5 verzoek afleveren ongeregistreerd geneesmiddel Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 mcg/ml	20171027 1610 TW 1710 4508.msg
2017-1343514	26-10-2016			RE: IGZ_GZH_3354: FW: 1606 3499, aanvraag Dota-tyr3-octreotate 400 mcg/ml - uw Referentienummer IGZ_GZH_2562- 1028019: In behandeling, antwoord op vraag 5.1.2.e	2016-1343514 R57381 RE IGZ_GZH_3354 FW 1606 3499 aanvr Dota-tyr3-octreotate 400 mcgml - uw Refn.IGZ_GZH_2562- 1028019 In beh.msg
2016-1350447	1-11-2016			RE: IGZ_GZH_3354: FW: 1606 3499, aanvraag Dota-tyr3-octreotate 400 mcg/ml - uw Referentienummer IGZ_GZH_2562- 1028019: In behandeling || recente farmacovigilantieverklaring	
2016-1349844	1-11-2016			RE: IGZ_GZH_3354: FW: 1606 3499, aanvraag Dota-tyr3-octreotate 400 mcg/ml - uw Referentienummer IGZ_GZH_2562- 1028019: In behandeling || recente	
2016-1348010	10-11-2016			**IT 1031136** besluit toestemming aanvraag 5.1.5 Dota-tyr3-octreotate	IT 1031136 besluit toestemming aanvraag 5.1.5 Dota-tyr3-octreotate.docx
2016-1347494	8-11-2016			5.1.5 GD31102016 + TZ08112016 IT 1031136 FINAL	5.1.5 GD31102016 + TZ08112016 IT 1031136 FINAL.docx
2016-1344893	1-11-2016			5.1.5 nieuwe aanvraag Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 + 15-09-2016 + TZ22092016 IT 1028019 +SB 21-10-2016+TZ01112016 FINAL	5.1.5 nieuwe aanvraag Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 + 15-09-2016 + TZ22092016 IT 1028019 +SB 21-10-2016+TZ01112016 FINAL.docx
2016-1344781	31-10-2016			5.1 Dota-tyr3-octreotate GD IT 1031136 CONCEPT.docx	5.1 Dota-tyr3-octreotate GD IT 1031136 CONCEPT.docx
2016-1343512	25-10-2016			IGZ_GZH_3354: FW: 1606 3499, aanvraag Dota-tyr3-octreotate 400 mcg/ml - uw Referentienummer IGZ_GZH_2562- 1028019: In behandeling	2016-1343512 R57381 IGZ_GZH_3354 FW 1606 3499 aanvraag Dota-tyr3-octreotate 400 mcgml - uw Referentienummer IGZ_GZH_2562- 1028019 In behandeling.msg
2016-1343508	17-10-2016			1610 2247, Afleveren Dota-tyr3-octreotat, vraag IT 1028019	2016-1343508 R57381 1610 2247 Afleveren Dota-tyr3-octreotat vraag IT 1028019.msg
2016-1334735	4-10-2016			**IT 1028019**, GZH aanvraag 5.1.5 , Dota-tyr3-octreotate	SingleLetter_MA_x000003e80014bdbb_101000334.docx
2016-1331611	22-9-2016			5.1.5 nieuwe aanvraag Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 + 15-09-2016 + TZ22092016 IT 1028019 FINAL	5.1.5 nieuwe aanvraag Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 + 15-09-2016 + TZ22092016 IT 1028019 FINAL.docx
2016-1329512	15-9-2016			5.1.5 , verlengingsaanvraag, Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 + 15-09-2016 IT 1028019 Concept.docx	5.1.5 , verlengingsaanvraag, Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 + 15-09-2016 IT 1028019 Concept.docx
2016-1325301	1-9-2016			5.1.5 , verlengingsaanvraag, Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 Concept.docx	5.1.5 , verlengingsaanvraag, Dota-tyr3-octreotate SB 01-09-2016 Concept.docx
2016-1303168	27-6-2016			5.1.5 , verzoek aanvullende informatie, Dota-tyr3-octreotate 400 mcg/ml/ IGZ_GZH_2562- 1028019	1606 3499 aanvraag Dota-tyr3-octreotate 400 mcgml - uw Referentienummer IGZ_GZH_2562- 1028019.msg
2016-1301069	20-6-2016	5.1.2.e		Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning IGZ_GZH_2562 5.1.5 , Verlenging toestemming afleveren Dota-tyr3-octreotate 400 mcg/ml	1606 3499 2016-1301069.msg
2014-1126264	21-10-2014			Besluit toestemming Dota-tyr3-octreotate 5.1.5	GZH Besluit verlenging Dota-tyr3-octreotates 5.1.5 .docx
2014-1108182	6-8-2014			verzoek 5.1.5 verlenging voor toestemming voor het afleveren van Dota-tyr3-octreotate 400 microgram/ml zonder handelsvergunning, (besluit 2013-494664 5.1.2.)	1408 0760 5.1.5 Dota-tyr3-octreotate R57381 2014-1108182.msg
2012-449440	26-9-2012			Verzoek om reactie 5.1.5 ivm aanmelding afleveren Lu-Dota-Tyr-Octrotate door 5.1.5 als reactie op e-mail 03-05-2012?	5.1.5 _lutetium.PDF
2012-383847	9-2-2012			20120010/BFC/IU 5.1.5 aanmeldingsformulier geneesmiddel zonder handelsvergunning: Dota-tyr3-octreotaat, fabrikant 5.1.5	5.1.5 PDF
2012-381828	2-2-2012			5.1.5 verzoek toestemming afleveren geneesmiddel zonder handelsvergunning, werkzaam bestanddeel Dota-tyr3-octreotate 400 microgram/ml v fabrikant 5.1.5	_import_DOTA_tyr3.PDF
2012-379637	30-1-2012			afleveren Dota-Tyr-octreotaat aan 5.1.5	5.1.5 -toe-120130-brf Dota-Tyr-GMP 2012-379637.pdf
2012-379603	30-1-2012			distributie Dota-Tyr3-octreotaat	

Doc. 44

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 15:23
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 5.1.2.i van 3.17 aanvraag AMC Dotate 5.1.2.i -graag reactie uiterlijk 15-1-2019

Dag 5.1.2.e,
Geen opmerkingen . Volgens mij klopt het inhoudelijk.
Verzoek 5.1.2.e te informeren voor verzending vanwege recente pers aandacht voor lutetium.
Groet 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Dubbel met doc. 25

Doc. 45

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 10 januari 2019 07:13
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: vraag Nieuwsuur

Zeker.
De minister bij 5.1.2.e in uitzending erna was ook goed.
Groet
5.1.2.

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: donderdag 10 jan. 2019 6:57 AM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: vraag Nieuwsuur

Goede uitzending met prima boodschap vond ik. Eens?

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: woensdag 09 jan. 2019 9:26 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: vraag Nieuwsuur

Dank, dalijk om 22 uur volgt de uitzending.
Ben benieuwd.
5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: woensdag 09 jan. 2019 9:11 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: vraag Nieuwsuur

Ter info.

Groet,

5.1.2.e

Doc. 45

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: woensdag 09 jan. 2019 4:39 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: vraag Nieuwsuur

Doe ik!

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 16:30
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: vraag Nieuwsuur
Yep akkoord. Neem je DCO en Comm CBG even mee?
Groet,
5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Datum: woensdag 09 jan. 2019 4:23 PM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: vraag Nieuwsuur
Dag 5.1.2.e,
En daar zijn de vragen.
Heb al antwoordvoorstel toegevoegd. Akkoord zo voor jou?
Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @nieuwsuur.nl>
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 16:20
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: vraag Nieuwsuur
Beste 5.1.2.e,
Dank voor ons gesprek net. Zoals gezegd heb ik enkele vragen over de kwestie rond de behandeling met lutetium-octreotaat, waar het NTvG vandaag over bericht. Het gaat om de volgende vragen:

- Volgens het Erasmus MC bent u er als inspectie van op de hoogte dat zij zelf de genoemde behandeling met lutetium-octreotaat blijven maken. Klopt dat?
  Dat klopt.
- Mag het Erasmus MC deze behandeling zelf maken?
  Dat mag, zo lang ze zich aan de wettelijke regels rondom magistrale bereiding houden.
- Hebt u hier actie tegen ondernomen of bent u dat van plan?
  Wij hebben hier geen actie tegen ondernomen en zijn dat ook niet van plan. Wij gaan ervan uit dat het Erasmus MC de regels rondom magistraal bereiden uit de geneesmiddelenwet goed kent en dat ze deze naleven.
- Waarom wel/niet?
  Wij gaan ervan uit dat het Erasmus MC de regels rondom magistraal bereiden uit de geneesmiddelenwet goed kent en dat ze deze naleven.

Wij hebben hier vanavond een uitzending over, graag zou ik dus spoedig antwoord ontvangen.
Met vriendelijke groet,
5.1.2.e
Nieuwsuur

5.1.2.e

Doc. 46

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

MZS

Deadline: 31-01-2019

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Ontworpen door
5.1.2.e

M (5.1.2.e

nota

Datum
10 January 2019

Kenmerk
5.1.2.i

Zaaknummer
5.1.2.i

Bijlage(n)
1

Afschrift aan

Uw kenmerk
5.1.2.i

(ter beslissing) het bericht dat er weer een farmaceut is die de prijs van een weesgeneesmiddel maar liefst zes keer verhoogd

dGMT DGCZ

---

1 Aanleiding voor deze nota

Kamervragen van het lid Ploumen (PvdA) over de prijsverhoging van het geneesmiddel Lutathera, gesteld op 10 januari 2019.

2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

Ik adviseer u de antwoorden uiterlijk 31 januari naar de Kamer te sturen.

3 Samenvatting en conclusies

Novartis vraagt voor het middel Lutathera ongeveer 90.000 euro per kuur, waar ziekenhuizen het middel al jaren voor 16.000 euro per kuur maken. Lutathera is in de jaren 80 en 90 ontwikkeld in het Erasmus MC o.l.v. hoogleraar Krenning. In 2011 heeft de Franse farmaceut AAA het bedrijf van Krenning gekocht. Novartis heeft AAA overgenomen in het voorjaar van 2018, kort nadat het middel de weesgeneesmiddelenstatus had gekregen. Met de aankoop van AAA is Novartis ook eigenaar geworden van een belangrijke grondstofleverancier.
Deze set Kamervragen vraagt vooral uw reactie op de plotselinge prijsverhoging van Lutathera, de vragen gaan verder over wetten en regels rond weesgeneesmiddelen.

4 Draagvlak politiek

Ook het lid Van Gerven (SP) heeft schriftelijke vragen gesteld over Lutathera, vorige week stelde het lid Hijink (SP) mondelinge vragen. Er is in de Kamer ook steun voor een commissiebrief en een debat over Lutathera.
Er is veel politieke discussie over dure geneesmiddelen en de macht van fabrikanten. U heeft hierover onlangs met de Kamer gesproken tijdens het notaoverleg ‘Big Farma: Niet Gezond!’.
Dit type casussen zijn eerder in de media beland, omdat door de bestaande

Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Kenmerk
1472554-186417-GMT

bereiding nog helderder wordt hoe onmaatschappelijk hoog de prijs van het geregistreerde geneesmiddel is. Bijvoorbeeld de casus CDCA (van Leadiant), hierover neemt u nog een vergoedingsbesluit n.a.v. het advies van het Zorginstituut.
In februari 2019 stuurt u een verduidelijking over de mogelijkheden van apotheekbereidingen naar de Kamer. Ook informeert u de Kamer begin 2019 over de positie die u samen met de minister van EZK inneemt in Europa t.a.v. aanvullende beschermingsmechanismen voor geneesmiddelen, naar aanleiding van drie studies uit juni 2018.
Zeer waarschijnlijk zal dit onderwerp ook ter sprake komen tijdens het AO Geneesmiddelenbeleid op 7 februari 2019.

5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie
Lutathera is op de politieke agenda gekomen n.a.v. een reconstructie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en berichtgeving van de NOS. Vervolgens hebben andere media het opgepikt. Ook voor uw gesprek met Novartis was aandacht. Zeer waarschijnlijk blijven de media dit onderwerp volgen.

6 Financiële en personele gevolgen
N.v.t.

7 Juridische aspecten en haalbaarheid
N.v.t.

8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)
Afgestemd intern (GMT), met IGJ en met het ministerie van OCW.

9 Gevolgen administratieve lasten
N.v.t.

10. Toezeggingen
U komt in het eerste kwartaal van 2019 terug op vraag 6 over Lutathera in andere landen.
Zoals eerder toegezegd komt u terug op de NFU-rapportage over maatschappelijk verantwoord licenseren (verschijnt in eerste kwartaal 2019).

11. Fraudetoets
N.v.t.

5.1.2.e

Factsheet Mondelinge Vraag

Onderwerp: Kankermedicijn Lutathera - het lid PLOUMEN (PvdA) aan de minister voor Medische Zorg over het nieuws dat farmaceut Novartis de prijs van een kankermedicijn heeft verzesvoudigd (Nos.nl, 9 januari 2019) **Naam dossierhouder:** 5.1.2.e **Telefoonnummer dossierhouder:** 5.1.2.e	
Samenvatting artikel	• Farmaceut Novartis vraag 6 keer meer voor weesgeneesmiddel Lutathera (90.000/kuur) dan waar ziekenhuizen het middel al jaren voor maken (16.000/kuur). • Middel in jaren 80 en 90 ontwikkeld in het Erasmus MC o.l.v. hoogleraar Krenning. • In 2011 heeft de Franse farmaceut AAA het bedrijf van Krenning gekocht. • Novartis heeft AAA overgenomen in voorjaar 2018 kort nadat het middel de weesgeneesmiddelenstatus had gekregen. Die status geeft 10 jaar alleenrecht op verkoop van het middel in de EU en 7 jaar in de VS. • Met de aankoop van AAA is Novartis ook eigenaar geworden van de grondstofleverancier van lutetium.
Kernboodschap/spreektekst	• Dit is weer een voorbeeld van hoe het niet moet. • In het belang van onze patiënten verwacht ik van de industrienieuwe geneesmiddelen tegen redelijke prijzen. Niet: het commercieel op de markt brengen van een behandeling met een excessief hoge prijs die niet uit te leggen valt. Weesgeneesmiddelen beschermingsconstructies zijn ook niet bedoeld voor het in rekening brengen van excessief hoge prijzen voor geneesmiddelen die al jaren op de markt als bereiding beschikbaar zijn. • Ik heb dan ook een intensief gesprek gevoerd met een delegatie van Novartis. • Novartis kon niet precies uitleggen waarom ze deze hoge prijs vragen. • Ik heb Novartis laten weten dat ik niet bereid ben hun prijs te betalen. De behandeling is in Nederland al beschikbaar tegen aanzienlijk lagere kosten en kan op die manier ook aan de patiënten geleverd blijven worden. • Ziekenhuizen moeten erop blijven vertrouwen dat ze dit middel ook zelf kunnen blijven bereiden en dat Novartis als eigenaar van de leverancier van de grondstoffen daarin ook zijn verantwoordelijkheid moet nemen. • Overigens vind ik ook in het algemeen dat men niet met dergelijke prijsstellingen moet aankomen zonder onderbouwing. Er moet een verandering in gang worden gezet bij de farmaceutische bedrijven. • Novartis gaat hier nu intern over spreken en ik ben bereid om daarna verder in

	gesprek te gaan.
Argumentatie	• T.a.v. het registreren van het weesgeneesmiddel en de prijsverhoging handelt Novartis binnen de bestaande wet- en regelgeving. Een fabrikant mag een behandeling die van oudsher door een apotheek wordt bereid laten registreren bij de Europese autoriteiten. In dit geval is dat ook gebeurd en heeft het ook een status als weesgeneesmiddel gekregen. Dat betekent dat andere fabrikanten het middel tien jaar niet mogen registreren en deze fabrikant dus marktexclusiviteit heeft. Deze regels zijn bedoeld om fabrikanten te stimuleren nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen voor zeldzame ziekten. • T.a.v. het verhogen van de grondstofprijs of het niet leveren van de grondstof aan ziekenhuizen (nog onduidelijk of Novartis dit gaat doen of zich netjes opstelt): het is onduidelijk of Novartis dan handelt binnen de bestaande wet- en regelgeving. Dit is afhankelijk van wat ze precies zouden gaan doen en of er andere grondstofleveranciers zijn. Mocht Novartis zich op dit punt maatschappelijk onverantwoord gedragen dan is dit zeker reden om een link met de Autoriteit Consument en Markt (ACM) te leggen en om te laten toetsen of dit niet in strijd is met mededingingswetgeving. • Overigens krijgt Novartis de grondstof (luthetium) voor het maken van Luthera van de onderzoeksreactor Petten.

Q&A: Wat gaat u doen?	• Specifiek voor deze casus wacht ik het interne overleg van Novartis af en ben bereid daarna met hen opnieuw in gesprek te gaan.
	  • Meer in het algemeen ga ik
	  1) met de inspectie duidelijkheid verschaffen over wat toelaatbaar is als het gaat om het maken en afleveren van apotheekbereidingen in het geval er ook een geregistreerd middel bestaat. Zoals eerder toegezegd kom ik met een brief 1e kwartaal 2019.
	  2) In Brussel zal ik positie kiezen om kritisch naar de Europese regelgeving te kijken (wat betreft de beschermingsmechanismen voor geneesmiddelen). Daarbij dus ook aandacht voor deze regels over bescherming bij weesgeneesmiddelen.
	  3) ik wil ook graag horen hoe de branche van geneesmiddelfabrikanten tegen deze kwestie aankijkt – zij gaven eerder aan een gedragscode te willen ontwikkelen

Politieke afspraken (regeerakkoord, convenant, coalitieafspraken e.d.)	• Brief over verduidelijking de mogelijkheden van apotheekbereidingen komt 1Q 2019 naar de Tweede Kamer In juni 2018 zijn drie studies gepubliceerd naar de impact van aanvullende beschermingsmechanismen voor geneesmiddelen. Eén studie (bureau Technopolis) is in opdracht van het ministerie van VWS en EZK opgesteld in het kader van de implementatie van de geneesmiddelenvisie. De twee andere studies zijn in opdracht van de Europese Commissie opgesteld,

	mede naar aanleiding van het Nederlands EU-voorzitterschap, en bieden een juridische evaluatie van de wetgeving rondom Aanvullende Bescherming Certificaten (ABC; Max Planck Instituut) en een evaluatie van de impact van de diverse beschermingsmechanismen op beschikbaarheid, toegankelijkheid, innovatie en betaalbaarheid van geneesmiddelen. Ik verwacht u begin 2019 te informeren over de positie die ik samen met de minister van EZK op basis van deze rapporten zal innemen in Europa.
Feiten&cijfers	• Lutathera wordt gebruikt voor de behandeling van NET-tumoren. • Novartis vraagt 90.000/kuur en ziekenhuizen maken het voor 16.000/kuur. • Volgens de NOS gaat het jaarlijks om ongeveer 125 patiënten voor wie de toegang tot het geneesmiddel in gevaar komt als ziekenhuizen het zelf niet meer kunnen maken. NB: Het feit dat Novartis voor een geregistreerd geneesmiddel meer vraagt dan voor een magistrale bereiding is begrijpelijk gezien de hogere eisen die gesteld worden aan het registreren van een geneesmiddel en de investeringen die hiervoor nodig zijn. De mate waarin de prijs hoger is, is in dit geval echter meer dan discutabel.
Overig (zoals heikele punten en pers)	• De hoge prijzen van geneesmiddelen zijn in het algemeen regelmatig in de media en hebben de aandacht van de Kamer. • Ook dit type casussen zijn eerder in de media terecht gekomen, omdat door het bestaan van een magistrale bereiding nog helderder wordt hoe onmaatschappelijk hoog de prijs van het geregistreerde geneesmiddel is. • Een andere casus die onlangs speelde was de CDCA-casus van Leadiant. Het Zorginstituut heeft me over de toelating van dit geneesmiddel geadviseerd en hierover ga ik nog een besluit nemen.

Doc. 48

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Minister MZS

Deadline: 12-2-2019

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Ontworpen door
5.1.2.e
M (5.1.2.e

Datum
15 January 2019

Kenmerk
5.1.2.i

Zaaknummer
5.1.2.i

Bijlage(n)
1

Uw kenmerk
5.1.2.i

nota

(ter beslissing) de beschikbaarheid van dure kankermedicijnen van Novartis die de prijs verzesvoudigde

dGMT DGCZ

1 Aanleiding voor deze nota

Het verzoek van het lid Van Gerven (SP) om een debat over de casus Lutathera (plotselinge prijsverhoging door Novartis). Er was brede steun voor een debat én voor een brief (tijdens het ordedebat op 15 januari 2019).

2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

Ik verzoek u bijgevoegde brief uiterlijk 12 februari 2019 naar de Kamer te sturen.

3 Samenvatting en conclusies

U verwijst voor uw reactie op deze casus naar de Kamervragen van het lid Ploumen (PvdA) en het lid Van Gerven (SP), beantwoord op 1 februari 2019.

Novartis vraagt voor het middel Lutathera ongeveer 90.000 euro per kuur, waar ziekenhuizen het middel al jaren voor 16.000 euro per kuur maken. Novartis heeft het medicijn overgenomen van fabrikant AAA, kort nadat het de weesgeneesmiddelenstatus had gekregen. Met de aankoop van AAA is Novartis ook eigenaar geworden van een belangrijke grondstofleverancier.

4 Draagvlak politiek

Kamervragen van het lid Ploumen (PvdA) en het lid Van Gerven (SP). Het lid Hijink (SP) kondigde op 14 januari 2019 een mondelinge vraag aan (ging niet door). Naast steun voor deze brief is er steun voor een debat over Lutathera. Daarnaast heeft het lid Van Gerven n.a.v. een artikel in Trouw Kamervragen gesteld over de prijsverhoging van Gallium, een radioactief diagnosemiddel. Deze onderwerpen stonden ook op de agenda van het AO Geneesmiddelenbeleid op 7 februari 2019.

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Kenmerk
5.1.2.i

5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie
Lutathera is op de politieke agenda gekomen n.a.v. een reconstructie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en berichtgeving van de NOS. Vervolgens hebben andere media het opgepikt. Ook voor uw gesprek met Novartis was aandacht. Zeer waarschijnlijk blijven de media dit onderwerp volgen.

6 Financiële en personele gevolgen
N.v.t.

7 Juridische aspecten en haalbaarheid
N.v.t.

8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)
Intern bij GMT.

9 Gevolgen administratieve lasten
N.v.t.

10. Toezeggingen
N.v.t.

11. Fraudetoets
N.v.t.

5.1.2.e

Doc. 54

Van:	5.1.2.e
Aan:	5.1.2.e
Cc:	5.1.2.e
Onderwerp:	FW: Kamervragen Lutathera
Datum:	donderdag 24 januari 2019 17:55:09
Bijlagen:	20190124 Lutathera Ploumen.docx 20190124 Lutathera Van Gerven.docx

---

Hoi 5.1.2.e ,
Volgens mij kan het wel zo, maar kun jij a.j.b. ook nog even kijken. Vandaag zal niet meer lukken, maar hopelijk morgenvroeg ergens?
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 24 januari 2019 13:21
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Kamervragen Lutathera

Hoi 5.1.2.e
Zie bijgaand de antwoorden over Novataris. IGJ wordt niet genoemd. Heb jij nog aanvullingen? Als het kan graag vandaag reactie.

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: donderdag 24 januari 2019 13:12
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: Kamervragen Lutathera

Beste 5.1.2.e ,
Bijgevoegd de conceptantwoorden op de Lutathera-Kamervragen. Een deel ligt nog voor bij de NFU en het Erasmus MC (feitelijke check), maar dan kun je alvast kijken. Ik hoor graag van je, zou heel mooi zijn als het vandaag nog lukt (maar ik besef dat het kort dag is).
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 22 januari 2019 11:44
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: Kamervragen Lutathera

Hallo 5.1.2.e
Ja dat is zeker mogelijk! Fijn dat we in de gelegenheid worden gesteld.

5.1.2.e
Domein Geneesmiddelen, Medische Technologie, Producten en Mondzorg
.....
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1| 3521 AZ | Utrecht
Postbus 2680 | 3500 GR | Utrecht
.....
M 5.1.2.e
5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl
Twitter: @IGJnl
.....
Zie en hoor het IGZ-verhaal: Gezond vertrouwen
.....

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: dinsdag 22 januari 2019 09:42
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: Kamervragen Lutathera

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,
Van mijn collega begreep ik dat IGJ graag meeleest met de Kamervragen over Lutathera (SP en PvdA).
Ik hoop de antwoorden morgen of donderdag te kunnen leveren, ik zou ze dan uiterlijk vrijdagochtend weer terug moeten hebben voor de verwerking hier. Is dat haalbaar?
Alvast dank en vriendelijke groet,
5.1.2.e

.....
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
Parnassusplein 5 | 2511 VX | Den Haag
Postbus 20350 | 2500 EJ | Den Haag
.....
5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
.....
Vragen over de vergoeding van geneesmiddelen kunt u richten aan geneesmiddelvergoeding@minvws.nl
.....

Doc. 55

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

MZS

Deadline: 31-01-2019

Ze enkele opmerking

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Ontworpen door
5.1.2.e
5.1.2.e
M 5.1.2.e

nota

Datum
25 januari 2019

Kenmerk
5.1.2.i 5.1.2.i

Zaaknummer
5.1.2.i

Bijlage(n)
1

Afschrift aan

(ter beslissing) de zesvoudige prijsstijging van kankermedicijn veroorzaakt door Novartis

dGMT DGCZ

Uw kenmerk
5.1.2.i

1 Aanleiding voor deze nota

Kamervragen van het lid Van Gerven (SP) over de prijsverhoging van het geneesmiddel Lutathera, gesteld op 10 januari 2019.

2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

Ik adviseer u de antwoorden uiterlijk 31 januari naar de Kamer te sturen.

3 Samenvatting en conclusies

Novartis vraagt voor het middel Lutathera ongeveer 90.000 euro per kuur, waar ziekenhuizen het middel al jaren voor 16.000 euro per kuur maken. Lutathera is in de jaren 80 en 90 ontwikkeld in het Erasmus MC o.l.v. hoogleraar Krenning. In 2011 heeft de Franse farmaceut AAA het bedrijf van Krenning gekocht. Novartis heeft AAA overgenomen in het voorjaar van 2018, kort nadat het middel de weesgeneesmiddelenstatus had gekregen. Met de aankoop van AAA is Novartis ook eigenaar geworden van een belangrijke grondstofleverancier.
Deze set Kamervragen wil vooral uw reactie op de plotselinge prijsverhoging van Lutathera, de grondstofleverancier en de gang van zaken in het Erasmus MC bij de ontwikkeling van het geneesmiddel.

4 Draagvlak politiek

Ook het lid Van Gerven (SP) heeft schriftelijke vragen gesteld over Lutathera, vorige week stelde het lid Hijink (SP) mondelinge vragen. Er is in de Kamer ook steun voor een commissiebrief en een debat over Lutathera. Daarnaast heeft het lid Van Gerven n.a.v. een artikel in Trouw Kamervragen gesteld over de prijsverhoging van Gallium, een radioactief diagnosemiddel.
Er is veel politieke discussie over dure geneesmiddelen en de macht van fabrikanten. U heeft hierover onlangs met de Kamer gesproken tijdens het

Directie Geneesmiddelen
en Medische Technologie

Kenmerk
5.1.2.i

notaoverleg 'Big Farma: Niet Gezond!'.
Dit type casussen zijn eerder in de media beland, omdat door de bestaande bereiding nog helderder wordt hoe onmaatschappelijk hoog de prijs van het geregistreerde geneesmiddel is. Bijvoorbeeld de casus CDCA (van Leadiant), hierover neemt u nog een vergoedingsbesluit n.a.v. het advies van het Zorginstituut.
In februari 2019 stuurt u een verduidelijking over de mogelijkheden van apotheekbereidingen naar de Kamer. Ook informeert u de Kamer begin 2019 over de positie die u samen met de minister van EZK inneemt in Europa t.a.v. aanvullende beschermingsmechanismen voor geneesmiddelen, naar aanleiding van drie studies uit juni 2018.
Zeer waarschijnlijk zal dit onderwerp ook ter sprake komen tijdens het AO Geneesmiddelenbeleid op 7 februari 2019.

5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie
Lutathera is op de politieke agenda gekomen n.a.v. een reconstructie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en berichtgeving van de NOS. Vervolgens hebben andere media het opgepikt. Ook voor uw gesprek met Novartis was aandacht. Zeer waarschijnlijk blijven de media dit onderwerp volgen.

6 Financiële en personele gevolgen
N.v.t.

7 Juridische aspecten en haalbaarheid
N.v.t.

8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)
Afgestemd intern (dGMT en dPZ), met IGJ, met het ministerie van OCW en met de ACM.

9 Gevolgen administratieve lasten
N.v.t.

10. Toezeggingen
N.v.t.

11. Fraudetoets
N.v.t.

5.1.2.e

De volgende pagina's die volgen zijn verwijderd aangezien het concept antwoorden betreffen. De definitieve antwoorden zijn openbaar

Doc. 55

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

De Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
www.rijksoverheid.nl

Ons kenmerk
5.1.2.i

Bijlagen
1

Uw brief
10 januari 2019

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.

Datum
Betreft Kamervragen

Geachte voorzitter,

Hierbij zend ik u de antwoorden op de vragen van het Kamerlid Van Gerven (SP) over de zesvoudige prijsstijging van kankermedicijn veroorzaakt door Novartis (2019Z00195).

Hoogachtend,

de minister voor Medische Zorg
en Sport,

5.1.2.e

Bruno Bruins

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Bekostiging magistrale bereidingen in het ziekenhuis n.a.v. Lutatera casus
Datum: vrijdag 1 februari 2019 13:44:47

Beste 5.1.2.e

Klopt het inderdaad dat ik met jou contact kan opnemen hierover?

Zou je mij je telefoonnummer kunnen mailen en/of zou je mij kunnen bellen?

Hartelijk dank alvast.
Groeten 5.1.2.e

Nederlandse Zorgautoriteit

5.1.2.e
Senior beleidsmedewerker | Unit Tweedelijns Somatische Zorg, Directie Regulering
T: (030) 296 89 38 | **M:** 5.1.2.e |**E:** 5.1.2.e @nza.nl
5.1.2.e

Nederlandse Zorgautoriteit
Postbus 3017, 3502 GA Utrecht | Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht

N.B. Bij de NZa geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of rijkspas. Zonder legitimatie kan de bezoeker het pand niet betreden

Van: 5.1.2.e @minvws.nl]
Verzonden: vrijdag 25 januari 2019 13:20
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: Bekostiging magistrale bereidingen in het ziekenhuis n.a.v. Lutatera casus

Hi 5.1.2.e

5.1.2.e (NZa, zie CC) wil graag met iemand van GMT van gedachten wisselen over de bekostiging van magistrale bereidingen in het ziekenhuis, n.a.v. de Lutathera casus. Klopt het ze daarvoor het beste met jou contact op kan nemen?

Groeten,
5.1.2.e

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vraag Lutathera
Datum: maandag 4 februari 2019 15:19:15

Te weinig referentielanden.

Groet 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 4 februari 2019 13:46
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vraag Lutathera

Ha 5.1.2.e,
Thanks. Weet je waarom niet?
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: vrijdag 1 februari 2019 12:15
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: Vraag Lutathera

Ha 5.1.2.e

Nee er is geen maximumprijs voor vastgesteld.

Groet 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 30 januari 2019 16:12
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: Vraag Lutathera

Ha 5.1.2.e
Weet jij of er een Wgp-prijs is vastgesteld voor Lutathera?
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,119314
5.1.2.e

Doc. 58

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e 5.1.2.e 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e ; 5.1.2.e
Onderwerp: FW: geneesmiddel Novartis tegen gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren ("GEP-NETs")
Datum: dinsdag 5 februari 2019 08:54:34

Ter info

Van: 5.1.2.e @novartis.com>
Verzonden: dinsdag 5 februari 2019 08:46
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: geneesmiddel Novartis tegen gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren ("GEP-NETs")

Geachte heer 5.1.2.e , Beste 5.1.2.e

Ik wil je graag op de hoogte stellen dat wij onderstaande informatie vandaag met de woordvoerders van de coalitiepartijen en de grootste oppositie partijen individueel per mail delen. Mocht je naar aanleiding van deze mail nog vragen hebben dan hoor ik dat graag.

Naar aanleiding van recente berichtgeving over een geneesmiddel tegen gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren ("GEP-NETs") van Novartis, willen wij u informeren over de beschikbaarheid van dit geneesmiddel en van de verschillende behandelmogelijkheden tegen GEP-NETs.

Wij betreuren de onrust die mogelijk door recente berichtgeving is ontstaan. Daarom hebben wij de afgelopen weken contact opgenomen met onze relaties in het zorgveld en het ministerie van VWS.

In diverse mediaberichten zijn de geschatte kosten van de behandeling die door een aantal ziekenhuizen wordt gemaakt voor hun eigen patiënten vergeleken met de lijstprijs van Lutathera. Een medicijn dat apart ontwikkeld en klinisch getest is en direct klaar is voor gebruik en dat beschikbaar is voor elk ziekenhuis dat patiënten met gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren behandelt, die niet door middel van een operatie volledig uit het lichaam verwijderd kunnen worden, die in het lichaam zijn uitgezaaid (gemetastaseerd) en die niet meer reageren op de huidige behandeling. Ongeacht of het desbetreffende ziekenhuis de faciliteiten heeft om radioactieve behandelingen zelf te bereiden.

Verschillende behandelingen leiden tot verschillende kosten
Advanced Accelerator Applications (AAA), dat sinds 2018 onderdeel is van Novartis, levert de twee behandelmogelijkheden die beschikbaar zijn voor patiënten in Nederland, namelijk:

1. **Lutathera®,** de eerste gebruiksklare Peptide Receptor Radionuclide Therapie (PRRT) die door de EMA en FDA is goedgekeurd en bestaat uit een doelgericht molecuul (dota-octreotaat) dat is verbonden aan een radioactief component (lutetium 177/Lu-177); en
2. **lutetium 177/Lu-177,** het radioactieve bestanddeel van Lutathera, dat door bepaalde ziekenhuizen wordt gebruikt voor het bereiden van zelfgemaakte PRRT radioactieve therapieën.

1. Lutathera®
De eerste ontdekking en ontwikkeling van Lutathera vond jaren geleden plaats en betrof verschillende partijen, waaronder bepaalde onderzoekers van het Erasmus Medisch Centrum. Advanced Accelerator Applications (AAA) verwierf de mondiale rechten op het medicijn in 2010.

- Wij erkennen de bijzondere rol van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam in de vroege ontwikkeling van Lutathera.
- AAA heeft aanzienlijke investeringen gedaan in de ontwikkeling van Lutathera. Ze heeft bijvoorbeeld een Fase 3 multi-center klinische studie uitgevoerd in meer dan 40 centra in Europa en de VS. Dit genereerde de nodige gegevens om goedkeuring te verkrijgen in Europa en de VS. Door de inspanningen van AAA is het medicijn wereldwijd beschikbaar voor GEP-NET-patiënten.
- De uitgebreide beoordeling door de geneesmiddelenautoriteiten in verband met de

handelsvergunning (registratie) van een geneesmiddel betekent dat er zekerheid bestaat over de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid van een geregistreerd geneesmiddel.

- AAA heeft voor Lutathera ook een wereldwijde toeleveringsketen en een GMP-gecertificeerd productieproces opgezet, zodat het gebruiksklare medicijn veilig en onder gecontroleerde voorwaarden kan worden geproduceerd en het kan worden toegediend in elk ziekenhuis, ongeacht of het ziekenhuis in staat is zelf een radioactief product te maken.
- Daarnaast heeft AAA de formele aanvraagprocedures bij de autoriteiten die gaan over de feitelijke markttoelating en vergoeding van het geneesmiddel uitgevoerd.
- Op deze wijze spannen wij ons ervoor in om de toegang te garanderen voor patiënten die baat kunnen hebben bij deze innovatieve therapie. In Nederland gaat het om 150 tot 175 patiënten per jaar.

De brutoprijs van Lutathera is zorgvuldig bepaald en gebaseerd op het voordeel dat de behandeling biedt aan patiënten, zorgsystemen en de samenleving in zijn geheel. Deze brutoprijs is vergelijkbaar met die van andere bestaande therapieën die zijn goedgekeurd voor deze patiëntenpopulatie. De netto prijs staat nog niet vast; daarvoor moet eerst een procedure van onderhandelingen worden doorlopen.

- In verschillende Europese lidstaten hebben vergoedingsautoriteiten Lutathera beoordeeld en aanbevolen voor vergoeding. Zowel op basis van hun beoordeling van de werkzaamheid als kosteneffectiviteit. Andere EU-landen zijn momenteel bezig met het uitvoeren van deze evaluaties. Lutathera wordt reeds breed vergoed in de VS.
- Binnen het Nederlandse toelatinsgsysteem voor intramurale geneesmiddelen wordt er centraal of decentraal onderhandeld over de prijs van geneesmiddelen. De zorgverzekeraars en zorgaanbieders hebben voor wat betreft de decentrale onderhandelingen een belangrijke rol toebedeeld gekregen.
- Lutathera is geplaatst in de categorie geneesmiddelen waarvoor decentraal (dus op het niveau van de zorgverzekeraars) nadere afspraken worden gemaakt over de hoogte van vergoeding (netto prijs). Deze gesprekken starten binnenkort. Gezien de recente (media)aandacht hebben wij met het ministerie van VWS afgesproken hen op de hoogte te houden over de voortgang van deze gesprekken.

2. Lutetium 177/Lu-177

- Het radioactieve bestanddeel van Lutathera, dat door een aantal ziekenhuizen wordt gebruikt voor het bereiden van zelfgemaakte PRRT (peptide receptor radionuclide therapie).
- Lutetium 177 wordt onder andere geleverd door IDB Holland, een Nederlandse dochteronderneming van AAA.
- Er heeft geen wijziging plaatsgevonden met betrekking tot beschikbaarheid of prijs van Lutetium 177 geleverd door IDB.
- De toegang tot behandeling voor patiënten met gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren (“GEP-NET”) in Nederland is ongewijzigd.

Wij hopen dat bovenstaande informatie behulpzaam is bij het beantwoorden van eventuele vragen die bij u leven over het geneesmiddel voor de behandeling van GEP-NETs van Novartis.

Vriendelijke groet, Kind regards, Freundlichen Gruss, Cordialement,

5.1.2.e
Public Affairs Manager
Pharmaceuticals & Oncology
Novartis Pharma B.V.
Postbus 241
NL-6800 LZ Arnhem
NETHERLANDS

Phone +31 26 378 2306
Mobile 5.1.2.e
5.1.2.e @novartis.com
www.novartis.nl

CONFIDENTIALITY NOTICE: This e-mail message, including any attachments, is for the sole use of the intended recipient(s) and may contain confidential and privileged information. Any unauthorized review, use, disclosure or distribution is prohibited. If you are not the intended recipient, please contact the sender by reply e-mail and destroy all copies of the original message. We thank you for your cooperation.

Doc. 59

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Update AAA/ZN
Datum: woensdag 6 februari 2019 15:48:44

---

tkn

Van: 5.1.2.e @novartis.com>
Verzonden: woensdag 6 februari 2019 15:37
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: Update AAA/ZN

Dear 5.1.2.e

A quick update on the negotiations that took place yesterday, February 5th between AAA and ZN.

- The meeting took place in a frienly and constructive atmosphere
- The expextations with regard to the value of the approved product versus the compounded treatment are still far apart. However, ZN and AAA will do some more reserach and will get back together to continue the negotiations
- The next meeting is scheduled for February 14th
- In the meantime, AAA will also have a meeting with Erasmus MC

Please so not hesitate to reach out for any quesitons or comments.

With best wishes,

5.1.2.e
& 5.1.2.e

Novartis Pharma B.V.
Postbus 241
6800 LZ Arnhem
Netherlands

M 5.1.2.e
5.1.2.e @novartis.com
www.novartis.com

Lutathera – Plotselinge prijsverhoging door fabrikant Novartis

Achtergrond

- Novartis heeft weesgeneesmiddel Lutathera 6 keer duurder gemaakt dan de bereiding die ziekenhuizen al jaren maken.
- Novartis vraagt €90.000/kuur, ziekenhuizen (Erasmus MC, UMC Utrecht en AvL) maken het voor €16.000 per kuur.
- Lutathera wordt gebruikt voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren (NET).
- Het middel is in de jaren ‘80 en ‘90 ontwikkeld in het Erasmus MC o.l.v. hoogleraar Krenning.
- In 2011 heeft de Franse farmaceut AAA het bedrijf van Krenning gekocht.
- Novartis heeft AAA overgenomen in het voorjaar van 2018, kort nadat het middel de weesgeneesmiddelenstatus had gekregen.
- Die status geeft 10 jaar alleenrecht op verkoop van het middel in de EU en 7 jaar in de VS.
- Met de aankoop van AAA is Novartis ook eigenaar geworden van de belangrijkste grondstofleverancier.
- Volgens de NOS gaat het jaarlijks om ongeveer 125 patiënten voor wie de toegang tot het geneesmiddel in gevaar komt als ziekenhuizen het zelf niet meer kunnen maken.

Woordvoeringslijn

- Dit is weer een voorbeeld van hoe het niet moet.
- Ik verwacht van de industrie nieuwe geneesmiddelen tegen redelijke prijzen.
- Beschermingsconstructies voor weesgeneesmiddelen zijn niet bedoeld voor het in rekening brengen van excessief hoge prijzen voor middelen die al jaren als goedkopere bereiding beschikbaar zijn.
- Ik heb dan ook een intensieve gesprekken gevoerd met een delegatie van Novartis.
- Novartis kon niet precies uitleggen waar deze hoge prijs vandaan komt.
- Het is begrijpelijk dat een fabrikant voor een geregistreerd geneesmiddel meer vraagt dan voor een magistrale bereiding, gezien de hogere eisen aan geregistreerde geneesmiddelen en de investeringen die hiervoor nodig zijn.
- De mate van prijsverhoging is in dit geval echter discutabel.
- Ik heb laten weten dat ik deze handelwijze afkeur.
- Het is aan Novartis om het middel tegen een redelijke prijs aan te bieden aan ziekenhuizen in Nederland.
- De behandeling is in Nederland ook als apotheekbereiding beschikbaar, maar dan tegen aanzienlijk lagere kosten.
- Ziekenhuizen moeten erop kunnen vertrouwen dat ze dit middel kunnen blijven bereiden.
- Ik heb Novartis als eigenaar van de leverancier van de grondstof daarin ook op haar verantwoordelijkheid gewezen.
- Als een apotheekbereiding veilig en effectief is en voldoet aan wet- en regelgeving, dan hebben ziekenhuizen in gevallen als deze mijn zegen om voor die goedkopere bereiding te kiezen.
- Novartis heeft zich op het internationale hoofdkantoor beraden over ons gesprek.

<u>Nieuwe ontwikkeling t.o.v. antwoorden Kamervragen</u>: Novartis heeft inmiddels laten weten met Zorgverzekeraars Nederland in onderhandeling te gaan (eerste gesprek op 5 februari 2019). Ik word op de hoogte gehouden van de vorderingen.

Gevoeligheden

- Novartis handelt wat betreft registratie en prijsverhoging binnen de bestaande wet- en regelgeving.
- Een fabrikant mag een behandeling die van oudsher door een apotheek wordt bereid laten registreren bij de Europese autoriteiten.
- Het is niet duidelijk of Novartis binnen de bestaande wet- en regelgeving handelt als zij als leverancier de grondstofprijs sterk verhoogt of niet levert aan ziekenhuizen.
- Het is aan de Autoriteit Consument en Markt (ACM) om te toetsen of gedrag in strijd is met mededingingswetgeving.
- Een andere zaak die onlangs speelde was de CDCA-casus van Leadiant. Het Zorginstituut concludeert dat CDCA opgenomen kan worden in het Geneesmiddelenvergoedingssystem (GVS), en geeft in overweging om te onderhandelen over de prijs.
- Hierover krijgt u nog een besluit voorgelegd.

Handelingsperspectief

- Het is aan ziekenhuizen en verzekeraars om te onderhandelen over de prijs van Lutathera.
- U heeft geen aanleiding voor centrale onderhandelingen.
- Novartis heeft inmiddels laten weten met Zorgverzekeraars Nederland in onderhandeling te gaan (eerste gesprek 5 februari 2019), u wordt op de hoogte gehouden van de vorderingen.
- Daarnaast geldt dat ziekenhuizen nog een alternatief hebben: zelf bereiden.
- Hier hebben ziekenhuizen binnen de bestaande regelgeving (Europese geneesmiddelenrichtlijn) voldoende ruimte voor.
- Het is hiervoor wel van belang dat Novartis de grondstof tegen een betaalbare prijs blijft leveren.
- U heeft hen ook op deze verantwoordelijkheid gewezen. Novartis heeft u bij het WEF laten weten hier geen belemmering op te werpen.
- Novartis dient zich in dit kader ook aan de nationale en Europese mededingingsregels te houden.
- Het weigeren van de levering van grondstoffen aan een andere afnemer door een onderneming met een economische machtspositie kan onder omstandigheden een overtreding van het verbod op misbruik van een economische machtspositie opleveren.
- Of in concrete gevallen sprake is van een overtreding van de mededingingsregels is ter beoordeling aan de mededingingsautoriteit, zoals de Autoriteit Consument en Markt en de Europese Commissie.
- Het is mogelijk dat er in de toekomst een nieuwe registratie komt voor Lutathera.
- Indien deze nieuwe registratie voldoet aan de sluiscriteria, zou het middel in de sluis kunnen komen en kan er wel onderhandeld worden voor de nieuwe indicatie.

Politieke afspraken

- Op 31 januari 31 heeft u Kamervragen over Lutathera beantwoord van het lid Ploumen (PvdA) en het lid Van Gerven (SP), gesteld naar aanleiding van een publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) en berichten van de NOS.
- In de beantwoording van de Kamervragen over Lutathera zegt u toe terug te komen op de vraag over de vergoeding van Lutathera in andere landen.

Feiten & cijfers

- 1985: Rotterdamse Dijkzigt-ziekenhuis doet ontdekking op nucleaire afdeling dat koppeling receptoreiwit aan een radioactief deeltje helpt om neuro-endocriene tumoren (NET) op te sporen en later ook te kunnen behandelen.
- 1999: Lutetium-octreotaat (LO) geïntroduceerd in het ziekenhuis waarna Eric Krenning (hoofdonderzoeker) start met verder onderzoek.
- 2001: Nucleaire onderzoekers van een farmaceutisch bedrijf starten samen met een aantal artsen van het Rotterdamse ziekenhuis hun eigen farmaciebedrijf: Biosynthema. Krenning heeft 23,39% van de aandelen. Het ziekenhuis heeft geen eigendomsrecht want de te gebruiken versie van LO is inmiddels 'buiten' het ziekenhuis ontwikkeld.
- 2000-2015: 1214 NET-patiënten behandeld met LO.
- 2010: Verkoop Biosynthema aan een groter farmaciebedrijf, Advanced Accelerator Application (AAA) voor €10,7 miljoen.
- 2015: Goede resultaten LO, middel krijgt status van weesgeneesmiddel. Met deze status heeft AAA een gegarandeerde monopoliepositie van 7 (VS) en 10 jaar (in EU).
- 2016: AAA neemt voor € 29,9 mln. het bedrijf IDB over, de enige gecertificeerde (GMP-voorschrift) grondstoffenleverancier.
- 2017: Lutathera komt op de markt als weesgeneesmiddel.
- 2018: Novartis betaalt € 3,3 miljard voor alle aandelen AAA.
- 2018: inmiddels kost 1 infuus €23.000 (1 kuur is 4 infusen). Ziekenhuizen maken het voor €4000 per infuus.
- 2018: Novartis koopt voor €1,8 miljard biotechbedrijf Endocyte. Dat bedrijf werkt aan het medicijn lutetium-PSMA, voor patiënten met uitgezaaide prostaatkanker. De werking is vergelijkbaar met die van Lutathera.

Q&A's

Vraag

Wat is uw reactie op de plotselinge prijsverhoging van Lutathera door Novartis?

Antwoord

- Ik zie een forse prijsverhoging van een bestaande behandeling zonder onderbouwing.
- Ik keur dat ten zeerste af.
- Registratie van bestaande bereidingen is een groot goed, omdat veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit dan getoetst worden.
- Voor een geregistreerd product gelden andere eisen dan voor een apotheekbereiding.
- De status van weesgeneesmiddel is echter niet bedoeld om prijsverhogingen van bestaande middelen in de hand te werken.
- Wel om fabrikanten te stimuleren nieuwe medicijnen te ontwikkelen voor zeldzame ziekten.
- Het is begrijpelijk dat een geregistreerd middel duurder is dan de magistrale bereiding, vanwege de investeringen en de hogere eisen.
- De mate van prijsverhoging is in dit geval echter discutabel.

Vraag

Wat gaat u aan de prijsverhoging van Lutathera doen?

Antwoord

- Ik heb intensieve gesprekken gehad met Novartis.
- Novartis kon niet uitleggen waarom zij deze hoge prijs vragen. Zij vonden de prijs simpelweg waard voor patiënten.
- Ik heb Novartis verteld dat ik deze handelwijze afkeur en dat zij het middel tegen een redelijke prijs moeten aanbieden.
- Het is aan ziekenhuizen en/of verzekeraars om te onderhandelen over de prijs met Novartis.
- De behandeling is in Nederland al langer beschikbaar als apotheekbereiding.
- Ziekenhuizen hebben dus de mogelijkheid om het middel op deze manier te blijven verstrekken.
- Ik begreep van de fabrikant dat zij in onderhandeling gaat met Zorgverzekeraars Nederland.
- Het eerste gesprek vond plaats op 5 februari.

PM vóór AO contact opnemen met ZN

Vraag

Blijft de bereiding van Lutathera beschikbaar?

Antwoord

- Op dit moment is er toegang tot de behandeling.
- Garanties over de handelswijze van Novartis als grondstofleverancier kan ik niet afgeven. Maar Novartis heeft mij laten weten de levering van de grondstof niet te zullen frustreren.
- Novartis moet zich wel houden aan de mededingingsregels.
- Zij mag geen misbruik maken van een economische machtspositie.
- Het is aan de mededingingsautoriteiten om dat te beoordelen.

Vraag

Hoe gaat u dit soort praktijken in de toekomst voorkomen?

Antwoord

- Zoals eerder bericht heb ik de NFU bereid gevonden een commissie te vormen die principes voor maatschappelijke verantwoord licenseren uitwerkt.
- Ik verwacht de NFU-rapportage in het eerste kwartaal van 2019.
- De NFU heeft ook een kaderregeling waarin onder meer principes zijn vastgelegd over de financiële relatie tussen UMC's, UMC-onderzoekers en spin-off-bedrijven.
- Dit is verder uitgewerkt in een Richtsnoer intellectueel eigendom en een Richtsnoer omgang met aandelenbelangen.
- Een deel van de gebeurtenissen rond Lutathera speelden zich af voordat deze kaderregeling tot stand kwam.
- De bestuursvoorzitter van het Erasmus MC geeft in het NTvG aan dat het nu waarschijnlijk niet meer zo zou gaan.
- Het Erasmus MC heeft nu een valorisatiekantoor dat erop toeziet dat 80% van eventuele opbrengsten uit wetenschappelijke vernieuwingen terugvloeien naar het ziekenhuis.

Vraag

Mogen ziekenhuizen zelf weesgeneesmiddelen bereiden?

Antwoord

- Ja, dat mag.
- Daarbij moeten ziekenhuizen voldoen aan de regels voor apotheekbereidingen.
- Zoals bereiding op recept van een arts of op voorraad voor verstrekking op kleine schaal voor de eigen patiënten.
- Die regels zijn vastgelegd in de Europese geneesmiddelenrichtlijn.
- Die richtlijn biedt voldoende ruimte.
- In het eerste kwartaal van dit jaar ontvangt u een brief met een verduidelijking van de regels rond apotheekbereidingen.

Vraag

Wat vindt u ervan dat Novartis ook eigenaar is van de grondstofleverancier van Lutathera?

Antwoord

- De bedrijfsvoering van bedrijven is aan de bedrijven zelf.
- Uiteraard dient Novartis zich aan de geldende wetten en regels te houden
- Zo mogen op grond van de mededingingsregels bedrijven met een economische machtspositie daar geen misbruik van maken, bijvoorbeeld door partijen uit te sluiten of uit te buiten.
- Het weigeren van het leveren van grondstoffen kan onder omstandigheden een overtreding opleveren.
- Dat is aan de mededingingsautoriteiten, zoals de ACM en de Europese Commissie om te beoordelen.

Vraag

Wat gebeurt er als Lutathera geregistreerd wordt voor nieuwe indicaties?

Antwoord

- Dan gelden dezelfde regels als voor andere nieuwe intramurale geneesmiddelen die op de markt verschijnen.
- De nieuwe indicatie stroomt het verzekerde pakket in als deze voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.
- Ik verwacht dat ziekenhuizen en/of zorgverzekeraars onderhandelen bij de inkoop.
- Wanneer de nieuwe indicatie qua prijs of budget impact de wettelijke criteria voor de pakketsluis overschrijdt, volgt een beoordeling door het Zorginstituut en mogelijk onderhandelingen met VWS.

Vraag

Waarom is het geregistreerde geneesmiddel zo veel duurder dan de bestaande bereiding in ziekenhuizen?

Antwoord

- De prijs van een bereiding is niet een op een te vergelijken met de prijs van een geregistreerd product.
- Fabrikanten maken kosten voor extra klinische studies, bij het opstellen van het registratiedossier, het verkrijgen van een handelsvergunning, en voor het garanderen van kwaliteit en veiligheid bij de productie.
- Dit vindt op grotere schaal plaats en daarvoor gelden andere eisen dan voor apotheekbereidingen.
- Een zesvoudige prijs is wel heel veel en dat vind ik zonder goede onderbouwing discutabel.

Vraag

Hoe gaat u ervoor zorgen dat patiënten toegang tot dit geneesmiddel behouden?

Antwoord

- Op dit moment is er toegang tot de bereiding.
- Ik verwacht ook dat Lutathera beschikbaar blijft.
- Het is aan ziekenhuizen en verzekeraars om te onderhandelen over de prijs. Als men daar uitkomt is dat prima.
- Ik vind de huidige prijs discutabel zonder goede onderbouwing.
- Dat heb ik de fabrikant ook laten weten.
- De behandeling is nu beschikbaar als bereiding tegen een aanzienlijk lagere prijs.
- Ziekenhuizen hebben dus de mogelijkheid om het middel op deze manier te verstrekken, en hebben daarin mijn zegen.

Vraag

Wat gaat u doen als onderhandeling tussen partijen niets oplevert?

Antwoord

- Mochten Novartis en het veld het samen niet eens worden over de prijs van Lutathera, dan bestaat altijd de goedkopere bereiding in ziekenhuizen nog.
- VWS onderhandelt alleen als het veld er niet uitkomt en de criteria voor financiële arrangementen worden overschreden.
-

Doc. 62

Van:	5.1.2.e
Aan:	5.1.2.e); 5.1.2.e
Cc:	5.1.2.e
Onderwerp:	Notitie bij overleg d.d. 12-2-2019 over 3.17 aanvragen voor kits/uitgangsstoffen voor radiofarmaceutische preparaten
Datum:	maandag 11 februari 2019 10:48:59
Bijlagen:	Notitie voor overleg 12-2-2019- kits-stoffen voor radiofarmaceutische preparaat versie 5.1.2.i .docx

Beste collega's,
Morgen, dinsdag 12 februari (10.00-11.00 uur, zaal 20 C), staat een overleg gepland voor het al dan niet afwijzen van een ontvangen 3.17 aanvraag voor een kit voor een radiofarmaceutisch preparaat. In bijgevoegde notitie staat in het tweede gedeelte (B-gedeelte) deze specifieke aanvraag besproken. Echter alvorens op deze specifieke aanvraag in te gaan, wil ik eerst het algemene beleid wat betreft kits/uitgangsstoffen voor radiofarmaceutische preparaten bespreken. Dit onderwerp staat in het eerste gedeelte (A-gedeelte) van bijgevoegde notitie.
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 5.1.2.i van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019
Datum: dinsdag 12 februari 2019 09:40:34

5.2.1. Zou je dat alleen willen doen als dat het geval is?

5.2.1.

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: dinsdag 12 februari 2019 09:28
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: 5.1.2.i van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019

Volgens mij had de reactie van het 5.1.5 geen gevolgen voor de tekst die jij eerder had gezien en van commentaar had voorzien.

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: dinsdag 12 februari 2019 09:27
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: 5.1.2.i van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019

5.2.1.

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: dinsdag 12 februari 2019 09:22
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: 5.1.2.i van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019

Hallo 5.1.2.e,

Op pagina 7 en volgende staat de reactie van het 5.1.5 n.a.v. ons verzoek voor aanvullende informatie.

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 12 februari 2019 09:18
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: 5.1.2.i van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019

Hallo 5.1.2.e,

5.1.5 heeft een reactie gestuurd. Deze is verwerkt in deel B van de nota. Ik zal deze zo naar ja sturen.

Groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e [redacted] @igj.nl>
Verzonden: dinsdag 12 februari 2019 09:16
Aan: 5.1.2.e [redacted] @igj.nl>
Onderwerp: FW: 5.1.2.i [redacted] van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019

Hoi,

In je nota voor overleg van 10.00 uur staat dat JZ het voornemen gezien heeft. Maar ik heb aangegeven in bijgevoegd document dat eerst 5.1.5 gevraagd moet worden om aanvullende gegevens en dat anders te weinig gegevens aangeleverd zijn om op aanvraag te beslissen. Jij gaf op 14-1 telefonisch aan dat je 5.1.5 in de gelegenheid zou stellen om de ontbrekende gegevens aan te leveren. Heeft 5.1.5 dit alsnog gedaan?

Groet 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e [redacted]
Verzonden: maandag 14 januari 2019 11:01
Aan: 5.1.2.e [redacted] @igj.nl>
Onderwerp: 5.1.2.i [redacted] van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019

Hoi,
Bijgevoegd de reactie.
Groet 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e [redacted] @igj.nl>
Verzonden: maandag 14 januari 2019 10:38
Aan: 5.1.2.e [redacted] @igj.nl>
Onderwerp: 5.1.2.i [redacted] van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019
Urgentie: Hoog

Hallo 5.1.2.e,

Hierbij het 5.1.2.i [redacted] in een vorm die kan worden bewerkt. Daarnaast graag aandacht voor de onderstaande tekst die ik in een aparte e-mail had gestuurd:

Gisteren stuurde ik onderstaande e-mail met het verzoek of jullie kunnen kijken naar het voorstel voor de uitgaande reactie. Nu staat in mijn voorstel 'Staatstoezicht' vermeld. Dit heb ik overgenomen van recente 5.2.1. [redacted] *.* 5.2.1. [redacted] *. In de Regeling Geneesmiddelenwet artikel 3.17 staat namelijk 'Inspectie gezondheidszorg en jeugd'. Graag hiervoor ook jullie aandacht bij het bekeken van het voorstel voor de uitgaande reactie.*

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e [redacted] @igj.nl>
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 09:38
Aan: 5.1.2.e [redacted] @igj.nl>;5.1.2.e [redacted] @igj.nl>
Onderwerp: 5.1.2.i [redacted] van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie

uiterlijk 15-1-2019
Urgentie: Hoog

Beste 5.1.2.e en collega van JZ,

IGJ heeft een verzoek ontvangen van het 5.1.5 voor toestemming voor levering op artsenverklaring van Dotatate (dotate acetaat) 50 µg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat. Mijn beoordeling staat in bijgevoegd rapport. 5.1.2.e heeft al naar deze beoordeling gekeken. De conclusie is dat we voornemens zijn om deze aanvraag 5.2.1

Mijn voorstel is om de volgende reactie uit te sturen wat het betreft :

Onderbouwing

5.2.1.i [redacted]

5.1.2.i [redacted]

5.1.2.i [redacted].

Op basis van bovenstaande is de inspectie voornemens om uw aanvraag voor Dotatate (dotate acetaat) 50 µg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat 5.1.2.i. *(Opmerking IL: Deze zin staat nu dubbel in de reactie, maar hierdoor wordt de tekst wel beter leesbaar).* De inspectie stelt u in de gelegenheid uw zienswijze ten aanzien van dit voornemen binnen twee weken kenbaar te maken.

5.1.2.i

).

De wettelijk termijn voor reactie hebben we al een keer officieel verlengd. Deze 'verlengingstermijn' loopt ook binnenkort af. Derhalve is mijn verzoek of jullie **uiterlijk dinsdag 15 januari** kunnen reageren op het hierboven vermelde voorstel.
Indien jullie een activiteit in WPM willen hebben, ontvang ik ook graag een reactie.

Opmerking voor 5.1.2.e : Deze aanvraag hebben we ook al een keer afgelopen november besproken zoals ook staat vermeld in bijgevoegd rapport.

Alvast bedankt dat jullie er naar willen kijken.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Doc. 66

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 12 februari 2019 09:53
Aan: 5.1.2.e)
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Notitie bij overleg d.d. 12-2-2019 over 3.17 aanvragen voor kits/uitgangsstoffen voor radiofarmaceutische preparaten
Bijlagen: Notitie voor overleg 12-2-2019- kits-stoffen voor radiofarmaceutische preparaat versie 20190211 (opm TZ).docx

Dag allen,

Op de valreep. Had graag aangesloten bij deze essentiele discussie, maar lukt mij qua agenda helaas niet.

Bijgaand mijn gedachtenspinsels.

Groet! 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 11 februari 2019 10:49
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: Notitie bij overleg d.d. 12-2-2019 over 3.17 aanvragen voor kits/uitgangsstoffen voor radiofarmaceutische preparaten

Beste collega's,

Morgen, dinsdag 12 februari (10.00-11.00 uur, zaal 20 C), staat een overleg gepland voor het al dan niet afwijzen van een ontvangen 3.17 aanvraag voor een kit voor een radiofarmaceutisch preparaat. In bijgevoegde notitie staat in het tweede gedeelte (B-gedeelte) deze specifieke aanvraag besproken. Echter alvorens op deze specifieke aanvraag in te gaan, wil ik eerst het algemene beleid wat betreft kits/uitgangsstoffen voor radiofarmaceutische preparaten bespreken. Dit onderwerp staat in het eerste gedeelte (A-gedeelte) van bijgevoegde notitie.

Groet,

5.1.2.e

Doc. 68

Van:	5.1.2.e
Aan:	5.1.2.e
Cc:	5.1.2.e
Onderwerp:	Uitgangsproducten voor radiofarmaceutische preparaten en toestemming voor levering op artsenverklaring
Datum:	woensdag 13 februari 2019 16:47:42
Bijlagen:	Conclusies uit overleg 12 februari 2019 uitgangsstoffen voor radiofarmaceutische preparaten.docx Concept brief 5.1.2.f nemen 3.17 aanvraag voor uitgangsstoffen radiofarmaceutische preparaten.docx

---

Hallo 5.1.2.e,
Gisteren hebben we een overleg gehad over uitgangsstoffen voor radiofarmaceutische preparaten en toestemming onder 3.17 voor het leveren van deze producten. In bijgevoegd document staan de conclusies van dit overleg. Bij terugkoppeling van de uitkomst van het overleg aan 5.1.2.e kwamen een aantal aandachtspunten naar voren waarmee we wellicht rekening moeten houden als we het afgesproken beleid gaan volgen. Deze punten heb ik ook bij de conclusie vermeld. Graag ontvang ik jouw reactie op deze punten.
Bijgevoegd heb ik ook een eerste concept voor een brief waarin wordt vermeld dat een verzoek voor levering op artsenverklaring worden 5.1.2.f. Graag ontvang ik ook jouw reactie op deze concept brief.
Alvast bedankt voor je reactie.
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: RECTIFICATIE DOTA 5.1.5
Datum: dinsdag 19 februari 2019 08:54:16

Dag 5.1.2.e ,

IDB Holland heeft een eigen toestemming nodig omdat zij DTO leveren aan klinieken in Nederland. DTO wordt geproduceerd door Apotheek A15 en die levert alleen aan hun eigen ziekenhuis (EMC) en IDB Holland (zoals vermeld in de toestemming). IDB heeft een G vergunning waardoor zij bevoegd zijn om te kunnen leveren aan klinieken (ziekenhuisapotheken) in NL en Apotheek A15 heeft geen G vergunning. DTO wordt ook gekoppeld aan het product Lumark van IDB (5.1.2.f).

Hieronder een algemene toelichting uit een beoordelingsrapport 2016.

Algemeen:

Apotheek A15, voorheen Erasmus M.C. Texel.B.V., produceert dota-tyr3-octreotate (DTO) en geeft het vrij. DTO wordt uitsluitend afgeleverd aan het Erasmus M.C. en aan IDB Holland B.V. laatstgenoemde levert DTO vervolgens aan aanvragende klinieken.
Voor therapeutisch gebruik wordt het radionuclide 177Lutetium chloride aan DTO gekoppeld (kort voor gebruik) door de klinieken waar behandeling plaatsvindt, in het actieve 177LU-dota-tyr3-octreotate.
Lutetium is geregistreerd door IDB Holland B.V., merknaam: Lumark (Lumark: EU/1/15/1013/001). Lumark en DTO worden door IDB separaat gedistribueerd.

De inspectie heeft in oktober 2016 Apotheek A15 toestemming verleend om DTO op artsenverklaring af te leveren (**IT 1028019**).

Om DTO te mogen afleveren moet IDB een eigen verzoek indienen. Dit betreft de huidige aanvraag. **IT 1031136.**
De aanvraag maakt gebruik van dezelfde documentatie als de A15 aanvraag. Met uitzondering van de farmacovigilantieverklaring, deze is van IDB Holland B.V.

Ik hoop dat je vragen zijn beantwoord. Mocht je nog vragen hebben dan hoor ik dat graag. Ik begreep van 5.1.2.e dat jullie straks een overleg hebben, wie weet kun je de vraag ook aan haar stellen (ik neem 5.1.2.e mee in de cc).

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 18 februari 2019 10:56
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RECTIFICATIE DOTA 5.1.5
Urgentie: Hoog

Goedemorgen collega's,

Rectificatie op eerder gestuurde email, hierin was per abuis een verkeerde postregistratie opgenomen.

Vorige week heb ik even kort gesproken met 5.1.2.e over een GZH aanvraag van 5.1.5 .
Zij hebben een verzoek tot verlenging gestuurd welke verlopen is.
Ik heb hierover contact gehad met de aanvrager, 5.1.2.e 5.1.2.e, en aangegeven dat de aanvraag is verlopen en dat IGJ daarom een 'nieuwe' eerste aanvraag nodig heeft.

5.1.2.e geeft echter aan dat 5.1.5 elk jaar wacht totdat 5.1.5 toestemming voor verlenging heeft gekregen, om vervolgens zelf een verlengingsaanvraag in te sturen.
Dit vanwege een gekoppelde aanvraag met 5.1.5 .

Op de toestemming van 5.1.5 staat: *De toestemming is beperkt tot het afleveren van DTO aan IDB Pharmaceuticals B.V. en aan de ziekenhuisapotheek van het Erasmus MC te Rotterdam.*

Is het dan überhaupt nog nodig dat 10.5 apart een aanvraag (verlenging) stuurt? Zo ja, dan hoor ik graag de onderbouwing, hier leer ik veel van.
Zie postregistraties 5.1.2.i en 5.1.2.i , 5.1.2.e heeft brieven vanuit 2012 nagestuurd om zijn de combi aanvraag met A15 te onderbouwen.

Ik hoor graag zodat MP hierop kan handelen.

Alvast super bedankt voor jullie tijd.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
.....
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen
M 5.1.2.e
5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl
Twitter: @IGJnl
.....
Bekijk het verhaal van IGJ: **Gezond vertrouwen**
.....

Doc. 71

Van:	5.1.2.e
Aan:	5.1.2.e
Onderwerp:	Notitie met overzicht over lopende 3.17 aanvragen radiofarmaceutica met PSMA of dotate, afspraken uit intern overleg en brief 5.1.5
Datum:	dinsdag 19 februari 2019 14:50:32
Bijlagen:	Notitie over radiofarmaceutica.docx

Hallo 5.1.2.e
Ik heb e.e.a. over de radiofarmaceuticum in bijgevoegde notitie op een rij gezet.
Kun jij een seintje geven wanneer je tijd hebt om deze notitie te bespreken?
Groet,
5.1.2.e

Doc. 72

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Check gevraagd: Toezeggingen AO voor Delphi
Datum: vrijdag 15 maart 2019 11:31:02

Ha 5.1.2.e

Mooie overzichten!

Ik heb 'achter het linkje' de namen bij de toezeggingen gezet die m.i. bij mijn cluster horen.

5.2.1. (er wordt een actie naar de Kamer gesuggereerd + hij is mee geschreven door de griffie). Kan dan op naam van 5.1.2.e

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: woensdag 13 maart 2019 16:18
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>;5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: Check gevraagd: Toezeggingen AO voor Delphi

Ha geneesmiddelenclustercoördinatoren,

In het document achter **dit linkje** staan de harde toezeggingen uit het AO Geneesmiddelenbeleid voor invoer in Delphi. 5.1.2.i . Zijn jullie akkoord met deze selectie?

5.1.2.i Laat maar weten, dan voeg ik ze toe aan de tabel achter het linkje.

Willen jullie de dossierhouders toevoegen in de kolom 'medewerker' achter het linkje?

Alvast dank!

5.1.2.e

Toezegging 1: -	5.1.2.i	**Hard** (meegeschreven door griffie)
Toezegging 2/aanbod minister: -	5.1.2.i	Zacht

	5.1.2.i	
Toezegging 3:	5.1.2.i ”)	Zacht (meegeschreven door de griffie)
Toezegging 4:	5.1.2.i	**Hard**
Toezegging 5:	5.1.2.i	Zacht
Toezegging 6:	5.1.2.i	**Hard**
Toezegging 7:	5.1.2.i	**Hard** (meegeschreven door de griffie).
Toezegging 8:	5.1.2.i	Zacht
Toezegging 9:	5.1.2.i	Zacht
Toezegging 10:	5.1.2.i	Zacht
Toezegging 11:	5.1.2.i .	**Hard** (meegeschreven door de griffie)
Toezegging 12:	5.1.2.i	Zacht
Toezegging 13:	5.1.2.i	**Hard** (meegeschreven door de griffie).
Toezegging 14:	5.1.2.i	Zacht (meegeschreven door de griffie).
Toezegging 15:	5.1.2.i	Zacht (meegeschreven door de griffie).
Toezegging 16:	5.1.2.i	Hard (meegeschreven door de griffie).

	5.1.2.i [redacted]	
Toezegging 17:	5.1.2.i [redacted]	**Hard**
Toezegging 18:	5.1.2.i [redacted])	**Hard** (meegeschreven door de griffie).
Toezegging 19:	5.1.2.i [redacted] .	Zacht
Toezegging 20:	5.1.2.i [redacted]	**Hard** (staat reeds in Delphi?).
Toezegging 21:	5.1.2.i [redacted]	**Hard**
Toezegging 22:	5.1.2.i [redacted]	**Hard** (meegeschreven door de griffie).
Toezegging 23:	5.1.2.i [redacted]	Zacht
Toezegging 24:	5.1.2.i [redacted]	Zacht
Toezegging 25:	5.1.2.i [redacted]	Zacht
Toezegging 26:	5.1.2.i [redacted]	Zacht
Toezegging 27:	5.1.2.i [redacted]	**Hard** (meegeschreven door de griffie).

Doc. 74

Van:	5.1.2.e
Aan:	5.1.2.e
Onderwerp:	Onderwerp voor (RcT)GZH overleg op 11 oktober
Datum:	maandag 4 oktober 2021 13:09:32
Bijlagen:	Notitie dotatate versie 04102021.docx

Beste collega's van het GZH-subteam,

Zoals al eerder aangekondigd wil ik graag in jullie overleg van 11 oktober bijgevoegde concept notitie over levering op artsenverklaring van dotatate bespreken.
Deze notitie, eventueel aangepast na bespreking volgende week maandag, zal vervolgens voor het AMT-FP van 14 oktober worden geagendeerd.

Graag ontvang ik een berichtje als jullie dit onderwerp gaan bespreken, zodat ik kan inloggen.
Een link voor deelname aan het overleg heb ik al van 5.1.2.e ontvangen.

Groet,
5.1.2.e

5.1.2.e

Team Projecten en meldingen
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : +31 5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vraag van Apotheek A15 over levering op artsenverklaring van ligand voor radiofarmacum
Datum: dinsdag 2 april 2019 19:19:34

Hallo 5.1.2.e

Ik weet niet of ik je vraag gemakkelijk kan beantwoorden. Ik weet niet waar de artsen al die liganden voor gebruiken.
In de SmPC van Lutathera staat dat het ligand is: oxodotreotide

En in Wikipedia (wel voldoende betrouwbaar lijkt mij in dit geval) staat:
DOTA-TATE (Also known as *DOTA-octreotate, oxodotreotide and DOTA-(Tyr^3)-octreotate*[1]*/ DOTA-0-Tyr3-Octreotate*)

Dus we spreken hier over precies hetzelfde ligand.
Bij Lutathera ligt in de SmPC vast voor welke indicatie het gebruikt mag worden. Een andere indicatie zou off-label zijn, mits daarbij voldaan wordt aan onze wetgeving omtrent off-label gebruik.
Bij Lumark is er geen duidelijke indicatie vastgelegd in de SmPC (moet gekoppeld worden aan geschikt ligand, speciaal ontwikkeld en 'authorised' om gekoppeld te worden aan Lumark). Maar ja, daar staan we dus al toe dat het aan een niet-geautoriseerd ligand wordt gekoppeld, namelijk het 3.17-product van A15.
Met daarbij blijkbaar als indicatie: neuro-endocriene tumoren.
Dit laatste lijkt mij een bredere indicatie dan die van Lutathera:
Lutathera is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) in adults.

Dus als artsen neuro-endocrine tumoren willen behandelen die net anders zijn dan hierboven beschreven, of misschien wel aan kinderen (Lutathera alleen voor volwassenen), komen ze misschien wel uit bij Lumark. Ik weet niet of dit een juiste redenering is. Hoe gaan we hier in andere gevallen mee om?

Wat ik eigenlijk niet begrijp is dat er een 3.17 toestemming gegeven is aan A15 om het ligand aan 5.1.5. [redacted] te leveren.

1. Wie/wat is 5.1.5. [redacted]
2. Als we een 3.17 afgeven aan een bedrijf (A15) dan is het toch niet de bedoeling dat die het vervolgens aflevert aan een fabrikant of groothandel? Dan moet die het toch direct leveren aan een apotheek? Of als A15 in dit verband gezien is als een apotheek, dan mag de apotheek toch alleen ter hand stellen aan eigen patiënten? Dus wat doet IDB hier dan mee?

Ik zien in ons rapport van 5.1.5. van 2018 overigens wel staan, dat 5.1.5. zelf diverse 3.17 toestemming aangevraagd heeft. Ik weet nu niet welke.

Tot slot: Lumark is van IDB, Lutathera van AAA, dat door Novartis is gekocht. Maar IDB is door AAA gekocht! Dus het is nu allemaal een pot nat.

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: woensdag 27 maart 2019 08:41
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: Vraag van 5.1.5 over levering op artsenverklaring van ligand voor radiofarmacum

Hallo 5.1.2.e,

5.1.2.e heeft het GZH-team gevraagd om een reactie te geven op onderstaande e-mail van Apotheek A15. De e-mail betreft een vraag over de uitbreiding van de in januari afgegeven toestemming aan Apotheek A15 om het ligand 'Dota-tyr3-octreotaat' (DTO) 400 microgram/ml (gekoppeld aan Lumark (EU/1/15/0113/001)) op artsenverklaring af te leveren voor de indicatie 'neuro-endocriene tumoren'. De toestemming beperkt zicht tot levering aan 5.1.5 en ziekenhuisapotheek van 5.1.5. Apotheek A15 wil nu ook 5.1.5 toevoegen.

Echter op het moment dat IGJ toestemming gaf voor levering van het ligand op artsenverklaring, was er volgens mij al een geregistreerde alternatief van het 'eindproduct' op de Nederlandse markt, te weten Lutathera.

Graag ontvang ik jouw mening of Lutathera als vervanging kan dienen voor het ligand dotatate, waarvoor toestemming is gegeven voor het leveren op artsenverklaring, gekoppeld aan het geregistreerde product Lumark.

5.1.2.e begreep ik dat 5.1.2.e valt buiten reikwijdte verzoek [redacted]. Mijn vraag is of het mogelijk is dat je begin volgende week (week van maandag 1 april) naar deze e-mail kijkt.

Hieronder heb ik nog enige informatie toegevoegd.

Alvast bedankt voor je reactie.

Groet,
5.1.2.e

Nadere informatie:

3.17 toestemming
De inspectie heeft op 17 januari 2019 toestemming gegeven (onduidelijk is waarom het een aanvraag is en geen verlenging) aan Apotheek A15 om van 20 december 2018 tot 20 december 2019 voor levering op artsenverklaring van:

Dota-tyr 3-octreotate (DTO) 400 microgram/ml (gekoppeld aan Lumark (EU/1/15/0113/001)) op artsenverklaring af te leveren voor de indicatie 'neuro-endocriene tumoren'.

De toestemming beperkt zicht tot levering aan IDB Pharmaceuticals en ziekenhuisapotheek van Erasmus MC te Rotterdam.

Geregistreerde producten
Lumark (EU/1/15/0113)
Eén ml oplossing bevat 80 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride
Indicatie: Lumark is een radiofarmaceutische precursor. Het is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten. Dit medisch product mag uitsluitend worden gebruikt voor het radioactief labelen van dragermoleculen die specifiek voor radioactief labelen met dit radionuclide zijn ontwikkeld en goedgekeurd.

De vergunninghouder volgens de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG:
I.D.B Holland B.V.

Lutathera (EU/1/17/1226)
Eén ml oplossing bevat 370 MBq lutetium (177Lu)-oxodotreotide
Lutathera is geïndiceerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinereceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen.

De vergunninghouder volgens de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG:
Advanced Accelerator Applications

Volgens de vergunninghouder is het product in november 2018 in Nederland in de handel gekomen.

Volgens internetgegevens gaat het product over naar een nieuwe handelsvergunninghouder, te weten Novartis.

Benamingen voor het ligand volgens wikipedia

DOTA-TATE (Also known as *DOTA-octreotate, oxodotreotide and DOTA-(Tyr^3)-octreotate*[1]*/ DOTA-0-Tyr3-Octreotate*).

Beoordeling 5.1.2.e

Zoals ik het zie kan het geregistreerde product Lutathera worden gebruikt voor behandeling van dezelfde indicatie en is het niet nodig om via een artsenverklaring toestemming te geven voor een het ligand dotatate dat dan vervolgens wordt gekoppeld aan het geregistreerde product Lumark.

Van: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Datum: maandag 25 feb. 2019 7:34 AM
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: Informeel advies uitlevering art 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet

Geachte mevrouw 5.1.2.e , beste collega,

Hierbij verzoek ik u om een telefonisch consult inzake de uitlevering van Dota-tyr3-octreotaat. Dit maakt Apotheek A15 t.b.v. levering aan de ziekenhuisapotheek van het EMC, en aan IDB te Baarle-Nassau, met een toestemming conform art 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet. De toestemming is beperkt tot het afleveren aan deze twee afnemers. De huidige toestemming geldt t/m 20 dec 2019. E.e.a. volgens de gemaakte afspraken op 19 januari 2012 ten kantore van IGZ met u, mevrouw 5.1.2.e, collega 5.1.2.e en ondergetekende.

Een nieuwe ontwikkeling is het verzoek van het 5.1.5 om ook beleverd te worden met dit niet geregistreerde geneesmiddel. De vraag aan u is of een geheel nieuwe aanvraag nodig is of dat het mogelijk is om een wijzigingsverzoek in te dienen, en wie het moet indienen.

Met vriendelijke groet, 5.1.2.e

5.1.2.e
Manager Quality Assurance

Buys Ballotstraat 2
4207 HT Gorinchem
E 5.1.2.e @apotheekA15.nl | T 0183 820 820 | 5.1.2.e | F 0183 820 899
www.apotheekA15.nl

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Vraag van IGJ over Axumin-18F-PSMA (diagnose van recidiverende prostaatkanker)- CBG antwoorden
Datum: dinsdag 2 april 2019 11:33:12
Bijlagen: image002.png
image004.png
image006.png

Beste 5.1.2.e

Hierbij de CBG antwoorden op de vragen van IGJ m.b.t. Axumin:

1) Loopt of heeft er een aanvraag gelopen voor de registratie van één van eerder vermelde producten (18F PSMA ((inclusief ^{18}F –DFCPyL), 177LU-PSMA of PSMA).

CBG antwoord: Nee

2) Axumin (Fluciclovine (18F)) heeft een handelsvergunning voor de indicatie 'beeldvorming met positronemissietomografie (Positron Emission Tomography, PET) voor de detectie van recidief van prostaatkanker bij volwassen mannen met een vermoedelijk recidief op basis van een verhoogde concentratie prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed na primaire curatieve behandeling.'.
Is bij beoordeling van het dossier van Axumin ook gekeken naar de toe te passen behandeling van de patiënten nadat de diagnose 'recidiverende prostaatkanker' is vastgesteld?

CBG antwoord: Er is bij de beoordeling van het dossier van Axumin niet gekeken naar de toe te passen behandeling van de patiënten nadat de diagnose 'recidiverende prostaatkanker' was vastgesteld. Dit was ook niet het doel van de studies die waren opgenomen in het dossier dat is ingediend voor het verkrijgen van de handelsvergunning, zoals ook is te lezen in sectie 5.1 van de SmPC van Axumin en meer uitgebreid in het openbare European Public Assessment Report (EPAR) van Axumin.

3) Hoe kijkt het CBG aan tegen de onderbouwing van de aanvrager dat 18F-PSMA de voorkeur heeft boven andere diagnostica, zoals het recent geregistreerde Axumin, als er daarna wordt behandeld met 177LU PSMA.

CBG antwoord: In algemene zin is het "Theranostische concept" zoals ook beschreven in de onderbouwing het CBG niet onbekend. In dat kader ligt de combinatie van een diagnostisch middel dat PSMA target met een therapeutisch middel dat hetzelfde doet inderdaad voor de hand. Echter, aangezien zowel 18F-PSMA als 177LU-PSMA geen geregistreerde geneesmiddelen zijn, is de balans tussen de werkzaamheid en schadelijkheid voor beide middelen niet bekend (noch voor de combinatie van beide in een "theranostisch concept"). Het CBG kan (en wil) daarom geen waardeoordeel geven over de onderbouwing van de aanvrager.

4) Heeft behandeling van (recidiverende) prostaatkanker (in bepaalde gevallen) met 177LU-PSMA inderdaad de voorkeur boven al geregistreerde geneesmiddelen?

CBG antwoord: Aangezien 177LU-PSMA geen geregistreerd geneesmiddel is en de balans tussen de werkzaamheid en schadelijkheid (dus) niet bekend is, kan vanuit het CBG niet worden beoordeeld of de behandeling van (recidiverende) prostaatkanker (in bepaalde gevallen) met 177LU-PSMA de voorkeur heeft boven al geregistreerde geneesmiddelen.

We vertrouwend u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
5.1.2.e
PT 3

Medicines Evaluation Board
5.1.2.e @cbg-meb.nl
+31 (0)88 224 5.1.2.e | www.cbg-meb.nl
Graadt van Roggenweg 500 | 3531 AH Utrecht
The Netherlands

GOOD MEDICINES USED BETTER

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: maandag 25 maart 2019 9:05
Aan: 5.1.2.e
CC
Onderwerp: Vraag van IGJ over Axumin-18F-PSMA (diagnose van recidiverende prostaatkanker)
Urgentie: Hoog

Beste CBG-collega,

IGJ heeft een verzoek voor levering op artsenverklaring ontvangen voor 18F-PSMA. Het gaat om het diagnosticeren van prostaatkanker. De aanvrager geeft aan de diagnose met 18F-PSMA te stellen zodat de mate van ligand binding aan PSMA bekend is voor de behandeling met 177LU-PSMA. De volledige onderbouwing van de aanvraqer alsmede de productinformatie zijn als bijlages toegevoegd.

Vragen van IGJ:

1)Loopt of heeft er een aanvraag gelopen voor de registratie van één van eerder vermelde producten (18F PSMA ((inclusief ^{18}F –DFCPyL), 177LU-PSMA of PSMA).

2)Axumin (Fluciclovine (18F)) heeft een handelsvergunning voor de indicatie 'beeldvorming met positronemissietomografie (Positron Emission Tomography, PET) voor de detectie van recidief van prostaatkanker bij volwassen mannen met een vermoedelijk recidief op basis van een verhoogde concentratie prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed na primaire curatieve behandeling.'.
Is bij beoordeling van het dossier van Axumin ook gekeken naar de toe te passen behandeling van de patiënten nadat de diagnose 'recidiverende prostaatkanker' is vastgesteld?
3)Hoe kijkt het CBG aan tegen de onderbouwing van de aanvrager dat 18F-PSMA de voorkeur heeft boven andere diagnostica, zoals het recent geregistreerde Axumin, als er daarna wordt behandeld met 177LU PSMA.
4)Heeft behandeling van (recidiverende) prostaatkanker (in bepaalde gevallen) met 177LU-PSMA inderdaad de voorkeur boven al geregistreerde geneesmiddelen?
Is het voor jullie mogelijk om uiterlijk komende donderdag een reactie op deze e-mail te sturen? IGJ heeft namelijk volgende week maandag een gesprek met de vertegenwoordiger van Axumin hierover.
Alvast bedankt.
Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
5.1.2.e

Farmaceutische Bedrijven
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : +5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e @igj.nl
https://ww.igj.nl

This outbound message has been checked for all known viruses by KPN's Secure Information Exchange service,
powered by Symantec.cloud.

Doc. 77

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Minister voor Medische Zorg en Sport

Deadline: 6-6-2019

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Ontworpen door
5.1.2.e

M 5.1.2.e

nota

Datum
19 april 2019

(ter beslissing) Lutathera in Europa

Kenmerk
5.1.2.i

Zaaknummer
5.1.2.i

dGMT DGCZ

Bijlage(n)
2

1 Aanleiding voor deze nota

Kamervragen van het lid Ploumen (PvdA) over de prijsverhoging van het geneesmiddel Lutathera, gesteld op januari 2019. U heeft vraag 1 t/m 5 beantwoord (bijlage 1) en u heeft beloofd de Kamer nader te informeren over vraag 6:

In welke landen is Lutathera als kosteneffectief beoordeeld en in welke landen wordt het middel vergoed? Kunt u aangeven, eventueel na navraag te hebben gedaan, waarom deze landen het middel wel tegen deze exorbitante prijs vergoeden?

2 Beslispunten, advies en mogelijk alternatief

- Ik adviseer u het antwoord vóór het AO Geneesmiddelenbeleid van 6 juni 2019 naar de Kamer te sturen.

- Optioneel: Gezien de ontwikkelingen onder de punten 3 en 4 evt. opnemen als slotalinea (wat GMT betreft niet nodig):

Tijdens het AO Geneesmiddelenbeleid van 7 februari 2019 heb ik u gemeld dat Novartis met verzekeraars in gesprek is over de prijs van Lutathera. Die gesprekken lopen nog. Tot slot wijs ik u graag op de verduidelijking over de mogelijkheden van apotheekbereidingen, die ik op 8 april 2019 naar uw Kamer heb gestuurd (Kamerstukken II, 2018-2019, 29 477, nr. 569).

3 Samenvatting en conclusies

Voor de beantwoording van vraag 6 is een uitvraag gedaan in het internationale PPRI-netwerk van nationale prijs- en vergoedingsautoriteiten (voornamelijk in Europa). Vijftien landen hebben gereageerd. In tien van deze landen wordt Lutathera niet vergoed, in vijf wel. In de landen die Lutathera

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Kenmerk
5.1.2.i

niet vergoeden is het geneesmiddel niet op de markt, is er geen vergoedingsaanvraag ingediend of loopt de beoordeling nog. Landen die Lutathera wel vergoeden doen dit voornamelijk via een vertrouwelijke prijsafspraak.

Achtergrond
Novartis heeft weesgeneesmiddel Lutathera zes keer duurder gemaakt dan de bereiding die ziekenhuizen al jaren maken. Novartis vraagt € 90.000/kuur, ziekenhuizen (Erasmus MC, UMC Utrecht en AvL) maken het voor € 16.000 per kuur.
Het middel is in de jaren '80 en '90 ontwikkeld in het Erasmus MC o.l.v. hoogleraar Krenning. In 2011 heeft de Franse farmaceut AAA het bedrijf van Krenning gekocht. Novartis heeft AAA overgenomen in het voorjaar van 2018, kort nadat het middel de weesgeneesmiddelenstatus had gekregen. Met de aankoop van AAA is Novartis ook eigenaar geworden van een belangrijke grondstofleverancier. Op dit moment is Novartis nog in gesprek met Zorgverzekeraars Nederland.

4 Draagvlak politiek

Ook het lid Van Gerven (SP) heeft op 10 januari 2019 schriftelijke vragen gesteld over Lutathera (beantwoord op 1 februari 2019; bijlage 2). Er is veel politieke discussie over dure geneesmiddelen en de macht van fabrikanten, ook tijdens het AO Geneesmiddelenbeleid op 7 februari 2019. U heeft daar laten weten dat u gesprekken met Novartis heeft gevoerd, maar dat Novartis niet precies kon uitleggen waarom zij deze hoge prijs vragen. U heeft de toezegging gekregen dat Novartis de werkzame stof van Lutathera ter beschikking houdt voor een redelijke prijs (voor de magistrale bereiding). Ook heeft u aangegeven in Europa de weesgeneesmiddelenregeling tegen het licht te houden.
Op 8 april 2019 heeft u een verduidelijking over de mogelijkheden van apotheekbereidingen naar de Kamer gestuurd.

5 Draagvlak maatschappelijk en eenduidige communicatie

Lutathera is op de politieke agenda gekomen n.a.v. een reconstructie in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en berichtgeving van de NOS. Dit type casussen zijn eerder in de media beland, omdat door de bestaande bereiding nog helderder wordt hoe onmaatschappelijk hoog de prijs van het geregistreerde geneesmiddel is. Bijvoorbeeld de casus CDCA (Leadiant), hierover neemt u nog een vergoedingsbesluit n.a.v. het advies van het Zorginstituut.

6 Financiële en personele gevolgen

N.v.t.

7 Juridische aspecten en haalbaarheid

N.v.t.

8 Afstemming (intern, interdepartementaal en met veldpartijen)

Intern en met ZN (over gesprek met Novartis).

9 Gevolgen administratieve lasten

N.v.t.

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Kenmerk
5.1.2.i

10. Toezeggingen

N.v.t.

11. Fraudetoets

N.v.t.

5.1.2.e

Doc. 78

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: Vergoeding en kosteneffectiviteit van Lutathera in andere landen
Datum: donderdag 25 april 2019 16:42:13
Bijlagen: GMT-189571.docx

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: donderdag 25 april 2019 14:36
Onderwerp: GMT: Vergoeding en kosteneffectiviteit van Lutathera in andere landen

Brief aan de Voorzitter van de TK,
Onderwerp: Vergoeding en kosteneffectiviteit van Lutathera in andere landen,
Verzonden d.d. 25 april 2019.

Doc. 85

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: IT2021678 verzoek om toestemming voor het leveren op artsenverklaring van 18F-PSMA-1007 in spuit 240-400 MBq
Datum: donderdag 9 mei 2019 13:29:52
Bijlagen: Reactie.pdf
Productinformatie_18F-PSMA-1007.pdf
Guidelines van European Association of Urology.pdf
Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-Fluciclovine PET CT_Calais et al_2018.pdf
Bijlage 1.pdf

Geachte mevrouw 5.1.2.e
Hierbij onze reactie in de bijgeleverde brief met bijlagen.
Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
5.1.2.e
Radiofarmaca apotheek
afd. Nucleaire Geneeskunde
Noordwest Ziekenhuisgroep
Postbus 501
1800 AM Alkmaar
E: 5.1.2.e @nwz.nl
T: 072-548 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: vrijdag 26 april 2019 11:48
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: IT2021678 verzoek om toestemming voor het leveren op artsenverklaring van 18F-PSMA-1007 in spuit 240-400 MBq

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (hierna: de inspectie) heeft uw verzoek van 5.1.1.c in goede orde ontvangen. U vraagt om toestemming voor het afleveren van een ongeregistreerd geneesmiddel. Het betreft 18F-PSMA-1007 in spuit 240 - 400 MBq, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit, uit Nederland, voor de behandeling van '(gemetasteerd) prostaatcarcinoom'.

Aanvullende informatie

De inspectie heeft aanvullende informatie nodig voordat zij uw aanvraag in behandeling kan nemen. Om te kunnen beoordelen of aflevering van dit ongeregistreerde geneesmiddel voor de genoemde indicatie voldoet aan de voorwaarden uit artikel 40 lid 3 onder c van de Geneesmiddelenwet, en nader uitgewerkt in 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet, vraagt de inspectie u de volgende informatie te overleggen:

Indicatie

5.1.1.c

Onderbouwing

5.1.1.c

De inspectie ontvangt graag een nadere onderbouwing middels bijvoorbeeld richtlijnen waarom 18F-fluciclovine, danwel een ander in Nederland geregistreerd alternatief, niet kan worden gebruikt voor de indicatie zoals hierboven besproken onder 'Indicatie'.

-De inspectie verzoekt u de in Nederland geregistreerde producten aan te geven die bij de patiënt vermeld op de artsenverklaring zijn gebruikt voor de indicatie waarvoor toestemming voor levering op artsenverklaring wordt aangevraagd. Daarnaast ontvangt de inspectie graag een nadere toelichting waarom niet met in Nederland geregistreerde producten kan worden uitgekomen voor de patiënt vermeld op de artsenverklaring.

-De inspectie verzoekt u het aantal patiënten te vermelden bij wie u denkt dat in de toekomst 18F-PSMA-1007 zal worden toegepast.
-5.1.1.c Indien dit het geval is ontvangt de inspectie graag nadere informatie over de verdere planning. Indien dit niet het geval is, ontvangt de inspectie graag een nadere toelichting waarom 5.1.1.c

Artsenverklaring

5.1.1.c 5.1.1.c 5.1.1.c 5.1.2.e .5.1.1.c

Productinformatie

5.1.1.c

Behandeling aanvraag
De wettelijke termijn van acht weken voor het nemen van een besluit door de inspectie, schort op vanaf de datum van dagtekening van deze e-mail. Zodra de inspectie bovenstaande stukken van u heeft ontvangen, wordt uw aanvraag verder behandeld en wordt de termijn hervat.
Vragen?
Ik hoop dat ik u met deze e-mail voldoende heb geïnformeerd. Heeft u toch nog vragen, dan kunt u uw vraag per e-mail aan ons stellen door te reageren op deze e-mail of neem contact op met ons meldpunt. Het Meldpunt is van maandag tot en met vrijdag bereikbaar tussen 9.00 en 17.00 uur op 088-120 50 00 of via meldpunt@igj.nl.
Hoogachtend,

5.1.2.e
5.1.2.e

Farmaceutische Bedrijven
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
T 088 120 5000
5.1.2.e **@igj.nl**
http://www.igj.nl

Denk aan het milieu voor u deze e-mail print.

Deze e-mail is vertrouwelijk en uitsluitend bestemd voor de geadresseerde(n). Iedere wijziging, vermenigvuldiging, verspreiding of ander gebruik van de informatie in dit bericht door andere personen dan de beoogde ontvanger is verboden.

Als u bij vergissing dit bericht heeft ontvangen, stel dan de afzender hiervan op de hoogte en verwijder dit bericht van uw computer. De afzender van dit bericht aanvaardt geen aansprakelijkheid voor onjuiste of onvolledige overdracht van de informatie in dit bericht.

Please consider the environment before printing this e-mail.

This message is confidential and is intended for the addressee(s) only. Any review, retransmission, dissemination or other use with reference to the information in this message by persons other than the intended recipient is prohibited. If you received this message in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message from your computer. The sender will not accept liability for the improper or incomplete transmission of the information contained in this message.

Lutathera

Achtergrond

Novartis heeft weesgeneesmiddel Lutathera zes keer duurder gemaakt dan de bereiding die ziekenhuizen al jaren maken (in het nieuws op 9 januari 2019). Novartis vraagt € 90.000/kuur, ziekenhuizen (Erasmus MC, UMC Utrecht en AvL) maken het voor € 16.000 per kuur. Novartis is ook eigenaar van de belangrijkste grondstofleverancier.

Tijdens het AO Geneesmiddelenbeleid op 7 februari 2019 heeft u laten weten in gesprek met Novartis te hebben aangedrongen op prijstransparantie. Tot nu toe heeft Novartis dat niet gegeven, de fabrikant hanteert 'value based pricing'. Novartis heeft toegezegd de werkzame stof ter beschikking te houden voor de magistrale bereiding, tegen een redelijke prijs. U heeft aangegeven in Europa de weesgeneesmiddelenregeling tegen het licht te houden.

Woordvoeringslijn

- Beschermingsconstructies voor weesgeneesmiddelen zijn niet bedoeld voor het in rekening brengen van excessief hoge prijzen voor middelen die al jaren als goedkopere bereiding beschikbaar zijn.
- Het is aan Novartis om het middel tegen een redelijke prijs aan te bieden aan ziekenhuizen.
- De behandeling is ook als apotheekbereiding beschikbaar, tegen aanzienlijk lagere kosten.
- Ziekenhuizen moeten erop kunnen vertrouwen dat ze dit middel kunnen blijven bereiden.
- Novartis is met Zorgverzekeraars Nederland in gesprek over de prijs van Lutathera.

Handelingsperspectief

- Novartis handelt wat betreft registratie en prijsverhoging binnen de bestaande wet- en regelgeving: een fabrikant mag een bestaande bereiding laten registreren.
- Het is niet duidelijk of Novartis binnen de bestaande wet- en regelgeving handelt als zij als leverancier de grondstofprijs sterk verhoogt of niet levert aan ziekenhuizen.
- Het is aan de Autoriteit Consument en Markt (ACM) om te toetsen of gedrag in strijd is met mededingingswetgeving.
- Het is aan ziekenhuizen en verzekeraars om te onderhandelen over de prijs van Lutathera.
- Novartis is met Zorgverzekeraars Nederland in onderhandeling: eerste gesprek was op 5 februari 2019, mogelijk een vervolggesprek in de week van 27 mei.
- Daarnaast geldt dat ziekenhuizen nog een alternatief hebben: zelf bereiden.
- VWS onderhandelt alleen als het veld er niet uitkomt en de criteria voor financiële arrangementen worden overschreden.

Politieke afspraken

- Op 31 januari 2019 heeft u Kamervragen over Lutathera beantwoord van het lid Ploumen (PvdA) en het lid Van Gerven (SP), en op 25 april 2019 heeft u de nog openstaande vraag over de vergoeding van Lutathera in andere landen beantwoord.

Doc. 90

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Ter info: 5.1.2f van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659
Datum: donderdag 10 januari 2019 17:47:36

Ha 5.1.2.e,

Dank voor het toesturen. En goed dat je de relatie legt met de lutathera, want inderdaad mogelijk gevoelige materie. Ik merk dat ik het op basis van de documentatie alleen niet voldoende kan overzien. Graag even een gesprek hierover, liefst nadat JZ ook input heeft gegeven.

Groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: donderdag 10 januari 2019 08:33
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: Ter info: 5.1.2.f van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659

Hallo 5.1.2.e

Gisteren was lutetium uitgebreid in het nieuws.
Ik heb een 3.17 aanvraag lopen voor een diagnosticum. Hoewel er geregistreerde diagnostica zijn voor deze indicatie, wil men specifiek dit diagnosticum omdat men van mening is dat de drager van het diagnosticum en het product waarmee wordt behandeld gelijk moeten zijn. In dit geval wil de aanvrager ook voor het diagnosticum de drager dotate, conform therapeuticum Lutathera (lutetium).

5.1.2.e heeft hierover al eerder met jou gesproken. Het rapport dat ik heb geschreven is al door 5.1.2.e en 5.1.2.e bekeken en ligt nu bij de afdeling JZ. Mijn planning is direct na de reactie van JZ volgende week het rapport te versturen aangezien de termijn van de verlenging (tweede 8 weken) bijna afloopt.

Mijn planning was jou te informeren nadat JZ heeft gereageerd. Echter gezien het nieuws gisteren stuur ik nu al een bericht. Mocht JZ grote wijzigingen aanbrengen in mijn voorstel, dan zal ik jou berichten.

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: woensdag 9 januari 2019 15:23
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>; _5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: 5.1.2.f van 3.17 aanvraag AMC Dotate IT2016659-graag reactie uiterlijk 15-1-2019

Dag 5.1.2.e,
Geen opmerkingen . Volgens mij klopt het inhoudelijk.
Verzoek 5.1.2.e te informeren voor verzending vanwege recente pers aandacht voor lutetium.
Groet 5.1.2.e

Verzonden met BlackBerry Work
(www.blackberry.com)

Dubbel

Doc. 91

Advanced Accelerator Applications
A Novartis Company

Zorgverzekeraars Nederland

15 oktober 2019

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Mr. drs. B.J. Bruins, minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Geachte minister Bruins,

Met dit schrijven informeren wij u dat Advanced Accelerator Applications (AAA) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN) geen overeenstemming hebben bereikt over de prijs en vergoeding van het geneesmiddel Lutathera in Nederland.

De posities van de twee onderhandelende partijen lagen te ver uit elkaar om tot resultaat te komen. We betreuren dat er geen overeenstemming is bereikt, beide partijen blijven echter openstaan voor het verkennen van alternatieve mogelijkheden.

Desgewenst lichten wij u graag persoonlijk toe hoe de gesprekken zijn verlopen en waarom wij niet tot overeenstemming zijn gekomen.

In vertrouwen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e [redacted]

5.1.2.e [redacted]

Cc: 5.1.2.e [redacted]

Doc. 92

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
NUCLEAIRE
GENEESKUNDE

De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde is goedgekeurd bij Koninklijk Besluit nr. 55 d.d. 29 oktober 1968.

Bureau NVNG
Emmastraat 2 A
4811 AG Breda

Telefoon : 085 0200625
E-mail : info@nvng.nl
Website : www.nvng.nl

IBAN : NL18 INGB 0004 1991 17

VOLKSGEZONDHEID
WELZIJN EN SPORT
22 OKT. 2019
SCANPLAZA

Aan Zijne Excellentie de heer B.J. Bruins, minister

Ministerie van VWS

Parnassusplein 5, 2511 VX Den Haag

en

Dr. J. Wijma,

voorzitter Zorginstituut Nederland

Postbus 320, 1110 AH Diemen

Onze referentie : 5.1.2.f
Datum : Amsterdam, Utrecht, 17 oktober 2019
Betreft : Vergoeding Lutathera (AAA/Novartis)

Hooggeachte heer Bruins en 5.1.2.e 2.e ,

In het dossier Lutathera (Lutethium177-Octreotaat), geproduceerd en geleverd door AAA, zou de komende weken helderheid komen met betrekking tot de vergoeding en condities van leveringen van dit radiofarmacon. De afgelopen maanden is hier volop overleg over geweest en hopen wij dat de discussie over de prijsstelling inmiddels is of snel wordt afgerond en het middel opgenomen kan worden binnen het pakket verzekerde zorg.

De discussie die de afgelopen maanden heeft plaatsgevonden heeft zich waarschijnlijk en vooral 5.1.1.c [redacted] Het is derhalve belangrijk voor de afronding van dit dossier om nog eens te benadrukken wat het belang is voor de patiënt om toegang te krijgen tot deze "verzekerde" zorg, waarbij het niet alleen om een kwaliteit van leven gaat, maar ook de kwantiteit duidelijk en significant wordt beïnvloed. De NETTER-1 studie ondersteunt deze resultaten volledig, waardoor deze behandeling derhalve niet meer kan ontbreken in het pallet van behandelingen van NET. Daaraan toegevoegd willen wij

Doc. 92

NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
NUCLEAIRE
GENEESKUNDE

5.1.1.c [redacted] hetgeen een goede basis moet vormen om het gesprek hierover met AAA/Novartis te kunnen afronden. Voor alle centra die deze behandeling willen introduceren zijn dit dan ook de bedragen waarover de gedachtewisseling moet plaatsvinden. Wij steunen een landelijke toegankelijkheid voor deze behandeling volledig en hopen op een spoedige afronding van dit dossier ten goede van de patiëntenzorg. Het gaat ons immers om het welbevinden en het welzijn van de patiënt.

Uiteraard ben ik bereid om namens de NVNG dit nog eens mondeling toe te lichten om versnelling te kunnen aanbrengen in de afronding van het dossier.

In afwachting van uw antwoord,
verblijf ik

5.1.2.e [redacted]

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e [redacted]

76 0436822091
CDH-069 2/D DGP
2511-5

Doc: 92

sandd.
Port betaald

VOLKSGEZONDHEID
WELZIJN EN SPORT
22 OKT. 2019
SCANPLAZA

Aan Zijne Excellentie de heer B.J. Bruins, minister

Ministerie van VWS

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Doc. 92

MIX
Envelope from responsible sources
FSC® C019249
FSC
www.fsc.org

Doc. 93

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e @zn.nl"
Onderwerp: Vraag Lutathera
Datum: maandag 4 november 2019 12:48:41

Beste 5.1.2.e

Vraag over Lutathera: weet jij of Nederlandse patiënten op dit moment behandeld worden met het geregistreerde product, of met de bereiding (in de 3 bereidende ziekenhuizen)?

Groet,

5.1.2.e

5.1.2.e
.....
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
Parnassusplein 5 | 2511 VX | Den Haag
Postbus 20350 | 2500 EJ | Den Haag
.....
+5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
.....
Vragen over de vergoeding van geneesmiddelen kunt u richten aan geneesmiddelvergoeding@minvws.nl
.....

Lutathera

Achtergrond

In het nieuws op 9 januari 2019: Novartis heeft weesgeneesmiddel Lutathera zes keer duurder gemaakt dan de bereiding die ziekenhuizen al jaren maken. Novartis vraagt € 90.000/kuur, ziekenhuizen (Erasmus MC, UMC Utrecht en AvL) bereiden het voor € 16.000 per kuur. Novartis is ook eigenaar van de belangrijkste grondstofleverancier.

Tijdens het AO Geneesmiddelenbeleid op 7 februari 2019 heeft u laten weten in gesprek met Novartis te hebben aangedrongen op prijstransparantie. Novartis heeft dat niet gegeven, de fabrikant hanteert 'value based pricing'. Novartis heeft toegezegd de werkzame stof ter beschikking te houden voor de magistrale bereiding, tegen een redelijke prijs. U heeft aangegeven in Europa de weesgeneesmiddelenregeling tegen het licht te houden.

De casus Lutathera lijkt op de casus CDCA: een duur product met een goedkopere bereiding. Bij CDCA is VWS aan zet omdat er een vergoedingsaanvraag ligt. Lutathera was al op de markt en werd al in ziekenhuizen toegepast, en vergt geen actie van VWS.

Woordvoeringslijn

- Het is aan Novartis om het middel tegen een redelijke prijs aan te bieden aan ziekenhuizen.
- De behandeling is ook als bereiding beschikbaar, tegen aanzienlijk lagere kosten.
- Ziekenhuizen moeten erop kunnen vertrouwen dat ze dit middel kunnen blijven bereiden.
- Novartis is met Zorgverzekeraars Nederland in februari 2019 in gesprek gegaan over de prijs van Lutathera.
- Op 15 oktober 2019 lieten zij weten dat zij geen overeenstemming hebben bereikt over de prijs en de vergoeding van Lutathera.
- Lutathera is nog steeds beschikbaar voor patiënten in Nederland.
- Ik zie geen aanleiding om zelf in te grijpen.

Handelingsperspectief

- Novartis handelt wat betreft registratie en prijsverhoging binnen de bestaande wet- en regelgeving: een fabrikant mag een bestaande bereiding laten registreren.
- Het is niet duidelijk of Novartis binnen de bestaande wet- en regelgeving handelt als zij als leverancier de grondstofprijs sterk verhoogt of niet levert aan ziekenhuizen.
- Het is aan de Autoriteit Consument en Markt (ACM) om te toetsen of gedrag in strijd is met mededingingswetgeving.
- Het is aan ziekenhuizen en verzekeraars om te onderhandelen over de prijs van Lutathera.
- Daarnaast geldt dat ziekenhuizen nog een alternatief hebben: zelf bereiden.
- De onderhandelingen tussen Zorgverzekeraars Nederland en Novartis zijn op niets uitgelopen.
- Lutathera is nog steeds beschikbaar, en ziekenhuizen kunnen het middel bereiden.
- Er ligt geen vergoedingsaanvraag, VWS heeft geen rol.

Politieke afspraken

- Op 31 januari 2019 heeft u Kamervragen over Lutathera beantwoord van het lid Ploumen (PvdA) en het lid Van Gerven (SP), en op 25 april 2019 heeft u de nog openstaande vraag over de vergoeding van Lutathera in andere landen beantwoord.
- Er is een meerderheidsdebat over Lutathera aangevraagd in januari 2019, dat is nog niet ingepland.

Vraag

Zorgverzekeraars Nederland en Novartis zijn er samen niet uitgekomen, Lutathera blijft dus duur. Wat gaat u hieraan doen?

Antwoord

- Het is jammer dat Zorgverzekeraars Nederland en Novartis geen overeenstemming hebben bereikt over de prijs van Lutathera.
- Dit betekent echter niet dat patiënten geen toegang hebben.
- Lutathera werd al gebruikt in ziekenhuizen vóór de prijsverhoging en is ook nu nog beschikbaar.
- Ziekenhuizen kunnen het middel daarnaast ook zelf bereiden.
- Er ligt geen vergoedingsaanvraag, ziekenhuizen en verzekeraars blijven aan zet.
- Ik heb geen rol in deze kwestie.

Doc. 95

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e ; 5.1.2.e
Onderwerp: FW: vergoeding van Lutathera
Datum: woensdag 4 december 2019 08:51:28

Ha 5.1.2.e
Er speelt eea over Lutathera. Eerder ontvingen we een brief van zorgverzekeraars en de fabrikant dat ze niet uit onderhandelgesprekken over de prijs van Lutathera waren gekomen. Op dit moment gebruiken ziekenhuizen voor zo ver ik weet een bereiding. Nu worden we door deze arts van het Radboud UMC benaderd. Er zijn blijkbaar verwachtingen naar VWS toe. Maar er lijkt in principe nu geen rol voor ons. Zou jij een belafspraak willen organiseren voor volgende week en vooruitlopend daarop ook telefonisch contact met hem willen opnemen om in kaart te brengen wat er nu precies speelt en wat er van ons verwacht wordt?

Lijkt me goed om ook een collega van PFZ erbij te betrekken!

Dank,
5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 4 december 2019 08:40
Aan: 5.1.2.e @radboudumc.nl' 5.1.2.e @radboudumc.nl>
Onderwerp: RE: vergoeding van Lutathera

Geachte heer 5.1.2.e
Dank voor uw bericht. Ik stel voor dat we een telefonische afspraak inplannen, als het u schikt voor volgende week. Vooruitlopend daarop zou het prettig als een medewerker van VWS u daarvoor kort telefonisch mag benaderen om een nader beeld te krijgen van de huidige situatie en waar u mee te maken heeft.

Ik verneem graag uw reactie,
Met vriendelijke groet
5.1.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: 5.1.2.e @radboudumc.nl 5.1.2.e n@radboudumc.nl>
Verzonden: dinsdag 3 december 2019 10:15
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: Re: vergoeding van Lutathera

Geachte heer 5.1.2.e ,

Verwijzend naar uw e-mail van 5 november, waarin u aangaf dat u verwachtte dat wij z.s.m. bericht zouden kunnen verwachten, moeten wij u teleurgesteld mededelen dat er sedertdien niets is gebeurd, althans niet voor ons zichtbaar. Wij beschouwen het onderliggende dossier als erg belangrijk voor onbelemmerde voortgang van de patiëntenzorg en willen nogmaals aandringen op afwikkeling van dit dossier. Zoals al eerder verwoord ben ik gaarne bereid ons standpunt nader toe te lichten.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e , 5.1.2.e Nucleaire Geneeskunde Radboudumc
Nijmegen tel. 5.1.2.e

> Op 5 nov. 2019, om 11:46 heeft 5.1.2.e @minvws.nl> het volgende geschreven:
>
> Geachte heer 5.1.2.e
> Vriendelijk dank voor uw bericht en uw eerdere brief. Deze brief is in goede orde ontvangen en op de juiste plaats in behandeling genomen. Wij verwachten u z.s.m te berichten.

> Met vriendelijke groet,
>5.1.2.e
>
> -----Oorspronkelijk bericht-----
> Van: 5.1.2.e @radboudumc.nl
> <5.1.2.e @radboudumc.nl>
> Verzonden: woensdag 30 oktober 2019 21:51
> Aan:5.1.2.e @minvws.nl>
> Onderwerp: Re: vergoeding van Lutathera
>
> Geachte heer 5.1.2.e ,
>
> Onderstaande brief heb ik u op 17 oktober gestuurd in de hoop dat deze kan bijdragen aan het doorbreken van de impasse rond de vergoeding van Lutathera. Omdat ik geen reactie heb ontvangen, noch een ontvangstbevestiging, vraag ik mij af of de brief wel is ontvangen of bij de verkeerde persoon is beland. Mag ik u of diegene die zich voor dit dossier inzet vragen om een reactie te geven op mijn brief?
>
> Met vriendelijke groet,
>
>5.1.2.e
> Radboudumc
>5.1.2.e
>
>> Op 17 okt. 2019, om 15:33 heeft 5.1.2.e @radboudumc.nl> het volgende geschreven:
>>
>>
>>>
>>> Geachte heer 5.1.2.e ,
>>>
>>> Vanuit uw positie bij het ministerie van VWS bent u betrokken bij de problematiek rond de vergoeding in Nederland van Lutathera voor de behandeling van patiënten met neuro-endocriene tumoren. Vooral in de media is er veel aandacht geschonken aan de vergoeding die door de farmaceutische firma AAA/Novartis is neergelegd bij ZN in vergelijking met de kosten van magistrale bereiding in het Erasmus MC. Het verschil tussen beide bedragen is tot op heden onoverkomelijk gebleken, waardoor er geen vergoeding is vastgesteld en een deel van de patiënten niet kan worden behandeld.
>>>
>>> Vanuit medisch perspectief is de beroepsgroep van nucleair geneeskundigen en oncologen dringend op zoek naar een oplossing voor deze situatie. Wat is medisch perspectief in dit verband? Lutathera (Lutetium-177 Dotataat) is een zeer efficiënte behandelmethode voor patiënten met uitgezaaide neuro-endocriene tumoren. Het gaat hierbij om ca. 150 tot 175 patiënten per jaar. Dankzij de behandeling met Lutathera is de overleving van de patiënten sterk verbeterd: niet met maanden, maar met jaren. Daarbij treden er nauwelijks bijwerkingen op en behoudt de patiënt(e) zijn/haar kwaliteit van leven. Zoals bij de registratiestudies duidelijk is geworden is de effectiviteit van het middel superieur aan de voorheen gangbare niet-radio-actieve middelen als Everolimus. Dit laatste middel moet dagelijks worden gegeven voor zolang als het werkzaam is en Lutathera wordt in korte tijd vier keer toegediend.
>>>
>>> Naast ernstige zorgen over het feit dat patiënten geen of bemoeilijkt toegang hebben tot behandeling met Lutathera kijken wij ook zorgelijk naar de lange termijn. Het is de functie van academische afdelingen om o.a. nieuwe behandelingen te ontwikkelen. Na de eerste klinische studies en contrôle van eventuele ongunstige neveneffecten vanuit het academische instituut hebben wij farmaceutische firma's nodig voor het opzetten en uitvoeren van zogenaamde fase 3 studies. Academische afdelingen hebben noch de voorzieningen, noch de middelen om dergelijke studies uit te voeren. Dat is ook niet hoe deze afdelingen moeten acteren, op een bepaald moment moet het nieuwe geneesmiddel worden overgedragen aan de farmaceutische industrie. Zo is het met Lutathera ook gegaan. Ontwikkeld in Erasmus MC heeft de firma AAA, later Novartis, het fase 3 onderzoek opgezet en uitgevoerd. Lutathera is één van de eerste middelen gebaseerd op radionuclide therapie. Een dossier dat in de komende jaren door diverse nieuwe medicijnen zal worden gevolgd. Om die reden zoeken wij een stabiele relatie met de farmaceutische industrie. Wij allen hebben er het grootste belang bij dat die industrie de nieuwe geneesmiddelen voor redelijke prijzen op de markt gaat brengen.
>>>
>>> Wij betreuren de discussie over het geconstateerde verschil tussen het bedrag dat de farmaceutische firma

voor het middel vraagt en de gesuggereerde kosten bij magistrale bereiding. Wat betreft de magistrale bereiding willen wij een kanttekening plaatsen bij het bedrag van ca € 4500 dat genoemd is en ook de media heeft bereikt. Als hoogleraren nucleaire geneeskunde weten wij dat er een verschil bestaat tussen de kosten bij magistrale bereiding als zodanig en de werkelijke kosten. Bij de werkelijke kosten worden de voorzieningen van het academische laboratorium veelal niet opgenomen, kortingen maken geen deel uit van het rekenmodel etc. De werkelijke kosten voor routinematige bereiding in een daarvoor opgezette omgeving liggen ergens tussen € 9000 en € 10.000. Wij hebben vanuit onze beroepsgroep getracht om een brug te slaan, een handreiking te bewerkstelligen en daar is best ruimte voor. Bovenal vinden wij dat het middel zo snel mogelijk beschikbaar moet komen voor alle patiënten bij wie een behandelindicatie bestaat.
>>>
>>> Ik ben gaarne bereid om een toelichting te geven op bovenstaande. Alles dat kan helpen om de patstelling te doorbreken is welkom.
>>>
>>> Hoogachtend,
>>>
>>> 5.1.2.e
>>> radiologie en nucleaire geneeskunde Radboudumc Postbus 9101
>>> 6500 HB Nijmegen
>>> tel. 5.1.2.e
>>>
>>>
>>
>
> De informatie in dit bericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Aan dit bericht en de bijlagen kunnen geen rechten worden ontleend. Heeft u deze e-mail onbedoeld ontvangen? Dan verzoeken wij u het te vernietigen en de afzender te informeren. Openbaar maken, kopiëren en verspreiden van deze e-mail of informatie uit deze e-mail is alleen toegestaan met voorafgaande schriftelijke toestemming van de afzender. Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 41055629.
>
> The content of this message is intended solely for the addressee. No rights can be derived from this message or its attachments. If you are not the intended recipient, we kindly request you to delete the message and inform the sender. It is strictly prohibited to disclose, copy or distribute this email or the information inside it, without a written consent from the sender. Radboud university medical center is registered with the Dutch Chamber of Commerce trade register with number 41055629.

De informatie in dit bericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Aan dit bericht en de bijlagen kunnen geen rechten worden ontleend. Heeft u deze e-mail onbedoeld ontvangen? Dan verzoeken wij u het te vernietigen en de afzender te informeren. Openbaar maken, kopiëren en verspreiden van deze e-mail of informatie uit deze e-mail is alleen toegestaan met voorafgaande schriftelijke toestemming van de afzender. Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 41055629.

The content of this message is intended solely for the addressee. No rights can be derived from this message or its attachments. If you are not the intended recipient, we kindly request you to delete the message and inform the sender. It is strictly prohibited to disclose, copy or distribute this email or the information inside it, without a written consent from the sender. Radboud university medical center is registered with the Dutch Chamber of Commerce trade register with number 41055629.

Doc. 96

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vraag: Lutathera
Datum: donderdag 12 december 2019 15:32:16

Ha 5.1.2.e

Dank! En ja, goede suggestie. Heb je ook cluster PZF betrokken? En zou je ook 5.1.2.e willen laten weten dat je hier mee bezig bent?
Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: donderdag 12 december 2019 15:02
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: Vraag: Lutathera

Ha 5.1.2.e

Heb met 5.1.2.e gebeld (nucleair geneeskundige Radboudumc) over Lutathera. Over zijn redenen om contact op te nemen met VWS:

- Hevige polemiek ontstaan over de prijs van Lutathera (media, politiek).
- Ontstaan vanwege verschil in kosten tussen product Lutathera en bereiding (Erasmus MC, AVL, UMC Utrecht).
- Patstelling ontstaan (ZN en Novartis/AAA nog niet eruit).
- Redenen van e-mail: 1. Zorgen om beschikbaarheid voor patiënten, en 2. De situatie is ongelukkig voor de positie van nucleair geneeskundigen t.o.v. de industrie.
- Zorgelijk als conflict met de fabrikant blijft, straks verliest de industrie de belangstelling voor onderzoek naar en ontwikkeling van deze middelen (er zijn nieuwe vergelijkbare middelen in aantocht).
- De prijs van de bereiding in Rotterdam die genoemd wordt (€4500), kan zo laag zijn omdat Rotterdam laboratorium en opstelling al bezit. Voor ziekenhuizen die bereiding willen opstarten zal dit eerder €9000-€10.000 zijn.
- Dit maakt het gat met Lutathera minder groot.
- Dit heeft 5.1.2.e ook al aan ZN gemeld (niets teruggehoord).
- Wat betreft vergoeding is het voor ziekenhuizen niet altijd duidelijk.
- Voor zover hij weet, berekenen de 3 bereidende ziekenhuizen de kosten van magistrale bereiding, en een deel van de ziektekostenverzekeraars betaalt dat bedrag.
- Die bedragen variëren van ziekenhuis tot ziekenhuis.

Dit komt overeen met de brief die we van Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) hebben gekregen (zij onderstrepen belang Lutathera voor patiënten, dat de kosten van de bereiding hoger liggen, zou dat de gesprekken met de fabrikant niet helpen?

Ik stel voor dat ik de voorzitter van de NVNG ook bel (van de brief), en ZN ook om het hele plaatje rond te krijgen. Kunnen we daarna reactie opstellen?

Groet,

5.1.2.e

Doc. 97

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e l@nki.nl"
Onderwerp: RE: Vergoeding Lutathera
Datum: maandag 29 juni 2020 12:03:33
Bijlagen: image002.png

Geachte heer 5.1.2.e,

Aangaande de gesprekken tussen ZN en Novartis over de prijs van Lutathera, daar is VWS niet bij betrokken. Het gaat hier om (een prijsverhoging van) een product dat al op de markt was en vergoed werd. Bij eventuele indicatie-uitbreidingen of nieuwe toepassingen van lutetium kan VWS een rol spelen, afhankelijk van een evt. sluisplaatsing.

Uw zorgen omtrent de beschikbaarheid en continuïteit, betreffen die Lutathera of ook breder (nieuwe toepassingen)? Ik ga ervan uit dat op dit moment de bereiding in de drie bereidende centra goed verloopt (Novartis heeft eerder ook aangegeven de levering van de grondstof te continueren)?

Met vriendelijke groeten,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @nki.nl>
Verzonden: donderdag 18 juni 2020 08:30
Aan: 5.1.2.e @zn.nl; 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: Vergoeding Lutathera

Geachte mevr. 5.1.2.e en heer 5.1.2.e,
Gisteren heb ik informeel vernomen dat er geen prijsstelling is bereikt voor de vergoeding van Lutathera, het productie van Novartis voor de behandeling van NET. Het is op zich begrijpelijk dat dit een lastig dossier wordt, maar het is wel zaak dat we nu toch stappen maken zodat het wel toegankelijk wordt en blijft voor de rest van Nederland. Op zich is de markt redelijk bezet gelet op de incidentie van NET en het aantal centra dat dit aanbiedt, maar het is voor ons nu wel een wankel evenwicht als het gaat om beschikbaarheid en borging van continuïteit. Immers, een aantal producten zijn van Novartis als grondstof nu beschikbaar. Het gat dat nog overbrugt moet worden in de prijsstelling lijkt beperkt te zijn, waarbij de vraag is wat er vanuit de NVNG nog gedaan kan worden om dit te helpen overbruggen. Als het straks immers niet meer gemaakt kan of mag worden in de centra zelf, ontstaat er werkelijk een pat stelling, omdat het feitelijk om een geregistreerd product gaat. Graag uw advies in deze en uw gedachten over wat de NVNG nog kan inzetten?

Kind regards,

5.1.2.e, 5.1.2.e

Nuclear Medicine Physician
Head of the dept. of Nuclear Medicine
Head of the Division of Diagnostic oncology

t:003120512 5.1.2.e
e: 5.1.2.e @nki.nl

NETHERLANDS CANCER INSTITUTE
ANTONI VAN LEEUWENHOEK

The Netherlands Cancer Institute | Plesmanlaan 121 | 1066 CX AMSTERDAM | www.nki.nl

This e-mail is intended for the addressee(s) eyes only. If you are not the intended recipient, you are hereby kindly requested to inform the sender of this. In view of the electronic nature of this communication, The Netherlands Cancer Institute (NKI) is neither liable for the proper and complete transmission of the information contained therein nor for any delay in its receipt. For information about the Netherlands Cancer Institute, go to www.nki.nl.

Dit e-mailbericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde(n). Als dit bericht niet voor u bestemd is, wordt u vriendelijk verzocht dit aan de afzender te melden. Het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) staat door de elektronische verzending van dit bericht niet in voor de juiste en volledige overbrenging van de inhoud, noch voor tijdige ontvangst daarvan. Voor informatie over het AVL raadpleegt u www.avl.nl

---

Van: 5.1.2.e @zn.nl]
Verzonden: vrijdag 6 december 2019 8:44
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vergoeding Lutathera

Geachte heer 5.1.2.e,

De brief van 29 november is in goede orde ontvangen, maar uw eerdere brief is nooit bij ons binnen gekomen.
Wij zullen de brief in behandeling nemen. Een inhoudelijke reactie kunt u binnenkort tegemoet zien.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST
030-698 5.1.2.e
5.1.2.e r@zn.nl

Van: 5.1.2.e @nki.nl 5.1.2.e @nki.nl>
Verzonden: vrijdag 29 november 2019 15:43
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>
Onderwerp: Vergoeding Lutathera

Geachte heer, mevrouw,

Enige tijd geleden hebben wij een brief gestuurd aan ZN, maar nooit reactie gehad. Het is mij niet duidelijk of de brief ooit in goede orde ontvangen, maar we zijn als NVNG wel in afwachting van de stand van zaken als het gaat om de vergoeding van Lutathera (Novartis) voor behandeling van neuro-endocriene tumoren.

Graag verneem ik of deze brief in goede orde is ontvangen en hoop snel wat van ZN te horen, zodat we nucleair geneeskundig Nederland kunnen informeren over de status van onderhandelingen tussen ZN en Novartis. Vanuit het ministerie hebben wij helaas ook nog geen antwoord gehad, mogelijk ook aan de aandacht ontsnapt.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

NKI-AVL, nucleair geneeskundige

Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam

Tel: 020-512 5.1.2.e of 5.1.2.e

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

This e-mail and its contents are confidential and may be legally privileged. If this e-mail is not intended for you, please contact us immediately by reply e-mail and destroy the e-mail. Please don't use, copy or disclose the e-mail and its contents to anyone. Zorgverzekeraars Nederland is liable neither for the proper and complete transmission of the information in this e-mail nor for any delay in its receipt.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Doc. 100

Van:	5.1.2.e
Aan:	5.1.2.e
Onderwerp:	Notitie lopende 3.17 aanvragen dotatate voor overleg komende donderdag
Datum:	dinsdag 21 januari 2020 08:39:39
Bijlagen:	Notitie 3.17 aanvragen dotatate voor bespreking 23 januari 2020.docx

---

Hallo 5.1.2.e en 5.1.2.e,
Komende donderdag staat een overleg ingepland voor bespreking van de lopende 3.17 aanvragen betreffende dotatate. Bijgevoegd heb ik een notitie voor de bespreking. Het is niet nodig de gehele notitie door te nemen. De eerste rubriek 'Voorstel' is voldoende. De andere rubrieken heb ik toegevoegd zodat informatie makkelijk is terug te vinden tijdens het overleg.
Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer
Datum: maandag 27 januari 2020 11:29:44

Ha 5.1.2.e
5.2.1

Gr 5.1.2.e
Mr. 5.1.2.e
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
tel. 070-340 5.1.2.e
mob. 5.1.2.e
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 27 januari 2020 11:03
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer

Hoi 5.1.2.e,
5.1.2.i

Ik hoor graag van je.
Groeten 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl]
Verzonden: dinsdag 11 juni 2019 08:56
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer

Ha 5.1.2.e

In antwoord op je vraag:

1. Voor de vergoeding maakt het niet uit of er een geregistreerd equivalent beschikbaar is. Magistrale bereiding mag altijd, en de vergoeding daarvan is geregeld in het BZV.

2. De IGJ heeft ook niet als standpunt dat je altijd moet kiezen voor geregistreerd, tenzij … . De IGJ controleert of een bereiding voldoet aan de voorwaarden zoals uiteengezet in de brief. De aanwezigheid van een geregistreerd equivalent is daarbij geen criterium.
Hoop dat dit voldoende is.
Gr 5.1.2.e
Mr. 5.1.2.e
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
tel. 070-3406104
mob. 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: donderdag 6 juni 2019 17:41
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer
Hoi 5.1.2.e,
Kun jij de volgende vraag beantwoorden?
5.2.1. ?
Groeten 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl]
Verzonden: maandag 8 april 2019 16:02
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer
Hoi 5.1.2.e
Bijgaand de brief, die heden is uitgegaan naar de Tweede Kamer.
Gr 5.1.2.e
Mr. 5.1.2.e
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
tel. 070-340 5.1.2.e
mob. 5.1.2.e
5.1.2.e

Van: GMT Parlementaire zaken <5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: maandag 8 april 2019 15:48
Aan: 5.1.2.e <5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer
Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: maandag 8 april 2019 15:36
Onderwerp: GMT: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer
Brief aan de Voorzitter van de Tweede Kamer
Onderwerp: Brief magistrale bereidingen aan Tweede Kamer
Verzonden d.d. 8 april 2019

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht

dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten. Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

Doc. 102

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
5.1.2.e
T.a.v. 5.1.2.e
Emmastraat 2 A
4811 AG BREDA

Directoraat-Generaal Curatieve Zorg
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
T 070 340 79 11
F 070 340 78 34
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
M 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl

Kenmerk
5.1.2.i

Uw brief
17 oktober 2019

Bijlage(n)

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.

Datum 6 februari 2020
Betreft Vergoeding Lutathera AAA Novartis

Geachte heer, 5.1.2.e

Naar aanleiding van uw brief over de vergoeding van Lutathera heeft u inmiddels per e-mail en ook telefonisch contact gehad met het ministerie van VWS. U heeft het belang van Lutathera voor patiënten aangegeven en u maakt zich zorgen om de toegang voor patiënten in de toekomst. Daarnaast heeft u aangegeven dat de kosten van de magistrale bereiding wellicht hoger zijn voor centra die willen starten met bereiden, omdat de op dit moment bereidende centra hier al voorzieningen voor hebben (laboratoriumopstelling, etc.). Deze informatie zou, zo schrijft u, een goede basis vormen voor het gesprek met AAA/Novartis.

Lutathera is een intramuraal geneesmiddel. Het is aan ziekenhuizen en zorgverzekeraars om bij de inkoop te onderhandelen over de prijs. Het ministerie van VWS heeft bij deze prijsonderhandelingen geen rol. Dit zou bij eventuele indicatie-uitbreidingen of nieuwe gelijksoortige producten wel kunnen gelden, mits wordt voldaan aan de criteria voor sluisplaatsing. Dan volgt een beoordeling door het Zorginstituut en mogelijk een onderhandeling door het ministerie van VWS.

Op dit moment hebben de gesprekken tussen de fabrikant en Zorgverzekeraars Nederland (ZN) nog niet tot een prijsovereenkomst geleid. Wel is de behandeling in een aantal centra als bereiding beschikbaar voor patiënten. De fabrikant heeft toegezegd de grondstof ter beschikking te houden voor de magistrale bereiding, tegen een redelijke prijs. Ik begrijp dat de situatie op dit moment voor patiënten helaas zou kunnen betekenen dat zij voor hun behandeling niet in hun eigen ziekenhuis terecht kunnen en moeten reizen. Het is en blijft echter aan de fabrikant om Lutathera tegen een redelijke prijs aan te bieden.

Hoogachtend,
de minister voor Medische Zorg
en Sport,
namens deze,
de directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e 5.1.2.e
Onderwerp: Ter informatie: terugkoppeling stand van zaken 3.17 aanvragen/verlenging dotatate, dotanoc
Datum: dinsdag 11 februari 2020 09:47:35

Hallo 5.1.2.e en 5.1.2.e,

Hierbij ter informatie een korte terugkoppeling van de stand van zaken betreffende de aanvragen/verlenging voor levering op artsenverklaring van dotatate, dota noc.

5.1.1.c
.

5.1.1.c
.

5.1.1.c

Groet,
5.1.2.e

Doc. 107

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @umcg.nl>
Verzonden: donderdag 13 februari 2020 15:03
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer 5.1.2.i
Bijlagen: Calais_PSMA vs fluciclovine_Lancet Oncol_2019.pdf; Fendler_localizing recurrent prostate cancer_JAMA Oncol_2019.pdf; Module PSMA PET CT bij de RL Prostaatcarcinoom.pdf

Categorieën: In WPM hangen

Geachte mevrouw 5.1.2.e,

Dank voor uw mail m.b.t. onze aanvraag voor het verlenen van een art 3.17.
5.1.1.c

5.1.1.c

Voor de verdere onderbouwing voor het gebruik van ^{18}F-PSMA verwijzen we naar de bijgevoegde landelijke richtlijn.
5.1.1.c

5.1.1.c De tot nu toe beschikbare onderzoeken tonen duidelijk aan dat er met de verschillende beschikbare vormen van PSMA meer tumoren/ metastasen gevonden worden dan met de bovengenoemde geregistreerde radiofarmaca. 5.1.1.c

Bovendien is ^{18}F-Fluciclovine beperkt beschikbaar. Het wordt maar een dag per week geproduceerd. Dit is onvoldoende om aan de landelijke vraag te voldoen.
5.1.1.c

Ik hoop u op deze wijze voldoende geïnformeerd te hebben, en verwijs naar de bijlagen voor aanvullende informatie,

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

5.1.2.e

5.1.2.e
Afd Klinische Farmacie en Farmacologie EB 70
Afd Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming
Universitair Medisch Centrum Groningen
Hanzeplein 1, postbus 30 001
9700 RB Groningen
telefoon: 050-361 5.1.2.e

fax: 050-3614087
e-mail: 5.1.2.e @umcg.nl

Bijlage:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.15

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: dinsdag 10 december 2019 10:04
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 1911 0523, Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer GZH_5.1.2.i

Geachte heer 5.1.2.e

Wij hebben uw aanvraag van 4 november 2019 in goede orde ontvangen. U verzoekt de inspectie om de geldigheidsduur te verlengen van de toestemming om een ongeregistreerd geneesmiddel af te mogen leveren. Het betreft 18F-PSMA-1007, 3 MBq/kg, oplossing voor injectie, uit de bereidingsfaciliteit van het UMCG, voor de behandeling van 'prostaatcarcinoom'. U heeft ons eveneens bericht over het aantal patiënten dat in het afgelopen jaar behandeld is met dit geneesmiddel voor de genoemde indicatie.

Aanvullende informatie
De inspectie heeft aanvullende informatie nodig voordat zij uw verzoek om verlenging in behandeling kan nemen. Om te kunnen beoordelen of aflevering van dit ongeregistreerde geneesmiddel voor de genoemde indicatie voldoet aan de voorwaarden die staan weergegeven in artikel 40 lid 3 onder c van de Geneesmiddelenwet, en nader uitgewerkt in artikel 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet, vraagt de inspectie u aanvullende informatie te overleggen.

Indicatie:
5.1.2.f

Sterkte / dosering:
Op het aanvraagformulier geeft u aan: "3 MBq/kg". Dit is een dosering en geen sterkte. Graag ontvang ik van u wat de sterkte van het eindproduct is, in MBq/ml. Passen we aan.

Ontwikkelingen:
5.1.1c ontwikkelingen geweest, zoals het op de markt komen van 18F-fluciclovine (Axumin) en de vele (internationale) ontwikkelingen op het gebied van PSMA-gerichte beeldvorming. 5.1.2.f . De registratie van Axumin is geen nieuwe ontwikkeling. Het middel was reeds in 2017 geregistreerd en ook vermeld in onze oorspronkelijke aanvraag. Daarnaast gelden voor Axumin

Behandeling aanvraag

De wettelijke termijn van acht weken voor het nemen van een besluit door de inspectie, schort op vanaf de datum van dagtekening van deze e-mail. Zodra de inspectie bovenstaande stukken van u heeft ontvangen, wordt uw aanvraag verder behandeld en wordt de termijn hervat.

Vragen?
Ik hoop dat ik u met deze e-mail voldoende heb geïnformeerd. Heeft u toch nog vragen, dan kunt u uw vraag per e-mail aan ons stellen door te reageren op deze e-mail of neem contact op met ons meldpunt. Het Meldpunt is van maandag tot en met vrijdag bereikbaar tussen 9.00 en 17.00 uur op 088-120 50 00 of via meldpunt@igj.nl.

Hoogachtend,

5.1.2.e

.....
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postadres: Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen
.....
T 088 120 5000
F 088 120 5001
5.1.2.e **@igj.nl**
https://www.igj.nl
Twitter: @IGJnl
.....
Zie en hoor het IGJ-verhaal: **Gezond vertrouwen**
.....

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. Het UMCG kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. The UMCG cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.

Doc. 108

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 17 februari 2020 10:50
Aan: 5.1.2.e @cms-dsb.com
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: Definitief gespreksverslag bijeenkomst d.d. 1 april 2019 5.1.5 en 5.1.5 bij IGJ inz Axumin
Bijlagen: Gespreksverslag 5.1.2.e Axumin d.d. 1 april 2019 (definitief).pdf

Opvolgingsvlag: Opvolgen
Vlagstatus: Voltooid

Categorieën: In WPM hangen

Geachte mevrouw 5.1.2.e,

Zoals vorige week telefonisch besproken stuur ik hierbij het definitieve gespreksverslag van de bijeenkomst d.d. 1 april 2019 inzake Axumin. Mijn excuses voor het verlate toesturen van het definitieve gespreksverslag.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Team Projecten en meldingen
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : 5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e @igj.nl
https://ww.igj.nl

Van: 5.1.2.e @cms-dsb.com>
Verzonden: vrijdag 14 juni 2019 13:39
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: gespreksverslag bijeenkomst 5.1.5 en 5.1.5 inz Axumin [CMSNL-A.FID825505]

-t.a.v. 5.1.2.e

Geachte heer 5.1.2.e

Aangehecht treft u het gespreksverslag aan van de bijeenkomst op 1 april jl. met 5.1.5 en 5.1.5 inzake Axumin. De voorgestelde wijzingen van 5.1.5 en 5.1.5 zijn in track changes weergegeven.

Zou u zo vriendelijk willen zijn om mij straks ook het definitieve gespreksverslag toe te sturen?

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

T +31 30 212 5.1.2.e
M +31 6 5.1.2.e
F +31 30 212 11 11
E 5.1.2.e @cms-dsb.com

CMS Derks Star Busmann N.V.
Newtonlaan 203 | 3584 BH Utrecht | Nederland
cms.law

This email and its attachments are confidential and may contain legally privileged information. You should not disclose the contents to any other person. If you are not the intended recipient, please notify the sender immediately and delete this email from your system.
CMS Derks Star Busmann N.V. is registered with the trade register in Amsterdam under no. 30201194 and RPR Brussels 0877.478.727. All services and other work are carried out under an agreement of instruction ('overeenkomst van opdracht') with CMS Derks Star Busmann N.V. (a Dutch public limited company). The agreement is subject to the General Conditions of CMS Derks Star Busmann N.V., which have been filed with the registrar of the District Court Amsterdam, the Netherlands (no. 2017/51). Any liability shall be limited according to these General Conditions. A copy of the General Conditions will be forwarded upon request.

Doc. 109

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Verzonden: maandag 3 februari 2020 11:22
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer 5.1.2.i

Categorieën: Archiveren DPB

Geachte mevrouw 5.1.2.e
Helder, dank voor uw bericht.
Mv.g., 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 3 februari 2020 08:53
Aan: 5.1.2.e
CC: _Dienstpostbus IGJ GZH
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer 5.1.2.i
Geachte heer 5.1.2.e,
Mijn collega mevrouw 5.1.2.e heeft deze casus overgenomen. Ik stuur uw bericht aan haar door.
Met vriendelijke groet,
5.1.2.e
5.1.2.e
.....
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Afdeling Farmaceutische Producten
M: 5.1.2.e
E: 5.1.2.e @igj.nl

Van: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Verzonden: maandag 3 februari 2020 08:38
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer 5.1.2.i
Geachte mevrouw 5.1.2.e ,
Hierbij antwoord op de door u gestelde aanvullende vragen, waarbij ik de nummervolgorde heb aangehouden.
1: Zie de bijlage (artikel Neuro-endocrinology) voor de ENETS richtlijn en standard of care m.b.t. NETs en radionucliden uit 2016, waarin PRRT genoemd wordt als behandeloptie voor advanced NET (zie figuur 2 en 3 in de richtlijn). De richtlijn dateert van voor de publicatie van de NETTER-1-studie; in de toekomstige richtlijn wordt een nog prominentere rol van PRRT verwacht. Het artikel uit Neuro-endocrinology 2016 was ingesloten in mijn antwoord van 17 december. De oude richtlijn uit 2009, i.e. referentie 84 uit het artikel van 2016, heb ik nu ook ingesloten. Deze publicatie uit 2009 is inmiddels wel gedateerd. Er was op dat moment nog geen goed gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd naar PRRT. De oude en de nieuwe richtlijnen geven geen duidelijk standpunt ten aanzien van gebruik Y90 of Lu177. De twee richtlijnen dienen in combinatie gelezen te worden waarbij de tekst uit 2016 de relevante delen van die uit 2009 vervangt.
2. 5.1.1.c
3. 5.1.1.c

4. 177Lu-DOTATATE is geregistreerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinereceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen.
Er is echter ook gepubliceerd bewijs uit expert centra, waaronder het Erasmus MC, dat PRRT met 177Lu-DOTATATE effectief kan zijn voor de andere indicaties. Dit betreffen zowel GEP-NETs die niet precies voldoen aan de bovenstaande definitie alsook andere somatostatine receptor-positieve tumoren. Voor beide indicaties geldt dat er selectieve radiotherapie gegeven kan worden, wat kan leiden tot significant antitumoraal effect, ongeacht het soort tumor. Het betreft echter veelal extreem zeldzame gevallen met zeer beperkte literatuur.
Deze indicaties omvatten:
GEP-NETs:
- 1e lijn therapie in het geval van forse tumor bulk. PRRT is de enige therapie bij gastrointestinale NETs die tumorreductie kan geven.
- Voor symptoom controle van hormonale klachten bij functionele tumoren (Strosberg et al J Clin Oncol 2018 & Zandee et al. J Clin Endo Metab 2019)
- Graad 3 NENs, zowel neuroendocriene tumoren als neuroendocriene kankers. Een grote, retrospectieve Europese serie toont aan dat PRRT effectief kan zijn in deze hooggradige groep (Carlsen et al. Endocrine-related cancer 2019)
- Inductie/neo-adjuvante therapie bij pancreas neuroendocriene tumoren (van Vliet et al. J Nucl Med 2015)
- Salvage therapie na hernieuwde groei na PRRT (cyclus 5-6 en 7-8), van der Zwan et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019
Andere tumoren:
- Bronchopulmonale en thymus NETs, o.a. Brabander et al Clin Cancer Res 2017
- NETs van andere origine (middenoor, ovarium, borst, unknown primary), o.a. Brabander et al Clin Cancer Res 2017
- Feochromocytomen en paragangliomen, Zandee et al. Eur J Endo 2019
- Jodium-refractaire gedifferentieerde schildkliercarcinomen, Salavati et al Semin Nucl Med 2016
- Medullaire schildkliercarcinomen, Beukhof et al. BMC Cancer 2019
- Meningeomen, Minutoli et al. Cancer Biother Radiopharm 2014
- Hypofysetumoren, Giuffrida et al. Endocr Connect 2019
Vertrouwend uw vragen hiermee naar behoren te hebben beantwoord,
Met vriendelijke groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: dinsdag 14 januari 2020 15:25
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>; 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer 5.1.2.i
Geachte heer 5.1.2.e,
Zoals eind 2019 aangegeven heb ik uw aanvraag in behandeling. Nu ik met de inhoudelijke beoordeling bezig ben, blijkt dat er toch nog een aantal vragen zijn aan onze kant. Zou u zo vriendelijk willen zijn mij nog van antwoorden te voorzien voor wat betreft de volgende punten:

1. In de door u meegezonden bijlage, artikel Neuro-endocrinology 2016, wordt inderdaad gesproken over de toepassing van PRRT bij gastro-intestinale NET. Hierin wordt verwezen naar de meest recente ENETS richtlijnen (referentie 84). Helaas kan ik deze richtlijn niet inzien omdat ik geen lid van ENETS ben. Zou u mij deze richtlijn kunnen toesturen?
2. 5.1.2.f NB: de IGJ gaat nadrukkelijk niet over vergoeding, waardoor het ontbreken van een add-on niet als enige argument kan worden meegewogen.
3. 5.1.2.f
4. In het door u meegestuurde document staat in tabel 1 vermeld dat PRRT alleen een plaats heeft bij lokalisatie "midgut". Is dit inderdaad de door u beoogde indicatie, of ziet u bredere toepassing? In dat geval wil ik u vragen te onderbouwen wat de plaatsbepaling van PRRT met 177Lu-dota-tyr3-octreotate is bij andere lokalisaties van GI NET.

Ik zie uw aanvullende antwoorden graag tegemoet,

Doc. 109

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Afdeling Farmaceutische Producten
E: gzh@igj.nl

Van: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Verzonden: dinsdag 17 december 2019 13:40
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer 5.1.2.i
T.a.v. mevrouw 5.1.2.e
Geachte 5.1.2.e
Hierbij antwoord op de door u op 5 december gestelde vragen n.a.v. mijn aanvraag voor het afleveren van een ongeregistreerd geneesmiddel. Om tekstuele herhalingen te voorkomen wijkt het antwoord af van de door u gehanteerde nummervolgorde.
5.1.1.c

Peptide Receptor Radiocnuclide Therapy (PRRT) middels 177Lu-Dotatate is een belangrijk onderdeel bij de behandeling van inoperabel, progressief, somatostatine receptor positieve gastro-intestinale neuro-endocriene tumoren (blz. 181 van het artikel in Neuro-endocrinology uit 2016, zie bijlage). Het Erasmus MC is al jarenlang een erkend internationaal expertisecentrum voor deze aandoeningen en de behandeling middels PRRT.
Er is op dit ogenblik een richtlijn voor de behandeling van gastro-intestinale neuro-endocriene tumoren (zie bovengenoemde bijlage). Hierin wordt geen voorkeur uitgesproken voor diagnostiek middels dotatate (het Apotheek A15-product) of dotatoc (Somakit).
Het heeft binnen het Erasmus MC (expert opinion) de voorkeur om diagnostiek uit te voeren met hetzelfde peptide als waarmee therapie wordt gegeven.
5.1.1.c

Het geregistreerde Lutathera is op dit moment niet beschikbaar voor patiënten van het Erasmus MC omdat de add-on niet wordt ingekocht door de ziektekostenverzekeraars bij het Erasmus MC a.g.v. de prijsstelling door de fabrikant.
Mocht u n.a.v. deze beantwoording nog nadere vragen hebben sta ik uiteraard tot uw beschikking.
Met vriendelijke groet,
5.1.2.e
5.1.2.e
5.1.2.e

Manager Quality Assurance
APOTHEEK A15
Buys Ballotstraat 2
4207 HT Gorinchem
E 5.1.2.e @apotheekA15.nl | T 0183 820 820 | M 5.1.2.e | F 0183 820 899
www.apotheekA15.nl

Doc. 110

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @amsterdamumc.nl>
Verzonden: maandag 2 maart 2020 18:58
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 5.1.2.i Verzoek voor toestemming om levering op artsenverklaring van Dotatate, dotate acetaat, 50 µg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat

Categorieën: 5.1.2.e

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

Op de eerste plaats mijn welgemeende excuses voor het niet opsturen van de aanvullende informatie. Ik was het helemaal vergeten.
Tijdens ons telefonisch gesprek heeft u aangegeven aanvullende informatie te willen ontvangen waarom de specifieke patiënt die op de artsenverklaring staat (5.1.2.i) niet met het geregistreerde DOTATOC gescand kon worden.

5.1.1c

5.1.1c

5.1.1c

Ik hoop dat u voldoende informatie heeft om het dossier te beoordelen. Mocht u nog aanvullende informatie willen ontvangen, dan hoor ik het graag.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Doc. 110

Amsterdam UMC
Universitair Medische Centra

5.1.2.e
Apotheek, Radiologie & Nucleaire Geneeskunde
Locatie AMC | F2-208 | Meibergdreef 9, 1105AZ Amsterdam
T: 020-5.1.2.e | E: 5.1.2.e @amsterdamumc.nl
Afwezig: 5.1.2.e
www.amsterdamumc.nl | www.amc.nl

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 2 maart 2020 17:26
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: {Disarmed}5.1.2.i Verzoek voor toestemming om levering op artsenverklaring van Dotatate, dotate acetaat, 50 µg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat

Geachte heer 5.1.2.e,

Op 11 februari 2020 hebben we telefonisch contact gehad inzake uw verzoek om toestemming voor levering op artsenverklaring van Dotatate, dotate acetaat, 50 µg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat. U gaf aan een aanvullende onderbouwing te willen sturen. Helaas heb ik nog geen reactie van u ontvangen. Kunt u aangeven wanneer IGJ de aanvullende onderbouwing kan verwachten?

Bij voorbaat dank.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Team Projecten en meldingen
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : 5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e @igj.nl
MailScanner heeft een e-mail met mogelijk een poging tot fraude gevonden van "www.igz.nl" https://ww.igj.nl

VUmc disclaimer : www.vumc.nl/disclaimer
AMC disclaimer : www.amc.nl/disclaimer

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: Organisatie indicatieregistratie apotheekbereidingen
Datum: woensdag 17 juni 2020 14:03:02

Beste allen,
Zoals jullie weten zijn wij beleid aan het voorbereiden om per 2021 add-on prestaties te kunnen vaststellen voor dure apotheekbereidingen. De indicatieregistratie verplichting die geldt voor add-on prestaties geldt dan ook voor de add-ons die apotheekbereidingen zijn.
Graag bespreken wij met jullie welke uitwerking dit heeft op de praktijk en welke aanpassingen/acties nodig zijn om dit goed te organiseren. Ik heb een outlook uitnodiging gestuurd voor een overleg op afstand. Hopelijk schikt het voorgestelde moment jullie.
5.1.2.e heeft in de consultatie al een aantal aandachtspunten opgenomen. Ik ben zo vrij om deze hierbij alvast te vermelden(zie onder). Graag ontvang ik begin volgende week jullie eventuele aanvullingen op deze punten ten behoeve van ons overleg.
Ondertussen zullen wij parallel daaraan bilateraal met Z-Index schakelen over deze voorgenomen wijziging. Uiteraard zullen wij Z-Index meenemen in dit gremium mocht dat nodig zijn.
Groeten 5.1.2.e

- We hebben in de add-on databank (hierna AOD) verschillende soorten add-on indicaties. Te weten 1)Geregistreerd 2)Off label 3)Generieke stof en 4)overig. Als de NZa en VWS inzicht willen in de magistrale bereidingen en de indicatie, moeten we in de AOD een 'nieuw soort' aanmaken. @5.1.2.e, dit vergt wel een technische aanpassing die niet in DVO 2020 is opgenomen en we dus als aanvullende offerte moeten opnemen.
- 5.1.2.i [redacted]
- 5.1.2.i [redacted]
- 5.1.2.i [redacted]
- 5.1.2.i [redacted]

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e @nki.nl"
Onderwerp: RE: Vergoeding Lutathera
Datum: maandag 29 juni 2020 12:03:33
Bijlagen: image002.png

Geachte heer 5.1.2.e,

Aangaande de gesprekken tussen ZN en Novartis over de prijs van Lutathera, daar is VWS niet bij betrokken. Het gaat hier om (een prijsverhoging van) een product dat al op de markt was en vergoed werd. Bij eventuele indicatie-uitbreidingen of nieuwe toepassingen van lutetium kan VWS een rol spelen, afhankelijk van een evt. sluisplaatsing.

Uw zorgen omtrent de beschikbaarheid en continuïteit, betreffen die Lutathera of ook breder (nieuwe toepassingen)? Ik ga ervan uit dat op dit moment de bereiding in de drie bereidende centra goed verloopt (Novartis heeft eerder ook aangegeven de levering van de grondstof te continueren)?

Met vriendelijke groeten,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @nki.nl <5.1.2.e @nki.nl>
Verzonden: donderdag 18 juni 2020 08:30
Aan: 5.1.2.e @zn.nl; Mevius, 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: Vergoeding Lutathera

Geachte mevr. 5.1.2.e en heer 5.1.2.e,
Gisteren heb ik informeel vernomen dat er geen prijsstelling is bereikt voor de vergoeding van Lutathera, het productie van Novartis voor de behandeling van NET. Het is op zich begrijpelijk dat dit een lastig dossier wordt, maar het is wel zaak dat we nu toch stappen maken zodat het wel toegankelijk wordt en blijft voor de rest van Nederland. Op zich is de markt redelijk bezet gelet op de incidentie van NET en het aantal centra dat dit aanbiedt, maar het is voor ons nu wel een wankel evenwicht als het gaat om beschikbaarheid en borging van continuïteit. Immers, een aantal producten zijn van Novartis als grondstof nu beschikbaar. Het gat dat nog overbrugt moet worden in de prijsstelling lijkt beperkt te zijn, waarbij de vraag is wat er vanuit de NVNG nog gedaan kan worden om dit te helpen overbruggen. Als het straks immers niet meer gemaakt kan of mag worden in de centra zelf, ontstaat er werkelijk een pat stelling, omdat het feitelijk om een geregistreerd product gaat. Graag uw advies in deze en uw gedachten over wat de NVNG nog kan inzetten?

Kind regards,

5.1.2.e

Nuclear Medicine Physician
Head of the dept. of Nuclear Medicine
Head of the Division of Diagnostic oncology

t:003120512 5.1.2.e
e 5.1.2.e @nki.nl

NETHERLANDS CANCER INSTITUTE
ANTONI VAN LEEUWENHOEK

The Netherlands Cancer Institute | Plesmanlaan 121 | 1066 CX AMSTERDAM | www.nki.nl

This e-mail is intended for the addressee(s) eyes only. If you are not the intended recipient, you are hereby kindly requested to inform the sender of this. In view of the electronic nature of this communication, The Netherlands Cancer Institute (NKI) is neither liable for the proper and complete transmission of the information contained therein nor for any delay in its receipt. For information about the Netherlands Cancer Institute, go to www.nki.nl.

Dit e-mailbericht is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde(n). Als dit bericht niet voor u bestemd is, wordt u vriendelijk verzocht dit aan de afzender te melden. Het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) staat door de elektronische verzending van dit bericht niet in voor de juiste en volledige overbrenging van de inhoud, noch voor tijdige ontvangst daarvan. Voor informatie over het AVL raadpleegt u www.avl.nl

---

Van: 5.1.2.e @zn.nl]
Verzonden: vrijdag 6 december 2019 8:44
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vergoeding Lutathera

Geachte heer 5.1.2.e

De brief van 29 november is in goede orde ontvangen, maar uw eerdere brief is nooit bij ons binnen gekomen.
Wij zullen de brief in behandeling nemen. Een inhoudelijke reactie kunt u binnenkort tegemoet zien.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST
030-698 5.1.2.e
5.1.2.e @zn.nl

Van: 5.1.2.e @nki.nl 5.1.2.e @nki.nl>
Verzonden: vrijdag 29 november 2019 15:43
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>
Onderwerp: Vergoeding Lutathera

Geachte heer, mevrouw,

Enige tijd geleden hebben wij een brief gestuurd aan ZN, maar nooit reactie gehad. Het is mij niet duidelijk of de brief ooit in goede orde ontvangen, maar we zijn als NVNG wel in afwachting van de stand van zaken als het gaat om de vergoeding van Lutathera (Novartis) voor behandeling van neuro-endocriene tumoren.

Graag verneem ik of deze brief in goede orde is ontvangen en hoop snel wat van ZN te horen, zodat we nucleair geneeskundig Nederland kunnen informeren over de status van onderhandelingen tussen ZN en Novartis. Vanuit het ministerie hebben wij helaas ook nog geen antwoord gehad, mogelijk ook aan de aandacht ontsnapt.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e ,5.1.2.e

NKI-AVL, nucleair geneeskundige

Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam

Tel: 020-512 5.1.2.e of 5.1.2.e

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

This e-mail and its contents are confidential and may be legally privileged. If this e-mail is not intended for you, please contact us immediately by reply e-mail and destroy the e-mail. Please don't use, copy or disclose the e-mail and its contents to anyone. Zorgverzekeraars Nederland is liable neither for the proper and complete transmission of the information in this e-mail nor for any delay in its receipt.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Van: 5.1.2.e @meandermc.nl
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: uw aanvraag referentie GZH_49275 / IT2035070
Datum: donderdag 16 juli 2020 15:04:38
Bijlagen: image001.png
Kratochwil EANM LuPSMA 2019.pdf

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

Bijgaand het gevraagde artikel m.b.t. onze aanvraag met 5.1.2.i

In afwachting van uw antwoord, verblijf ik,
Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: dinsdag 14 juli 2020 10:14
Aan: 5.1.2.e @meandermc.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: uw aanvraag referentie GZH_49275 / IT2035070

Geachte heer 5.1.2.e

Hartelijk dank voo ruw aanvullende informatie. Zou u zo vriendelijk willen zijn om mij het volledige artikel van Kratochwil et al (EANM procedures) te sturen? Ik kan de full text helaas zelf niet downloaden.

Ik hoop u uiterlijk eind volgende week een besluit te kunnen sturen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

.....
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bezoekadres: Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postadres: Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen
.....
T +31 88 120 5000
F +31 88 120 5001
5.1.2.e **@igj.nl**
.....

Van: 5.1.2.e @meandermc.nl 5.1.2.e @meandermc.nl>
Verzonden: maandag 13 juli 2020 17:24
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: Re: uw aanvraag referentie 5.1.2.i

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

Bijgaand het antwoord op uw vragen m.b.t. onze aanvraag met 5.1.2.i

In afwachting van uw antwoord, verblijf ik,
Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

5.1.2.e , 5.1.2.e
Apotheek Meander Medisch Centrum
Postbus 1502
3800 BM Amersfoort
033-850 5.1.2.e (secretariaat)

Van: 5.1.2.e)
Verzonden: donderdag 9 juli 2020 16:26
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: uw aanvraag referentie 5.1.2.i

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

De mail is zeker niet aan onze aandacht ontsnapt, we zullen u zo spoedig mogelijk berichten,

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

5.1.2.e ,5.1.2.e
Apotheek Meander Medisch Centrum
Postbus 1502
3800 BM Amersfoort
033-850 5.1.2.e
Aanwezig: 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: donderdag 9 juli 2020 15:05
Aan: 5.1.2.e @meandermc.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: uw aanvraag referentie 5.1.2.i

Geachte heer 5.1.2.e

Graag vraag ik nogmaals uw aandacht voor onderstaande e-mail.
Ik zie uw reactie graag spoedig tegemoet.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
5.1.2.e
.....
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Afdeling Farmaceutische Producten
5.1.2.e @igj.nl

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: maandag 22 juni 2020 15:25
Aan: 5.1.2.e @meandermc.nl
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: uw aanvraag referentie 5.1.2.i

Geachte heer 5.1.2.e ,

Wij hebben uw aanvraag van 27-05-2020 in goede orde ontvangen. U vraagt om toestemming voor het afleveren van een ongeregistreerd geneesmiddel. Het betreft PSMA-peptide afkomstig uit Duitsland, om via magistrale bereiding te koppelen aan 177-lutetium voor de behandeling van uitbehandeld prostaatcarcinoom.

Aanvullende informatie
De inspectie heeft aanvullende informatie nodig voordat zij uw aanvraag in behandeling kan nemen. Om te kunnen beoordelen of aflevering van dit ongeregistreerde geneesmiddel voor de genoemde indicatie voldoet aan de voorwaarden uit artikel 40 lid 3 onder c van de Geneesmiddelenwet, en nader uitgewerkt in 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet, vraagt de inspectie u de volgende informatie te overleggen:

5.1.2f

Onderbouwing
5.1.1.c
5.1.1.c
177-Lu-PSMA is nog nergens ter wereld geregistreerd en staat voor zover ik heb kunnen nagaan nog niet vermeld in richtlijnen. Mocht dit onjuist zijn en er wel richtlijnen dan wel veldnormen bestaan, dan ontvang ik deze graag van u.
Bij het zoeken naar verdere informatie vond ik wel twee studies naar de effectiviteit en veiligheid van 177-Lu-PSMA die in Nederland nog zouden moeten lopen.5.1.2.f

Ten slotte de vraag of u of andere partijen voornemens zijn dit geneesmiddel te gaan registreren?

Behandeling aanvraag
De wettelijke termijn van acht weken voor het nemen van een besluit door de inspectie, schort op vanaf de datum van dagtekening van deze e-mail. Zodra de inspectie bovenstaande stukken van u heeft ontvangen, wordt uw aanvraag verder behandeld en wordt de termijn hervat.

Vragen?
Ik hoop dat ik u met deze e-mail voldoende heb geïnformeerd. Heeft u toch nog vragen, dan kunt u uw vraag per e-mail aan ons stellen door te reageren op deze e-mail of neem contact op met ons meldpunt. Het Meldpunt is van maandag tot en met vrijdag bereikbaar tussen 9.00 en 17.00 uur op 088-120 50 00 of via meldpunt@igj.nl.

Hoogachtend,

5.1.2.e

5.1.2.e

Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postadres: Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

T 088 120 5000
F 088 120 5001
5.1.2.e **@igj.nl**
https://www.igj.nl

Duidelijk. Onafhankelijk. Eerlijk.

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 15 september 2020 09:50
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: ARTSENVERKLARING_20200912_MODEL 3.17 VOOR FABRIKANTEN

Categorieën: 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 14 september 2020 17:54
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: ARTSENVERKLARING_20200912_MODEL 3.17 VOOR FABRIKANTEN

Geachte heer 5.1.2.e

Bedankt voor uw antwoord. Het bevestigd mijn veronderstelling date en een niet in Nederland gevestigde fabrikant, geen 3.17 aanvraag kon indienen.

Met vriendelijke groeten.

5.1.2.e

5.1.2.e
ROVAL PHARMA bvba
Conseils pharmaceutiques - Pharma consulting
Waversebaan, 144
B-3050 OUD-HEVERLEE
België - Belgique
00 32 5.1.2.e
5.1.2.e *@skynet.be*
==========

Van: 5.1.2.e @igj.nl]
Verzonden: lundi 14 septembre 2020 15:43
Aan: 5.1.2.e @skynet.be
Onderwerp: FW: ARTSENVERKLARING_20200912_MODEL 3.17 VOOR FABRIKANTEN

Geachte heer 5.1.2.e,

Een 5.1.5 kan de 3.17 aanvraag bij IGJ niet indienen. Op de website van IGJ (https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/geneesmiddelen-zonder-handelsvergunning/leveren-op-artsenverklaring) kunt u lezen wie er met de artsenverklaring een verzoek kan indienen:
"Wie kan met de artsenverklaring een verzoek indienen?
Gevestigde (ziekenhuis-) apothekers, groothandelaren, fabrikanten en apotheekhoudende huisartsen kunnen daarna bij IGJ een verzoek indienen om een geneesmiddel zonder handelsvergunning te mogen afleveren."
Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groeten,
5.1.2.e

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Doc. 117

Farmaceutische Producten
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518, 6401 DA Heerlen

T 088-1205000
M 5.1.2.e

E-mail: 5.1.2.e @igj.nl
www.igj.nl

Van: 5.1.2.e @skynet.be>
Verzonden: zaterdag 12 september 2020 16:25
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: ARTSENVERKLARING_20200912_MODEL 3.17 VOOR FABRIKANTEN
Urgentie: Hoog

Geachte,

Meerdere oncologiecentra in Nederland wensen snel over Lutetium177-PSMA te beschikken voor de behandeling van resistente prostaat tumoren. Het Fins bedrijf MAP, lid van de groep Curium, bereid Lu177-PSMA onder GMP omstandigheden.

Vraag: kan het 5.1.5 een vergunning 3.17 geldig voor verschillende oncologiecentra aanvragen rekening houdend dat het bedrijf over geen Nederlandse vestiging beschikt?

De vraag wordt gesteld omdat anders ieder centrum een eigen aanvraag moet indienen telkens geldig enkel voor het betrokken centrum.

Bij voorbaat bedankt voor het mededelen van het IGJ standpunt.

Met vriendelijke groet.

5.1.2.e

5.1.2.e
ROVAL PHARMA bvba
Conseils pharmaceutiques - Pharma consulting
Waversebaan, 144
B-3050 OUD-HEVERLEE
België - Belgique
00 32 5.1.2.e
5.1.2.e *@skynet.be*

“Als u ons gevoelige informatie wilt sturen, gebruik dan een veilige mail oplossing of ons beveiligd portaal (Rijkscloud). Zie voor meer informatie onze website https://www.igj.nl/contact"
.

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e ; 5.1.2.e
Onderwerp: FW: NZa beleid, vaststelling en publicatie RZ21b: wijzigingen op het gebied van de intramurale farmacie vanaf 2021
Datum: maandag 21 september 2020 09:53:11
Bijlagen: image001.png

Ha allen,
Zie vooral 1e punt (5.1.2.i)
Gr 5.1.2.e
Mr. 5.1.2.e
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
tel. 070-340 5.1.2.e
mob. 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 21 september 2020 09:47
Aan: 5.1.2.e @nvz-ziekenhuizen.nl)' ; '5.1.2.e ' ; 5.1.2.e @zkn.nl' ; '5.1.2.e @demedischspecialist.nl' ; 5.1.2.e @patientenfederatie.nl' ; '5.1.2.e ' ; '5.1.2.e ; 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e) ; 5.1.2.e ; '5.1.2.e @z-index.nl)' ; 5.1.2.e ; 5.1.2.e) ; 5.1.2.e
Onderwerp: NZa beleid, vaststelling en publicatie RZ21b: wijzigingen op het gebied van de intramurale farmacie vanaf 2021

Beste allen,
Hierbij informeer ik u namens de NZa over het volgende.
De RvB van de NZa heeft het beleid medisch specialistische zorg dat ingaat per 2021 (RZ21b release) vastgesteld. Dat betekent het beleid ten aanzien van apotheekbereidingen waar in onderstaande e-mails naar wordt gerefereerd is vastgesteld.
Hierbij ontvangt u de door de NZa uitgebrachte nieuwsberichten over apotheekbereidingen en over de gehele release.
https://www.nza.nl/actueel/nieuws/2020/09/18/nza-schept-ruimte-in-regels-2021-om-dure-apotheekbereiding-apart-te-declareren
In het nieuwsbericht vindt u een link naar een zogenaamde 'informatiekaart' (voorheen noemden we dat ' circulaire') met meer informatie over deze beleidswijziging. Tevens bevat deze informatiekaart informatie over twee andere wijzigingen op het gebied van de intramurale farmacie: een wijziging in deadline voor het indienen van een intrekkingsverzoek en een wijziging in de zienswijze procedure.
https://www.nza.nl/actueel/nieuws/2020/09/17/zorg-op-afstand-krijgt-structurele-plek-binnen-de-medisch-specialistische-zorg
https://www.nza.nl/zorgsectoren/medisch-specialistische-zorg
Volgende week brengt de NZa een nieuwsbrief uit over het gehele beleid medisch specialistische zorg, waaronder ook.
Hartelijk dank voor ieders inbreng voor deze beleidswijzigingen.
Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

5.1.2.e
5.1.2.e

Nederlandse Zorgautoriteit

Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 5.1.2.e | 030 – 296 81 11 | info@nza.nl
Volg ons op: LinkedIn | Twitter
Wij werken aan goede en betaalbare zorg.

Legitimatie
Bij ons geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of Rijkspas.
Parkeren
Komt u bij ons op bezoek en komt u met de auto? Geef dan tijdig uw kenteken aan ons door.

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 21 juli 2020 13:33
Aan: 5.1.2.e @nvz-ziekenhuizen.nl) <5.1.2.e @nvz-ziekenhuizen.nl>; 5.1.2.e @nfu.nl>; '5.1.2.e @erasmusmc.nl>; '5.1.2.e ' 5.1.2.e @nvza.nl>; 5.1.2.e @zkn.nl; 5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @demedischspecialist.nl; 5.1.2.e @nfk.nl>; 5.1.2.e @patientenfederatie.nl; 5.1.2.e @zn.nl>;5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @actiz.nl>; 5.1.2.e @zinl.nl>; 5.1.2.e @revalidatie.nl>
CC: 5.1.2.e sens@minvws.nl>; 5.1.2.e @igj.nl>; 5.1.2.e @z-index.nl) 5.1.2.e @z-index.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @nza.nl>; 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: Schriftelijk Technisch Overleg dure geneesmiddelen: deadline reactie 11 juni 2020

Geachte heer, mevrouw,

Eerder hebben wij u geconsulteerd voor de voorgenomen beleidswijziging in de NZa beleidsregel Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg ten aanzien van apotheekbereidingen. Kortgezegd komt deze beleidswijziging erop neer dat het vanaf 1 januari 2021 mogelijk is om voor dure apotheekbereidingen die vanuit grondstoffen zijn bereid een add-ongeneesmiddel prestatie aan te vragen.

Hierbij ontvangt u een overzicht van hetgeen wij met uw opmerkingen hebben gedaan, zie bijlage. Omdat geen van u bezwaar heeft gemaakt tegen het delen van uw reactie met andere TO-leden, vindt u één integrale reactietabel.

Dit beleid is onderdeel van het pakket RZ21b, dat naar verwachting begin september 2020 wordt vastgesteld door de NZa.

Tevens maak ik van de gelegenheid gebruik u te informeren over de uitspraak van de CBb rechter van 7 juli jongstleden met betrekking tot het NZa beleid voor de extramurale farmacie. Kortgezegd heeft de rechter de NZa in het gelijk gesteld ten aanzien van de mogelijkheid van declaratie van apotheekbereidingen, terwijl er equivalente geregistreerde geneesmiddelen op de markt verkrijgbaar zijn. In de bijlage vindt u de uitspraak, tevens te raadplegen via www.rechtspraak.nl Tevens is er een persbericht uitgebracht, zie link: https://www.nza.nl/actueel/nieuws/2020/07/20/cbb-apotheker-mag-een-magistrale-bereiding-declareren-ook-als-die-al-op-de-markt-is

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e
Afwezig op vrijdag

Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 5.1.2.e | 030 – 296 81 11 | info@nza.nl
Volg ons op: LinkedIn | Twitter
Wij werken aan goede en betaalbare zorg.

Legitimatie
Bij ons geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of Rijkspas.
Parkeren
Komt u bij ons op bezoek en komt u met de auto? Geef dan tijdig uw kenteken aan ons door.

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 18 juni 2020 11:53
Aan: 5.1.2.e @demedischspecialist.nl'; '5.1.2.e @nvz-ziekenhuizen.nl'; '5.1.2.e @zn.nl'; '5.1.2.e ; 5.1.2.e @zkn.nl'; 5.1.2.e '; 5.1.2.e @ntu.nl'; '5.1.2.e @nfk.nl'; '5.1.2.e @patientenfederatie.nl'; 5.1.2.e @zn.nl'; 5.1.2.e '
CC: 5.1.2.e ; 5.1.2.e d)'; '5.1.2.e @igj.nl'; 5.1.2.e @z-index.nl'; 5.1.2.e '; 5.1.2.e ; 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Schriftelijk Technisch Overleg dure geneesmiddelen: deadline reactie 11 juni 2020

Geachte heer, mevrouw,

Dank voor uw reacties op het TO memo over aparte prestaties voor apotheekbereidingen. Wij zijn van plan de ingediende reacties van verschillende partijen en het antwoord van de NZa in één document met het TO te delen. Als u niet wilt dat uw reactie zichtbaar wordt voor andere TO-leden hoor ik dat graag **uiterlijk 25 juni**. Als u geen bezwaar heeft hoeft u niet te reageren op dit bericht.

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 5.1.2.e | 030 – 296 81 11 | info@nza.nl
Volg ons op: LinkedIn | Twitter
Wij werken aan goede en betaalbare zorg.

Legitimatie
Bij ons geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of Rijkspas.
Parkeren
Komt u bij ons op bezoek en komt u met de auto? Geef dan tijdig uw kenteken aan ons door.

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 28 mei 2020 10:55

Aan: 5.1.2.e @demedischspecialist.nl'; '5.1.2.e @nvz-ziekenhuizen.nl'; '5.1.2.e @zn.nl'; 5.1.2.e @zkn.nl'; '5.1.2.e @nfu.nl'; 5.1.2.e @nfk.nl'; 5.1.2.e @patientenfederatie.nl'; '5.1.2.e @zn.nl'; 5.1.2.e '
5.1.2.e
Onderwerp: Schriftelijk Technisch Overleg dure geneesmiddelen: deadline reactie 11 juni 2020

Geachte heer, mevrouw,

Hierbij vindt u twee memo's voor het schriftelijke TO dure geneesmiddelen:

1. Memo over aparte prestaties voor apotheekbereidingen
2. Memo over aanpassing in aanvraagprocedure voor intrekking en aanvraag add-on of ozp-stollingsfactor

Deze memo's zijn bestemd voor u als lid van het Technisch Overleg dure geneesmiddelen. Het is niet de bedoeling dat u deze memo's deelt met personen buiten uw organisatie.

U kunt tot 11 juni aanstaande schriftelijk reageren. Indien u niet reageert, gaan wij ervan uit dat u instemt met de voorgenomen wijzigingen.

Voor tussentijdse vragen kunt u contact opnemen met ondergetekende en/of andere leden van dit TO.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Nederlandse Zorgautoriteit

Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 5.1.2.e | 030 – 296 81 11 | info@nza.nl
Volg ons op: LinkedIn | Twitter
Wij werken aan goede en betaalbare zorg.

Legitimatie
Bij ons geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of Rijkspas.
Parkeren
Komt u bij ons op bezoek en komt u met de auto? Geef dan tijdig uw kenteken aan ons door.

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 28 april 2020 17:58
Aan: '5.1.2.e @demedischspecialist.nl'; 5.1.2.e @nvz-ziekenhuizen.nl'; '5.1.2.e @zn.nl'; '5.1.2.e @zkn.nl'; 5.1.2.e @nfu.nl'; 5.1.2.e @nfk.nl'; 5.1.2.e @patientenfederatie.nl'; 5.1.2.e @zn.nl; '5.1.2.e '
CC: 5.1.2.e @igj.nl'; 5.1.2.e @z-index.nl'; 5.1.2.e
Onderwerp: Aankondiging schriftelijk Technisch Overleg dure geneesmiddelen

Geachte heer, mevrouw,

Op 25 juni 2019 vond een Technisch Overleg plaats over onder andere het onderwerp 'Magistrale bereidingen en de bekostiging binnen de medisch specialistische zorg'. Onder deze mail vindt u het verslag van dit agenda onderwerp. Conclusie van dit TO is dat veldpartijen overwegend positief tegenover het voorstel tot beleidswijziging staan. Bij de uitwerking hebben wij er vervolgens voor gekozen de uitspraak van de CBb rechter af te wachten die zich op dat moment boog over een bezwaar van producerende partijen tegen een beleidswijziging van de NZa binnen de extramurale farmacie (Farmaceutische zorg) dat betrekking heeft op magistrale

bereidingen. Er is nog altijd geen uitspraak van de rechter. Daarom hebben wij besloten dit onderwerp nu voort te zetten. Hierbij informeren wij u over onze vervolgacties.
De NZa heeft het voornemen om met ingang van 1 januari 2021 het mogelijk te maken dat apotheekbereidingen als aparte prestaties kunnen worden gedeclareerd en vergoed. Dit betekent dat de beleidswijziging onderdeel zou worden van de RZ21b. De NZa en veldpartijen hebben afgesproken geen beleidsrijke aanpassingen te doen in een 'b-release', tenzij zorgaanbieders en zorgverzekeraars hier geen bezwaar tegen hebben. Bij deze afweging wordt rekening gehouden met ict/technische aanpassingen en contractering. Gezien de positieve houding van het TO van 25 juni hebben wij een planning gemaakt van de totstandkoming van een beleidswijziging in de RZ21b. Als partijen desondanks bezwaar hebben tegen opname in de RZ21b versus de RZ22a, horen wij dit graag zo snel mogelijk van u.
Uitgaande van de RZ21b, betekent dit dat wij voor de zomervakantie 2020 het beleid gereed willen hebben. Zoals het er nu naar uit ziet ontvangt u 28 mei aanstaande een memo over de voorgenomen beleidswijziging. U kunt tot 11 juni schriftelijk reageren.
Als u wilt dat wij iemand anders binnen uw organisatie consulteren, ontvangen wij graag het/de e-mailadres(sen).
Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.
Met vriendelijke groet,
5.1.2.e [redacted]

Nederlandse Zorgautoriteit
Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 5.1.2.e | 030 – 296 81 11 | info@nza.nl
Volg ons op: LinkedIn | Twitter
Wij werken aan goede en betaalbare zorg.
5.1.2.i [redacted]

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Proces off label aanvragen
Datum: donderdag 24 september 2020 13:47:35
Bijlagen: image001.gif

Ho 5.1.2.e,

Ik denk niet wezenlijk anders dan een "gewone" off-label aanvraag.
5.1.2i

Hoop dat ik duidelijk ben?

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: donderdag 24 september 2020 13:32
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>
Onderwerp: FW: Proces off label aanvragen

Ho 5.1.2.e

Vraag aan jou:

5.2.1.

Groeten 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: donderdag 24 september 2020 12:45
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: Proces off label aanvragen

Hi 5.1.2.e

Naar aanleiding van ons telefoontje van vanochtend, ter info in de bijlage het proces off label aanvragen.
In het aanvraagformulier van ZN moet de aanvrager de indicatietekst en de verkorte indicatietekst invullen.
Farmatec neemt vervolgens contact op met de WV.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

.....

Afdeling Farmatec
Agentschap CIBG | Uitvoeringsorganisatie van VWS
Rijnstraat 50 | 2515 XP | Den Haag
Postbus 16114 | 2500 BC | Den Haag

T: 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
www.farmatec.nl

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

This e-mail and its contents are confidential and may be legally privileged. If this e-mail is not intended for you, please contact us immediately by reply e-mail and destroy the e-mail. Please don't use, copy or disclose the e-mail and its contents to anyone. Zorgverzekeraars Nederland is liable neither for the proper and complete transmission of the information in this e-mail nor for any delay in its receipt.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Doc. 120

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Eindrapport van het GMP routine inspectiebezoek in combinatie met een nieuwe aanvraag aan Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, op 28 en 29 januari 2020

Utrecht, 2020

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):	Apotheek: geneesmiddelen voor onderzoek primair verpakken capsules en tabletten en secundair verpakken Nucleair geneeskunde: radiofarmacon Actinium225-PSMA steriel aseptische klein volume injectie vloeistof
1. Geïnspecteerde site(s):	- Wijtemaweg 80 (routine inspectie) - Dr. Molewaterplein 40 (radiofarmaca Actinium 225-PSMA)

2. Activiteiten:

		Humaan	Veterinair	IMP
Fabrikant van Eindproduct(en)				
	Steriel	☐	☐	☐
	Niet-steriel	☐	☐	☑
	Biologisch	☐	☐	☐
Sterilisatie van excipient, actieve substantie of geneesmiddel		☐	☐	☐
Primair verpakken		☐	☐	☑
Secundair verpakken		☐	☐	☑
Controlelaboratorium		☐	☐	☐
Importeren		☐	☐	☑
Vrijgifte		☐	☐	☑
Opslag en distributie		☐	☐	☑
Produceren van actieve stof		☐	☐	☐
Anders:		☐	☐	☐

3. Datum van inspectie:	28 en 29 januari 2020
4. Inspecteur (s):	5.1.2.e
Expert (s):	Naam van expert/assessor: Niet van toepassing

5. Inspectie

Nummer vergunning (en)	☑ F 108517
Farmatec aanvraagnummer Nieuwe vergunning	☑ 36306
Farmatec aanvraagnummer Wijziging bestaande vergunning	☐
API registratie	☐
EMA Referentienummer	☐
Meldingnummer	☐

6. Datum vorige inspectie 28 juni en 12 juli 2016

Naam van inspecteur(s) 5.1.2.e

7. Introductie

Het Erasmus Medisch Centrum (hierna EMC) heeft een fabrikantenvergunning voor het bereiden, importeren en vrijgeven van geneesmiddelen voor onderzoek (GO). Deze vergunning geldt voor twee locaties: de locatie Apotheek en het Transplantatie Laboratorium Hematologie. Op de locatie Apotheek wordt met name verpakkingshandelingen uitgevoerd op GO, in het Transplantatie Laboratorium Hematologie bereiding van ATMP.

De apotheek van het Erasmus MC draagt zorg voor de geneesmiddelenvoorziening en farmaceutische dienstverlening van het 5.1.1.c Hiertoe heeft de apotheek een centrale locatie in gebouwdeel Na, Nb en Nc, 2e etage van het Erasmus MC en beschikt de apotheek over twee ruimtes bij de centrale logistieke ontvangsthal van het Erasmus MC (gebouw Eg-0). Verder heeft de apotheek een drietal locaties op de 1e, 2e en 3e verdieping van het Sh-gebouw van het Erasmus MC Sophia kinderziekenhuis.

De productiefaciliteiten van de apotheek op de centrale locatie van het EMC bestaan uit een faciliteit voor het uitvoeren van aseptische handelingen (op voorraad) en een ompakruimte. Op deze centrale locatie wordt ook het verpakken en batchcertificering van GO uitgevoerd. Er zijn ca. 5.1.1.c producten die als aseptische handelingen op voorraad worden bereid voor eigen patiënten.

Belangrijkste veranderingen sinds de vorige inspectie:

- Leiding en management team van de apotheek is veranderd, er is een nieuwe QA apotheker.
- Wisseling naar computerprogramma 5.1.1.c EPD (voor aseptische handelingen niet risicovol en risicovolle stoffen)
- Een andere ompakruimte (Nb231) is in gebruik genomen voor de verpakkingsactiviteiten van GO's.

Internationale samenwerking:

☐ De Competent Authority van het land waar de inspectie plaatsvond was <niet> geïnformeerd en nam <niet> deel aan de inspectie.

☒ Niet van toepassing.

8. Doel en reden van de inspectie

Good Manufacturing Practice GMP

Toelichting:

Routine GMP inspectie voor de GO activiteiten uitgevoerd door de locatie Apotheek en advies aanvraag voor nieuwe cleanroom radiologie & nucleaire geneeskunde cb-3

Ontvangen documenten:

- Inhoudsopgave Kwaliteitsmanagement Systeem Apotheek
- Overzicht van de geproduceerde geneesmiddelen Apotheek
- Site Master File Apotheek versie 5
- Inhoudsopgave Kwaliteitsmanagement Systeem Nucleaire Geneeskunde
- Site Master File Nucleaire Geneeskunde
- Toelichting toevoeging bereiding radiofarmaca Actinium 225-PSMA

Toetsingskader:

☒ Geneesmiddelenwet en Regeling Geneesmiddelenwet.

☐ Wet Dieren, Besluit diergeneesmiddelen, Regeling diergeneesmiddelen.

☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).

☒ EU Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use .

☐ EU Guidelines for Good Manufacturing Practice: part II Basic requirements for active substances use as starting materials (EUDRALEX Volume 4).

☐ EU Guidelines for Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use.

☐ Anders:

9. Geïnspecteerde activiteiten:

De activiteiten op de fabrikantenvergunning voor de locatie Apotheek bestaande uit secundair verpakken en batchcertificering van GO's.

Niet geïnspecteerde activiteiten:

De activiteiten op de fabrikantenvergunning voor de locatie Transplantatie Laboratorium Hematologie

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers

5.1.2.e

RvB gemandateerd portefeuillehouder IGJ

Afdelingshoofd Apotheek

Hoofd. Afd. KGO Apotheek

Apotheker afd. KGO

Ziekenhuisapotheker/QP/ Medisch Coördinator backoffice Apotheek

Apotheker QA/ QP Apotheek

Kwaliteitsfunctionaris Apotheek

Afdelingshoofd Radiologie en NuGe

Ziekenhuisapotheker NuGe

Apotheker NuGe

Radiochemicus afd. Radiologie en NuGe

Documentbeheerder afd. Radiologie en NuGe

Kwaliteitsadviseur afd. Radiologie en NuGe

Leidinggevende Medisch Nucleaire Analytisch Assistenten (MNAA)

Klinisch Fysicus afd. Radiologie en NuGe

Klinisch Fysicus afd. Radiologie en NuGe

Hoofd Patiëntenzorg afd. Radiologie en NuGe

11. Observaties, bevindingen en tekortkomingen *(cursief)* van de inspecteur(s)

11.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie

In dit onderdeel zijn de kritische en/of belangrijke en/of wettelijke tekortkomingen in het rapport van het bezoek van 26 juni 2016 herhaald *in het cursief* met een beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie van 29 januari 2020. Aan het eind van elke tekortkoming volgt een conclusie welke **vet** is weergegeven.

De belangrijke tekortkomingen waren:

1.Het gebruik en de ruimten in gebruik voor het ompakken van studiemedicatie voldoen niet op de volgende punten:

- Verpakken wordt uitgevoerd in ruimte Nc202. Deze bereidingsruimte wordt gedeeld met de afdeling logistiek en is niet afgewerkt conform GMP Dit blijkt uit:
  - Er is geen productie- en schoonmaaklogboek
  - Er is geen kledingprocedure
  - Er is geen aanduiding buiten de ruimte welk product verwerkt wordt
  - Een muur in de ruimte is beschadigd
  - Er is geen toegangscontrole
- Verpakken kan worden uitgevoerd in de VTGM ruimten. Deze situatie is onvoldoende in procedures vastgelegd:
  - In de procedure ompakken is onvoldoende vastgelegd in welke situaties naar deze ruimten wordt uitgeweken.
  - Er is geen change-over procedure voor het verpakken van studiemedicatie in deze ruimten.
  - Uit het batchprotocol blijkt onvoldoende welke ruimte moet worden gebruikt.

Een nieuw ompakruimte is in gebruik genomen Nb231

Deze tekortkoming is voldoende gecorrigeerd.

2.Onvolkomenheden in het bewaren van retentiemonster:

- Er worden geen retentiemonsters genomen van geregistreerde producten die door EMC alleen worden geëtiketteerd als GO.
- De paragraaf in de procedure Ontvangstcontrole over bewaarmonsters wordt niet nageleefd.
- Het logboek van de bewaarmonsters is onvolledig ingevuld, de vernietiging van bewaarmonsters is niet ingevuld en gegevens zijn deels met potlood ingevuld.
- De procedure ontvangstcontrole vermeld de mogelijkheid dat een bewaarmonster uitsluitend buiten de EU wordt bewaard terwijl dit niet toegestaan.

De opslag en beheer van retentiemonsters is bekeken en besproken tijdens de rondgang, hier zijn geen bijzonderheden in geconstateerd.

Deze tekortkoming is voldoende gecorrigeerd.

De wettelijke tekortkoming was:

1.Op het adres Ebweg 7 te Rotterdam geëxploiteerd door het MC Erasmus wordt een groothandel gedreven zonder groothandelsvergunning, ex artikel 18, eerste lid Geneesmiddelenwet.

Medische hulpmiddelen worden nu bij groothandel 5.1.1.c opgeslagen, geneesmiddelen worden niet extern opgeslagen.

Deze tekortkoming is voldoende gecorrigeerd.

De 'overige' tekortkomingen zijn niet herhaald. In het betreffende onderdeel in hoofdstuk 15 van dit rapport zijn de tekortkomingen (kritisch, belangrijk en of overige) weergegeven die onvoldoende zijn gecorrigeerd

11.1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem

Besproken/Bekeken:

<u>Management review</u>
Er is geen management review procedure aanwezig.

<u>Change control</u>

Wijzingen worden vastgelegd in een papieren systeem, een overzicht van de wijzigingen wordt bijgehouden in Excel. Er zijn twee wijzigingen gelogd voor 5.1.1.c sinds de vorige inspectie:

- 2018-12 "verplaatsen ompakruimte" 14 jan 2019
  De wijziging is onvolledig beschreven. Wie de overwegingen om de ompakruimte te verplaatsen heeft beschreven is niet gedocumenteerd, de resultaat van de acties is niet gedocumenteerd, niet alle acties uit de overwegingen komen terug in de actielijst.
- 2019-011 "uitfasering 5.1.1.c 21aug2019 gesloten
  Beschrijft de overgang van 5.1.1.c systeem naar 5.1.1.c waarin de drug accountability en trial-gerelateerde informatie wordt vastgelegd.
  De wijziging beschrijft niet of de functionaliteit is getest op data integriteit, het voldoet aan Annex 11 en de impact van deze implementatie op de validatiestatus van 5.1.1.c

<u>Deviaties</u>

- procedure "klachten en incidenten"7.7.3.1 v5
  Er zijn geen klachten gelogd sinds de vorige inspectie. De benaming voor deviaties binnen het EMC is interne melding apotheek. Een categorisatie hoog of laag wordt gegeven o.a. op basis van invloed op werkproces en/of financiële schade en/of het een afwijking is in een werkproces die de apotheek niet heeft verlaten. Indien de afwijking impact heeft op een patiënt dan wordt een MIP gelogd.
- deviatierapportage eerste halfjaar 2019 (evaluatie wordt twee keer per jaar uitgevoerd).
- Interne melding 57508 "mediatie is omgepakt in nieuwe ompakruimte Nb-231
- Interne melding 72137 "koelwand koelde niet voldoende, alarm in avond/nacht. Studiemedicatie blootgesteld aan temperatuurexcursie. Oorzaak waterleiding afgesloten wegens lekkage elders n het gebouw. In Note to file staat het tijdstip hoe lang de temperatuurexcursie is geweest en is een overzicht gemaakt wat aanwezig was uit 5.1.1.c met overzicht van sponsor communicatie of het wel of niet gebruikt mag worden. Deze informatie is niet opgenomen in de interne melding.

<u>CAPA</u>

Bij het doorlopen van de inspectie zijn meerdere tekortkomingen van de vorige inspectie besproken. Documentatie omtrent de genomen acties konden niet worden getoond. Procedures hadden geen versie update gehad met benoeming van een genomen actie naar aanleiding van een tekortkoming.

Tekortkomingen:

- *Er is geen procedure /uitvoering van management review*
- *De traceerbaarheid van wijzigingen is onvoldoende: bekeken wijzigingen zijn onvolledig beschreven en gedocumenteerd.*
- *Controle of deviaties (interne meldingen) eerder zijn voorgekomen is geen onderdeel van het deviatie onderzoek. De bekeken interne meldingen zijn te summier vastgelegd.*
- *De opvolging van de tekortkomingen van de vorige inspectie zijn niet navolgbaar. Ze zijn niet gedocumenteerd in het kwaliteitssysteem.*

11.2 Personeel

Besproken/Bekeken:

- Inwerkprogramma QP 5.1.1.c
- Procedure "inwerken, nascholing en persoonlijke kwalificatie apotheekmedewerkers" 4.5 versie 8
- Template inwerkschema assistenten 5.1.1.c doc 6.1.3.18 v3 en inwerkschema Trialmanager 5.1.1.c
- Trainingsfiles van twee apothekersassistentes getraind in het ompakken konden niet getoond worden. Beiden apothekersassistentes zijn in intern delegationlog genoteerd.
- inwerkschema trialmanager 5.1.2.e
  Meest recent trainingsdocumentatie is goed ingevuld maar eerdere trainingsdocumentatie is onvolledig afgetekend.

Tekortkomingen:

- *In de trainingsdocumentatie: trainingsfiles van opgevraagde apothekersassistentes zijn niet aanwezig, trainingsdocumentatie is onvolledig afgetekend.*
- *Er is geen initieel en periodieke GMP training voor medewerkers in de apotheek inclusief de apothekers*

11.3 Gebouwen en apparatuur

Besproken/Bekeken:

- Rondgang ruimten voor ompakken GO's : ruimte Nc216 (trialmagazijn)en Nb231(ompakruimte)
  Er is geen inventarisatie van de klinische materialen aanwezig in de quarantaine opslagruimte. De Nb231 ruimte is ook in gebruik voor andere ompakactiviteiten. De aanwezige logboeken voor de poederafzuigkast en gebruikerslogboek Nb231 zijn losbladig, pagina's niet genummerd en er is geen QA review.
- Opslag en beheer van retentiemonsters
- "procedure Apotheekmonitoringssysteem 5.1.1.c " 7.7.3.5 v2, instelwaarden in 5.1.1.c en werkinstructie "afhandelen temperatuurexcursies tijdens de opslag van studiegeneesmiddelen" 8.1.5.1 v2
  In de procedure zijn de instelgrenzen en tijdslimieten voor overschrijdingen beschreven. De instelwaarden in 5.1.1.c komen niet altijd overeen met de procedure. Bijvoorbeeld voor 15-25°C staat tijdslimiet alarm op 15 min, volgens procedure is tijdslimiet voor de ondergrens 5 min en bovengrens 15 min. Er is niet gespecificeerd of dit geldt voor diepvriezen, koelkasten of 15-25°C opslag. De tijdslimiet voor drukoverschrijdingen in de cleanrooms staat op 60, onduidelijk of dit 60 min is.
  De monitoringsgegevens worden maandelijkse gecontroleerd door een verantwoordelijke medewerker van de afdeling en de verantwoordelijke apotheker. Indien acties nodig zijn dan wordt een incidentenformulier (=interne melding) ingevuld. In de procedure is echter geen verwijzing naar de initiatie van een interne melding bij temperatuurexcursies
- Voorbeelden van maandelijkse monitoringsrapporten ingezien van trialmagazijn.
  De ompakruimte wordt niet maandelijks beoordeeld maar zit wel op 5.1.1.c
- Rondgang alpha laboratorium in gebouw Cb-3
  Deze ruimte is in 2011 opgeleverd en is sinds 2-3 jaar niet meer in gebruik. De ruimte is opgenomen in het monitoring programma van de afdeling. Deze ruimte heeft een rechtstreekse verbinding met de 5.1.1.c Rotterdam maar deze verbinding wordt niet gebruikt.
  Tijdens de rondgang is geobserveerd dat bij het omkleden voor toegang tot de cleanrooms voor een medewerker met een hoofddoek geen aangepast hoofdbedekking aanwezig is.
  Tijdens de rondgang is geconstateerd dat de productie van Actinium 225-PSMA nog in een vroege stadium is. De drukverschillen tussen de ruimten zijn ingeregeld maar nog niet goed gedocumenteerd, de kwalificatie/ontwerp van de Biohazard kast in aanwezigheid van de 5.1.1.c (een microwave synthesizer) is niet beoordeeld. Verschillende apparatuur is nog niet gekwalificeerd. Specificaties van startmaterialen, eindproduct zijn nog niet aanwezig, analytische validatie is nog niet uitgevoerd.

Tekortkomingen:

- *De logboeken in ruimte Nb231 zijn losbladig, niet genummerd en er is geen QA review.*
- *Er is geen inventarisatie van de klinische materialen aanwezig in de quarantaine opslagruimte*
- *De documentatie voor de schoonmaak van de ompakruimte Nb231 is niet aanwezig: schoonmaakprocedure en een log voor het aftekenen van de schoonmaak is niet aanwezig.*
- *De initiatie van een interne melding bij temperatuur excursies is niet benoemd in de monitoringsprocedure*
- *De instelgrenzen en tijdslimieten van temperatuuroverschrijdingen beschreven in de procedure komen niet volledig overeen met de instelwaarden in 5.1.1.c. Daarnaast is de tijdslimiet bij drukoverschrijdingen niet duidelijk, indien dit 60 min is, is dit te lang.*
- *Er is geen speciale hoofdbedekking voor hoofddoekdragers.*
- *De bereiding van het radiofarmaca Actinium 225-PSMA is nog niet gereed om te kunnen voldoen aan de GMP regelgeving o.a. de ruimte/apparatuur/proces/procedures zijn nog niet voldoende geïmplementeerd.*

Aanbeveling: Het is aanbevolen om de ompakruimte voor GO's mee te nemen in de maandelijkse beoordeling van de monitoringsdata.

11.4 Documentatie

Besproken/Bekeken:

- Acties n.a.v. tekortkoming 15.3.10 vorige inspectie
  Bij een amendement wordt door METC een brief gestuurd, deze wordt dan beoordeeld.
- Vrijgiftedocumentatie 5.1.1.c (geïmporteerd product uit 5.1.1.c waarop geen verpakkingsacties zijn uitgevoerd).

De documentatie bestaat o.a. uit een checklist ontvangst (2x voor twee batches), QP verklaring en onderzoeksmedicatiedossier.

- Vrijgiftedocumentatie B5.1.1.c (etikettering 1e en 2e verpakking uitgevoerd)
  De etiketverantwoording is alleen bij begin ingevuld en niet na etiketteren, ook niet van originele etiketten
  Controle van de toegekende randomisatienummers is niet beschreven.
- werkinstructie vernietigen retour/ restant onderzoeksmedicatie 8.3.19 v5
  Retouren moeten in quarantaine opslag geplaatst worden en in 5.1.1.c vastgelegd. De afhandeling tot aan vernietiging is beschreven. De procedure bij ontvangst is niet beschreven, een referentie naar klachtenprocedure, indien retour om kwaliteitsredenen, is niet aanwezig. Tekortkoming 15.3.14 van vorige inspectie is deels gecorrigeerd.
- Vrijgifte Actinium 225-PSMA
  Het vrijgifte proces voor Actinium 225-PSMA is nog niet duidelijk. De rol van de QP binnen de afdeling NuGe is nog niet in beeld, er is nog geen dienstverleningsovereenkomst tussen de apotheek en afdeling NuGe (zie sectie 12)

Tekortkomingen:

- *De werkwijze bij een amendement van het klinisch protocol is niet beschreven in een procedure.*
- *In de bekeken vrijgiftedocumentatie zijn onvolledigheden geconstateerd: in de ompakprotocollen is de etiketverantwoording onvolledig; controle van de toegekende randomisatienummers is niet beschreven en eenduidig vastgelegd; de documentatie is onvolledig ingevuld; de instructies zijn te summier beschreven.*
- *De werkinstructie vernietigen retour/ restant onderzoeksmedicatie beschrijft niet de werkwijze bij ontvangst van retourmedicatie om kwaliteitsredenen en een referentie naar de klachtenprocedure is niet aanwezig.*

11.5 Productie

Besproken/Bekeken:

<u>Ompakactiviteiten GO's</u>

- ontvangstcontrole procedure is 7.3.2.6 en checklist etikettering bij import bijlage 1 7.3.2.11.
  Tijdens de rondgang is een map met kopieën van meest gebruikte ontvangstformulieren gezien. Deze map was niet onder beheer van QA. De vervanging van deze formulieren wordt door de medewerkers gedaan.
  De checklist is niet altijd volledig ingevuld en bij een aantal punten is het niet duidelijk wanneer het wel of niet aangevinkt moet zijn zoals bij instructie voor gebruik en naam van onderzoeker. Specifieke instructie bij ontvangst van een temperatuur gevalideerde box voor koelproducten is niet opgenomen in de checklist zoals controle opslagtijd in box. Een ontvangstchecklist voor "naked vials" is niet aanwezig, deze activiteit zal verwijderd worden van de fabrikantenvergunning zie sectie 12.1.
- werkinstructie 8.3.10.3 v4 "Ompakken onderzoeksmedicatie"
  Hier staat beschreven het werken in veiligheidswerkbank op VTGM afdeling (Nb-222Kc) indien risicovolle stoffen worden omgepakt. In sectie 5.3.1 wordt voor het verpakken van tabletten en capsules verwezen naar CTGM afdeling i.p.v. naar de ompakruimte. Hierin zijn ook zaken rondom de vrijgifte beschreven.
- "ontvangst en vrijgifte van geneesmiddelen voor onderzoek" 7.3.2.6 versie 2
  Tweetraps vrijgifte is benoemd maar is te summier beschreven. De QP vrijgifte is gebaseerd op het ompakprotocol. Er is geen referentiedocument zoals een PSF aanwezig wat een overzicht geeft van alle informatie/specificaties die gesteld zijn voor het GO o.a. voor het bereidingsproces, QC analyses, batch vrijgifte, distributie en verscheping.
- 7.3.2.7 "Starten van een klinisch geneesmiddelenonderzoek" versie 4
  In de procedure wordt verwezen naar 5.1.1.c systeem i.p.v. huidige systeem 5.1.1.c. Volgens de procedure staat dat per studie een werkinstructie opgesteld wordt, dit wordt niet gedaan.
- 7.3.2.11 "importeren van geneesmiddelen voor klinisch geneesmiddelen onderzoek" versie 1
- Werkinstructie "randomiseren van onderzoeksmedicatie" 8.3.28 versie 2
  Het aanleveren, bewaren en afleveren van onderzoeksmedicatie is beschreven. In de werkinstructie wordt verwezen naar 5.1.1.c systeem i.p.v. huidige 5.1.1.c systeem. EMC maakt geen randomisatielijsten aan.
- Werkinstructie "randomisatiecode beheer" 8.3.18 versie 3
  De retentie van de randomisatiecodes is niet beschreven en er is geen referentie naar EU-GMP aanwezig.

<u>Bereiding radiofarmacon Actinium 225-PSMA</u>

De bereiding zal plaatsvinden in de alpha laboratorium, wat een dedicated cleanroom voor Actinium 225 zal zijn. Actinium wordt ingekocht bij 5.1.1.c. Er is een risicoanalyse voor gebruik Alpha stralers opgesteld, toestemming Stralingsbeschermingseenheid (SBE) is ontvangen. De planning is dat komende kwartaal een proeflabelling uitgevoerd wordt, in juli 2020 goedkeuring IMPD. Zie belangrijke tekortkoming 15.2.1.

Tekortkomingen:

- *de ontvangstchecklijsten (ook voor import) zijn onvolledig ingevuld, specifieke instructies zoals instructie transportbox is niet aanwezig, de beheer van "master" kopieën van ontvangstformulieren is onvoldoende.*
- *De ruimte voor het ompakken is niet aangepast in de werkinstructie voor het ompakken.*
- *In de vrijgifteprocedure is niet beschreven hoe de beoordeling van elke charge voor vrijgifte conform Annex 13 wordt uitgevoerd; de tweetraps vrijgifte is te summier beschreven; er is geen referentiedocument zoals een PSF aanwezig. Instructies over de vrijgifte zijn daarnaast in verschillende documenten beschreven. Verwijzing naar huidige 5.1.1.c systeem is niet in alle procedures doorgevoerd.*
- *Volgens procedure starten klinisch onderzoek wordt er per studie een werkinstructie opgesteld, dit is in de praktijk niet het geval.*
- *In de procedure voor het importeren van GO's zijn de verschillende voorwaarden voor het importeren van GO's bij verschillende situaties zoals MRA versus een niet MRA land niet beschreven.*
- *In de instructie randomisatiecode beheer is de retentie van de randomisatie code niet beschreven en er is geen referentie naar EU-GMP aanwezig*

11.6. Kwaliteitsbewaking

Besproken/Bekeken:

- Data integriteit
  Er is nog geen data integriteit policy aanwezig

Tekortkomingen:

- *Het beleid omtrent data integriteit is niet aanwezig*

11.7 Uitbestede activiteiten

Besproken/Bekeken:

- Leveranciersbeoordeling procedure
  De procedure is niet volledig waaronder het ontbreken van een categorisatie bij welke type leveranciers altijd een on-site audit uitgevoerd moet worden.
- Dienstverleningsovereenkomst met microbiologisch laboratorium ziekenhuis.
  De overeenkomst is nog niet aangepast voor activiteiten voor nucleaire geneeskunde, zie sectie 12.1.

Tekortkomingen:
De leveranciersbeoordeling procedure is niet volledig er is geen categorisatie bij welke type leveranciers altijd een on-site audit uitgevoerd moet worden, dit is ook niet aangeven op het KGO leveranciersoverzicht.

11.8 Klachtenbehandeling, productdefecten en terugroepen van producten

Besproken/Bekeken:

- Recall procedure Apotheek, 7.3.1.6
  Het is onduidelijk wanneer men spreekt over een interne of externe terugroepactie en welke acties dan genomen moeten worden. De rol van de QP is niet omschreven. Het documenteren van de acties met datum en tijd is niet duidelijk beschreven. Het inlichten van de IGJ is niet conform de richtlijnen. Er is geen mock recall uitgevoerd.

Tekortkomingen:

In het terugroepproces zijn de volgende onvolledigheden geconstateerd:

- *de procedure beschrijft niet de rol van de QP of hoe de QP op de hoogte wordt gehouden, hoe de acties worden gedocumenteerd,*
- *De procedure beschrijft bij welke recall IGJ ingelicht moet worden, echter dit is niet conform GMP hoofdstuk 8*
- *Het is onduidelijk wat de flow is bij een extern en intern terugroepactie.*
- *De mock recall is niet uitgevoerd.*

11.9 Zelfinspectie

Besproken/Bekeken:

Procedure is bekeken en besproken. De procedure en plan van inspecties is sinds kort geüpdatet en uitgerold. Training van de pool auditors is aanwezig. Terugkoppeling en actie waarborging is hierin opgenomen.

Tekortkomingen: geen

11.10 Distributie en verzending

Besproken/Bekeken:

- Raamovereenkomst met groothandel 5.1.1.c voor logistieke dienstverlening met afnameovereenkomst.
  De groothandel verzorgt de directe levering van infuusvloeistoffen in karren voor de afdelingen. Via 5.1.1.c wordt automatisch bestellingen doorgegeven per afdeling aan Hospital Logistics. De goederen komen bij goederenontvangst algemeen binnen in karren met bakken per afdeling. Het servicebedrijf van het ziekenhuis wisselt op de afdeling de bakken om. Controle van de inhoud ten opzichte van de bestelling wordt niet gedaan. Voor het omwisselen van de lege bak met een volle bak is een A4 instructie aanwezig, de bakken met de verschillende producten hebben een kleurcodering.

Tekortkomingen:

Aanbeveling: Het is aanbevolen om de aanwezigheid van een geldige groothandelsvergunning bij de groothandel periodiek te controleren.

11.11 Site Master File

☐ Er was geen Site Master File beschikbaar

- ☑ Er was een Site Master File beschikbaar, Site Master File Apotheek versie 5 en Site Master File Erasmus MC cleanroom faciliteit voor de bereiding van radiofarmaca afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskundeversie 1 gedateerd juni 2019. Ondergetekenden beoordelen deze SMF's als voldoende.

12. Overige zaken:

12.1 Andere specifieke zaken (o.a. vergunning)

Tijdens de inspectie is geconcludeerd dat op dit moment onvoldoende wordt voldaan aan de voorwaarden (voortvloeiend uit wet- en regelgeving) om de activiteiten in uw adviesaanvraag 36306 conform GMP uit te kunnen voeren. De bereiding van het radiofarmaca Actinium 225-PSMA is nog niet gereed om te kunnen voldoen aan de GMP regelgeving o.a. de ruimte/apparatuur/proces/procedures zijn nog niet voldoende geïmplementeerd.

Het EMC geeft de volgende aanpassingen aan het fabrikantenvergunning 108517 Locatie Apotheek Erasmus MC door aan Farmatec:

- 5.1.1.c)
- 5.1.1.c
- Het adres van de apotheek is door de nieuwbouw gewijzigd naar Dr. Molewaterplein 40.

12.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen ander dan GMP)

Niet van toepassing.

12.3 Vragen van inspecteur naar aanleiding van de beoordeling van een aanvraag voor een handelsvergunning (marketing authorisation)

Niet van toepassing.

12.4 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing.

13. Verspreiding van het rapport:

☒ Openbaarmaking: www.igj.nl

☐ aCBG, afdeling Bureau Diergeneesmiddelen

☒ IGJ intern

☒ Bedrijf (geïnspecteerde)

☐ European Medicines Agency

☐ Anders:

14. Lijst van bijlage(n):

Definition of Significant GMP Deficiencies

15. Lijst van tekortkomingen:

GMP tekortkomingen:

15.1 Kritische

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

Er zijn de volgende belangrijke tekortkomingen geconstateerd:

15.2.1 Processen zijn summier beschreven in procedures, procedures ontbreken ofwel praktijk komt niet overeen met procedures. Voorbeelden hiervan zijn:

- Er is geen procedure /uitvoering van management review
- De traceerbaarheid van wijzigingen is onvoldoende: bekeken wijzigingen zijn onvolledig beschreven en gedocumenteerd.
- In het deviatieprocedure is de controle of deviaties (interne meldingen) eerder zijn voorgekomen geen onderdeel van het onderzoek
- De initiatie van een interne melding bij temperatuur excursies is niet benoemd in de monitoringsprocedure
- De werkinstructie vernietigen retour/ restant onderzoeksmedicatie beschrijft niet de werkwijze bij ontvangst van retourmedicatie vanwege een klacht en een referentie naar de klachtenprocedure is niet aanwezig
- De documentatie voor de schoonmaak van de ompakruimte Nb231 is niet aanwezig: schoonmaakprocedure en een log voor het aftekenen van de schoonmaak is niet aanwezig.
- De instelgrenzen en tijdslimieten van temperatuuroverschrijdingen beschreven in de procedure komen niet volledig overeen met de instelwaarden in Xiltrix. Daarnaast is de tijdslimiet bij drukoverschrijdingen niet duidelijk, indien dit 60 min is, is dit te lang.
- De ruimte voor het ompakken is niet aangepast in de werkinstructie voor het ompakken
- Verwijzing naar 5.1.1.c systeem niet in alle procedures aangepast

- Volgens procedure starten klinisch onderzoek wordt er per studie een werkinstructie opgesteld, dit is onjuist.
- In de instructie randomisatiecode beheer is de retentie van de randomisatie code niet beschreven en er is geen referentie naar EU-GMP aanwezig
- De leveranciersbeoordeling procedure is niet volledig er is geen categorisatie bij welke type leveranciers altijd een on-site audit uitgevoerd moet worden, dit is ook niet aangeven op het 5.1.1.c leveranciersoverzicht.

(EU GMP H1: Principle, 1.4vi,vii,1.6, 1.7, 1.8iii-v: H4: 4.3, 4.12)

15.2.2 Goede manier van documenteren:

- In de bekeken vrijgiftedocumentatie zijn onvolledigheden geconstateerd: in de ompakprotocollen is de etiketverantwoording onvolledig; controle van de toegekende randomisatienummers is niet beschreven en eenduidig vastgelegd; de documentatie is onvolledig ingevuld; de instructies zijn te summier beschreven.
- de ontvangstformulieren (ook voor import) zijn onvolledig ingevuld, specifieke instructies zoals instructie transportbox is niet aanwezig
- De logboeken in ruimte Nb231 zijn losbladig, niet genummerd en er is geen QA review. De trainingsfiles van opgevraagde apothekersassistentes zijn niet aanwezig
- De trainingsdocumentatie is onvolledig afgetekend.
- de bekeken interne meldingen zijn te summier vastgelegd

(EU GMP H1: 1.8vi; H4: Principle, 4.8, 4.31)

15.3 Overige

Er zijn de volgende overige tekortkomingen geconstateerd:

15.3.1 De opvolging van de tekortkomingen van de vorige inspectie zijn niet navolgbaar. Ze zijn niet gedocumenteerd in het kwaliteitssysteem.

(EU GMP H1: 1.4viii)

15.3.2 In de vrijgifteprocedure is niet beschreven hoe de beoordeling van elke charge voor vrijgifte conform Annex 13 wordt uitgevoerd; de tweetrapsvrijgifte is te summier beschreven; er is geen referentiedocument zoals een PSF aanwezig. Instructies over de vrijgifte zijn daarnaast in verschillende documenten beschreven.

(EU GMP H4: 4.3; Annex 13: 9, 38, 40, 43)

15.3.3 De beheer van “master” kopieën van ontvangstformulieren is onvoldoende.

(EU GMP H4: 4.2)

15.3.4 Er is geen inventarisatie van de klinische materialen aanwezig in de quarantaine opslagruimte

(EU GMP Annex 13: 12)

15.3.5 Er is geen data integriteit policy

(EMA Q&A Data integrity)

15.3.6 Er is geen initieel en periodieke GMP training voor medewerkers in de apotheek inclusief de apothekers

(EU GMP H2: Principle)

15.3.7 De werkwijze bij een amendement van het klinisch protocol is niet beschreven in een procedure.

(EU GMP Annex 13: 9)

15.3.8 In de procedure voor het importeren van GO's zijn de verschillende voorwaarden voor het importeren van GO's bij verschillende situaties zoals MRA versus een niet MRA land niet beschreven.

(EU GMP Annex 13: 39, 40, table 2)

15.3.9 In het terugroepproces zijn de volgende onvolledigheden geconstateerd:

- de procedure beschrijft niet de rol van de QP of hoe de QP op de hoogte wordt gehouden, hoe de acties worden gedocumenteerd,
- De procedure beschrijft bij welke recall IGJ ingelicht moet worden, echter dit is niet conform GMP annex 8
- Het is onduidelijk wat de flow is bij een extern en intern terugroepactie.
- De mock recall is niet uitgevoerd.

(EU GMP H8: 8.1; 8.9, 8.15, 8.25 - 8.27)

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 Wettelijke tekortkomingen (anders dan GMP)

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

De inspectie heeft voor u de volgende aanbeveling:

15.5.1 *Aanbeveling: Het is aanbevolen om de ompakruimte voor GO's mee te nemen in de maandelijkse beoordeling van de monitoringsdata.*

16. Commentaar van de inspecteur(s) op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Het commentaar op de tekortkomingen volgt na beoordeling plan van aanpak.

Aanbevelingen van de inspecteur(s) voor verdere acties:

Volgt indien het plan van aanpak hiertoe aanleiding geeft

17. Conclusie:

Op grond van bovenstaand concluderen de leden van het inspectieteam dat *Erasmus Medisch Centrum,* locatie Apotheek Erasmus MC, Wytemaweg 80 3015 CN te Rotterdam wat betreft de geïnspecteerde activiteiten:

☐ voldoet aan GMP (bijgesloten is het GMP certificaat).

☑ voldoet aan GMP, indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.

☐ niet voldoet aan GMP.

Het niet voldoen aan GMP is een overtreding van artikel 27 lid 1 van de Geneesmiddelenwet waarvoor een maatregel wordt opgelegd.

Handtekening:

Door de COVID-19 maatregelen is dit rapport niet ondertekend

Datum:07-10-2020

Naam: 5.1.2.e

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Handtekening:

Door de COVID-19 maatregelen is dit rapport niet ondertekend

Datum:07-10-2020

Naam: 5.1.2.e

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Definition of Significant Deficiencies GMP

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).

Doc. 122

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Eindrapport van het BCLA-inspectiebezoek aan Stichting Meander Medisch Centrum te Amersfoort, op 7 oktober 2020

Utrecht, 2021

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):	Doorgeleverde bereidingen: zie bijlage 2.
1. Geïnspecteerde site(s):	Stichting Meander Medisch Centrum Maatweg 3 3813 TZ AMERSFOORT
2. Activiteiten:	Collegiaal doorleveren van bereidingen
3. Datum van inspectie:	7 oktober 2020
4. Inspecteur (s):	5.1.2.e
Expert (s):	Niet van toepassing
5. Nummer vergunning(en) *(indien van toepassing)*	108936 F
Bereidende en collegiale leverende apotheek (BCLA)	☒
Meldingnummer(s) van de te onderzoeken doorgeleverde eigen bereidingen *(indien van toepassing; zie bijlage 2 voor de betreffende bereidingen)*	
6. Datum vorige inspectie	24 en 25 augustus 2017
Naam van inspecteur(s)	5.1.2.e

7. Introductie

Apotheek:

De ziekenhuisapotheek van het Meander Medisch Centrum (hierna: Meander) is een bereidende en collegiaal leverende apotheek (BCLA).

Belangrijkste wijzigingen sinds de vorige inspectie indien relevant voor de te onderzoeken doorgeleverde eigen bereidingen (zie bijlage 2 voor de betreffende bereidingen):

- Er is een afdeling kwaliteit/QA opgericht waarin een ziekenhuisapotheker, GMP-apotheker en kwaliteitsfunctionaris participeren. Het onderwerp medicatieveiligheid valt ook onder deze afdeling.
- Uitbreiding met een GMP-apotheker; ook een apotheker radiofarmaca (dit laatste valt buiten de scope van deze inspectie).
- Ingebruikname van een documentatiesysteem voor afwijkingen, correctieve en preventieve acties (CAPA), wijzigingen, out-of-specifications (OOS) en klachten. Met dit nieuwe systeem is ook trending van deze kwaliteitssystemen ingevoerd.
- Managementrapportage per kwartaal.

Nadere informatie over de eerdere genoemde doorgeleverde bereidingen:
De 5.1.1c zijn in de eerste 9 maanden van 2020 niet doorgeleverd, maar mocht dit noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij een tweede Covid-piek, dan zou dit doorgeleverd kunnen worden.

De 5.1.1.c is door Meander bereid op verzoek van het LCG (Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen) en landelijk doorgeleverd.

De vier producten die onderwerp zijn geweest van deze inspectie zijn allemaal bereid vanuit grondstof en zijn terminaal gesteriliseerd.

Internationale samenwerking:

☐ De Competent Authority van het land waar de inspectie plaatsvond was <niet> geïnformeerd en nam <niet> deel aan de inspectie.

☒ Niet van toepassing.

8. Doel en reden van de inspectie

Het voldoen aan de voorwaarden vermeld in de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2019-01-IGJ (hierna: de Circulaire) voor wat betreft met name GMP en het chemisch-farmaceutisch deel van het productdossier.

Toelichting:
Deze inspectie is gefocust op de doorlevering van steriele bereidingen voor gebruik op de IC bij Covid-19 patiënten.

Ontvangen documenten:

- Begeleidende brief d.d. 23-09-2020
- Overzicht doorgeleverde aantallen 2020 + afnemers 5.1.1.c , ampul 5.1.1.c
- Overzicht doorgeleverde aantallen 2020 + afnemers 5.1.1.c , zak 5.1.1.c
- Overzicht doorgeleverde aantallen 2020 + afnemers 5.1.1.c flacon 5.1.1.c
- Overzicht doorgeleverde aantallen 2020 + afnemers 5.1.1.c flacon 5.1.1.c
- Samenvatting productdossier 5.1.1.c v1
- Samenvatting productdossier 5.1.1.c v1
- Samenvatting productdossier 5.1.1.c v1
- Samenvatting productdossier 5.1.1.c v1
- Overzicht procedures en werkinstructies
- Site Master File ziekenhuisapotheek

Toetsingskader:

☒ Geneesmiddelenwet en Regeling Geneesmiddelenwet.

☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).

☒ Circulaire handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers 2019-01-IGJ, met bijbehorende Annexen.

9. Geïnspecteerde activiteiten/onderdelen Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'

		Onderdeel			Onderdeel
GMP			Voorwaarden doorleveren		
☑	1	Farmaceutisch kwaliteitssysteem	☐	10	Distributie en verzending
☑	2	Personeel	☑	11	Reikwijdte Circulaire
☑	3	Gebouwen (ruimten) en Apparatuur	☐	12	Geregistreerd adequaat alternatief
☑	4	Documentatie	☑	13	Notificatie op productniveau
☑	5	Productie	☑	14	Productdossier
☑	6	Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)	☐	15	Farmacovigilantie
☑	7	Uitbestede activiteiten	☐	16	Reclame en gunstbetoon
☑	8	Klachten en recall	☑	17	Site Master File
☐	9	Zelfinspectie			

De onderdelen die zijn voorzien van een "√" zijn onderwerp geweest van inspectie. **Alle onderdelen niet voorzien van een "√", alsmede alle niet genoemde onderdelen, zijn geen onderwerp geweest van inspectie.**

Niet geïnspecteerde activiteiten:

Activiteiten verband houdend met de fabrikantenvergunning en GMP-Z activiteiten zijn geen onderdeel geweest van de inspectie.
Verder zijn de utilities niet geïnspecteerd (PW-installatie (van het ziekenhuis), WFI-installatie (van de apotheek), HVAC en gassystemen). Evenmin zijn onderwerpen als managementreview, referentie- en retentiemonsters en de tekortkomingen van de voorgaande inspectie, die niet binnen de reikwijdte vallen van de scope van deze inspectie, aan de orde gekomen.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers

5.1.2.e n

Voorzitter Raad van Bestuur (aanwezig bij het begin en het einde van de inspectie)

Ziekenhuisapotheker, manager apotheek, gevestigd apotheker

Ziekenhuisapotheker bereidingen

Ziekenhuisapotheker laboratorium

Ziekenhuisapotheker kwaliteit

Ziekenhuisapotheker radiofarmacie

Kwaliteitsfunctionaris

GMP-apotheker

Teammanager laboratorium

AIOS ziekenhuisfarmacie

AIOS ziekenhuisfarmacie

11. Verspreiding van het rapport:

☒ Openbaarmaking: www.igj.nl

☒ IGJ intern

☒ Raad van Bestuur

☒ Gevestigd apotheker

☐ Anders:

12. Observaties, bevindingen en tekortkomingen van de inspecteur(s)

12.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie

In dit onderdeel zijn de kritische en/of belangrijke tekortkomingen in het rapport van het bezoek van 24 en 25 augustus 2017 herhaald in het cursief met een beschrijving van de situatie, zoals aangetroffen tijdens de inspectie van 7 oktober 2020. Alleen tekortkomingen uit vorige inspecties relevant voor deze specifieke inspectie zijn herhaald in dit rapport en meegenomen bij deze inspectie.
Aan het eind van elke tekortkoming volgt een conclusie welke **vet** is weergegeven.

Belangrijke tekortkoming:

15.2.1 Een beleid gebaseerd op een risico beoordeling inzake de integriteit van data was niet aanwezig. Er was geen risico assessment uitgevoerd op de op de gebruikte systemen. Gezien is dat bij data in Excel sheets en logboeken (b.v. 5.1.1.c *en* 5.1.1.c *) een onafhankelijke controle ontbreekt, dat* 5.1.1.c *niet was beschermd tegen onbedoelde wijzigingen, en dat er gebruik werd gemaakt van niet gevalideerde logboeken.*

EU GMP/GMP-Z H 4.1. en 4.10

Meander heeft een risico-beoordeling uitgevoerd. Tijdens deze inspectie is daarbij alleen gekeken naar de uitkomst voor het 5.1.1.c -systeem. De analist bekijkt de plaatjes (microbiologische monitoring), telt en vult de gegevens direct in het 5.1.1.c -systeem in; wijzigingen in de data zijn daarna niet meer mogelijk. De gegevens worden niet eerst in bv. een labjournaal ingevuld, dus de gegevens in 5.1.1.c kunnen beschouwd worden als de ruwe data. Meander heeft beoordeeld dat het risico op fouten hierbij zeer laag is en heeft daarom geen aanvullende controle ingevoerd (geen 4-ogen principe). De inspectie heeft een toelichting gegeven bij de risico's die kleven aan het weglaten van deze controlestap. Omdat de inspectie zich gericht heeft op microbiologische gegevens verkregen uit metingen in klasse C en klasse D, wordt de werkwijze vooralsnog goedgekeurd voor deze klassen. Wel wordt geadviseerd om verder na te denken over de risico's die kleven aan het gekozen 2-ogen principe en hoe die gemitigeerd zouden kunnen worden.

Deze tekortkoming is voldoende gecorrigeerd, voor zover bekeken binnen de reikwijdte van deze inspectie.

Onderdeel GMP

Beschrijving onderdeel

In de circulaire (annex 'Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP)') stelt de inspectie als voorwaarde dat bereidende apotheken voldoen aan GMP.

12.1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem (kwaliteitsbeheersing)

Besproken/bekeken:

Overzichten uit 2019/2020 van afwijkingen, CAPA's, wijzigingen, OOS en klachten zijn gefilterd op de afdeling Bereidingen.

Afwijkingen:

- Er zijn relatief veel afwijkingen in 2019/2020; ten opzichte van voorgaande jaren meer, reden is dat het schrijven van afwijkingen sinds de oprichting van de nieuwe afdeling kwaliteit/QA gestimuleerd wordt. Het streven is om afwijkingen binnen 28 dagen af te sluiten. Dit wordt per kwartaal gemonitord. Afhandelingen gebeuren (meestal) binnen de gewenste tijd.
- #25390: probleem met stikstof bij het uitvulapparaat, uitvulproces tijdelijk stilgelegd, geopend 7 april 2020, gesloten 9 mei 2020; tussentijdse beoordeling productieapotheker 24 april 2020. Deze afwijking is gekoppeld aan batch 5.1.1.c waarvan de batchdocumentatie is bekeken, zie bij sectie V. Gebleken is dat de batch vrijgegeven is voordat de afwijking afgesloten is en ook voordat de tussentijdse beoordeling van de productieapotheker vastgelegd is in de afwijkingenregistratie. Wel is in de batchdocumentatie vastgelegd dat de productieapotheker een akkoord gegeven heeft op deze afwijking met onderbouwing (geen impact product).
- #27491: verkeerde autoclaafuitdraai gekoppeld aan bereidingsprotocol 5.1.1.c , geopend 20 juli 2020, gesloten 26 aug 2020; na onderzoek blijkt dit een typefout in het chargenummer op het autoclaaf formulier 5.1.1.c ipv 5.1.1.c . Een verwisseling met het opvolgende chargenummer kan niet het geval zijn, omdat het opvolgende chargenummer een gestandaardiseerde individuele bereiding was die niet werd gesteriliseerd. Tevens wordt bij de eindcontrole niet alleen gecontroleerd op chargenummer, maar ook op productnaam in relatie tot het chargenummer.
- #28708: afwijkingen bereidingen maand augustus, geopend 9 sept 2020, gesloten 20 sept 2020; dit betreft een maandelijkse turflijst met diverse kleinere afwijkingen die bijgehouden wordt om te kunnen trenden.
- #15017: 50 litervat op storing bij uitstomen/sanitiseren, geopend 29 jan 2019, gesloten 11 feb 2019; probleem: de temperatuur blijft op 20°C hangen en apparaat gaat op storing; door directe actie is het probleem tijdelijk verholpen door de technische dienst. De exacte reden van de afwijking is moeilijk te achterhalen. Bij het laatste onderhoud door 5.1.1.c is het probleem wel verholpen. Het tijdsframe waarin stoom moet worden gegenereerd is aangepast.
- #15616: 5.1.1.c vliegt tijdens weging geheel uit systeem, geopend 1 mrt 2019, gesloten 23 mrt 2019; de inhoudelijke beoordeling door de inhoudsdeskundige is niet opgenomen in de afwijking.
- De beschrijvingen van de afwijkingen zijn summier, niet volledig en niet voldoende gedetailleerd om later te reconstrueren.

CAPA's:

- De CAPA's betreffen voornamelijk acties die voortkomen uit interne audits. Er zijn geen directe CAPA's nav de 4 producten in scope.
- Proc-421-010 CAPA, datum 20 dec 2018; Er is een uitgebreide beschrijving wanneer er een CAPA opgestart dient te worden. Acties vanuit een afwijking/klacht, interne & externe audits, PV afwijking, buitenaf en uit management review.

- #24293 actiepunten naar aanleiding van validatie was-/desinfectiemachine, geopend 13 feb 2020, gesloten 16 sept 2020; De beschrijving van deze CAPA is erg beknopt.

Wijzigingen:
- De upgrade van 5.1.1.c (nieuwe module juni 2020) is niet door middel van een wijziging doorgevoerd.
- #15593 5.1.1.c upgrade v5.1.1.c naar v.5.1.1.c, geopend 28 febr 2019, nog niet afgesloten. Oorzaak is dat er bewust gewacht is op v.5.1.1.c die begin december 2020 opgeleverd zal worden.

PQR:
- De rapportages zijn niet helemaal conform EU GMP hoofdstuk 1 sectie 1.10 opgesteld. Door Meander wordt het format gebruikt van de NVZA. Maar in combinatie met de procesvalidatierapporten worden de gewenste productkwaliteitsaspecten wel allemaal beoordeeld.
- PQR 5.1.1.c (flacon) periode dec 2018 – jun 2020. Uit de stabiliteitsdata blijkt dat (op basis van gehalte) de toegekende houdbaarheidstermijn ondersteund wordt. Zie hierover verder bij sectie VI en VII. De PQR geeft aan dat het product onder controle is.
- PQR 5.1.1.c I (ampul) periode jan 2016 – aug 2019 (dit product wordt minder frequent gemaakt). De PQR geeft aan dat het product onder controle is.

Tekortkomingen:

- *Instructies ontbreken in welk stadium een afwijkingenregistratie zich moet bevinden voordat het betreffende product vrijgegeven mag worden.*
- *De beschrijvingen van afwijkingen, CAPA's, klachten (onderzoek) en OOSen zijn te beknopt/summier; de beschrijvingen zijn niet opzichzelfstaand waardoor het later moeilijker te reconstrueren is wat zich heeft afgespeeld.*
- *Er is geen wijziging gestart naar aanleiding van een wijziging in 5.1.1.c (introductie van een nieuwe module).*

12.2 Personeel

Besproken/Bekeken:

- WI -411-110 Schouwkwalificatie, v.6, 10 apr 2019; Medewerkers van de afdeling bereiding worden gekwalificeerd voor het schouwen van ampullen. Kwalificatie bestaat uit het succesvol schouwen van een testbak en een ogentest bij de oogarts. Dit wordt vastgelegd op het formulier "schouwbevoegdheid". Herkwalificatie is eens in de twee jaar.

Tekortkomingen:

- *De frequentie waarmee medewerkers die de visuele inspectie van steriele toedieningsvormen uitvoeren, geherkwalificeerd worden, is door Meander vastgelegd op eens in de twee jaar. Deze frequentie is te laag; een jaarlijkse herkwalificatie wordt verwacht.*

12.3 Gebouwen (ruimten) en apparatuur

Besproken/Bekeken:

- Tijdens de inspectie vonden geen activiteiten plaats in de ruimten waar de 4 producten bereid/geschouwd/verpakt worden. De ruimten zijn wel betreden en uitgebreid bekeken:
    - Ruimte EP83F (bereiding steriel, klasse C) met twee bereidingsketels, 50 en 500 liter verbonden aan een besturingsinstallatie; in deze ruimte is ook een veiligheidswerkbank.
    - Ruimte EP47F (uitvullen steriel, klasse C) met daarin een uitvulmachine voor PP-zakken en PP-flacons, boven dit apparaat bevindt zich een LAF-plenum; een ampullenvul- en sluitmachine; ook bevindt zich in deze ruimte de ingangsdeur van de sterilisator.
    - Ruimte EP45F (schouwen, klasse D) met daarin een opstelling conform Ph.Eur. 2.9.20 die niet in gebruik is en een alternatieve schouwinstallatie met vergrootglas 5.1.1.c) die wel wordt gebruikt.
    - Ruimte EP44F (etiketteren/verpakken steriel, klasse D) met daarin de uitgangsdeur van de sterilisator en een etiketteermachine.
    - De kleedruimtes benodigd om toegang te verkrijgen tot bovengenoemde ruimten.
- Verder zijn bekeken de weegkamer steriel (EP82F), magazijn (EP81F), werkkast algemeen (EP43F), opslag (EP72F), spoelruimte vuil (EP74F) en spoelruimte schoon (EP73F). Al deze ruimten zijn klasse D met uitzondering van de werkkast, die niet geclassificeerd is, maar aansluit aan de klasse D gang.
- Laboratorium, zie verder VII.

- Sterilisator DUM042 inv. nr. 102109: jaarlijks groot onderhoud met herkwalificatie, halfjaarlijks korte controle. Uitsluitend eindproduct. Geen poreuze middelen.
- Rapportage van de hervalidatie van sterilisator 1 opgesteld op de afdeling Apotheek van het Meander Medisch Centrum te Amersfoort; uitvoering: 20-23 jan 2020, rapportage datum 4 febr 2020, jaarlijks uitgevoerd door een extern bedrijf na het onderhoud door de leverancier.
- WFI monitoring vindt maandelijks plaats: kiemgetal, uiterlijk, geleidbaarheid, endotoxine en oxideerbare bestanddelen. TOC wordt slechts 1x/jaar bepaald, alleen bij het jaarlijks onderhoud. TOC wordt niet inline gemeten. Slechts 1x/jaar bij jaarlijks onderhoud een TOC bepaling wordt door de inspectie niet gezien als in overeenstemming met de Ph.Eur. (monografie 169) waarin staat dat TOC regelmatig gemonitord moet worden.
- WI-411-305 Controle van water voor injecties (WFI), v8.0, datum 18-03-2020.
- Kleding in klasse C: basispak pyjama , muts, niet-medisch mondmasker, overjas specifiek voor activiteit en klompen.

Tekortkoming:

- *De frequentie (1x/jaar) waarin TOC bepaald wordt in water voor injectie is niet in overeenstemming met de Ph.Eur.*

Aanbeveling:

- *Bij de werkinstructie voor het beladen van de sterilisator foto's toevoegen van de beladingen/configuraties.*

12.4 Documentatie

Besproken/Bekeken:

- Logboek 50 L ketel en logboek 500 L ketel.
- Overzicht geproduceerde batches. Hiervan zijn de volgende batches nader bekeken:
  - 5.1.1.c batch 5.1.1.c ; hierbij heeft zich een afwijking voorgedaan, zie bij sectie II.
  - 5.1.1.c batch 5.1.1.c ; datum 25 mrt 2020; batchdocumentatie bestaat uit batchrecord van de productie en het QC gedeelte inclusief de ruwe data.
  - 5.1.1.c batch 5.1.1.c ; 100% geschouwd, type defecten zijn aangegeven (relatief weinig uitval).
  - 5.1.1.c batch 5.1.1.c ; datum 6 april 2020.
- Parametrische vrijgifte:
  - WI-411-708 Parametrische vrijgifte v.8 d.d. 21 juni 2020. Per productgroep (ampullen, polypropyleen en klein steriel afgevuld met 5.1.1.c) wordt jaarlijks een batch op steriliteit gecontroleerd.
  - Onderbouwing parametrische vrijgifte; dit is een document dat regelmatig geüpdatet wordt, laatste update van 29 sep 2020.
  - Resultaten jaarlijkse controle steriliteit uitgevoerd in 2020 op een product in PP-zak en een product in ampullen: beide batches voldeden.
- WI-412-415 Vrijgifte voorraadbereidingen v.24 d.d. 2 okt 2020. Deze werkinstructie beschrijft uitgebreid waar de vrijgevende apotheker (dit is de laboratoriumapotheker) op moet controleren, ook de PQR en openstaande kwaliteitsregistraties moeten daarbij betrokken worden; bij gehaltes buiten de 95-105% (specificatie gehalte is altijd 90,0-110,0%) en indien overige parameters tegen de grens van de specificatie liggen, moet ook naar het houdbaarheidsonderzoek gekeken worden. Hoewel voorlopige vrijgifte wel is beschreven in deze werkinstructie, is toegelicht dat dit vrijwel nooit gebeurt en wordt het nooit toegepast bij producten die doorgeleverd worden; bij hoge uitzondering zou het alleen bij gebruik binnen het Meander toepast kunnen worden.
- Productdossiers:
  De door Meander vooraf toegestuurde productdossiers zijn samenvattingen, die overigens al wel een goed beeld geven van het farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling, de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, inclusief kwaliteit en leverancier van de grondstoffen en verpakkingsmaterialen, en van de tijdens productie en bij vrijgifte te testen parameters inclusief specificaties. In de samenvatting is ook aangegeven welke onderdelen in het volledige productdossier zijn opgenomen.
  Tijdens de inspectie zijn de productdossier van de 4 producten binnen de reikwijdte van de inspectie getoond. De productdossiers van 5.1.1.c en 5.1.1.c zijn nader ingezien. Daarbij is gezien dat proefbereidingen in drievoud zijn uitgevoerd, en zijn gegevens omtrent validatie gehaltebepalingen en stabiliteitsgegevens opgenomen. Ook de bereidingsvoorschriften, analysevoorschriften en etikettering zijn

hierin opgenomen. Hoewel op basis van het versienummer van de geautoriseerde samenvattingen van de productdossiers de conclusie getrokken zou kunnen worden, dat deze nieuw zijn, is toegelicht dat de productdossiers niet nieuw zijn, maar dat overgegaan is op een nieuw format van het productdossier. Uit de gegevens in de volledige productdossiers blijkt inderdaad dat de vastgelegde informatie dateert van voor de autorisatie van de samenvatting.

Tekortkomingen:

- *De uitvoering van de line clearance van de productie ruimte "Bereiding steriel" (EP83F) en uitvulruimte "Uitvullen steriel" (EP47F) is niet volledig. Dit blijkt uit het volgende:*
  - *De beschrijving van de line clearance in de bekeken batchrecords is zeer beperkt. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk welke ruimtes dit betreft.*
  - *Tijdens de rondgang stond in ruimte EP47F "Uitvul steriel" een prullenbak met daarin diverse verschillende materialen (zoals spuiten en zakken).*
  - *Degene die vrijgeeft voor gebruik van de bereidingsketel(s) kan dezelfde persoon zijn die de schoonmaak van deze ketel(s) na de voorgaande productie heeft uitgevoerd.*
- *Reconciliatie van etiketten (aangebracht op de primaire verpakking) wordt uitgevoerd, maar een eis is niet vastgelegd. Mondeling is toegelicht dat dit volledig sluitend moet zijn.*

12.5 Productie

Besproken/Bekeken:

- Bereidingsketels 50 liter en 500 liter zijn aangesloten op één besturingssysteem. Daarmee is geborgd dat niet met 2 ketels tegelijkertijd gewerkt kan worden. De oplossing voor ampullen wordt bereid in de 50 liter ketel; indien grote volumina bereid worden, wordt de 500 liter ketel gebruikt. Indien onder stikstof gewerkt moet worden, kan dit alleen in de kleine ketel, omdat dit proces momenteel alleen in de kleine ketel is gevalideerd. Na iedere bereiding wordt schoongemaakt en het laatste spoelwater wordt geverifieerd op afwezigheid van werkzame stof, de ketel wordt uitgestoomd. In schone toestand zijn de ketels afgesloten en staan op onderdruk. Voordat een volgende bereiding start, wordt de betreffende ketel altijd eerst opnieuw uitgestoomd. De ketels staan op weegcellen (jaarlijkse kalibratie) en WFI wordt toegevoerd via het besturingssysteem, de grondstoffen worden handmatig toegevoegd.
- Er worden uitsluitend oplossingen bereid. Risicovolle stoffen zoals β-lactam antibiotica of cytostatica worden niet in deze ruimtes en met deze apparatuur bereid.
- Distributie naar de naastgelegen afvulruimte gaat via disposable slangen (ampullen) of gespoelde en uitgestoomde slangen (flacons en zakken). Een vastgestelde hoeveelheid vloeistof wordt verworpen voordat afgevuld wordt. Het kiemgetal wordt bepaald op de eerste hoeveelheden die afgevuld worden.
- Kort voor uitvullen wordt de oplossing door een 0,22µm filter geleid. Dit is geen steriliserende stap, maar een stap om het kiemgetal sterk te reduceren. Na afloop wordt er een filterintegriteitstest uitgevoerd. De eindproducten binnen de reikwijdte van de inspectie worden allemaal terminaal gesteriliseerd.
- De PP-uitvulmachine kan onder stikstof uitvullen, nodig bij het product 5.1.1.c .
- Ontwerp productieproces 5.1.1.c injectievloeistof:
  Onderzoek van Meander toont aan dat bij het terminale sterilisatieproces het gehalte met een kleine 5.1.1.c % afneemt, en dat gedurende de houdbaarheidstermijn nog eens een achteruitgang van zo'n 5.1 % optreedt. Over de ontledingsproducten en de eventuele schadelijkheid daarvan zijn geen gegevens bekend. Vanuit het oogpunt van productontwikkeling en gelet op de geleidende tekst hierover in de Ph.Eur. monografie 2619 (Pharmaceutical Preparations) alsook 5.1.1 (Methods of Preparation of Sterile Products) is het toepassen van terminale sterilisatie de voorkeursmethode. Echter, het effect van de gekozen wijze van terminale sterilisatie (bij Meander stoomsterilisatie) op de kwaliteit van het product moet daarbij onderzocht en meegewogen worden. Een methode die leidt tot een achteruitgang van het gehalte met een kleine 5.1.1.c % kan niet beschouwd worden als een geschikte methode. De optie om deze achteruitgang in gehalte te compenseren door te produceren met een overmaat werkzame stof is geen juiste. Vooral niet indien, zoals bij Meander het geval is, geen gegevens bekend zijn omtrent het risico van de ontledingsproducten voor de patiënt en evenmin analyses uitgevoerd worden op de ontledingsproducten. Op basis van gegevens van Meander is geconcludeerd dat dit product in 2020 (nog) niet is doorgeleverd. Zodra dit product wel doorgeleverd zou worden, is de Circulaire van toepassing.
- Procesvalidatie Protocol en Rapport Ampullen, PR-001, volgnummer 007, rapport d.d. 25 nov 2019. Voor productgroepen wordt in retrospectief gekeken naar producties van de afgelopen tijd. Dit wordt van tijd tot tijd herhaald. Het rapport geeft aan dat het productieproces van ampullen onder controle is. Onderdeel van de productontwikkeling zijn drie proefbereidingen die gezien moeten worden als de initiële procesvalidatie. Deze liggen vast in het productdossier.
- Ampullen worden ondersteboven gesteriliseerd. Indien een ampul niet volledig gesloten zou zijn, zou deze leeglopen en verwijderd worden bij het schouwproces (ampullen worden 100% geschouwd).

- Voor het schouwen van de ampullen is de schouwruimte ingericht conform Ph.Eur. (met zwart/wit-achtergrond en lichtbalken), maar hiervan wordt geen gebruik gemaakt. Na de verhuizing, 7 jaar geleden, bleek de oude methode met een 5.1.1.c nauwkeuriger. Proefondervindelijk is gebleken dat hiermee meer afwijkingen gedetecteerd worden. Dit is niet vastgelegd in een schriftelijke onderbouwing. De ruimte wordt donker gemaakt tijdens het schouwen.
  De zakken en flacons zijn beide opaque verpakkingen die niet in deze ruimte worden geschouwd. Er is een risico-analyse uitgevoerd op het gehele proces (datum excel bestand 5 sept 2020). Hierbij zijn de opaque verpakkingen als onderdeel meegenomen. Onderdeel van de onderbouwing betreffen o.a. de volgende punten:
  1) Er werden tot aan de start van de Corona crisis deeltjestellingen gedaan op het eindproduct voor de niet-zichtbare deeltjes (uitbesteed). Resultaat was tot nu toe negatief. Nu zal dat jaarlijks worden uitgevoerd per productgroep.
  2) Bij toediening gaat de vloeistof nogmaals door een 0,22 µm filter en voert de verpleegkundige een visuele controle uit.
  3) Het is lastig om door het plastic heen te kijken.
- Toegelicht is dat deze opaque verpakkingen wel individueel bekeken worden bij het etiketteren, maar hiervoor is geen werkinstructie en voor de 100% visuele inspectie van dit soort verpakkingen wordt ook niet geparafeerd. Proc-421-013 Schoonmaakvalidatie apparatuur v.2 d.d. 2 apr 2020 en document 421-015 Permitted daily exposure toepassen en berekenen v.1 d.d. 25 mei 2020. Meander is bekend met de nieuwe richtsnoeren ten aanzien van risico-beoordelingen in faciliteiten waar verschillende geneesmiddelen worden bereid en de vaststelling van blootstellingslimieten (health based exposure limits). Hoe dit toegepast moet worden binnen de ziekenhuisfarmacie (en doorleverende ziekenhuisapotheken) is onderwerp van gesprek binnen de beroepsgroep. Het beleid van Meander is dat in afwachting van dat traject vastgehouden wordt aan de oude werkwijze en limieten van 10 ppm of 0,1%.
  Per productgroep is gekeken op basis van ernst volgens het RiFaS-systeem en oplosbaarheid welke werkzame stoffen de worst-case zijn. Voor ampullen is dit 5.1.1.c en voor infusen is dit 5.1.1.c. In het verleden is de schoonmaakvalidatie voor het productieproces van ampullen uitgevoerd met 5.1.1.c (resultaten binnen specificatie) en recent is nagegaan dat dit nog steeds de worst-case stof is. Voor het PP-proces is de schoonmaakvalidatie in het verleden met 5.1.1.c uitgevoerd, maar bij de herbeoordeling bleek dat 5.1.1.c inmiddels de worst-case is. Daarvoor moet de schoonmaakvalidatie nog uitgevoerd worden. Aanvullend op de schoonmaakvalidatie vindt altijd een verificatie op het laatste spoelwater plaats; de apparatuur wordt pas als schoon aangemerkt als geen sporen werkzame stof in het laatste spoelwater aangetroffen worden. Ruwe data van de schoonmaakverificatie (bijvoorbeeld chromatogram HPLC) zijn deel van de batchdocumentatie.

Tekortkomingen:

- *Ten aanzien van de productontwikkeling van het 5.1.1.c -product: Onderzoek van Meander toont aan dat bij het terminale sterilisatieproces het gehalte met een kleine 5.1.1.c % afneemt, en dat gedurende de houdbaarheidstermijn nog eens een achteruitgang van zo'n 5.1. % optreedt. Over de ontledingsproducten en de eventuele schadelijkheid daarvan zijn geen gegevens bekend. Op basis van gegevens van Meander is geconcludeerd dat dit product in 2020 (nog) niet is doorgeleverd. Zodra dit product wel doorgeleverd zou worden, is de Circulaire van toepassing.*
- *100% visuele inspectie van producten die moeilijker visueel te inspecteren zijn (opaque verpakkingen) vindt onvoldoende gecontroleerd plaats.*
- *100% visuele inspectie van producten in een doorzichtige verpakking (ampullen) vindt niet plaats met behulp van het apparaat dat beschreven is in de Europese Farmacopee, maar met een ander apparaat. Een schriftelijke onderbouwing ontbreekt, dat het andere apparaat geschikt is of zelfs beter is dan het in de Farmacopee beschreven apparaat.*

Aanbeveling:

- *Bij de risico-analyse van de opaque verpakkingen is momenteel niet vastgelegd wanneer deze is uitgevoerd en door wie deze risico-analyse is uitgevoerd. Tevens ontbreekt de handtekening van de uitvoerenden Er wordt geadviseerd om dit in de toekomst wel vast te leggen.*

12.6 Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)

Besproken/Bekeken:

- Het proces van leveranciersbeoordeling is vastgelegd in 412-152 Selectie en beoordeling verwijzingslaboratoria en leveranciers, beleid. In principe worden de werkzame stoffen (en hulpstoffen) betrokken via de bekende farmaceutische tussenleveranciers, de namen zijn vermeld in de productdossiers. Meander heeft niet per product vastgelegd wie de grondstoffabrikant is. Meander vertrouwt erop dat dit door de tussenleveranciers goedgekeurde grondstoffabrikanten zijn en baseert dit vertrouwen op de audits die NVZA samen met KNMP bij de tussenleveranciers uitvoert. Drie van de vier werkzame stoffen binnen de reikwijdte van de inspectie worden betrokken van twee tussenleveranciers. De laatste auditrapporten van deze tussenleveranciers uitgevoerd door NVZA/KNMP zijn ingezien (resp. van 7 mei 2019 en 22 aug 2019). De auditrapporten zijn zeer uitgebreid en nadrukkelijk is bij beide audits het onderwerp omtrent naam fabrikant werkzame stof en CEP aan bod gekomen.
  Onderdeel van de leveranciersbeoordeling door Meander is ook een prestatiebeoordeling die elke 2 jaar uitgevoerd wordt. Voor de twee tussenleveranciers is de meest recente prestatiebeoordeling uitgevoerd op 6 okt 2020.
  De vierde werkzame stof betreft een uitzondering. Hierbij heeft het LCG alle beschikbare werkzame stof verzameld tijdens de eerste Covid-golf en verdeeld onder ziekenhuizen om bereidingen te kunnen uitvoeren. Bij de inspectie is bekend waar deze werkzame stof vandaan komt; de betreffende grondstoffabrikant heeft een geldige CEP.
- Tijdens de inspectie is van 5.1.1.c (stond op dat moment in keuring) gevraagd de CEP (certificate of suitability European Pharmacopeia) te tonen. Deze moest opgevraagd worden bij de tussenleverancier en kon binnen korte tijd getoond worden. Na de inspectie is door de inspecteur gecontroleerd dat het getoonde CEP de actuele versie is. Vastgesteld is dat de werkzame stof die op dat moment in keuring stond, afkomstig is van de betreffende CEP-houder.
- Tijdens de rondleiding door het magazijn (EP81F) en het laboratorium is uitgelegd hoe grondstoffen binnenkomen, bemonsterd, geanalyseerd en vrijgegeven worden. Van werkzame stoffen en hulpstoffen wordt de identiteit bepaald van ieder collo. Het door de (tussen)leverancier meegeleverde analysecertificaat wordt gecontroleerd en indien alles akkoord is, geeft de analist die ook de testen/controle uitgevoerd heeft, de grondstof vrij in het systeem. Bij problemen wordt er een verantwoordelijk apotheker bij betrokken en zal die het vrijgeven in het systeem, waar van toepassing. In normale situaties vindt er dus geen controle plaats van de analist die de inkeuring uitgevoerd heeft (geen 4-ogen principe). De justificatie heeft Meander vastgelegd in WI-412-403 Kwaliteitscontrole grondstoffen, geneesmiddelen gebruikt als grondstof en emballage v.15 d.d. 12 sep 2020. De justificatie is dat de uitvoering en vrijgifte in het systeem door een en dezelfde persoon uitgevoerd kan worden, omdat het meer een bevestiging is van het product van een goedgekeurde leverancier. Dit is niet in overeenstemming met het GMP-basisprincipe dat kritische stappen gecontroleerd moeten worden.
- 412-419 Houdbaarheidsonderzoek voorraadbereidingen, beleid v.10 d.d. 6 okt 2020. Hierin is vastgelegd dat in principe op alle voorraadbereidingen initieel long term houdbaarheidsonderzoek wordt uitgevoerd, en dat ook ongoing houdbaarheidsonderzoek uitgevoerd wordt. Bij dit laatste in principe 1 batch/jaar met testmomenten op start, midden en eind. Vrijgiftespecificaties zijn tevens de specificaties aan het einde van de houdbaarheidstermijn (gehalte 90,0-110,0%). Hierbij wordt (nog) niet op ontledingsproducten getest en ook wordt geen steriliteitstest aan het einde van de houdbaarheidstermijn uitgevoerd. Voor dit laatste wordt als rationele gehanteerd dat op het type producten dat nu binnen de reikwijdte van deze inspectie valt, closure integrity wordt uitgevoerd.
  Ten aanzien van ontledingsproducten is door Meander toegelicht, dat men bezig is alles in kaart te brengen op basis van producten die mogelijk problematisch zijn. Van drie producten binnen de reikwijdte van deze inspectie zijn batches op ongoing stabiliteitsonderzoek gezet; het vierde product, 5.1.1.c , zal op ongoing stabiliteit gezet worden zodra een nieuwe batch is gemaakt. Initieel stabiliteitsonderzoek van 5.1.1.c (door Meander zelf uitgevoerd) ondersteunt de vastgelegde houdbaarheidstermijn (geen testen op verontreinigingen, gehalte blijft zeer stabiel).
- Gesproken is over gehaltebepalingen die door Meander, waar mogelijk, met UPLC of HPLC uitgevoerd worden met diode-array detectie. Analytische validatie is onderdeel van de productdossiers.
- Aangezien de producten binnen de reikwijdte van deze inspectie bereid/uitgevuld worden in klasse C en de voorbereidende handelingen in klasse D plaatsvinden, is alleen naar de environmental monitoring in klasse C en D gekeken. De resultaten over de afgelopen 2 jaar laten goede resultaten zien, de specificaties zijn conform Annex 1.
- OOS: In het algemeen hadden de meeste OOSen betrekking op 5.1.1.c Er waren geen OOSen op de producten in scope.
  #201210, 5.1.1.c geopend: 11 aug 2020; Het volume in de ampul is te laag 7,8 en 7,9 ml. Naar aanleiding van deze OOS is CAPA#28921 gestart. In de praktijk wordt 1 ml opgezogen en doorverdund. Er wordt geen risico voor de patiënt gezien. De onderbouwing waarom dit product wel vrijgegeven kon worden, is niet volledig omschreven.

Tekortkomingen:

- *Inkomende startmaterialen (werkzame stof en hulpstof) worden vrijgegeven door dezelfde persoon die deze materialen inkeurt, zonder tussentijdse verificatie door een tweede persoon. Dit is niet in overeenstemming met het GMP-basisprincipe dat kritische stappen gecontroleerd moeten worden. De rationale van Meander dat de uitgevoerde testen en controles gezien worden als bevestiging van de juiste kwaliteit van producten geleverd door gekwalificeerde leveranciers, is hierbij onjuist.*
- *Meander voert geen testen uit op het eindproduct, niet bij vrijgifte en niet gedurende het houdbaarheidsonderzoek, ten aanzien van ontledingsproducten en heeft hiervoor ook geen specificaties opgesteld.*
- *Aan het einde van het houdbaarheidsonderzoek (initieel en ongoing) worden geen testen op steriliteit uitgevoerd. In de rationale die Meander hierbij hanteert (closure integrity is vastgesteld) is niet beoordeeld of closure integrity van kunststof verpakking ook gegarandeerd is aan het eind van de houdbaarheidstermijn.*
- *Zie tekortkoming sectie 12.1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem (kwaliteitsbeheersing)*

12.7 Uitbestede activiteiten

Besproken/Bekeken:

- De centrale sterilisatie-afdeling (CSA) van het ziekenhuis steriliseert utensiliën, zoals uitvulnaalden. De apotheek heeft een Service Level Agreement afgesloten met de CSA, d.d. 28 sep 2020. Deze is echter zeer summier en bevat geen instructie dat de activiteiten conform EU GMP uitgevoerd moeten worden. De CSA staat op de planning voor een herhaling van de leveranciersbeoordeling in 2020.

Tekortkoming:

- *Sterilisatie van utensiliën is uitbesteed aan de centrale sterilisatie-afdeling (CSA) van het ziekenhuis. Hierbij kan niet aangetoond worden dat de CSA dit conform EU GMP richtsnoeren uitvoert. De bijbehorende Service Level Agreement is zeer summier en refereert niet aan EU GMP.*

12.8 Klachtenbehandeling, productdefecten en terugroepen van producten

Besproken/Bekeken:

- #28465 5.1.1.c flacon: rubber flacon ingedrukt (5.1.1.c), geopend 31 aug 2020, gesloten 18 sept 2020; betreft een klacht dat bij twee van de 5.1.1.c flacon bij aanprikken het rubber in flacons gedrukt wordt. Als acties zijn de betreffende flacon en beeldmateriaal opgevraagd en is er contact opgenomen met de klager. Vervolgens is er onderzoek gedaan. Het onderzoek zelf wordt niet beschreven in de klacht. Er is enkel een samenvatting opgenomen in de brief naar de klager. Het is ook niet zichtbaar wie het onderzoek heeft gedaan.

Tekortkoming:

- *Zie tekortkoming sectie 12.1_Farmaceutisch kwaliteitssysteem (kwaliteitsbeheersing)*

12.9 Zelfinspectie

Besproken/Bekeken:

Dit onderwerp is niet bekeken tijdens de inspectie.

12.10 Distributie en Verzending

Besproken/Bekeken:

Dit onderwerp is niet bekeken tijdens de inspectie.

12.11 Reikwijdte Circulaire

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire staat vermeld dat er sprake is van collegiaal doorleveren, indien een apotheker een ongeregistreerd geneesmiddel in de vorm van een eigen bereiding aflevert ('doorlevert') aan een andere apotheker.

Besproken/Bekeken:

- De producten die beoordeeld zijn bij deze inspectie staan vermeld in bijlage 2. In de periode van januari 2020 t/m 22 september 2020 is 5.1.1.c niet doorgeleverd, maar indien daar vanuit andere ziekenhuizen vraag naar is, zou dit product wel doorgeleverd kunnen worden.
- De andere producten vermeld in bijlage 2 zijn wel doorgeleverd in de periode van januari 2020 t/m 22 september 2020.

Conclusie: Voldoende wat betreft de betrokken doorgeleverde bereidingen (zie bijlage 2).

12.12 Geregistreerd adequaat alternatief

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire stelt de inspectie als voorwaarde dat collegiaal doorleveren alleen is toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven (commercieel) beschikbaar zijn. Dit is het uitgangspunt van de Circulaire.

Niet bekeken.

12.13 Notificatie op productniveau

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire (annex 'notificatie op productniveau') stelt de inspectie als voorwaarde dat de bereidende apotheek het betreffende product heeft aangemeld bij de G-Standaard van het bedrijf Z-Index. Tijdelijke uitzonderingen staan beschreven in het document 'Tijdelijke aanpassing tot 1 juli 2020 van voorwaarden collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers tijdens de Covid-19 pandemie'.

Conclusie: Voldoende wat betreft de betrokken doorgeleverde bereidingen (zie bijlage 2).

12.14 Productdossier(s)

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire (annex 'Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP)') stelt de inspectie als voorwaarde dat moet worden voldaan aan GMP. Voor wat betreft GMP wordt verwezen naar rubriek 12.1 t/m 12.10 van dit rapport.
Tevens stelt de inspectie als voorwaarde dat de bereidende apotheek onder andere chemisch-farmaceutische informatie over de doorgeleverde bereiding in een productdossier heeft vastgelegd.

Besproken/Bekeken:
Zie bespreking bij rubriek 12.1 t/m 12.10.

12.15 Farmacovigilantie

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire stelt de inspectie als voorwaarde dat bereidende apotheken een farmacovigilantiesysteem dienen te hanteren voor het vastleggen en beoordelen van (mogelijke) bijwerkingen. Hiermee kunnen risico's van geneesmiddelen voor de gezondheid van patiënten en de volksgezondheid in het algemeen worden vastgesteld

Niet bekeken.

12.16 Reclame en gunstbetoon

Niet bekeken.

12.17 Site Master File

☐ Er was geen Site Master File beschikbaar.

☑ Er was een Site Master File beschikbaar. De toegestuurde versie is niet gedateerd, maar de assortimentslijst in de bijlage is bijgewerkt t/m 22 sep 2020. De revisietermijn van de SMF is jaarlijks. Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende.

13. Overige zaken

13.1 Andere specifieke zaken

Niet van toepassing

13.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen)

Niet van toepassing

13.3 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing.

14. Lijst van bijlagen:

1. Definitie van Significante GMP Tekortkomingen.

2. Lijst van bij deze inspectie betrokken doorgeleverde eigen bereidingen

15. Lijst van tekortkomingen en aanbevelingen:

GMP tekortkomingen

15.1 Kritische GMP-tekortkomingen

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

Er is de volgende belangrijke tekortkoming geconstateerd:

15.2.1 Meander voert geen testen uit op het eindproduct, niet bij vrijgifte en niet gedurende het houdbaarheidsonderzoek, ten aanzien van ontledingsproducten en heeft hiervoor ook geen specificaties opgesteld.

Daarnaast geldt voor het farmaceutisch ontwerp en ontwikkeling van het product 5.1.1.c het volgende. Onderzoek van Meander toont aan dat bij het terminale sterilisatieproces het gehalte met een kleine 5.1.1.c % afneemt, en dat gedurende de houdbaarheidstermijn nog eens een achteruitgang van zo'n 5.1 % optreedt. Over de ontledingsproducten en de eventuele schadelijkheid daarvan zijn geen gegevens bekend. Op basis van gegevens van Meander is geconcludeerd dat dit product in 2020 (nog) niet is doorgeleverd. Zodra dit product wel doorgeleverd zou worden, is de Circulaire van toepassing.

[Circulaire 2019-01-IGJ Annex Productdossier en GMP; EU GMP H1 1.9 (v), H4 4.13 en 4.16 d) en e); Eur.Ph. monografie 2619 (Pharmaceutical Preparations)]

15.3 Overige

Er zijn de volgende overige tekortkomingen geconstateerd:

15.3.1 Visuele inspectie is onvoldoende op de volgende punten:

- 100% visuele inspectie van producten die moeilijker visueel te inspecteren zijn (opaque verpakkingen) vindt onvoldoende gecontroleerd plaats.
- 100% visuele inspectie van producten in een doorzichtige verpakking (ampullen) vindt niet plaats met behulp van het apparaat dat beschreven is in de Europese Farmacopee, maar met een ander apparaat. Een schriftelijke onderbouwing ontbreekt, dat het andere apparaat geschikt is of zelfs beter is dan het in de Farmacopee beschreven apparaat.
- De frequentie waarmee medewerkers die de visuele inspectie van steriele toedieningsvormen uitvoeren, geherkwalificeerd worden, is door Meander vastgelegd op eens in de twee jaar. Deze frequentie is te laag; een jaarlijkse herkwalificatie wordt verwacht.

[EU GMP Annex 1 §124 en Eur.Ph. 2.9.20]

15.3.2 Reconciliatie van etiketten (aangebracht op de primaire verpakking) wordt uitgevoerd, maar een eis is niet vastgelegd. Mondeling is toegelicht dat dit volledig sluitend moet zijn.

[EU GMP H5 5.61]

15.3.3 Instructies ontbreken in welk stadium een afwijkingenregistratie zich moet bevinden voordat het betreffende product vrijgegeven mag worden.

[EU GMP Annex 16 §1.7.16]

15.3.4 Sterilisatie van utensiliën is uitbesteed aan de centrale sterilisatie-afdeling (CSA) van het ziekenhuis. Hierbij kan niet aangetoond worden dat de CSA dit conform EU GMP richtsnoeren uitvoert. De bijbehorende Service Level Agreement is zeer summier en refereert niet aan EU GMP.

[EU GMP H7 7.5, 7.14-7.15]

15.3.5 Aan het einde van het houdbaarheidsonderzoek (initieel en ongoing) worden geen testen op steriliteit uitgevoerd. In de rationale die Meander hierbij hanteert (closure integrity is vastgesteld) is niet beoordeeld of closure integrity van kunststof verpakking ook gegarandeerd is aan het eind van de houdbaarheidstermijn.

[EU GMP H6 6.27]

15.3.6 Inkomende startmaterialen (werkzame stof en hulpstof) worden vrijgegeven door dezelfde persoon die deze materialen inkeurt, zonder tussentijdse verificatie door een tweede persoon. Dit is niet in overeenstemming met het GMP-basisprincipe dat kritische stappen gecontroleerd moeten worden. De rationale van Meander dat de uitgevoerde testen en controles gezien worden als bevestiging van de juiste kwaliteit van producten geleverd door gekwalificeerde leveranciers, is hierbij onjuist.

[EU GMP H6 6.17 (vii)]

15.3.7 De uitvoering van de line clearance van de productie ruimte "Bereiding steriel" (EP83F) en uitvulruimte "Uitvullen steriel" (EP47F) is niet volledig. Dit blijkt uit het volgende:

- De beschrijving van de line clearance in de bekeken batchrecords is zeer beperkt. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk welke ruimtes dit betreft.
- Tijdens de rondgang stond in ruimte EP47F "Uitvul steriel" een prullenbak met daarin diverse verschillende materialen (zoals spuiten en zakken).
- Degene die vrijgeeft voor gebruik van de bereidingsketel(s) kan dezelfde persoon zijn die de schoonmaak van deze ketel(s) na de voorgaande productie heeft uitgevoerd.

[EU GMP H4 4.3, 4.18 c), 4.19 f); H5 5.50]

15.3.8 De beschrijvingen van afwijkingen, CAPA's, klachten (onderzoek) en OOSen zijn te beknopt/summier; de beschrijvingen zijn niet opzichzelfstaand waardoor het later moeilijker te reconstrueren is wat zich heeft afgespeeld.

[EU GMP H1 1.4 (xiv) en 1.8 (vii); H4 4.3]

15.3.9 Er is geen wijziging gestart naar aanleiding van een wijziging in 5.1.1.c (introductie van een nieuwe module).

[EU GMP H1 1.4 (xii) en (xiii)]

15.3.10 De frequentie (1x/jaar) waarin TOC bepaald wordt in water voor injectie is niet in overeenstemming met de Ph.Eur.

[Ph.Eur. monografie 169]

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 (Wettelijke) tekortkomingen

Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen

De inspectie heeft voor u de volgende aanbevelingen:

15.5.1 Voor de wijze waarop het 5.1.1.c -systeem ingevuld wordt, wordt geadviseerd om verder na te denken over de risico's die kleven aan het gekozen 2-ogen principe en hoe die gemitigeerd zouden kunnen worden.

15.5.2 Bij de werkinstructie voor het beladen van de sterilisator foto's toevoegen van de beladingen/configuraties.

15.5.3 Bij de risico-analyse van de opaque verpakkingen is momenteel niet vastgelegd wanneer deze is uitgevoerd en door wie deze risico-analyse is uitgevoerd. Tevens ontbreekt de handtekening van de uitvoerenden Er wordt geadviseerd om dit in de toekomst wel vast te leggen.

16. Commentaar van de inspecteur(s) op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Het commentaar op de tekortkomingen volgt na beoordeling plan van aanpak.

Aanbevelingen van de inspecteur(s) voor verdere acties:

Volgt indien het geactualiseerde plan van aanpak hiertoe aanleiding geeft.

17. Conclusie:

Op grond van bovenstaand concluderen de leden van het inspectieteam dat de ziekenhuisapotheek van Stichting Meander Medisch Centrum te Amersfoort wat betreft de geïnspecteerde en beoordeelde onderdelen in de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2019-01-IGJ:

☐ voldoet aan de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.

☑ voldoet aan de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.

☐ niet voldoet aan de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.*1

De inspectie benadrukt dat bovenstaande conclusie uitsluitend van toepassing is op de geïnspecteerde onderdelen en dat hier derhalve geen conclusies aan kunnen worden verbonden ten aanzien van de niet geïnspecteerde onderdelen.

*1 Het niet voldoen aan de Circulaire handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers 2019-01-IGJ is een overtreding van artikel 18 en 40 van de Geneesmiddelenwet.
De inspectie kan hiervoor een maatregel opleggen. De inspectie beraadt zich over deze maatregel.

Handtekening:

Datum:

Naam: 5.1.2.e

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Handtekening:

Datum:

Naam: 5.1.2.e

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Bijlage 1

Definition of Significant Deficiencies

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).

Bijlage 2

Lijst van bij deze inspectie betrokken doorgeleverde bereidingen

5.1.1.c oplossing voor injectie, ampul 5.1.1.c

5.1.1.c oplossing voor injectie, infuuszak 5.1.1.c

5.1.1.c) oplossing voor injectie, flacon 5.1.1.c

5.1.1.c oplossing voor injectie, flacon 5.1.1.c *

* 5.1.1.c is niet doorgeleverd in de periode januari 2020 t/m 22 september 2020.

Doc. 125

Van:	GMT Parlementaire zaken
Aan:	_Groep GMT medewerkers
Onderwerp:	GMT: Stand van zaken Pallas-reactor
Datum:	woensdag 9 december 2020 14:00:55
Bijlagen:	GMT-215237 A.docx GMT-215237 B.pdf

Van: 5.1.2.e <5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: woensdag 9 december 2020 14:00
Onderwerp: GMT: Stand van zaken Pallas-reactor

Brief aan de Voorzitter van de TK,
Onderwerp: Stand van zaken Pallas-reactor,
Verzonden d.d. 9 december 2020.

Doc. 126

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Eindrapport van het BCLA- inspectiebezoek aan Apotheek A15 B.V. te Gorinchem, op 15 oktober 2020

Utrecht, 2021

Naam van product(en) en farmaceutische vorm(en):	Doorgeleverde bereidingen: zie bijlage 2.
1. Geïnspecteerde site(s):	Apotheek A15 B.V. Buys Ballotstraat 2 4207 HT Gorinchem
2. Activiteiten:	Collegiaal doorleveren van bereidingen
3. Datum van inspectie:	15 oktober 2020
4. Inspecteur (s):	5.1.2.e
Expert (s):	Niet van toepassing
5. Nummer vergunning(en) *(indien van toepassing)*	6143 F
Bereidende en collegiale leverende apotheek (BCLA)	☒
Meldingnummer(s) van de te onderzoeken doorgeleverde eigen bereidingen *(indien van toepassing; zie bijlage 2 voor de betreffende bereidingen)*	
6. Datum vorige inspectie	8 november 2016
Naam van inspecteur(s)	5.1.2.e

7. Introductie

Apotheek:

Apotheek A15 B.V. (hierna te noemen apotheek A15) is een bereidende en collegiaal leverende apotheek (BCLA). Deze zelfstandige B.V. heeft als aandeelhouder de ziekenhuizen het Erasmus MC, het Radboud UMC en het UMCG. In de faciliteit worden vooral voorraadbereidingen van steriele (met name terminaal gesteriliseerd) en niet-steriele toedieningsvormen uitgevoerd 5.1.1.c) en enkele individuele bereidingen. Daarnaast vinden bereidingen plaats voor de toepassing in klinisch geneesmiddel onderzoek.
Op dit moment bestaat de apotheek uit 75 FTE waarvan 4,4 FTE werkzaam op de QA afdeling. Dit zal de komende jaren met ongeveer 5.1.1.c groeien, vooral op productie en QC.

Belangrijkste wijzigingen sinds de vorige inspectie indien relevant voor de te onderzoeken doorgeleverde eigen bereidingen (zie bijlage 2 voor de betreffende bereidingen): In 2019 is Radboud UMC als derde aandeelhouder toegetreden. Vergunning verkregen voor bereiden en leveren geneesmiddelen aan CAS eilanden in 2019. Een nieuwe RTA lijn in 2020. Een aantal personeelswijzigingen zoals bestuur/directie, QP, manager laboratorium en manager productie. Tevens is men bezig met een E-QMS die in 2021 volledig geïmplementeerd zal zijn. Op dit moment is er nog een papieren systeem.

Nadere informatie over de eerdere genoemde doorgeleverde bereiding:

5.1.1.c

Er zijn geen COVID-gerelateerde medicatie aan de CAS-eilanden verstuurd.

Er zijn geen klinisch geneesmiddel onderzoeken gerelateerd aan COVID gestart.

Internationale samenwerking:

☐ De Competent Authority van het land waar de inspectie plaatsvond was <niet> geïnformeerd en nam <niet> deel aan de inspectie

☒ Niet van toepassing.

8. Doel en reden van de inspectie

Het voldoen aan de voorwaarden vermeld in de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2019-01-IGJ (hierna: de Circulaire) voor wat betreft GMP en het chemisch-farmaceutisch deel van het productdossier.

Toelichting:
Deze inspectie is gefocust op de doorlevering van steriele bereidingen voor gebruik op de IC bij Covid-19 patiënten.

Ontvangen documenten:

- Docnr. 01, Site Master File Apotheek A15, versie 004, datum 12-06-2019
- Docnr. 01 bijlage 1, organogram Apotheek A15, versie 003, datum 12-06-2019
- Docnr. 01 bijlage 2, plattegrond begane grond, datum 25-05-2012
- Docnr. 01 bijlage 3, plattegrond eerste verdieping, datum 25-5-2015
- Docnr. 01 bijlage 4, overzicht laboratoriumapparatuur, versie 004, datum 01-10-2020
- Docnr. 01 bijlage 5, overzicht productieapparatuur, versie 004, datum 01-10-2020
- Inhoud kwaliteitshandboek Apotheek A15, afdrukdatum 06-10-2020
- Assortimentlijst Apotheek A15
- Afzet jaar 2020 van de opgegeven Covid medicatie
- Overzicht Covid medicatie met vraagstijging 2020

5.1.1.c

- 5.1.1.c

Toetsingskader:

☒ Geneesmiddelenwet en Regeling Geneesmiddelenwet.

☒ EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use (EUDRALEX Volume 4).

☒ Circulaire handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers 2019-01-IGJ, met bijbehorende Annexen.

9. Geïnspecteerde activiteiten/onderdelen Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'

		Onderdeel			Onderdeel
GMP			Voorwaarden doorleveren		
☑	1	Farmaceutisch kwaliteitssysteem	☐	10	Distributie en verzending
☐	2	Personeel	☑	11	Reikwijdte Circulaire
☑	3	Gebouwen (ruimten) en Apparatuur	☐	12	Geregistreerd adequaat alternatief
☑	4	Documentatie	☑	13	Notificatie op productniveau
☑	5	Productie	☑	14	Productdossier
☑	6	Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)	☐	15	Farmacovigilantie
☑	7	Uitbestede activiteiten	☐	16	Reclame en gunstbetoon
☐	8	Klachten en recall	☑	17	Site Master File
☐	9	Zelfinspectie			

De onderdelen die zijn voorzien van een "√" zijn onderwerp geweest van inspectie. **Alle onderdelen niet voorzien van een "√", alsmede alle niet genoemde onderdelen, zijn geen onderwerp geweest van inspectie**.

Niet geïnspecteerde activiteiten
De tekortkomingen van de vorige inspectie zijn niet behandeld in deze inspectie. Bij het farmaceutisch kwaliteitssysteem zijn de onderdelen management review, CAPA's en Change Controls niet behandeld. Bij het onderdeel productie waren de bereidingen van niet-parenterale toedieningsvormen geen onderdeel van deze inspectie. Bij uitbestede activiteiten zijn alleen kwaliteitsovereenkomsten bekeken.

10. Bij inspectie aanwezige medewerkers

5.1.2.e

QA manager / QP

QA apotheker / QP

Bestuurder / Hoofd apotheek

Bestuurder / COO

Ad interim manager productie

Manager Laboratorium

Supply chain manager

Apotheker productie

Apotheker productontwikkeling

Apotheker QA

Apotheker Productontwikkeling

11. Verspreiding van het rapport:

☒ Openbaarmaking: www.igj.nl

☒ IGJ intern

☐ Raad van Bestuur

☒ Gevestigd apotheker

☐ Anders:

12. Observaties, bevindingen en tekortkomingen van de inspecteur(s)

12.0 Follow-up tekortkomingen vorige inspectie

Alleen tekortkomingen uit vorige inspecties relevant voor deze specifieke inspectie zijn herhaald in dit rapport en meegenomen bij deze inspectie. Dit is niet van toepassing geweest.

Onderdeel GMP

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire (annex 'Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP)') stelt de inspectie als voorwaarde dat bereidende apotheken voldoen aan GMP.

12.1 Farmaceutisch kwaliteitssysteem (kwaliteitsbeheersing)

Besproken/bekeken:
- Overzicht van afwijkingen van 1 januari 2020 tot aan 15 oktober 2020.
- Deviatie 5.1.1.c , 5.1.1.c . In de deviatie zijn twee afwijkingen beschreven, namelijk het ontbreken van autoclaaf tape na sterilisatie en gebruik van gedestilleerd water in flessen tijdens de bereiding van de oplossing terwijl het bereidingsprotocol "water voor injecties"aangeeft. Gedocumenteerd staat dat het gebruik van gedestilleerd water tijdens bereiding verkeerd werd geïnterpreteerd als zijnde een afwijking van het normale proces. Het gebruik van één afwijking formulier voor

meerdere afwijkingen wordt naar eigen opgave vaker door Apotheek A15 toegepast als de afwijkingen bij dezelfde batch zijn geweest.

- PQR wordt geschreven op groepen primair verpakt materiaal, zoals flacons. In de PQR worden afwijkingen en OOS genoteerd. Een trend wordt weergegeven per product en met eventuele daaropvolgende acties. Daarnaast wordt een trend gemaakt op soort afwijkingen en worden eventuele acties geformuleerd.
- PQR 5.1.1.c ml. Hierin is 5.1.1.c weergegeven. Uit de PQR is geen negatieve trend waarneembaar voor 5.1.1.c gehalte.
- Procedure 8.6.9 uitvoeren risico analyse, versie 2, datum 09-2020.

Tekortkoming:

Door het gebruiken van één afwijkingenformulier voor meer dan één afwijking wordt niet gewaarborgd dat het gehele proces voor beide afwijkingen volledig werd doorlopen. Dat blijkt uit dat het formulier niet consequent ingevuld was voor beide afwijkingen, zoals de impact assessment, oorzaak en eventuele preventieve acties voor de autoclaaf tape ontbraken.

12.2 Personeel

Niet bekeken

12.3 Gebouwen (ruimten) en apparatuur

Besproken/Bekeken:

De ontvangstruimte van de goederen wordt gebruikt voor opslag materialen die teruggaan naar de ziekenhuizen, zoals koelbox transport. In deze ruimte is de ongediertebestrijding waargenomen, waaronder in de vorm van lampen. De goederen worden na ontvangst in het ERP systeem gezet en naar de Quarantaine ruimte gebracht. In het ERP systeem is de status quarantaine en is leidend. Op de dozen in de quarantaine ruimte is waar te nemen dat QA bij zijn controle als afronding een aantal dozen voorzien van een groen etiket. Niet alle dozen worden geëtiketteerd. De etiketten dienen alleen voor visueel vormgeving. Vanuit deze ruimte gaan de materialen het magazijn in of naar het magazijn in klasse C cleanrooms. In de uitgaande goederensluis vanuit klasse C cleanroom naar het magazijn werd een met plastic afgedekte 5.1.1.c capsuleermachine aangetroffen. Naar eigen opgave is deze capsuleermachine in de goederensluis geplaatst omdat er momenteel geen ruimte is in het magazijn. In dezelfde goederensluis werd ook een kast met labelmateriaal aangetroffen. In de koelcel worden meerdere materialen bewaard, materialen die in quarantaine staan en materialen die vrijgegeven is. Tijdens de inspectie van 8 november 2016 is de volgende observatie gemaakt 'In de koelcel is de scheiding tussen goederen in quarantaine en vrijgegeven goederen onvoldoende.' Naar aanleiding van deze observatie zijn stellingkasten geplaatst met duidelijke weergave wat voor soort materiaal hierin geplaatst is, zoals de stellingkast quarantaine. Bij binnenkomst in de koelcel staan ook een aantal dozen gestapeld. Dit zijn dozen vrijgegeven product en dozen materialen in opslag. Naar eigen opgave zijn de dozen vrijgegeven product daar opgeslagen, omdat deze niet in de quarantaine stellingskast konden geplaatst worden. De inspecteurs merken op dat de stellingkast niet compleet vol zijn. In het grote magazijn staan alle materialen vrijgegeven door QA voor gebruik in productie of als voorraad voor de klanten. De dozen worden na opening gesloten met oranje houders. De inspecteurs zien dat een aantal dozen niet gesloten zijn door tape of door een oranje houder. Mondeling wordt toegelicht dat de oranje houders op zijn en op dit moment niet voorradig zijn bij de leverancier. Tijdelijk mogen de dozen dicht geplakt worden met tape. Tevens wordt mondeling toegelicht dat bij sommige dozen de tape loslaat omdat de tape niet goed plakt.

De cleanrooms werden door de inspectie bekeken vanuit de omringende gang. Bij de spoelruimte werd door de inspectie gezien dat hier materialen waren opgeslagen, zoals glaswerk. Mondeling werd toegelicht dat deze ruimte ook als opslag dient. Emballage materiaal en glaswerk voor de niet-steriele ruimtes. In ruimte 0.25 klasse C cleanroom werd de nieuwe spuitvulmachine waargenomen. De validatie hiervan is lopende. In een klasse A/B cleanroom werden ampullen afgevuld. Deze ampullen worden nagesteriliseerd. Vanwege deze reden wordt tijdens de productie environmental monitoring klasse C toegepast en hebben de medewerkers kleding aan behorend bij een klasse C regime. Het drukregime en de luchthuishouding blijft onveranderd. Tussen de charges onder het klasse C regime en bij het overgaan naar klasse A/B regime wordt er tussentijds schoongemaakt.

Tekortkomingen:

- *De opslagruimten hebben niet voldoende capaciteit om ordelijke opslag mogelijk te maken. Dit volgt uit het volgende constateringen:*
  - *In de uitgaande goederensluis vanuit klasse C cleanroom naar het magazijn werd een met plastic afgedekte 5.1.1.c capsuleermachine opgeslagen en werden activiteiten uitgevoerd zoals labeling van de boxen.*
  - *In een klasse D cleanroom gelabeld als spoelruimte voor klasse A/B materialen werden materialen opgeslagen voor de klasse D cleanrooms.*
  - *In de koelcel is de scheiding tussen goederen in quarantaine en vrijgegeven goederen onvoldoende.*
- *Niet routine situaties met betrekking tot het magazijn worden op onvoldoende gecontroleerde wijze in het kwalteitssysteem afgehandeld. Dit blijkt uit het volgende:*
  - *Dozen stonden open na het eruit halen van producten. Dit werd veroorzaakt doordat de oranje houders niet meer op voorraad waren. De rootcause en correctieve en preventieve acties waren niet gedocumenteerd in het kwaliteitssysteem.*
  - *Op een aantal dozen was tape geplakt om de doos nadat producten eruit zijn gehaald, te sluiten. De tape liet los. Men had een vermoeden dat dit aan de rol tape lag. Hier was geen actie voor opgestart om onderzoek naar de oorzaak te doen en eventuele acties te formuleren.*

12.4 Documentatie

Besproken/Bekeken:

Vrijgifteproces door de apotheker:

- Procedure 7.4.3 vrijgifte voorraadbereidingen, versie 3, datum 11-2017. Hierin is opgenomen dat bij een voorlopige vrijgifte de eventuele afwijkingen worden meegenomen bij deze vrijgifte.
- Parametrisch vrijgeven gebeurt bij geneesmiddelen die worden nagesteriliseerd. Hiervan worden de bioburden en endotoxine gehaltes bepaald als onderdeel van de vrijgifte. Elk jaar worden tien batches op steriliteit gezet.
- Onderbouwing parametrische vrijgifte: dit is een document met een laatste update mei 2019 verwijzend naar de gereviseerde annex 17. Jaarlijks worden ongeveer tien parametrisch vrijgegeven charges getest op steriliteit ter aanvulling van de onderbouwende data.

Productdossiers:

- SOP 7.9.1 Aanleg en onderhoud productdossier, versie 4, datum 08-2020. Hierin is de opbouw van het dossier beschreven.
- SOP 8.9.1 productdossier schrijven, versie 4, datum 03-2020. Hierin is een werkinstructie opgenomen hoe de productdossiers worden opgeschreven.
- Overzicht van de productdossiers. In totaal zijn er 5.1.1.c productdossiers van 5.1.1.c actieve eindproducten. In 2020 moeten 5.1.1.c productdossiers worden gereviewed. Deze zijn per kwartaal ingedeeld. Er is geen achterstand. De periodieke review is minimaal één keer per drie jaar. Bij een review vindt meteen een update plaats van de lopende studies, zoals uitbreiding houdbaarheid naar aanleiding van stabiliteitsstudies.
- Productdossier 5.1.1.c , versie 002, datum 05-06-2017
- Productdossier 5.1.1.c , versie 003, datum 25-06-2018
- Productdossier 5.1.1.c , versie 001, datum 07-02-2018
- In de productdossiers is de informatie betreffende de leverancier opgenomen. Dit geldt voor grondstoffen alsmede primaire verpakkingsmaterialen. Op de analyse certificaten staat de fabrikant aangegeven. De leveranciers zijn volgens bewoording KNMP betrouwbare leveranciers. Vanuit de KNMP worden audits uitgevoerd bij de leveranciers, de rapporten worden ingezien door Apotheek A15.
- In de productdossiers zijn de gegevens van de materialen zoals de etiketten opgenomen.

Batch Records:

- 5.1.1.c Batch record 5.1.1.c # 5.1.1.c op 17 april 2020 vrijgegeven. Bij de vrijgifte wordt aangegeven of er eventuele afwijkingen zijn.
- De identiteitsbepaling wordt gedaan door middel van HPLC. De QC-medewerker vergelijkt de uitkomst met de standaard. Hierbij wordt een visuele vergelijking gedaan. Tijdens de mondelinge toelichting werd aangegeven dat ook gekeken wordt naar retentietijden. Deze controle wordt niet gedocumenteerd.
- Batchrecord 5.1.1.c spuiten n 5.1.1.c .
- Bereidingsprotocol 5.1.1.c als natrium 5.1.1.c mg = 5.1.1.c 5.1.5 5.1.1.c
  Aangeleverd als gevriesdroogd poeder 5.1.1.c + 5.1.1.c . 5.1.5 (5.1.1.c)). Beoordeeld hierbij is

de manier waarop wordt vrijgegeven. Hoe de gegevens worden verzameld. Hoe en wanneer de gegevens worden beoordeeld. Dit protocol wordt identiek toegepast voor de Covid producten.
- Parametrische vrijgifte wordt alleen toegepast op producten die in hun primaire verpakking worden gesteriliseerd.

Ontledingsproducten:

- Bij de ontwikkeling van nieuwe producten worden verontreinigingen meegenomen.
- Ongeveer 2.5 jaar geleden is men begonnen met het ontwikkelen van testen ten behoeve van ontledingsproducten. Een risico analyse is gemaakt. Daarbij is meegenomen of een product reactief is. Is een product niet reactief, dan wordt er geen ontledingsproducten onderzoek uitgezet. Nieuwe methodes zijn ontwikkelt voor HPLC/GC met bijbehorende limieten. Van de 5.1.1.c werkzame stoffen is 5.1.1.c ontwikkeld. Eind dit jaar wordt verwacht alle methodes op te zijn genomen in de protocollen. De testen uitgevoerd bij vrijgifte alsmede tijdens de lopende stabiliteitsstudies.

Stabiliteitsstudies:

- Stabiliteitsstudies worden tijdens de ontwikkeling van een product ingezet. Hierdoor wordt de initiële houdbaarheidsclaim onderbouwt door data naast literatuurgegevens.
- Gegevens van de studies worden direct omgezet naar veranderingen in houdbaarheid van het product. De productdossiers worden aangevuld tijdens de geplande review.

Extractables en leachables:

- In het verleden is onderzoek op leachables gedaan op spuiten, waaronder deeltjes afgifte. Nu wordt bij de ontwikkeling van een product onderzoek naar extractables en leachables meegenomen. Dit bestaat uit literatuuronderzoek en eventueel aanvullend onderzoek. Het onderzoek naar extractables en leachables bij de nieuwe RTA spuiten zijn besproken. Een toxicologische evaluatie door 5.1.5 (leverancier) is aangeleverd. Extractables zijn op mcg niveau bepaald. Hieruit is geconcludeerd dat de concentraties geen risico voor de patiënten zijn. Dit is gebaseerd op ISO. Alle toekomstige producten staan op houdbaarheid in de spuiten en worden geanalyseerd volgens de EP norm.

Tekortkomingen:
- *In de productdossiers zijn de volgende onvolkomenheden geconstateerd:*
    1. *Informatie over fabrikant van startmaterialen ontbreekt.*
    2. *Informatie over fabrikant van gebruikte verpakkingsmaterialen ontbreekt.*
- *Bij de identiteitsbepaling HPLC methode worden geen parameters zoals retentietijden en andere kenmerken gecontroleerd.*

12.5 Productie

Besproken/Bekeken:

<u>Procesvalidatie:</u>

- De rapportage van de procesvalidatie mengproces ketel is besproken. Deze validatie is uitgevoerd waarbij meerdere monsters op meerdere plekken in de ketel op meerdere tijdstippen tijdens het mengproces zijn genomen en geanalyseerd. Hierbij hebben ze twee worstcase grondstoffen genomen, met een lage en een hoge concentratie. Een verwijzing naar de procesvalidatie van het mengproces in de ketel is niet opgenomen in het productdossier. Geadviseerd wordt in de productdossiers de verwijzingen naar de achterliggende rapporten op te nemen.

<u>Schoonmaakvalidatie:</u>

- PDE principes zijn sinds kort ingevoerd, waar dit eerder 1:1000 principes waren. Transitie was op moment van de inspectie nog niet volledig.
- Rapporten van twee worst case producten zijn gezien: 5.1.1.c (5.1.1.c)
- 5.1.1.c en rapport 5.1.1.c zijn besproken en akkoord bevonden. Slangen sets en filters zijn disposable. Beschrijft de gehele afvul lijn, tot en met de naalden. CIP in line is geïnstalleerd. Tot het filter wordt alles geCIPt. De naalden apart schoongemaakt. De validatie run is 3 x uitgevoerd; 5.1. en 5.1.1.c ml zijn de uiterste uitvul volumes. Dirty holdtime is bepaald op 4 uur voor de tanks en 24 uur voor de naalden.

Clean Hold Time is niet relevant want er wordt direct uitgestoomd; daarna geldt de Sanitized Hold Time (SHT). SOP 8.4.22, WI Controle sterile holdtime van infuusvaten. Aantal vaten, ieder jaar 1 vat gecontroleerd op spoelwater en voor 50 L vat ook contactafdruk.. Onderhoud door leverancier 5.1.5 ", volgens 5 jaarsprogramma. Acceptatie limieten die zijn vast gesteld zijn voor glucose 5.1.1.c ug/ml in het spoelwater en de PDE voor swabmonsters is 5.1.1.c ug/cm2 = 5.1.1.c ug/swab.

- Het protocol en de PQ voor 5.1.1.c waren toegevoegd aan de PQ van 5.1.1.c . Recoveries voor de swabs zijn vastgesteld op 5.1.1.c % voor RVS, 5.1.1.c voor siliconen slangen. Akkoord
- Validatie 5.1.1.c vat: 5.1.1.c

  Gekoppeld aan de 5.1.1.c uitvulmachine. Met name is gekeken naar de schoonmaakvalidatie van de slangensets. Validatie nog uitgevoerd volgens de oude 5.1.1.c methode. Platinum cured Siliconen slangen + naalden worden apart gespoeld en uitgestoomd. Geen schoonmaak validatie gegevens bekend voor de siliconen slangen. Slangen worden niet dedicated gebruikt (wel voor 5.1.1.c ivm absorbtie). Worst case producten ropivacaine en sufentanil geven bij schoonmaakvalidatie wel goede resultaten, wat indirect voor de siliconen slangen aangeeft dat ze ook voldoende schoon zijn.

Environmental Monitoring:

Gezien zijn de volgende procedures:

- Procedure doc nr. 5.1.1.c EM controle omgeving, water en stoom.
- Procedure doc nr. 5.1.1.c Microbiologische monitoring tijdens aseptische werkzaamheden.
- Procedure doc. 5.1.1.c WI omgevingscontrole, uitvoering.
- Procedure doc. 5.1.1.c WI acties bij afwijkingen microbiol. Monitoring.
- Afwijkingen flow chart, ook vwb kritische afwijking. Akkoord

De frequenties en locaties voor sampling zijn besproken en acceptabel bevonden.

De resultaten van monitoring voor 2020 zijn gezien. De gegevens zijn opgeslagen op een Excel spreadsheet, welke niet beveiligd is en derhalve zijn de data niet voldoende beschermd.

Resultaat 23 July 2020 in ruimte 37 (A/B), 15 KVE op veiligheidswerkbank. Afwijkingsformulier gezien. Deksel van de sedimentatieplaat was gevallen. Zou de oorzaak kunnen zijn. Geen trend te zien, rest van ruimte OK, conclusie artefact. Derhalve geen determinatie ingestuurd naar 5.1.5 . Akkoord.

Resultaat 08 Okt 2020 in ruimte 25 (C), 144 KVE op lucht. Afwijkingsformulier 2020/93 en 2020/94 gezien. Alert/Actie limiet 75 KVE/100 KVE. Luchtmonster 250 L. Geen kritische locatie. Indien mogelijk productimpact, wordt er naar periode en producten specifiek gekeken wat die impact is en wordt er een beslissing genomen door QA. Akkoord.

Monitoring Ruimte 25 RTA:
Gezien: Jaarlijkse classificatie cleanrooms. Drukverschillen gemeten door 5.1.5 Akkoord

Media fills:
Frequenties:

- Per proces per jaar 3 media fills.
- 5.1.1.c ml spuiten: elke 4 maanden Mediafill.
- 5.1.1.c ml spuiten: ook 3 media fills
- 5.1.1.c 3 x per jaar media fill.

VTGM op voorraad is LAF in klasse C. Wordt ook door mediafills gedekt.
Naast charge specifieke monitoring en ruimte monitoring, derde trap (proces monitoring)

Gezien:

- Media fill 5.1.1.c ml spuiten. 5.1.1.c stuks is max. 5.1.1.c . Gezien.
- Cassettes 5.1.1.c : 5.1.1.c stuks. + Analyse protocol + GPT achteraf.

Container Closure Integrity:

Wegwerp spuiten.
Bereiding van een media fill 18 augustus 2015. TSB charge 5.1.1.c . 5.1.1.c Liter 5.1.1.c ml in spuiten van 5.1.1.c ml BD. Monitorings gegevens tijdens de fill gezien. Pak na de bebroeding 10 gesloten spuiten die schoon zijn. Onderdompelen in Pseudomonas en 5.1 open spuiten (dopje er af). (conform protocol VPV-P 009, proces validatie VTGM op voorraad). Tenminste 15 uur in Pseudomonas suspensie. 5.1 dagen broeden bij 30C. Daarna nog GPT voor

3 overige stammen uitgevoerd om te zien of het TSB medium nog groeieigenschappen heeft. (Bac, Can, Asp + Neg. Voor RTA spuiten is hetzelfde uitgevoerd aan beiden kanten van de spuit. Akkoord.

Seal apparaat Autoclaaf:

- Procedure 5.2.4.20 Bedieningsinstructie.
- Procedure 8.4.18 WI vrijgifte van utensilien na sterilisatie.

Er is aanbevolen om periodiek een gestandaardiseerde seal test uit te voeren.

Visuele Inspectie (Handmatig schouwen parenteralia)

- SOP 8.4.14 Gezien. Kwalificatiesets (100 genummerde ampullen)

  Seidenader 1: voor ampullen en flacons van glas.
  Seidenader 2: voor spuiten RTA 5.1.1 en 5.1.1.c ml.
  Handmatige lichtkast (zwart wit): alle RTA spuiten in heldere kunststof.

Alles wat opaque is wordt niet geschouwd. In plaats daarvan per jaar een aantal ingestuurd om deeltje te tellen. (conform beleid NVZA) (ongeveer 5.1.1.c batches per jaar) Sub visuele deeltjes.

Tekortkomingen:

- *Voor de multi-use siliconen slangen gekoppeld aan het Jouhsen uitvulmachine, is geen specifieke schoonmaakvalidatie uitgevoerd.*
- *De EM monitorings gegevens worden opgeslagen en beheerd middels een Excel spreadsheet die niet voldoende beveiligd is. Gegevens zijn daarom niet voldoende beschermd, en kunnen relatief eenvoudig gewijzigd worden.*

Aanbeveling:

- *Er wordt geadviseerd in de productdossiers de verwijzingen naar de achterliggende rapporten op te nemen.*
- *Er is aanbevolen om periodiek een gestandaardiseerde seal test uit te voeren op het seal apparaat voor de autoclaaf verpakkingen.*

12.6 Kwaliteitsbewaking (kwaliteitscontrole)

Besproken/Bekeken:

Bij binnenkomst van producten wordt een QC logboek ingevuld. Dit logboek is ingekeken door de inspectie. De klimaatkamer waarin de producten voor doorlopende stabiliteit opgeslagen staan, wordt afgesloten door een sleutel die bij de QC manager ligt. Alle QC medewerkers die stabiliteitsonderzoek uitvoeren kunnen deze klimaatkamer binnen komen. De klimaatkamer is ingeregeld op 25^{0}C en 60%RV.

Grondstoffen worden door 5.1.5 getest op EP. Daarvan krijgt apotheek A15 een analyse certificaat bij ontvangst grondstof. Mondeling is aangegeven dat apotheek A15 periodiek checkt of het certificaat ontvangen grondstof conform huidige EP is. Dit wordt op dit moment niet gedocumenteerd.

Tekortkoming:

- *Goede documentatie praktijken zoals een periodieke onafhankelijke controle van logboeken en het volledig documenteren van gebruikte materialen werd niet in het QC logboek nageleefd.*
- *Er wordt geen houdbaarheidsonderzoek uitgevoerd voor de producten die worden geëxporteerd naar de CAS-eilanden conform de in de ICH-richtlijnen vastgestelde klimaatzones voor de CAS-eilanden. De houdbaarheidstermijn van deze producten is gelijk aan de houdbaarheid voor doorgeleverde bereidingen en gebaseerd op de houdbaarheidsstudies voor doorgeleverde bereidingen.*

12.7 Uitbestede activiteiten

QTA 5.1.5 . Deze dateert van januari 2018.

QTA met 5.1.5 dateert van oktober 2020. Bij 5.1.5 wordt de audit uitgevoerd door de koepelorganisatie. Het eindrapport wordt gedeeld met Apotheek A15.

Tekortkomingen: geen

12.8 Klachtenbehandeling, productdefecten en terugroepen van producten

Dit onderdeel is niet geïnspecteerd.

12.9 Zelfinspectie

Dit onderdeel is niet geïnspecteerd.

12.10 Distributie en verzending

Dit onderdeel is niet geïnspecteerd.

12.11 Reikwijdte Circulaire

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire staat vermeld dat er sprake is van collegiaal doorleveren, indien een apotheker een ongeregistreerd geneesmiddel in de vorm van een eigen bereiding aflevert ('doorlevert') aan een andere apotheker.

Besproken/Bekeken:
- Doorlevering vindt plaats aan apotheekhoudende.

Conclusie: Voldoende wat betreft de betrokken doorgeleverde bereidingen (zie bijlage 2).

12.12 Geregistreerd adequaat alternatief

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire stelt de inspectie als voorwaarde dat collegiaal doorleveren alleen is toegestaan wanneer er geen geregistreerde adequate alternatieven (commercieel) beschikbaar zijn. Dit is het uitgangspunt van de Circulaire.

Niet bekeken.

12.13 Notificatie op productniveau

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire (annex 'notificatie op productniveau') stelt de inspectie als voorwaarde dat de bereidende apotheek het betreffende product heeft aangemeld bij de G-Standaard van het bedrijf Z-Index. Tijdelijke uitzonderingen staan beschreven in het document 'Tijdelijke aanpassing tot 1 juli 2020 van voorwaarden collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers tijdens de Covid-19 pandemie'.

Conclusie: Voldoende wat betreft de betrokken doorgeleverde bereidingen (zie bijlage 2).

12.14 Productdossier(s)

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire (annex 'Productdossier en Good Manufacturing Practice (GMP)') stelt de inspectie als voorwaarde dat moet worden voldaan aan GMP. Voor wat betreft GMP wordt verwezen naar rubriek 12.1 t/m 12.10 van dit rapport.
Tevens stelt de inspectie als voorwaarde dat de bereidende apotheek onder andere chemisch-farmaceutische informatie over de doorgeleverde bereiding in een productdossier heeft vastgelegd.

Besproken/Bekeken:
Zie bespreking bij rubrieken 12.1 t/m 12.10.

12.15 Farmacovigilantie

Beschrijving onderdeel

In de Circulaire stelt de inspectie als voorwaarde dat bereidende apotheken een farmacovigilantiesysteem dienen te hanteren voor het vastleggen en beoordelen van (mogelijke) bijwerkingen. Hiermee kunnen risico's van geneesmiddelen voor de gezondheid van patiënten en de volksgezondheid in het algemeen worden vastgesteld

Niet bekeken.

12.16 Reclame en gunstbetoon

Niet bekeken.

12.17 Site Master File

☐ Er was geen Site Master File beschikbaar.

☑ Er was een Site Master File beschikbaar, versie 004, gedateerd 12 juni 2019. Ondergetekenden beoordelen deze SMF als voldoende.

13. Overige zaken

13.1 Andere specifieke zaken

Niet van toepassing.

13.2 Wettelijke bepalingen (bevindingen)

Niet van toepassing.

13.3 Monstername door inspecteur

Niet van toepassing.

14. Lijst van bijlagen:

1. Definitie van Significante GMP Tekortkomingen.

2. Lijst van bij deze inspectie betrokken doorgeleverde eigen bereidingen

15. Lijst van tekortkomingen en aanbevelingen:

GMP tekortkomingen

15.1 Kritische GMP-tekortkomingen

Er zijn geen kritische tekortkomingen geconstateerd.

15.2 Belangrijke

Er zijn geen belangrijke tekortkomingen geconstateerd.

15.3 Overige

De volgende overige tekortkomingen zijn geconstateerd:

15.3.1 Door het gebruiken van één afwijkingenformulier voor meer dan één afwijking wordt niet gewaarborgd dat het gehele proces voor beide afwijkingen volledig werd doorlopen. Dat blijkt uit dat het formulier niet consequent ingevuld was voor beide afwijkingen, zoals de impact assessment, oorzaak en eventuele preventieve acties voor de autoclaaf tape ontbraken.

[EU GMP 1.4 en 1.8]

15.3.2 De opslagruimten hebben niet voldoende capaciteit om ordelijke opslag mogelijk te maken. Dit volgt uit het volgende:

a. In de sluis van ongeclassificeerde ruimte naar klasse D cleanroom werd een koelkast opgeslagen en werden activiteiten uitgevoerd zoals labeling van de boxen.
b. In een klasse C cleanroom gelabeld als spoelruimte voor klasse A/B materialen werden materialen opgeslagen voor de klasse C cleanrooms.
c. In de koelcel is de scheiding tussen goederen in quarantaine en vrijgegeven goederen onvoldoende.

[EU GMP 1.8, H3 beginsel, 3.7 en 3.8, 3.15 en 3.21, 3.23]

15.3.3 Niet routine situaties met betrekking tot het magazijn worden op onvoldoende gecontroleerde wijze in het kwaltietssysteem afgehandeld. Dit blijkt uit het volgende:

a. Dozen stonden open na het picken van producten. Dit werd veroorzaakt doordat de oranje houders niet meer op voorraad waren. De rootcause en correctieve en preventieve acties waren niet gedocumenteerd in het kwaliteitssysteem.
b. Op een aantal dozen was tape geplakt om de doos na picken te sluiten. De tape liet los. Men had een vermoeden dat dit aan de rol tape lag. Hier was geen actie voor opgestart om onderzoek naar de oorzaak te doen en eventuele acties te formuleren.

[EU GMP 1.2, 1.4, 1.12, 1.13 en 3.19]

15.3.4 In de productdossiers zijn de volgende onvolkomenheden geconstateerd:

a. Informatie over fabrikant van startmaterialen ontbreekt.
b. Informatie over fabrikant van gebruikte verpakkingsmaterialen ontbreekt.

[EU GMP 1.4, 1.10(i), 7.10, Circulaire 2019-01-IGJ Annex productdossier en GMP]

15.3.5 Bij de identiteitsbepaling HPLC methode worden geen parameters zoals retentietijden en andere kenmerken gecontroleerd.

[EU GMP 1.4, 1.9, 6.16 en 6.17]

15.3.6 Goede documentatie praktijken zoals een periodieke onafhankelijke controle van logboeken en het volledig documenteren van gebruikte materialen werd niet in het QC logboek nageleefd.

[EU GMP 1.4, 4.7 en 4.31]

15.3.7 Er wordt geen houdbaarheidsonderzoek uitgevoerd voor de producten die worden geëxporteerd naar de CAS-eilanden conform de in de ICH-richtlijnen vastgestelde klimaatzones voor de CAS-eilanden. De houdbaarheidstermijn van deze producten is gelijk aan de houdbaarheid voor doorgeleverde bereidingen en gebaseerd op de houdbaarheidsstudies voor doorgeleverde bereidingen.

[EU GMP H1 Beginsel, 1.1 en 1.2, 6.26, 6.27 en 6.30(vii)]

15.3.8 Voor de muti-use siliconen slangen gekoppeld aan het Jouhsen uitvulmachine, is geen specifieke schoonmaakvalidatie uitgevoerd.

[EU GMP Annex 15; 10.1]

15.3.9 De EM monitorings gegevens worden opgeslagen en beheerd middels een Excel spreadsheet die niet voldoende beveiligd is. Gegevens zijn daarom niet voldoende beschermd, en kunnen relatief eenvoudig gewijzigd worden.

[EU GMP Annex 11]

Andere tekortkomingen en aanbevelingen:

15.4 (Wettelijke) tekortkomingen
Er zijn geen wettelijke tekortkomingen geconstateerd.

15.5 Aanbevelingen
De inspectie heeft voor u de volgende aanbeveling:

15.5.1 Er wordt geadviseerd in de productdossiers de verwijzingen naar de achterliggende rapporten op te nemen.

15.5.2 Er is aanbevolen om periodiek een gestandaardiseerde seal test uit te voeren op het seal apparaat voor de autoclaaf verpakkingen.

16. Commentaar van de inspecteur(s) op de reactie van bedrijf op de tekortkomingen:

Niet van toepassing.

Aanbevelingen van de inspecteur(s) voor verdere acties:

Niet van toepassing.

17. Conclusie:

Op grond van bovenstaand concluderen de leden van het inspectieteam dat de apotheek *A15 B.V.* te *Gorinchem* wat betreft de geïnspecteerde en beoordeelde onderdelen in de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' 2019-01-IGJ:

- [x] voldoet aan de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.
- [ ] voldoet aan de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers' indien het plan van aanpak met betrekking tot de tekortkomingen als voldoende is beoordeeld.
- [ ] niet voldoet aan de Circulaire 'Handhavend optreden bij collegiaal doorleveren van eigen bereidingen door apothekers'.

De inspectie benadrukt dat bovenstaande conclusie uitsluitend van toepassing is op de geïnspecteerde onderdelen en dat hier derhalve geen conclusies aan kunnen worden verbonden ten aanzien van de niet geïnspecteerde onderdelen.

Handtekening:

**Door de COVID-19 situatie is dit rapport niet ondertekend*

Datum: 12-03-2021

Naam: 5.1.2.e

5.1.2.e

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Handtekening:

**Door de COVID-19 situatie is dit rapport niet ondertekend*

Datum: 12-03-2021

Naam: 5.1.2.e

5.1.2.e

Organisatie: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Bijlage 1

Definition of Significant Deficiencies

1 Critical Deficiency:

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2 Major Deficiency:

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice;

or

(within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties;

or

a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such;

3. Other Deficiency:

A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical).

Bijlage 2

Lijst van bij deze inspectie betrokken doorgeleverde bereidingen

A15 artikelnummer	ZI-nummer	Product	Verpakkingsvorm
5.1.1.c			

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e ;5.1.2.e ;5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vraag over twee openstaande aanvragen voor levering op artsenverklaring (Geneesmiddelen wet artikel 40 lid 3 onder c, Regeling Geneesmiddelenwet 3.17)
Datum: vrijdag 9 april 2021 14:23:34

Hallo 5.1.2.e ,

Je krijgt van 5.1.2.e een reactie op je vragen.

Groetjes, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: vrijdag 2 april 2021 14:18
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: Vraag over twee openstaande aanvragen voor levering op artsenverklaring (Geneesmiddelen wet artikel 40 lid 3 onder c, Regeling Geneesmiddelenwet 3.17)

Beste collega van JZ,

De volgende twee aanvragen voor levering op artsenverklaring staan sinds lange tijd open:

-5.1.2.i *: DOTATATE, 50mcg, grondstof voor radiofarmaceutisch preparaat, afkomstig uit Duitsland, voor de indicatie: neuro-endocriene tumor waarvoor beeldvorming van overexpressie van somatostatine-receptoren (*5.1.5
Datum van indiening: 5.1.2.f

5.1.2.i *: Dota-tyr3-octreotate, Dota-tyr3-octreotate, 400 mcg/ml, injectievloeistof, Nederland, indicatie: Neuro-endocriene tumoren (*5.1.5
Datum van indiening: 5.1.2.f *.*

In principe heeft IGJ 8 weken met verlenging van 8 weken na ontvangst om een besluit te nemen over een aanvraag. Vanwege de complexiteit is dit niet gebeurd. De beide aanvragen liggen nu dus 1,5 respectievelijk 2,5 jaar bij IGJ zonder dat IGJ een besluit heeft genomen.

Vragen aan JZ:
5.2.1.

Alvast bedankt voor jullie reactie.

Groet,
5.1.2.e

5.1.2.e

5.1.2.e

Team Projecten en meldingen
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : +5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: Vraag over twee openstaande aanvragen voor levering op artsenverklaring (Geneesmiddelen wet artikel 40 lid 3 onder c, Regeling Geneesmiddelenwet 3.17)
Datum: dinsdag 20 april 2021 09:33:51

Goedemorgen 5.1.2.e

Door het uitblijven van een beslissing op de aanvragen is niet van rechtswege een positieve beschikking tot stand gekomen. Dit is alleen het geval als dat bij wettelijk voorschrift is bepaald en dat is hier niet aan de orde. Dit betekent dat er dus niet is besloten op de aanvragen.

5.2.1.

Voor wat betreft de vraag hoe nu verder raad ik je in principe aan om de aanvragers te verzoeken om een nieuwe aanvraag in te dienen, als zij dat nog willen. Ze kunnen daar niet toe worden gedwongen maar ik begrijp uit je e-mail dat we op basis van de huidige informatie in ieder geval geen positief besluit kunnen nemen. Ik denk dat het goed is om de aanvragers uit te leggen dat helaas op de aanvragen niet is besloten, er inmiddels het een en ander is veranderd en dat om die reden nieuwe aanvragen voorzien van actuele informatie zullen moeten worden ingediend. Als er bepaalde stukken zijn die we nu nog wel kunnen gebruiken hoeven we die uiteraard niet opnieuw op te vragen.

Mocht er in de tussentijd contact zijn geweest met de aanvragers dan hoor ik dat graag nog even, mogelijk heeft dat invloed op mijn advies hierboven.
Als je n.a.v. het bovenstaande nog vragen hebt, dan hoor ik dat ook graag.

Groet,
5.1.2.e

5.1.2.e
5.1.2.e
.....

Afdeling Juridische Zaken
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ | UTRECHT
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M: 5.1.2.e
5.1.2.e @igj.nl
http://www.igj.nl

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: vrijdag 2 april 2021 14:18
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: 5.1.2.i verzoek om toestemming voor het leveren op artsenverklaring van Lu177 PSMA, Luthetium 177 trichloride PSMA I en T, 7,4 GBq, oplossing voor infusie
Datum: vrijdag 28 mei 2021 10:05:40
Bijlagen: image001.png

Geachte mevrouw 5.1.2.e,

Er bleek een telefoonstoring te zijn, waardoor ik niet bereikbaar was.
Maandagochtend tussen 10-11 beantwoord ik graag uw vragen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
5.1.2.e
Telefoon: (015) 260 5.1.2.e
Aanwezig: 5.1.2.e

Reinier de Graaf

Bezoekadres
Reinier de Graafweg 7
2625 AD Delft

Postadres
Postbus 5011
2600 GA Delft

Volg Reinier op: Twitter | Facebook

Van: 5.1.2.e <GZH@igj.nl>
Verzonden: donderdag 27 mei 2021 15:00
Aan: 5.1.2.e @rdgg.nl>
Onderwerp: 5.1.2.i verzoek om toestemming voor het leveren op artsenverklaring van Lu177 PSMA, Luthetium 177 trichloride PSMA I en T, 7,4 GBq, oplossing voor infusie

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

Ik probeerde u zojuist te bellen, maar uw toestel gaf geen gehoor. Vandaar dat ik u deze e-mail stuur.
U hebt op 9 april 2021 een aanvraag ingediend voor het leveren op artsenverklaring van Lu177 PSMA, Luthetium 177 trichloride PSMA I&T, 7,4 GBq, oplossing voor infusie uit Duitsland voor de behandeling van uitbehandeld gemetastaseerd prostaatcarcinoom.
Ik heb een aantal vragen aan u met betrekking tot deze aanvraag die ik graag met u telefonisch wil bespreken. Bent u aanstaande maandag ochtend of dinsdag in de gelegenheid om te bellen hierover?

Ik hoor het graag van u en alvast bedankt voor uw reactie.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheid en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
5.1.2.e **@igj.nl**
http://www.igj.nl

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: twee aanvullende vragen
Datum: woensdag 2 juni 2021 15:50:02
Bijlagen: image001.gif
RE Proces off label aanvragen.msg

Hoi 5.1.2.e,

Ik heb de aanpassing van lutetium 177 gedaan naar off-label zoals bevestigd is door NZa dat dit de bedoeling is (zie antwoord vraag 2).

Met vriendelijke groet,

10 5.1.2.e
.....
Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e, 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: woensdag 2 juni 2021 15:20
Aan: 5.1.2.e) 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e <5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: RE: twee aanvullende vragen

Hoi 5.1.2.e

Dank voor je bericht. Hierbij mijn reactie.

Ad 1. Dat onderwerp is nog niet afgesloten, 5.2.1.

Ad 2. A. 5.2.1.
.

Groeten 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: vrijdag 21 mei 2021 15:53

Aan: 5.1.2.e [redacted] @nza.nl>
Onderwerp: twee aanvullende vragen

Beste 5.1.2.e

Hartelijk dank voor het pro-actieve en kordate meedenken afgelopen woensdag.

Ik had nog twee aanvullende vragen voor jou:

1. 5.2.1. [redacted]
2. 5.2.1. [redacted] .
   a. 5.2.1. [redacted]

Alvast bedankt voor je antwoorden.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e [redacted]
.....
Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e [redacted] @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e ;5.1.2.e
Onderwerp: RE: nza-bestand nieuwe artikelen
Datum: woensdag 21 juli 2021 15:51:33
Bijlagen: image002.png

5.1.2.i

Beste 5.1.2.e

Dat lukt zeker. Zie bijgevoegd.
5.1.2.i
5.2.1 maar omdat de apotheekbereidingen nog redelijk nieuw zijn vermeld ik het even.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Pythagoraslaan 6-8, 3584 BB Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 5.1.2.e | info@nza.nl
Volg ons op: LinkedIn | Twitter

Wij werken aan goede en betaalbare zorg.

Legitimatie
Bij ons geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of Rijkspas.

Parkeren
Komt u bij ons op bezoek en komt u met de auto? Geef dan tijdig uw kenteken aan ons door.

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: woensdag 21 juli 2021 15:33
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>
CC: 5.1.2.e @nza.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: FW: nza-bestand nieuwe artikelen

Beste 5.1.2.e

I.v.m. de afwezigheid van 5.1.2.e zou ik jou willen vragen of jij in de gelegenheid bent om het 5.1.2.i vandaag of morgen naar 5.1.2.e en mij te sturen?

Alvast bedankt!

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Van: Toepoel-Reuling, M.R.W. (Miranda)

Verzonden: woensdag 21 juli 2021 15:29
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>
CC: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: nza-bestand nieuwe artikelen

Beste 5.1.2.e

Zou je het bestand (indien mogelijk vandaag, anders morgen) ook naar 5.1.2.e willen versturen?
Alvast bedankt!

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
.....
Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u bestemd is. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht onjuist aan u is toegezonden, wordt u vriendelijk verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. E-mailberichten van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) bevatten geen besluiten waaraan rechtsgevolgen zijn verbonden. De NZa aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

Doc. 133

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: lutetium-177-PSMA I&T
Datum: donderdag 22 juli 2021 14:54:35
Bijlagen: image001.gif

Beste meneer 5.1.2.e

De afspraak is ook dat ik de verkorte indicatietekst aangeleverd zou krijgen.

Bij deze mijn voorstel analoog aan andere korte teksten. Mocht het nog moeten veranderen dan horen we dat graag vóór 9 augustus , dan kan het nog worden aangepast.

Indicatie 5.1.1c
Omschrijving

5.1.1c

Korte omschrijving

5.1.1c

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag

T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag

Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e @zn.nl>
Verzonden: dinsdag 20 juli 2021 16:47
Aan: 5.1.2.e)5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: lutetium-177-PSMA I&T

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

Zoals afgesproken kom ik nog terug op uw vraag.

De indicatietekst voor Lutetium-177-PSMA I&T 5.2.1.f is:
5.1.1c

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: maandag 19 juli 2021 12:33
Aan 5.1.2.e @zn.nl>
CC: 5.1.2.e r@zn.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: lutetium-177-PSMA I&T

Beste 5.1.2.e

I.v.m. de afwezigheid van 5.1.2.e richt ik mijn vraag aan jou.

Ik zag dat 5.1.2i .

5.1.2.i .

Zou jij deze aan mij kunnen doorgeven zodat dit voor de G-Standaard van september verwerkt kan worden?

Alvast bedankt!

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e en

Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag

T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag

Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit

e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

Doc. 134

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: lutetium-177-PSMA I&T
Datum: donderdag 22 juli 2021 15:15:24
Bijlagen: image001.gif

Geachte heer 5.1.2.e ,

Zou u aan me door kunnen geven wie de komende maand het aanspraak-bestand voor Z-Index gaat aanleveren?
Hartelijk dank voor de korte samenwerking en succes in de verdere toekomst.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag

T 070-34 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag

Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e @zn.nl>
Verzonden: donderdag 22 juli 2021 15:03
Aan: 5.1.2.e) <5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: lutetium-177-PSMA I&T

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

Bedankt voor uw e-mail.
Ik heb uw voorstel voor de verkorte indicatietekst voorgelegd aan de betrokken 5.1.2.f leden. Zodra ik een reactie ontvang zal ik u hierover informeren.

Verder wil ik u laten weten dat ik per 1 augustus niet meer werkzaam zal zijn bij ZN. Ik wil u graag bedanken voor de prettige samenwerking.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: donderdag 22 juli 2021 14:51
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>
CC: 5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: lutetium-177-PSMA I&T

Beste meneer 5.1.2.e ,

De afspraak is ook dat ik de verkorte indicatietekst aangeleverd zou krijgen.

Bij deze mijn voorstel analoog aan andere korte teksten. Mocht het nog moeten veranderen dan horen we dat graag vóór 9 augustus , dan kan het nog worden aangepast.

Indicatie 5.1.1c
Omschrijving

5.1.1.c

Korte omschrijving

5.1.1.c

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag

T 070-5.1.2.e
@minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag

Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e @zn.nl>
Verzonden: dinsdag 20 juli 2021 16:47
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: lutetium-177-PSMA I&T

Geachte mevrouw 5.1.2.e

Zoals afgesproken kom ik nog terug op uw vraag.

De indicatietekst voor Lutetium-177-PSMA I&T 5.1.2.f is:
5.1.1.c

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: maandag 19 juli 2021 12:33
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>
CC: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: lutetium-177-PSMA I&T

Beste 5.1.2.e

I.v.m. de afwezigheid van 5.1.2.e richt ik mijn vraag aan jou.

Ik zag dat NZa dat voornemens is per 5.1.2i

5.1.2i .

Zou jij deze aan mij kunnen doorgeven zodat dit voor de G-Standaard van september verwerkt kan worden?

Alvast bedankt!

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Home Jaarverslagen Zorg

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag

T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag

Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

This email has been scanned by the Symantec Email Security.cloud service.

Deze e-mail en de inhoud daarvan is vertrouwelijk. Indien dit bericht niet voor u bestemd is, verzoeken wij u vriendelijk deze e-mail direct aan ons te retourneren en daarna te vernietigen. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verstrekking aan en/of gebruik door derden van dit e-mailbericht en/of informatie is niet toegestaan. Zorgverzekeraars Nederland sluit elke aansprakelijkheid uit in verband met het niet juist, onvolledig of niet tijdig overkomen van de informatie in deze e-mail.

==========

Maandelijks ontvangst van gegevens van NZa
- Zie bijlage

Maandelijks ontvangst van gegevens van ZN
- Zie bijlage

==========

Maandelijkse update van onze bestanden op de website
- Zie bijlage

Mailwisseling:

Van: 5.1.2.e @zilverenkruis.nl>
Verzonden: dinsdag 3 augustus 2021 23:30
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>
CC: 5.1.2.e @cz.nl>; 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: Verkeerde omschrijving lutetium-PSMA
Urgentie: Hoog

Hoi 5.1.2.e,

5.1.2.f

Ik hoor graag als hier van mij nog een actie voor nodig is.

Vriendelijke groet, 5.1.2.e

22-7-2021

Beste meneer 5.1.2.e ,

De afspraak is ook dat ik de verkorte indicatietekst aangeleverd zou krijgen.

Bij deze mijn voorstel analoog aan andere korte teksten. Mocht het nog moeten veranderen dan horen we dat graag vóór 9 augustus , dan kan het nog worden aangepast.

Indicatie 5.2.1.f
Omschrijving
5.1.1c
Korte omschrijving
5.1.1c

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
.....
Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e @zn.nl>
Verzonden: dinsdag 20 juli 2021 16:47
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: lutetium-177-PSMA I&T

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,

Zoals afgesproken kom ik nog terug op uw vraag.

5.1.1c

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: maandag 19 juli 2021 12:33
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>
CC: 5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: lutetium-177-PSMA I&T

Beste 5.1.2.e

I.v.m. de afwezigheid van 5.1.2.e richt ik mijn vraag aan jou.

5.1.2i

De afspraak is dat wij van ZN doorkrijgen wat de (korte) indicatietekst is die in de aanvraag heeft gestaan.

Zou jij deze aan mij kunnen doorgeven zodat dit voor de G-Standaard van september verwerkt kan worden?

Alvast bedankt!

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

14-7-2021:
Hi 5.1.2.e

Onderstaande geneesmiddelen melden wij morgen aan bij Z-Index. Let op: er staat weer een apotheekbereiding tussen! ☺

ZINR	OMSCHRIJVING	GNMSRT
16995740	Lutetium-177-PSMA I&T, oplossing voor intraveneuze infusie (Apotheekbereiding)	1
16988574	Skyrizi injectievloeistof 150mg/ml 1ml pen 150mg, 1 stuk	1
16981901	Skyrizi injectievloeistof 150mg/ml 1 ml wegwerpspuit 150mg, 1 stuk	1
16977440	Phesgo injectievloeistof 60/60mg/ml flacon 10ml	1
16977483	Phesgo injectievloeistof 80/40ml/ml flacon 15ml	1
16948904	Idefirix infusiepoeder flacon 11 mg, 1 stuk	1
16948920	Idefirix infusiepoeder flacon 11 mg, 2 stuks	1
16922468	Imatinib amarox tablet filmomhuld 600mg, 30 stuks	1
17053129	Bavencio infusievloeistof concentraat 20mg/ml flacon 10ml, 1 stuk	1
17052742	Bavencio infusievloeistof concentraat 20mg/ml flacon 10ml, 1 stuk	1
17052122	Benlysta infusiepoeder flacon 400mg, 1 stuk	1
17051193	Bosulif tablet filmomhuld 100mg, 28 stuks	1
17050936	Bosulif tablet filmomhuld 100mg, 28 stuks	1
17051215	Bosulif tablet filmomhuld 400mg, 28 stuks	1
17050901	Bosulif tablet filmomhuld 400mg, 28 stuks	1
17051223	Bosulif tablet filmomhuld 500mg, 28 stuks	1
17050804	Bosulif tablet filmomhuld 500mg, 28 stuks	1
17048559	Cabometyx tablet filmomhuld 20mg, 30 stuks	1
17036607	Cabometyx tablet filmomhuld 20mg, 30 stuks	1
17048702	Cabometyx tablet filmomhuld 40mg, 30 stuks	1
17036623	Cabometyx tablet filmomhuld 40mg, 30 stuks	1
17048729	Cabometyx tablet filmomhuld 60mg, 30 stuks	1
17036631	Cabometyx tablet filmomhuld 60mg, 30 stuks	1
17029309	Dysport injectiepoeder flacon 500e, 1 stuk	1
17054036	Erleada tablet filmomhuld 60mg, 112 stuks	1
17038863	Ninlaro capsule 4mg, 3 stuks	1
17049423	Ninlaro capsule 4mg, 3 stuks	1
16994264	Oxaliplatine eureco-ph infusievloeistof concentraat 5mg/ml flacon 20ml, 1 stuk	1
17049385	Siklos tablet filmomhuld 100mg, 60 stuks	1
17038928	Siklos tablet filmomhuld 100mg, 60 stuks	1
17049407	Siklos tablet filmomhuld 1000mg, 30 stuks	1
17038936	Siklos tablet filmomhuld 1000mg, 30 stuks	1
17049415	Tecentriq infusievloeistof concentraat 1200mg/20ml (60mg/ml) flacon, 1 stuk	1
17039029	Tecentriq infusievloeistof concentraat 1200mg/20ml (60mg/ml) flacon, 1 stuk	1
17052130	Trisenox infusievloeistof concentraat 2mg/ml flacon 6ml, 10 stuks	1
17050987	Tyverb tablet omhuld 250mg, 140 stuks	1
17050790	Tyverb tablet omhuld 250mg, 140 stuks	1
17029171	Voriconazol eureco-ph infusiepoeder flacon 200mg, 1 stuk	1

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

11-6-21

Beste 5.1.2.e

Ook hartelijk dank voor de prettige samenwerking, al was die maar van korte duur.
Ik wens je het allerbeste toe zo dadelijk in je nieuwe levensfase om daar volop van te genieten in het heden en mooi terug kan kijken op het verleden.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e <5.1.2.e @zn.nl>
Verzonden: donderdag 10 juni 2021 09:49
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e <5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @dsw.nl>; 5.1.2.e @zn.nl>
CC: 5.1.2.e @z-index.nl>; 5.1.2.e <5.1.2.e @Z-index.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: wijzigingen in sluisbestand juli 2021

Geachte mevr. 5.1.2.e beste 5.1.2.e

Dank voor je mail. Omdat 5.1.2.e weer een herstart heeft gemaakt met haar reguliere werkzaamheden kan ik uit de verzendlijst van de mails worden verwijderd.

Graag wil ik je hartelijk danken voor de wijze waarop je mij de afgelopen maanden hebt bijgestaan om enig zicht te krijgen op de 'bijzondere wereld', waarin je functioneert. Het is voor mij een goede leerschool geweest.

Overigens neem ik einde deze maand afscheid van ZN vanwege het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST

06 20 96 5.1.2.e
5.1.2.e @zn.nl | www.zn.nl

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: woensdag 9 juni 2021 15:24
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e <5.1.2.e @zn.nl>; 5.1.2.e @dsw.nl>; 5.1.2.e @zn.nl>
CC: 5.1.2.e @z-index.nl>; 5.1.2.e @Z-index.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: wijzigingen in sluisbestand juli 2021

Beste allen,

5.1.2.f

Aanvullende info:

De apotheekbereiding 5.1.2.f

Mochten er inmiddels mensen van ZN uit deze mailwisseling kunnen, geef het dan even aan, dan zal ik daar de volgende maand rekening mee houden.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
.....
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

2-6-21:

Van: 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: woensdag 2 juni 2021 15:20
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>

CC: 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: RE: twee aanvullende vragen

Hoi 5.1.2.e

Dank voor je bericht. Hierbij mijn reactie.

5.2.1.

Groeten 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e ling@minvws.nl>
Verzonden: vrijdag 21 mei 2021 15:53
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: twee aanvullende vragen

Beste 5.1.2.e

Hartelijk dank voor het pro-actieve en kordate meedenken afgelopen woensdag.

Ik had nog twee aanvullende vragen voor jou:

5.2.1.

Alvast bedankt voor je antwoorden.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
.....
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag

24-3-21

Beste 5.1.2.e

Met ingang van 2021 gaat NZa enkele add-on-apotheekbereidingen aanwijzen.

5.1.2.i [redacted], is er besloten om voor deze apotheekbereidingen eigen indicatienummers aan te maken.
De apotheekbereidingen zullen ook beginnen met dit woord in de omschrijving en de korte omschrijving:

Voor lutetium-177-dotataat is dat:

Indicatie 2880

Omschrijving

Apotheekbereiding: 5.1.1.c [redacted]

Korte omschrijving

Apotheekbereiding: 5.1.1.c [redacted]

Deze indicatiecode is m.i.v. 1 mei 2021 actief.

Hopende je zo voldoende te hebben geïnformeerd,

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e [redacted]

23-3-21

Dag 5.1.2.e

Hartelijk dan voor de informatie en de toelichting.

Vriendelijke groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e [redacted] @minvws.nl>
Verzonden: dinsdag 23 maart 2021 11:16
Aan: 5.1.2.e [redacted] @zilverenkruis.nl>
CC: 5.1.2.e [redacted] @zn.nl>; CIBG Addon <5.1.2.e [redacted] @minvws.nl>
Onderwerp: RE: SPOED: Indicatie lutetium-dotataat

Beste 5.1.2.e en 5.1.2.e

Bij deze de bevestiging van de koppeling van LUTETIUM-177-DOTATAAT VOOR INFUSIE NZA, 16989708 per 1 mei 2021 aan indicatienummer:

Indicatie 2880

Omschrijving

Apotheekbereiding: 5.1.1.c [redacted]

Korte omschrijving

Apotheekbereiding: 5.1.1.c

5.1.1.c

5.1.1.c

Hopende jullie zo voldoende te hebben geïnformeerd,

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag

Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e @zilverenkruis.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 14:05
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e @zn.nl>
Onderwerp: FW: SPOED: Indicatie lutetium-dotataat
Urgentie: Hoog

Hoi 5.1.2.e

Excuses, gezien de tijdsdruk ook maar meteen naar jou.

Vriendelijke groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 14:04
Aan: 5.1.2.e <5.1.2.e @cz.nl>; 5.1.2.e <5.1.2.e @zn.nl>
Onderwerp: RE: SPOED: Indicatie lutetium-dotataat
Urgentie: Hoog

Hoi 5.1.2.e

5.1.1.c

Vriendelijke groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @cz.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 13:53
Aan: 5.1.2.e @zilverenkruis.nl>; A5.1.2.e @zn.nl>
Onderwerp: RE: SPOED: Indicatie lutetium-dotataat

Hi 5.1.2.e

5.1.1c

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

www.cz.nl

Van: 5.1.2.e @zilverenkruis.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 12:05
Aan: 5.1.2.e @zn.nl>; W5.1.2.e @cz.nl>
Onderwerp: FW: SPOED: Indicatie lutetium-dotataat

LET OP: Deze e-mail is afkomstig van buiten CZ. Open links en bijlagen alleen wanneer je de afzender kent en zeker weet dat je de inhoud kunt vertrouwen.

Hoi 5.1.2.e

Op basis van de informatie in de aanvraag wordt het dan de volgende indicatie:

5.1.1c [redacted] .)

5.1.2.e [redacted] ben je het daarmee eens?

Vriendelijke groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e [redacted] @nza.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 11:49
Aan: 5.1.2.e [redacted] @zilverenkruis.nl>
CC: 5.1.2.e [redacted] @cz.nl>; 5.1.2.e [redacted] @nza.nl>; 5.1.2.e [redacted] @nza.nl>; 5.1.2.e [redacted] @zn.nl>
Onderwerp: RE: SPOED: Indicatie lutetium-dotataat

Hoi 5.1.2.e

Ja, de kop is er bijna af! Spannend dat onze gezamenlijke inspanningen nu realiteit gaan worden.

Zie in de bijlage de mail van 5.1.2.e aan CIBG over de indicatie zoals opgenomen in de add-on aanvraag.

Ook is het goed voor jou om te weten dat ik vanmorgen met 5.1.2.e heb gesproken over het proces.
5.1.2i [redacted]

Alle potentiële indicaties waar een geneesmiddel voor wordt voorgeschreven moeten worden opgenomen in de indicatielijst van CIBG. Dat heeft niets met de prestatie van de NZa te maken. Het heeft alleen te maken met het faciliteren voor het voldoen aan de NZa verplichting dat een zorgaanbieder op de factuur moet aangeven voor welke indicatie het geneesmiddel is ingezet. 5.1.2.e heeft aangegeven in 5.1.2.e verband dit proces te bespreken zodat dit bij toekomstige apotheekbereidingen goed verloopt.

5.1.1.c [redacted]

Groeten 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @zilverenkruis.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 11:36
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>
CC: 5.1.2.e @cz.nl>
Onderwerp: SPOED: Indicatie lutetium-dotataat
Urgentie: Hoog

Hoi 5.1.2.e

Vanaf 1 april komt lutetiumdotataat in de G-Standaard als apotheekbereiding, buiten reikwijdte verzoek

5.1.1.c

5.1.1.c

Alvast bedankt voor je reactie!

Vriendelijke groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: dinsdag 9 maart 2021 21:44
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: CIBG Addon 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: aanwijzing add-on per 1-4-2021

Hi 5.1.2.e

Sorry dat ik nu pas reageer, volle mailbox! 5.1.2.i

Ik stuur je een seintje als die check gedaan is.

16989708	Lutetium-177-dotataat infusievloeistof
16774078	Poteligeo infusievloeistof concentraat 4mg/ml flacon 5ml, 1 stuk
17001846	Aybintio infusievloeistof concentraat 25mg/ml flacon 16ml, 1 stuk
16980506	Aybintio infusievloeistof concentraat 25mg/ml flacon 4ml, 1 stuk
16962214	Cosentyx injectievloeistof 150mg/ml pen 2ml, 1 stuk
16998618	Endoxan dragee 50mg, 50 stuks
17002435	Erlotinib accordpharma tablet filmomhuld 100mg, 30 stuks
17002443	Erlotinib accordpharma tablet filmomhuld 150mg, 30 stuks
17002427	Erlotinib accordpharma tablet filmomhuld 25mg, 30 stuks
16239407	Eylea injectievloeistof 40mg/ml flacon 0,1ml, 1 stuk
16995279	Hydroxycarbamide bmodesto capsule 500mg, 100 stuks
17003423	Idacio 40 injectievloeistof 50mg/ml pen 0,8ml, 6 stuks
17003415	Idacio 40 injectievloeistof 50mg/ml wegwerpspuit 0,8ml, 6 stuks
17001013	Imnovid capsule 1mg, 21 stuks
16998111	Imnovid capsule 1mg, 21 stuks

16998324	Novoeight injectiepoeder flacon 1000ie + solvent 4ml + toebehoren, 1 stuk
16998332	Novoeight injectiepoeder flacon 1500ie + solvent 4ml + toebehoren, 1 stuk
17002044	Yuflyma injectievloeistof 40mg/0,4ml (100mg/ml) pen, 2 stuks
16992156	Yuflyma injectievloeistof 40mg/0,4ml (100mg/ml) wegwerpspuit, 2 stuks

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
g

Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 030 – 296 81 11| 5.1.2.e @nza.nl
Volg ons op:LinkedIn | Twitter

Wij werken aan goede en betaalbare zorg.

Legitimatie
Bij ons geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of Rijkspas.

Parkeren
Komt u bij ons op bezoek en komt u met de auto? Geef dan tijdig uw kenteken aan ons door.

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 11:16
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>; 5.1.2.e
5.1.2.e @nza.nl>
CC: 5.1.2.e @nza.nl>; 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: RE: Automatic reply: aanwiijzing add-on per 1-4-2021

Beste allen,

Ik heb zojuist Z-Index aan de telefoon gehad. 5.1.2.i

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag

Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 10:47
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>; T 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: RE: Automatic reply: aanwiijzing add-on per 1-4-2021

Hoi allen,

Ik heb net gesproken met 5.1.2.e . Zij zal jou bellen hierover 5.1.2.e

5.1.2.i

Groeten 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 09:17
Aan: '5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e @nza.nl>; 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: RE: Automatic reply: aanwiijzing add-on per 1-4-2021

Beste 5.1.2.e

5.1.1c

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_nl.pdf

5.1.1.c

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Nederlandse Zorgautoriteit
Bezoekadres: Newtonlaan 1-41, 3584 BX Utrecht
Postadres: Postbus 3017, 3502 GA Utrecht
www.nza.nl | 030 – 296 81 11 | 5.1.2.e @nza.nl
Volg ons op: LinkedIn | Twitter

Wij werken aan goede en betaalbare zorg.

Legitimatie
Bij ons geldt een legitimatieplicht. Bezoekers kunnen zich legitimeren met paspoort, rijbewijs, identiteitskaart of Rijkspas.

Parkeren
Komt u bij ons op bezoek en komt u met de auto? Geef dan tijdig uw kenteken aan ons door.

Van: 5.1.2.e @minvws.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 08:11
Aan: 5.1.2.e @nza.nl>
Onderwerp: RE: Automatic reply: aanwiijzing add-on per 1-4-2021

Beste 5.1.2.e

Bedankt voor de bevestiging! 5.1.1.c

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

.....

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Farmatec
Agentschap CIBG|Uitvoeringsorganisatie van VWS

Hoftoren-Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Postbus 16114 |2500 BC |Den Haag
.....
T 070-340 5.1.2.e
5.1.2.e @minvws.nl
http://www.cibg.nl

Mijn werkdagen zijn maandag/woensdag/vrijdag
.....
Let op: U wordt verzocht alle e-mail naar de bovenstaande dienstpostbus te sturen.

Van: 5.1.2.e @nza.nl>
Verzonden: woensdag 10 maart 2021 08:08
Aan: 5.1.2.e @minvws.nl>
Onderwerp: Re: Automatic reply: aanwiijzing add-on per 1-4-2021

Beste 5.1.2.e,

De check is gedaan. Onderstaande leveren we vandaag aan bij z-index!

Groeten, 5.1.2.e

Verzonden vanuit Workspace ONE Boxer

Op 9 maart 2021 om 21:43:37 CET schreef 5.1.2.e
>::
Geachte mevrouw, meneer,

Komende woensdag ben ik weer aanwezig. Dan zal ik z.s.m. uw vraag beantwoorden.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Cc: 5.1.2.e
Onderwerp: Ter info: GZH aanvragen voor Dotatate
Datum: dinsdag 31 augustus 2021 12:46:06
Bijlagen: image001.png

Beste collega's,

Bij mij liggen twee IT-nummers voor levering op artsenverklaring van dotatate die door allerlei omstandigheden helaas te lang zijn blijven liggen. Het betreft:

5.1.2.f

Met deze e-mail wil ik jullie informeren over de stand van zaken en ook wijzen op een punt waarmee rekening moet worden gehouden bij nieuwe aanvragen op artsenverklaring van dotatate.

Probleem
Het kostenaspect van geregistreerde alternatieven waaronder Lutathera is vermoedelijk de reden om toestemming te vragen voor levering op artsenverklaring van dotatate. Het geregistreerde alternatief is te duur en zou niet voor vergoeding in aanmerking komen. Voor IGJ is dit juist een aspect dat niet wordt meegenomen bij het geven van toestemming.
Bij het niet geven van toestemming ziet het er naar uit dat de aanvragers verdere stappen zullen gaan zetten.

-

Algemeen
Dotatate is een kit en geen eindproduct. Echter voor radiofarmaca heeft de Geneesmiddelenwet speciale eisen. Volgens de Geneesmiddelenwet (artikel 40 lid 4) dienen o.a. kits voor radiofarmaca te worden geregistreerd. In het verleden heeft IGJ toestemming voor levering op artsenverklaring gegeven voor 'kits' als alternatief voor een handelsvergunning afgegeven door het CBG of de EC.

Dotatate dient te worden gekoppeld aan een radiofarmaca voor zowel de diagnose als de behandeling van neuro-endocriene tumoren.
In Nederland zijn de volgende producten geregistreerd voor bovenstaande indicatie:

Diagnose (gebeurd met ^{111}IN of ^{68}GA)
Octreoscan: pentetreotide (kit) met ^{111}IN
Somakit: edotreotide (dotatoc) (kit) voor labeling met ^{68}GA

Behandeling (gebeurd met ^{177}LU)
Lutathera: oxodotreotide (dotatate) met ^{177}LU.

5.1.1c

5.1.1c

5.1.2.e 5.1.1c [redacted] Het betreffende ITnummer van de lopende aanvraag zal ik afsluiten in WPM.

5.1.1c [redacted]

Ik hoop jullie hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Groet,
5.1.2.e

5.1.2.e [redacted]

Team Projecten en meldingen
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : +5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e s@igj.nl
https://www.igj.nl

Van: 5.1.2.e @amsterdamumc.nl>
Verzonden: dinsdag 31 augustus 2021 11:17
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @amsterdamumc.nl>

Onderwerp: RE: GZH aanvraag, Dotatate, 50 microgram, grondstof voor radiofarmaceutisch preparaat, afkomstig uit Duitsland op artsenverklaring 5.1.2.f

Geachte mevrouw 5.1.2.e

In verband met mijn vakantie was ik niet in de gelegenheid om u eerder te mailen. 5.1.1c 5.1.2.i 5.1.1.c .

Ik zal binnenkort een nieuw verzoek indienen, waarbij ik wetenschappelijk zal onderbouwen waarom we geen gebruik kunnen maken van de in Nederland geregistreerde producten.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Amsterdam UMC
Universitair Medische Centra

5.1.2.e
BIG-nummer 5.1.2.e
Apotheek, Radiologie & Nucleaire Geneeskunde
Locatie AMC | F2-208 | Meibergdreef 9, 1105AZ Amsterdam
T: 020-7329759 | E: 5.1.2.e @amsterdamumc.nl
Afwezig: 5.1.2.e
www.amsterdamumc.nl | www.amc.nl

AMC disclaimer : www.amc.nl/disclaimer

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 7 september 2021 11:52
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: radiofarmaca, 3d printen en apotheekbereidingen

Hallo 5.1.2.e
Ik wilde voorstellen eerst het gesprek aan te gaan met 5.1.2.e, zodat we weten welke richting ze hebben uitgedacht. Deze gegevens kunnen we dan meenemen in het gesprek binnen IGJ en VWS, omdat waarover zij willen hebben een onderdeel is van de memo waarover jij sprak.
Op dit moment is IGJ bezig een afspraak in te plannen in oktober met 5.1.2.e, VWS en IGJ.

Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: maandag 6 september 2021 15:55
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: radiofarmaca, 3d printen en apotheekbereidingen

Ha allen, zal ik een overleg laten inplannen?
Zie onder nog bericht in PW van afgelopen week
5.1.2.e

Vergoeding voor apotheekbereiding bij prostaatkanker

PW35 - 25-08-2021
Zorgverzekeraars vergoeden een behandeling met Lutetium-177-PSMA, een geneesmiddel dat een aantal ziekenhuizen bereidt tegen een specifieke vorm van uitgezaaide prostaatkanker. Dat meldt Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

Deze innovatieve behandeling was tot nu toe voornamelijk in Duitsland beschikbaar en kende geen reguliere vergoeding voor Nederlandse patiënten, schrijft ZN.

Door de inzet van ziekenhuizen en zorgverzekeraars is het sinds 1 augustus jongstleden mogelijk dat een aantal ziekenhuizen Lutetium-177-PSMA op maat bereidt voor patiënten die geen betere behandeloptie meer hebben. Zorgverzekeraars vergoeden deze behandeling.

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) heeft het vanaf 1 januari 2021 mogelijk gemaakt dure apotheekbereidingen aan te melden voor een directe bekostiging via een zogenaamde add-on-prestatie. Deze ontwikkeling stimuleert, volgens ZN, innovatie en zorgt ervoor dat dergelijke innovaties ook bekostigd kunnen worden.

5.1.2.e
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
tel. 070-340 5.1.2.e
mob. 5.1.2.e

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: donderdag 12 augustus 2021 14:08
Aan 5.1.2.e @igj.nl>; 5.1.2.e @igj.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: radiofarmaca, 3d printen en apotheekbereidingen

Ha 5.1.2.e

Ik denk dat het goed is als wij tevoren eerst intern VWS / IGJ een gesprek hebben.
We hebben dit onderwerp enige tijd laten liggen, zie ook de mail van 5.1.2.e van destijds en de bijlage in word.
Maar het wordt steeds actueler, mede door de opkomst van het 3d printen.

Kernvraag was en is wat een apotheker wel en niet mag in het proces van magistrale bereiding.

Laten we hier in september een webex voor plannen.
Ik ben zelf afwezig tot de 6e september.

Met vr gr

5.1.2.e

5.1.2.e
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie
tel. 070-340 5.1.2.e
mob. 5.1.2.e

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: vrijdag 23 juli 2021 10:05
Aan: 5.1.2.e @lumc.nl; 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 10.2.e @zuyderland.nl; 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: RE: concept mail IGJ/VWS

Dag 5.1.2.e,
Lijkt me goed om hierover met elkaar in gesprek te gaan. We zullen initiatief nemen vanuit IGJ om in het najaar elkaar hierover spreken.
Bij dit overleg zal ook 5.1.2.e vanuit IGJ aansluiten, als inhoudelijk deskundige radiofarmaca.
Voor nu een fijne zomer.

Groet
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @lumc.nl 5.1.2.e l@lumc.nl>
Verzonden: vrijdag 16 juli 2021 17:43
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>; 5.1.2.e @minvws.nl>
CC: 5.1.2.e @zuyderland.nl
Onderwerp: FW: concept mail IGJ/VWS

Beste 5.1.2.e en 5.1.2.e,

In een eerder stadium heb ik met jullie beiden afzonderlijk contact gehad over de kamerbrief magistrale bereidingen.
In de uitwerking van het beleid tgv de Kamerbrief zouden ook de consequenties van artikel 40 lid 4 GnW voor radiofarmaca op kleine schaal worden verwerkt. Tot die tijd wordt nog een toestemming cf art 3.17 voor radiofarmaca vereist, zie ook bijlage voor e-mail van 5.1.2.e mbt dit dossier.
Vanuit de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) en Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) lopen we in de praktijk soms tegen problemen aan en krijgen we vragen oa met betrekking tot de ontheffing en de kamerbrief. Wij denken een richting uitgedacht te hebben om tot een eenduidig beleid te komen mbt de interpretatie van de Geneesmiddelwet en radiofarmaca.

Graag zouden wij met jullie (of relevante vertegenwoordiging) komend najaar in overleg willen komen om de mogelijke beleidsuitwerking te bespreken.

In afwachting van jullie reactie, mede namens 5.1.2.e (5.1.2.e),

5.1.2.e

****
5.1.2.e
5.1.2.e
5.1.2.e
Afd. Klinische Farmacie en Toxicologie,
L0-P, routenr 833
LUMC, Leiden
tel: 5.1.2.e

website: http://www.lumc.nl/org/kft/

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: FW: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH), Dota-tyr3-octreotate- Referentienummer 5.1.2.i
Datum: vrijdag 24 september 2021 11:04:21
Bijlagen: image001.jpg
Beantwoording aanvullende vragen IGJ gesteld op 10 aug 2021 versie 24 sep 2021 def.pdf

---

Waarde collega,
Deze mail komt uit de dpb.
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: vrijdag 24 september 2021 10:41
Aan: 5.1.2.e
CC: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH), Dota-tyr3-octreotate- Referentienummer 5.1.2.i

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,
Bijgesloten de beantwoording van de door u gestelde vragen. Mocht u nader overleg willen voeren, sta ik uiteraard tot uw beschikking. Ik dank u voor uw geduld in deze kwestie en zie uit naar uw besluit.
Met vriendelijke groet, 5.1.2.e

Van: 5.1.2.e
Verzonden: dinsdag 10 augustus 2021 14:38
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH), Dota-tyr3-octreotate- Referentienummer 5.1.2.i

Geachte mevrouw 5.1.2.e ,
Hartelijk dank voor de helder geformuleerde vragen. Zoals zojuist telefonisch besproken berust een reactie eind deze week op het misverstand dat ik nog wel tot en met 13 augustus aanwezig ben maar voor een inhoudelijke reactie meer tijd nodig heb dan 3 werkdagen. Afgesproken is nu dat wij uiterlijk 24 september een inhoudelijke reactie aan u verstrekken. Als daar vertraging bij optreedt zullen wij u eerder berichten dan 24 september. Mochten er zich de komende twee weken ontwikkelingen voordoen, gelieve u te wenden tot 5.1.2.e Op 30 augustus ben ik weer op locatie.
Met vriendelijke groet, 5.1.2.e

5.1.2.e
Manager Quality Assurance
Buys Ballotstraat 2
4207 HT Gorinchem
E 5.1.2.e @apotheekA15.nl | T 0183 820 820 | M 5.1.2.e | F 0183 820 899
www.apotheekA15.nl

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: dinsdag 10 augustus 2021 11:47
Aan: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
CC: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: GZH-aanvraag, 5.1.2.i Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH), Dota-tyr3-octreotate- Referentienummer 5.1.2.i

Geachte heer 5.1.2.e ,
Vanochtend hebben we telefonisch contact gehad i.v.m. het openstaande verzoek voor verlenging van levering op artsenverklaring van Dota-tyr3-octreotate (DTO) 400 microgram/ml, uit Nederland, voor de behandeling van "neuro-endocriene tumoren. N.a.v. eerdere correspondentie zijn er een aantal aanvullende vragen. Zoals afgesproken stuur ik hierbij een e-mail met mijn vragen.

5.1.2.f

5.1.2.f

2) De laatste correspondentie is uit februari 2020. Rekening houdend met de huidige stand van zaken en de indicaties waarvoor de kit wordt gebruikt (zie bovenstaande vraag 1), 5.1.2.f

3) 5.1.2.f

4) 5.1.2.f ?

5) 5.1.2.f

Zoals afgesproken zie ik uw reactie graag eind deze week tegemoet.
Met vriendelijke groet,

5.1.2.e
5.1.2.e

Team Projecten en meldingen
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : 5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e l
https://www.igj.nl

Van: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Verzonden: dinsdag 11 februari 2020 14:47
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
CC: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i Nieuwe aanvraag Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH) - Referentienummer 5.1.2.i

Geachte mevrouw 5.1.2.e,

N.a.v. ons telefoongesprek van vrijdag 7 februari hierbij de volgende reactie op uw voornemen om het verzoek tot verlenging van de uitlevering van Dota-tyr3-octreotaat conform art 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet 5.1.1.c . Dit verzoek is ingediend op 28 okt 2019, ruim voor het verstrijken van de geldigheid van de lopende vergunning op 20 dec 2019. 5.1.1c

Chronologie

De apotheek van het Erasmus MC maakte Dota-tyr3-octreotaat oplossingen sinds februari 2007. Eind 2011 constateerde IGZ dat de productie buiten het kader van klinische geneesmiddelonderzoek niet voldeed aan de wetgeving. Op 19 jan2012 (zie de ingesloten brief van 5.1.2 5.1.2.e 30 jan 2012) is afgesproken om een verzoek tot aflevering conform art 3.17 Regeling Geneesmiddelenwet aan te vragen. Dat is uitgevoerd en sindsdien is steeds per jaar een verlengingsaanvraag ingediend. De productie ging per 1 jan 2014 over naar Apotheek A15 BV, indertijd een volle dochteronderneming van het Erasmus MC. Apotheek A15 is thans in paritair eigendom van drie academische ziekenhuizen, het Erasmus MC, het UMCG en het Radboudumc. Sinds 26 sep 2017 is Lutathera geregistreerd in de EU als weesgeneesmiddel voor deels dezelfde indicatie als het product van Erasmus MC/Apotheek A15 met een exclusiviteitsperiode van 10 jaar.

Mogelijke oplossingen

5.1.1.c

5.1.1.c [redacted]

Volgens artikel 40 lid 4 GNW is het verboden om "generatoren van radionucliden, kits, uitgangsstoffen voor radiofarmaceutica en industrieel bereide radiofarmaceutica in het handelsverkeer te brengen zonder handelsvergunning". 5.1.1.c [redacted]

5.1.1.c [redacted].

1) volgens art 18 lid 5 GNW en Rijksoctrooiwet 1995 art 53, lid 3, 2e volzin (de "apothekersvrijstelling"): (bereiden voor eigen patiënten, al dan niet met overdracht van het recept, van geoctroieerde geneesmiddelen op kleine schaal). E5.1.5 [redacted]
2) 5.1.1.c [redacted]

Graag zouden wij (10.2.e [redacted]) deze 2 opties met u ten kantore van IGJ willen bespreken.

Met vriendelijke groet, 5.1.2.e [redacted]

Manager Quality Assurance

Buys Ballotstraat 2
4207 HT Gorinchem
E 5.1.2.e [redacted] t@apotheekA15.nl | T 0183 820 820 | M 5.1.2.e [redacted] | F 0183 820 899
www.apotheekA15.nl

Dubbel [redacted]

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH), Dota-tyr3-octreotate- Referentienummer GZH 5.1.2.i
Datum: maandag 4 oktober 2021 08:08:03

Hallo 5.1.2.e ,

Bedankt voor het doorsturen. Ik had de e-mail nog niet eerder ontvangen. Ik ga proberen vandaag de concept notitie over het leveren op artsenverklaring van dotatate af te ronden zodat deze volgende week maandag in het GZH overleg kan worden besproken.

Groet,
5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @igj.nl>
Verzonden: vrijdag 1 oktober 2021 21:51
Aan: 5.1.2.e @igj.nl>
Onderwerp: FW: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH), Dota-tyr3-octreotate- Referentienummer 5.1.2.i

Dag collega,

Wellicht is dit al doorgestuurd, anders bij dezen.

5.1.2.e

Van: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Datum: vrijdag 01 okt. 2021 10:26 AM
Aan: 5.1.2.e <GZH@igj.nl>
Kopie: 5.1.2.e @apotheeka15.nl>
Onderwerp: RE: GZH-aanvraag, 5.1.2.i , Geneesmiddelen zonder Handelsvergunning (GZH), Dota-tyr3-octreotate- Referentienummer 5.1.2.i

Geachte mevrouw 5.1.2.e

Bijgesloten de beantwoording van de door u telefonisch gestelde vragen op 29 september.

Met vriendelijke groet, 5.1.2.e

Dubbel met doc. 26

Van: 5.1.2.e
Aan: 5.1.2.e
Onderwerp: Onderwerp voor (RcT)GZH overleg op 11 oktober
Datum: maandag 4 oktober 2021 13:09:32
Bijlagen: Notitie dotatate versie 04102021.docx

Beste collega's van het GZH-subteam,

Zoals al eerder aangekondigd wil ik graag in jullie overleg van 11 oktober bijgevoegde concept notitie over levering op artsenverklaring van dotatate bespreken.
Deze notitie, eventueel aangepast na bespreking volgende week maandag, zal vervolgens voor het AMT-FP van 14 oktober worden geagendeerd.

Graag ontvang ik een berichtje als jullie dit onderwerp gaan bespreken, zodat ik kan inloggen.
Een link voor deelname aan het overleg heb ik al van 5.1.2.e ontvangen.

Groet,
5.1.2.e

5.1.2.e

Team Projecten en meldingen
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen
.....
M gsm : 5.1.2.e
e-mail : 5.1.2.e @igj.nl
https://www.igj.nl

Doc. 144

Van:	5.1.2.e
Aan:	5.1.2.e); 5.1.2.e
Onderwerp:	AMT-FP: Notitie "weigering dotatate voor levering op artsenverklaring"
Datum:	maandag 11 oktober 2021 16:07:11
Bijlagen:	Notitie dotatate versie 11102021.docx

Hallo 5.1.2.e en 5.1.2.e
Zoals eerder al aangekondigd, stuur ik hierbij de notitie voor het AMT-FP van komende donderdag. Ik neem aan dat ik bij de bespreking aanwezig kan zijn. Kunnen jullie de link naar mij sturen en mij een seintje geven als ik kan inloggen?
Groet,
5.1.2.e

Doc. 145

ONTVANGEN OP
17 DEC. 2015

IDB Holland bv
From Atom to Image

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

phone +31 13 507 95 58
fax +31 13 507 99 12

e-mail sales@idb-holland.com
internet www.idb-holland.com

Baarle-Nassau, 14 december 2015

Beste heer, mevrouw,

Bij deze stuur ik u een aanvraag tot registratie van I.D.B. Radiopharmacy B.V. als fabrikant van een werkzame stof.
Bij deze aanvraag sturen wij mee:

- Aanvraagformulier getekend door 5.1.2.e [redacted], CEO I.D.B. Radiopharmacy B.V.
- KvK uittreksel I.D.B. Radiopharmacy B.V. met daarop als bestuurder de beheermaatschappij Weelde B.V.
- KvK uittreksel beheermaatschappij Weelde B.V. met daarop als bestuurder de heer Jan van Overeem

5.1.1.c [redacted]

Voor uw begrip will ik graag een kleine toelichting geven op het productieproces bij I.D.B. Radiopharmacy.

- 5.1.1.c [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

5.1.1.c [redacted]

Wij hopen u hiermee van voldoende informatie te hebben voorzien en zien uw reactie graag tegemoet.

Met vriendelijke groet
5.1.2.e [redacted]

Doc. 145

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Farmatec

Aanvraagformulier voor fabrikant en/of groothandelaar van werkzame stoffen als bedoeld in artikel 38 van de Geneesmiddelenwet (Gnw)

Dit aanvraagformulier is gebaseerd op het Europese model voor de registratie van werkzame stoffen, dat is vastgesteld door de European Medicines Agency (EMA).
Het formulier is verdeeld in drie onderdelen:

1. **Organisatie waarvoor de registratie wordt aangevraagd**
   Hier vult u de algemene gegevens in omtrent de aanvrager en de vestiging(en).
2. **Bijlage**
   Deze bijlage vult u in als u handelingen verricht met werkzame stoffen. De bijlage is verdeeld in een deel bereidingshandelingen (deel 1) en een deel invoer- en distributiehandelingen (deel 2).
3. **Meegestuurde documenten**
   Hier ziet u welke documenten u met de aanvraag moet meesturen.

Bij bepaalde items in het formulier is uitleg toegevoegd. Op een aantal punten in het formulier wordt u gevraagd om, indien van toepassing, verduidelijkende opmerkingen te maken. Deze informatie is van belang voor het bepalen van de omvang van de registratie.

Met dit formulier kunt u **geen** aanvraag indienen met betrekking tot:
- De bereiding en invoer van geneesmiddelen. Hiervoor verwijzen wij u naar de informatie op de website van Farmatec over farmaceutische vergunningen.

Retouradres: Postbus 16114 2500 BC Den Haag

Let op: Velden met een * zijn verplicht.

Organisatie waarvoor de registratie wordt aangevraagd

Naam* IDB Radiopharmacy B.V.

Handelsnaam *(in geval van een privaatrechtelijke organisatie)*

Afdeling *(invullen indien u de registratie aanvraagt ten behoeve van een bepaalde afdeling van uw organisatie)*

Rechtsvorm *(in geval van een privaatrechtelijke organisatie)*
- [x] bv
- [ ] nv
- [ ] stichting
- [ ] vereniging
- [ ] coöperatie
- [ ] onderlinge waarborgmaatschappij
- [ ] cv
- [ ] vof
- [ ] eenmanszaak

KvK-dossiernummer *(verplicht voor privaatrechtelijke organisatie)* 5.1.1.c [1]

KvK-vestigingsnummer 0 0 0 0 1 7 0 0 4 5 5 1

Hoofdkantoor

Adres* Weverstraat 17

Postcode en plaats* 5 1 1 1 P V Baarle-Nassau

Telefoonnummer* 0 1 3 5 0 7 9 5 5 8

Faxnummer 0 1 3 5 0 7 9 9 1 2

E-mailadres 5.1.1.c@idb-radiopharmacy.com

Doc. 145

> *Factuur- en correspondentieadres alleen invullen als ze afwijken van de adresgegevens van het hoofdkantoor.*

Factuuradres

Naam/afdeling	5.1.1.c
Adres	Postbus 62
Postcode en plaats	5 1 1 0 A B Baarle-Nassau

Correspondentieadres

Naam/afdeling	Baggerman Farma Consult B.V.
Adres	Barrierweg 3G
Postcode en plaats	5 6 2 2 C L Eindhoven
Telefoonnummer	0 4 0 2 4 5 3 6 1 1
E-mailadres	5.1.1.c@bfc.nl

Contactpersoon

Achternaam*	5.1.2.e
Voorletter(s)*	5.1.2.e
Voorvoegsel(s)	
Geslacht	☒ man ☐ vrouw
Titel(s)	☐ prof. ☐ dr. ☐ mr. ☒ drs. ☐ ir. ☐ MSc ☐ MA
	☐ LLM ☐ MBA ☐ overig, namelijk:
Telefoonnummer 1*	0 4 0 2 4 5 3 6 1 1
Telefoonnummer 2	5.1.2.e
Faxnummer	0 4 0 2 3 7 4 4 6 0
E-mailadres	5.1.1.c@bfc.nl

Doc. 145

Farmatec

Aanvraagformulier voor fabrikant en/of groothandelaar van werkzame stoffen als bedoeld in artikel 38 van de Geneesmiddelenwet (Gnw)
CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Omvang van de aanvraag

Bijlage Werkzame stoffen

- *Deze bijlage moet u invullen als u bereidings- en/of invoerhandelingen met betrekking tot werkzame stoffen verricht. Als uw aanvraag voor meerdere vestigingen geldt, moet u voor elke vestiging apart een bijlage invullen.*

Vestiging

Naam*	IDB Radiopharmacy BV
Adres*	Weverstraat 17
Postcode en plaats*	5 1 1 1 P V Baarle-Nassau
KvK-vestigingsnummer	0 0 0 0 1 7 0 0 4 5 5 1
Telefoonnummer*	0 1 3 5 0 7 9 5 5 8
Faxnummer	0 1 3 5 0 7 9 9 1 2
E-mailadres	5.1.1.c@idb-radiopharmacy.com
Aan te vragen handelingen	■ Bereidingshandelingen (conform **deel 1**)
	☐ Invoer- en of distributiehandelingen (conform **deel 2**)

Deel 1 Bereidingshandelingen met werkzame stoffen

In dit formulier worden begrippen gehanteerd, waarvan de betekenis hieronder wordt toegelicht.

API/werkzame stof: een substantie die of een mengsel van substanties dat bestemd is om gebruikt te worden bij de vervaardiging van een geneesmiddel (niet zijnde een geneesmiddel voor onderzoek) en dat bijgevolg een werkzaam bestanddeel van dat geneesmiddel wordt dat bestemd is om een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, teneinde fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, onderscheidenlijk een medische diagnose te stellen.

Invoer: het vanuit een derde land binnen het grondgebied van Nederland brengen van werkzame stoffen.

Distributeur in derde land: het bedrijf dat gevestigd is buiten de EER, niet zijnde de fabrikant (zie 'Distributie'), dat de werkzame stoffen levert aan de invoerder. Bedrijven die uitsluitend het transport van de werkzame stof uitvoeren worden in dit kader niet gezien als distributeur. Deze distributeur kan gevestigd zijn in hetzelfde niet-EER-land als de fabrikant van de werkzame stof maar ook in een ander niet-EER-land.

Distributie: het betrekken van werkzame stoffen van binnen de EER en/of het afleveren ervan binnen de EER. De EER bestaat uit de 28 EU-lidstaten (België, Bulgarije, Cyprus (het Griekse deel), Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Kroatië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk en Zweden) plus de EVA-lidstaten IJsland, Liechtenstein en Noorwegen.

Fysieke-verwerkingsstappen: hieronder kunnen bijvoorbeeld drogen, malen, microniseren en zeven vallen.

Primair verpakken: de werkzame stof verpakken in materiaal dat rechtstreeks in aanraking komt met de werkzame stof.

Secundair verpakken: het plaatsen van de gesloten primaire verpakking in een buitenverpakking of container. Dit omvat ook elke vorm van etikettering van het materiaal dat kan worden gebruikt voor identificatie of traceerbaarheid (partijnummering) van de werkzame stof.

Werkzame stoffen bedoeld voor verwerking tot product met speciale eisen:
Als er sprake is van werkzame stoffen bedoeld voor verwerking tot producten met speciale eisen moet u, met gebruikmaking van de leidraad die is beschreven in hoofdstuk 3 en 5 van het GMP-richtsnoer, een risicobeoordeling verrichten wat betreft hun potentie, toxiciteit of mogelijkheid tot het veroorzaken van overgevoeligheid. Als u op een locatie bereidingshandelingen verricht met werkzame stoffen bedoeld tot verwerking van producten met speciale eisen of deze primair verpakt, moet u dat vermelden bij de van toepassing zijnde onderdelen. Daartoe is een aparte kolom opgenomen achter de desbetreffende delen.
In die kolom moet u met onderstaande nummering aangeven welke speciale eis(en) van toepassing is/zijn.

Nummer speciale eis	Producten met speciale eisen
1	B-lactam-antibiotica
2	Andere zeer sensibiliserende antibiotica
3	Levende cellen
4	Pathogene organismen (Biosafety Level 3 of 4)
5	Radiofarmaceutica
6	Ectoparasiticiden
7	Overige (hier dient u de producten met speciale eisen zelf te vermelden) Voorbeelden zijn: - zeer sterkwerkende materialen - zeer toxische materialen

U dient **deel 1** per werkzame stof in te vullen. Bij voorkeur gebruikt u hiervoor de 'generieke naam' van het werkzame bestanddeel. Deze kunt u onder andere vinden in de G-standaard (www.z-index.nl/g-standaard/beschrijvingen/technisch/Bestanden/veld?veldnaam=GNGNAM).
Indien u invult dat de aard van de werkzame stof vertrouwelijk is zal de desbetreffende werkzame stof en de bijbehorende activiteiten niet publiekelijk zichtbaar zijn in de databank EudraGMDP.

Doc. 145

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 16114 2500 BC Den Haag

IDB Radiopharmacy B.V.
De heer 5.1.2.e
Barrierweg 3G
5622 CL EINDHOVEN

Farmatec | CIBG

Bezoekadres:
Wijnhaven 16
2511 GA Den Haag

N.B. per 25 januari 2016:
Hoftoren – Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag

F 070 340 74 26
www.farmatec.nl
info@farmatec.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
070 - 340 5172

Ons kenmerk
5.1.2.i

Bijlagen
-

Uw brief
14 december 2015

Het CIBG is een uitvoeringsorganisatie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.

Datum	29 januari 2016
Betreft	Honorering van aanvraag
Registernummer	5.1.2.i
Aanvraagnummer	5.1.2.i

Geachte heer Utama,

Op 17 december 2015 ontving ik uw aanvraag tot registratie als fabrikant van werkzame stoffen voor menselijk gebruik, gedateerd 14 december 2015.

Besluit
Naar aanleiding van het bovenstaande stuur ik u hierbij mijn besluit, waarbij u, met ingang van heden, een registratie met registernummer 5.1.2.i wordt verleend. Op deze registratie is onder meer hoofdstuk 3a van de Geneesmiddelenwet van toepassing.

Deze registratie strekt tot de in de bijlage gespecificeerde handelingen. Naast de in de bijlage genoemde handelingen mag u de desbetreffende werkzame stoffen tevens verhandelen en uitvoeren.

Wijzigingen
U dient jaarlijks, vóór het begin van het nieuwe kalenderjaar, een overzicht naar mij te sturen van wijzigingen die hebben plaatsgevonden ten opzichte van de aan u verleende registratie. Wijzigingen die gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit of veiligheid van de in uw registratie vermelde werkzame stoffen dient u onmiddellijk te melden. Dit vloeit voort uit artikel 38c van de Geneesmiddelenwet.

U kunt wijzigingen via een brief doorgeven; er zijn geen wijzigingsaanvraagformulieren beschikbaar.

Ik stuur een kopie van deze brief naar de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Op deze aanvraag was nummer 5.1.2.i van toepassing. Ik verzoek u dit nummer bij eventuele correspondentie te vermelden.

5.1.2.i [redacted]

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze,

[redacted]

5.1.2.e [redacted]

Bezwaarclausule
Heeft u vragen over deze beslissing of bent u het er niet mee eens? Kijk eens op http//www.rijksoverheid.nl/ministeries/vws/bezwaarschriften-vws. Daar wordt uitgelegd wat u kunt doen als u het niet eens bent met de beslissing en misschien bezwaar wilt maken. Er staan voorbeelden waarmee u de kans op een succesvol bezwaar kan inschatten.

U kunt ook bellen met uw contactpersoon over uw vragen of bezwaren. Zijn of haar naam en het telefoonnummer waar u naar kunt bellen, vindt u rechts op de eerste pagina van deze brief.

Wilt u een bezwaarschrift sturen, dan moet dit binnen zes weken na de datum boven aan deze brief. Doe dit op tijd, anders kan uw bezwaar niet meer behandeld worden. Noem in het bezwaarschrift uw naam en adres, en de datum en het kenmerk van deze brief (dit vindt u in de rechterkantlijn). Geef aan waarom u het niet eens bent met de beslissing. Vergeet niet om uw bezwaarschrift te ondertekenen en van een datum te voorzien. Wilt u zo vriendelijk zijn om een kopie van deze brief mee te sturen met het bezwaarschrift?

Het bezwaarschrift stuurt u naar:
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Wetgeving en Juridische Zaken
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag
U kunt uw bezwaarschrift ook faxen naar: (070) 340 59 84 of mailen naar:

WJZ.bezwaarenberoep@minvws.nl.

Doc. 145

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 16114 2500 BC Den Haag

REGISTRATIE VAN FABRIKANT VAN WERKZAME STOFFEN VOOR GEBRUIK ALS GRONDSTOFFEN IN GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK GEBRUIK VAN IDB RADIOPHARMACY B.V., TE BAARLE-NASSAU, VERLEEND OP 01 FEBRUARI 2016	
1. REGISTERNUMMER	
5.1.2.i	
2. NAAM OF FIRMANAAM, PLAATS EN KVK-DOSSIERNUMMER GEREGISTREERDE	
IDB Radiopharmacy B.V. te BAARLE-NASSAU, 20144368	
3. VAST OF STATUTAIR ADRES GEREGISTREERDE	
Weverstraat 17 5111 PV te BAARLE-NASSAU	
4. ADRES VAN DE VESTIGING WAAR DE GEREGISTREERDE ACTIVITEITEN PLAATSVINDEN	
BAARLE-NASSAU	Weverstraat 17 5111 PV te BAARLE-NASSAU
5. NATIONALE WETTELIJKE BASIS VAN DE REGISTRATIE	
Artikel 38, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet	
6. ONDERTEKENING	
De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, namens deze, 5.1.2.e 10.2.e 5.1.2.e	
7. DATUM	
29 januari 2016	

OMVANG VAN DE REGISTRATIE
Registernummer: 5.1.2.i [redacted]
Naam en adres van de vestiging: Weverstraat 17 5111 PV te BAARLE-NASSAU

1. Bereidingshandelingen met betrekking tot werkzame stof: LUTETIUM LU 177	
A	BEREIDING VAN WERKZAME STOF DOOR CHEMISCHE SYNTHESE
	1 Bereiding van tussenproducten van werkzame stoffen *- Radiofarmaceutica* *2 Bereiding van ruwe werkzame stoffen* *- Radiofarmaceutica*
F	KWALITEITSCONTROLETESTS
	1 Fysisch/chemische tests *- Radiofarmaceutica*

Beperkingen of verduidelijkende opmerkingen ten aanzien van de omvang van deze te registreren handelingen: N.v.t.

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Ministry of Health, Welfare and Sport
29 JAN. 2018

Doc. 146

IDB Holland bv
From Atom to Image

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

phone +31 13 507 95 58
fax +31 13 507 99 12

e-mail sales@idb-holland.com
internet www.idb-holland.com

0 1 FEB. 2018

Farmatec
Postbus 16114
2500 BC Den Haag

Betreft : wijzigingsaanvraag vergunning 5.1.2.i , aanpassingen handelingen

Baarle-Nassau, 30 januari 2018

Beste heer/mevrouw,

Bij deze doen wij een aanvraag tot wijziging van de API fabrikant en/of groothandel registratie.

De wijziging komt voort uit het feit dat I.D.B. Holland B.V. haar eindproduct 177-Lu-Lutetiumchloride tegenwoordig ook als API levert voor een andere fabrikant die er een geregistreerd eindproduct van maakt (Lutathera).
De wijziging is tijdens een inspectie door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd d.d. 25 januari 2018 aan bod gekomen en besproken met o.a. mevrouw 5.1.2.e 5.1.2.e .

De huidige API voor eigen gebruik kan blijven staan:
Deel 1
- A1. Bereiding van tussenproducten van werkzame stoffen – radiofarmaceutica
- A2. Bereiding van ruwe werkzame stoffen – radiofarmaceutica
- F1. Fysisch/chemische tests – radiofarmaceutica

Toegevoegd dienen te worden voor de API die geleverd wordt:
Deel 1
- D2 Terminaal gesteriliseerd – radiofarmaceutica
- E2 Primair verpakken – radiofarmaceutica
- E3 Secundair verpakken – radiofarmaceutica
- F1 Fysisch Chemische tests – radiofarmaceutica
- F3 Microbiologische tests (inclusief steriliteitstests) – radiofarmaceutica
- F4 Biologische tests – radiofarmaceutica

Deel 2
- B 177-Lu-Lutetiumchloride, niet vertrouwelijk

Verduidelijkende opmerkingen:
- F3 Parametric release
- F4 Endotoxine testing only

Mocht u nog additionele gegevens/documenten nodig hebben voor deze wijzigingsaanvraag, dan kunt u mij hierover contacteren.

Hopende u hiermee van voldoende informatie te hebben voorzien,
Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

5.1.2.e
Qualified Person / Responsible Person I.D.B. Holland bv
5.1.2.e
5.1.2.e@idb-holland.com

Doc. 146

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 16114 2500 BC Den Haag

I.D.B. Holland B.V.
5.1.2.e 5.1.2.e
Barrierweg 3G
5622 CL EINDHOVEN

Farmatec | CIBG

Bezoekadres:
Hoftoren – Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag

F 070 340 74 26
www.farmatec.nl
info@farmatec.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
070 - 340 6893

Ons kenmerk
5.1.2.i

Bijlagen
-

Uw brief
30 januari 2018

Het CIBG is een uitvoeringsorganisatie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.

Datum	12 februari 2018
Betreft	Honorering van aanvraag tot wijziging API-registratie
Registernummer	5.1.2.i
Aanvraagnummer	5.1.2.i

Geachte heer 5.1.2.e,

Op 1 februari 2018 ontving ik uw aanvraag tot wijziging van de registratie als fabrikant en groothandelaar van werkzame stoffen voor menselijk gebruik van I.D.B. Holland B.V. met registernummer 5.1.2.i, gedateerd 30 januari 2018.

U verzoekt om uitbreiding van deel 1 "bereidingshandelingen" van de werkzame stof Lutetitium Lu 177 Chloride. Tevens verzoekt u om toevoeging van de werkzame stof Lutetitium Lu 177 Chloride aan deel 2B "distributie". De door u genoemde verduidelijkende opmerkingen met betrekking tot F3 en F4, neem ik ter kennisgeving aan.

Besluit
Naar aanleiding van het bovenstaande stuur ik u hierbij mijn besluit, waarbij de registratie met registernummer 5.1.2.i is gewijzigd. Op deze registratie is onder meer hoofdstuk 3a van de Geneesmiddelenwet van toepassing.

Deze registratie strekt tot de in de bijlage gespecificeerde handelingen. Naast de in de bijlage genoemde handelingen mag u de desbetreffende werkzame stoffen tevens verhandelen en uitvoeren.

Wijzigingen
U dient jaarlijks, vóór het begin van het nieuwe kalenderjaar, een overzicht naar mij te sturen van wijzigingen die hebben plaatsgevonden ten opzichte van de aan u verleende registratie. Wijzigingen die gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit of veiligheid van de in uw registratie vermelde werkzame stoffen dient u onmiddellijk te melden. Dit vloeit voort uit artikel 38c van de Geneesmiddelenwet.

U kunt wijzigingen via een brief doorgeven; er zijn geen wijzigingsaanvraagformulieren beschikbaar.

Ik stuur een kopie van deze brief naar de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

Doc. 146

Op deze aanvraag was nummer 20664 van toepassing. Ik verzoek u dit nummer bij eventuele correspondentie te vermelden.

Ons kenmerk
5.1.2.i

De minister voor Medische Zorg,
namens deze,

5.1.2.e

5.1.2.e

Bezwaarclausule
Het indienen van bezwaar schort de werking van deze beschikking niet op.

Heeft u vragen over deze beslissing of bent u het er niet mee eens? Kijk eens op http://www.rijksoverheid.nl/ministeries/vws/bezwaarschriften-vws. Daar wordt uitgelegd wat u kunt doen als u het niet eens bent met de beslissing en misschien bezwaar wilt maken. Er staan voorbeelden waarmee u de kans op een succesvol bezwaar kan inschatten.

Wilt u toch een bezwaarschrift sturen, dan moet dit binnen zes weken na de datum die bovenaan deze brief staat. Let op: doe dit op tijd, anders kan uw bezwaar niet behandeld worden.

Het bezwaarschrift e-mailt u naar: WJZ.bezwaarenberoep@minvws.nl, bij voorkeur met een ingescande handtekening.

Indien u niet kunt of wilt e-mailen, kunt u uw bezwaarschrift ook versturen per post naar:
Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
t.a.v. Directie Wetgeving en Juridische Zaken,
Postbus 20350,
2500 EJ Den Haag.

U kunt uw bezwaarschrift ook faxen naar: (070) 340 59 84.

Noem in het bezwaarschrift:
- uw naam en adres
- de datum
- het kenmerk van deze brief (deze gegevens vindt u in de rechterkantlijn)
- geef aan waarom u het niet eens bent met de beslissing

Vergeet niet om uw bezwaarschrift te ondertekenen en van een datum te voorzien. Wilt u zo vriendelijk zijn om een kopie van deze brief mee te sturen met het bezwaarschrift.

Indien u het bezwaarschrift per e-mail indient zonder ondertekening, bestaat de mogelijkheid dat u op een later moment verzocht wordt om bewijs te leveren dat u bevoegd bent tot het indienen van het bezwaar.

Doc. 146

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 16114 2500 BC Den Haag

REGISTRATIE VAN FABRIKANT EN GROOTHANDELAAR VAN WERKZAME STOFFEN VOOR GEBRUIK ALS GRONDSTOFFEN IN GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK GEBRUIK VAN I.D.B. HOLLAND B.V., TE BAARLE-NASSAU, VERLEEND OP 01 JUNI 2017, LAATST GEWIJZIGD OP 12 FEBRUARI 2018	
1. REGISTERNUMMER	
5.1.2.i	
2. NAAM OF FIRMANAAM, PLAATS EN KVK-DOSSIERNUMMER GEREGISTREERDE	
I.D.B. Holland B.V. te BAARLE-NASSAU, 18043034	
3. VAST OF STATUTAIR ADRES GEREGISTREERDE	
Weverstraat 17 5111 PV te BAARLE-NASSAU	
4. ADRES VAN DE VESTIGING WAAR DE GEREGISTREERDE ACTIVITEITEN PLAATSVINDEN	
BAARLE-NASSAU	Weverstraat 17 5111 PV te BAARLE-NASSAU
5. NATIONALE WETTELIJKE BASIS VAN DE REGISTRATIE	
Artikel 38, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet	
6. ONDERTEKENING	
De minister voor Medische Zorg, namens deze, 5.1.2.e 5.1.2.e	
7. DATUM	
12 februari 2018	

OMVANG VAN DE REGISTRATIE
Registernummer 5.1.2.i
Naam en adres van de vestiging: Weverstraat 17 5111 PV te BAARLE-NASSAU

1. Bereidingshandelingen met betrekking tot werkzame stof: LUTETIUM LU 177 CHLORIDE	
A	BEREIDING VAN WERKZAME STOF DOOR CHEMISCHE SYNTHESE
	1 Bereiding van tussenproducten van werkzame stoffen *- Radiofarmaceutica* *2 Bereiding van ruwe werkzame stoffen* *- Radiofarmaceutica*
D	BEREIDING VAN STERIELE WERKZAME STOFFEN
	2 Achteraf gesteriliseerd *- Radiofarmaceutica*
E	ALGEMENE EINDBEWERKING
	2 Primair verpakken *- Radiofarmaceutica* *3 Secondair verpakken* *- Radiofarmaceutica*
F	KWALITEITSCONTROLETESTS
	1 Fysisch/chemische tests *- Radiofarmaceutica* *3 Microbiologische tests (inclusief steriliteitstests)* *- Radiofarmaceutica* *4 Biologische tests* *- Radiofarmaceutica*

2B. Distributie van werkzame stoffen:
LUTETIUM LU 177 CHLORIDE

Beperkingen of verduidelijkende opmerkingen ten aanzien van de omvang van deze te registreren handelingen: n.v.t.

Doc. 147

IDB Holland bv
From Atom to Image

2 7 FEB. 2019

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

phone +31 13 507 95 58
fax +31 13 507 99 12

e-mail sales@idb-holland.com
internet www.idb-holland.com

Farmatec
Postbus 16114
2500 BC Den Haag

Betreft : Jaaropgave API-registratie
Uw Kenmerk: 5.1.2.i

Baarle-Nassau, 26 februari 2019

Beste heer/mevrouw,

Hierbij wil ik aangeven dat er voor IDB Holland bv m.b.t. de handelingen met werkzame stoffen voor menselijk gebruik, geen wijzigingen hebben plaatsgevonden ten opzichte van de verleende registratie (registernummer 5.1.2.i , laatste versie 12 februari 2018).

Ik voeg bij deze brief ook een actueel overzicht van de werkzame stoffen die we fabriceren, invoeren of distribueren conform de "bijlage werkzame stoffen" die op uw website te vinden is.

Hopende u hiermee van voldoende informatie te hebben voorzien,
Met vriendelijke groet,

5.1.2.e

5.1.2.e
Qualified Person / Responsible Person I.D.B. Holland bv
5.1.2.e
5.1.2.e@idb-holland.com

Doc. 147

Let op! Dit formulier graag digitaal invullen, uitprinten, ondertekenen en retour sturen.
Houdt u er rekening mee dat verwerking van een handmatig ingevuld formulier meer tijd in beslag kan nemen.

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Farmatec

Aanvraagformulier voor fabrikant en / of groothandelaar van werkzame stoffen als bedoeld in artikel 38 van de Geneesmiddelenwet (Gnw)

Omvang van de aanvraag

Bijlage Werkzame stoffen

> *Deze bijlage moet u invullen als u bereidings- en/of invoerhandelingen met betrekking tot werkzame stoffen verricht. Als uw aanvraag voor meerdere vestigingen geldt, moet u voor elke vestiging apart een bijlage invullen.*

Vestiging

Naam*	I.D.B. Holland B.V.
Adres*	Weverstraat 17
Postcode en plaats*	5 1 1 1 P V Baarle-Nassau
KvK-vestigingsnummer	0 0 0 0 1 9 6 7 3 9 9 7
Telefoonnummer*	0 1 3 5 0 7 9 5 5 8
Faxnummer	0 1 3 5 0 7 9 9 1 2
E-mailadres	5.1.2.e @idb-holland.com
Aan te vragen handelingen	■ Bereidingshandelingen (conform **deel 1**)
	■ Invoer- en of distributiehandelingen (conform **deel 2**)

Deel 1 Bereidingshandelingen met werkzame stoffen

In dit formulier worden begrippen gehanteerd, waarvan de betekenis hieronder wordt toegelicht.

API/werkzame stof: een substantie die of een mengsel van substanties dat bestemd is om gebruikt te worden bij de vervaardiging van een geneesmiddel (niet zijnde een geneesmiddel voor onderzoek) en dat bijgevolg een werkzaam bestanddeel van dat geneesmiddel wordt dat bestemd is om een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, teneinde fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, onderscheidenlijk een medische diagnose te stellen.

Invoer: het vanuit een derde land binnen het grondgebied van Nederland brengen van werkzame stoffen.

Distributeur in derde land: het bedrijf dat gevestigd is buiten de EER, niet zijnde de fabrikant (zie 'Distributie'), dat de werkzame stoffen levert aan de invoerder. Bedrijven die uitsluitend het transport van de werkzame stof uitvoeren worden in dit kader niet gezien als distributeur. Deze distributeur kan gevestigd zijn in hetzelfde niet-EER-land als de fabrikant van de werkzame stof maar ook in een ander niet-EER-land.

Distributie: het betrekken van werkzame stoffen van binnen de EER en/of het afleveren ervan binnen de EER. De EER bestaat uit de 28 EU-lidstaten (België, Bulgarije, Cyprus (het Griekse deel), Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Kroatië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk en Zweden) plus de EVA-lidstaten IJsland, Liechtenstein en Noorwegen.

Fysieke-verwerkingsstappen: hieronder kunnen bijvoorbeeld drogen, malen, microniseren en zeven vallen.

Primair verpakken: de werkzame stof verpakken in materiaal dat rechtstreeks in aanraking komt met de werkzame stof.

Secundair verpakken: het plaatsen van de gesloten primaire verpakking in een buitenverpakking of container. Dit omvat ook elke vorm van etikettering van het materiaal dat kan worden gebruikt voor identificatie of traceerbaarheid (partijnummering) van de werkzame stof.

Werkzame stoffen bedoeld voor verwerking tot product met speciale eisen:
Als er sprake is van werkzame stoffen bedoeld voor verwerking tot producten met speciale eisen moet u, met gebruikmaking van de leidraad die is beschreven in hoofdstuk 3 en 5 van het GMP-richtsnoer, een risicobeoordeling verrichten wat betreft hun potentie, toxiciteit of mogelijkheid tot het veroorzaken van overgevoeligheid. Als u op een locatie bereidingshandelingen verricht met werkzame stoffen bedoeld tot verwerking van producten met speciale eisen of deze primair verpakt, moet u dat vermelden bij de van toepassing zijnde onderdelen. Daartoe is een aparte kolom opgenomen achter de desbetreffende delen. In die kolom moet u met onderstaande nummering aangeven welke speciale eis(en) van toepassing is/zijn.

Nummer speciale eis	Producten met speciale eisen
1	B-lactam-antibiotica
2	Andere zeer sensibiliserende antibiotica
3	Levende cellen
4	Pathogene organismen (Biosafety Level 3 of 4)
5	Radiofarmaceutica
6	Ectoparasiticiden
7	Overige (hier dient u de producten met speciale eisen zelf te vermelden) Voorbeelden zijn: - zeer sterkwerkende materialen - zeer toxische materialen

U dient **deel 1** per werkzame stof in te vullen. Bij voorkeur gebruikt u hiervoor de 'generieke naam' van het werkzame bestanddeel. Deze kunt u onder andere vinden in de G-standaard (www.z-index.nl/g-standaard/beschrijvingen/technisch/Bestanden/veld?veldnaam=GNGNAM).
Indien u invult dat de aard van de werkzame stof vertrouwelijk is zal de desbetreffende werkzame stof en de bijbehorende activiteiten niet publiekelijk zichtbaar zijn in de databank EudraGMDP.

Doc. 147

Farmatec

Aanvraagformulier voor fabrikant en/of groothandelaar van werkzame stoffen als bedoeld in artikel 38 van de Geneesmiddelenwet (Gnw)
CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Omvang van de aanvraag

Naam en adres van de vestiging: I.D.B. Holland B.V.

1 Bereidingshandelingen

Werkzame stof: Lutetium Lu-177 chloride

Vertrouwelijk: ☐ Ja

		nr(s). speciale eisen (zie pag. 4)
A Bereiding van werkzame stof door chemische synthese	■ 1 Bereiding van tussenproducten van werkzame stoffen	5
	■ 2 Bereiding van ruwe werkzame stoffen	5
	☐ 3 Zoutvorming/zuiveringsstappen *(bijvoorbeeld kristallisatie)*:	
	☐ 4 Overig:	
B Extractie van werkzame stof uit natuurlijke bronnen	☐ 1 Extractie van stof uit plantaardige bron	
	☐ 2 Extractie van stof uit dierlijke bron	
	☐ 3 Extractie van stof uit menselijke bron	
	☐ 4 Extractie van stof uit minerale bron	
	☐ 5 Modificatie van geëxtraheerde stof	
	specificeer bron ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
	☐ 6 Zuivering van geëxtraheerde stof	
	specificeer bron ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
	☐ 7 Overig:	
C Bereiding van werkzame stof met gebruikmaking van biologische processen	☐ 1 Fermentatie	
	☐ 2 Celkweek	
	Specifeer celtype *(bijvoorbeeld zoogdiercel/bacterieel)*:	
	☐ 3 Isolatie/zuivering	
	☐ 4 Modificatie	
	☐ 5 Overig:	
D Bereiding van steriele werkzame stoffen *(let op dat onderdelen A, B & C zijn ingevuld voor zover van toepassing)*	☐ 1 Aseptisch bereid	
	■ 2 Terminaal gesteriliseerd	5
E Algemene eindbewerking	☐ 1 Fysieke-verwerkingsstappen	
	Specificeer *(bijvoorbeeld drogen, malen/microniseren, zeven)*:	
	■ 2 Primair verpakken	5
	■ 3 Secundair verpakken	5
	☐ 4 Overig *(handelingen die hierboven niet zijn beschreven)*:	

nr(s). speciale eisen (zie pag. 7)

F Kwaliteitscontroletests

> *Dit deel moet alleen worden ingevuld als in secties A, B, C, D en/of E iets is ingevuld*

■	1 Fysisch/chemische tests	5
☐	2 Microbiologische tests *(exclusief steriliteitstests)*	
■	3 Microbiologische tests *(inclusief steriliteitstests)*	5
■	4 Biologische tests	5

Deel 2 Invoer- en distributiehandelingen met werkzame stoffen

A Invoer

> *Vermeld alle ingevoerde werkzame stoffen samen met de details van de relevante fabrikanten en, voor zover van toepassing, distributeurs*

		Vertrouwelijk
Werkzame stof		☐ Ja
Fabrikant in derde land *(naam & adres)*		
Distributeur in derde land *(naam & adres)*		☐ Ja

B Distributie

> *Vermeld alle werkzame stoffen waarop distributiehandelingen van toepassing zijn*

		Vertrouwelijk
Werkzame stof	Lutetium Lu-177 chloride	☐ Ja

Beperkingen of verduidelijkende opmerkingen ten aanzien van de omvang van deze te registreren handelingen

> *Wanneer u een verduidelijkende opmerking of beperking invult, moet u een verwijzing maken naar het corresponderende itemnummer op dit registratieformulier. Dit is niet nodig als een verklarende opmerking bedoeld is als een algemene toelichting op activiteiten op de vestiging.*

1F 4 Biologische tests betreft alleen de endotoxine (LAL) test

Dit aanvraagformulier *in drievoud* opsturen naar:
CIBG
Farmatec
Postbus 16114
2500 BC Den Haag

Verdere informatie:
T (070) 340 67 32/68 93
F (070) 340 74 26
E info@farmatec.nl
I www.farmatec.nl

5.1.2.e

Doc. 147

CIBG
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 16114 2500 BC Den Haag

I.D.B. Holland B.V.
5.1.2.e
Barrierweg 3G
5622 CL EINDHOVEN

Farmatec | CIBG

Bezoekadres:
Hoftoren – Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag

F 070 340 74 26
www.farmatec.nl
info@farmatec.nl

Inlichtingen bij
5.1.2.e
070 - 340 5632

Ons kenmerk
5.1.2.i

Bijlagen
-

Uw brief
26 februari 2019

Het CIBG is een uitvoeringsorganisatie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.

Datum	1 juli 2019
Betreft	Jaarlijkse opgave API-registratie
Registernummer	5.1.2.i
Aanvraagnummer	36098

Geachte 5.1.2.e

Op 27 februari 2019 ontving ik de jaarlijkse opgave van de registratie als fabrikant en groothandelaar van werkzame stoffen van I.D.B. Holland B.V. met registernummer 5.1.2.i, gedateerd 26 februari 2019.

U heeft aangegeven geen wijzigingen te hebben ten opzichte van de actuele API-registratie. Ik heb kennis genomen van uw brief en deze gevoegd in het desbetreffende dossier.

Wijzigingen
U dient jaarlijks, vóór het begin van het nieuwe kalenderjaar, een overzicht naar mij te sturen van wijzigingen die hebben plaatsgevonden ten opzichte van de aan u verleende registratie. Wijzigingen die gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit of veiligheid van de in uw registratie vermelde werkzame stoffen dient u onmiddellijk te melden. Dit vloeit voort uit artikel 38c van de Geneesmiddelenwet.

U kunt wijzigingen via een brief doorgeven; er zijn geen wijzigingsaanvraagformulieren beschikbaar.

Brexit
Wellicht ten overvloede wijs ik u op het volgende. In het licht van de ontwikkelingen rondom de brexit, bestaat de reële mogelijkheid dat het Verenigd Koninkrijk een derde land wordt. Ik raad u aan in verband met de actualisering van uw vergunning deze ontwikkelingen te volgen.

Ik stuur een kopie van deze brief naar de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.

Doc. 147

Op deze aanvraag was nummer 5.1.2.i van toepassing. Ik verzoek u dit nummer bij eventuele correspondentie te vermelden.

Ons kenmerk
5.1.2.i

De minister voor Medische Zorg,
namens deze,

5.1.2.e

5.1.2.e

5.1.2.e