

Vastgesteld d.d.

7 maart 2019

**Openbaar verslag van de 917<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 22 november 2018 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-03-2019	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 911<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 30 augustus 2018
  - 5.b Conceptverslag 912<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 12 september 2018
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *juice of cranberry fruit* als werkzaam bestanddeel waarvoor geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
  - 7.b Melatonine Tiofarma  
melatonine  
Neurologie
  - 7.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *misoprostol* als werkzaam bestanddeel en ATC code G02AD06, waarmee deze valt onder de klasse *uterotonics*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
  - 7.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ibuprofen* als werkzaam bestanddeel en ATC code M01AE01, waarmee deze valt onder de klasse *anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
  - 7.e Oscillococcinum  
*anas barbariae*



CBG-MEB: member of the European network of medicines authorities

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

- N.v.t.
- 7.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *omeprazol* als werkzaam bestanddeel en ATC code A02BC01, waarmee deze valt onder de klasse *drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (gord)*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 7.g Agendapunt vervallen
- 7.h Discussie over producten met *humaan normaal immunoglobuline* als werkzaam bestanddeel en ATC codes J06BA01, J06BB04, J06BB01, J06BB02, J06BB03, waarmee deze vallen onder de klasse *immunoglobulins*
- 7.i Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 7.j Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *emtricitabine* en *tenofovir* als werkzame bestanddelen en ATC code J05AR03, waarmee deze vallen onder de klasse *direct acting antivirals*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (note for guidance)**
- 9.a ICH Q12 - *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*
- 9.b Richtsnoer - Patient Reported Outcome (PRO)
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *glucagon* als werkzaam bestanddeel en ATC code H04AA01, waarmee deze valt onder de klasse *glycogenolytic hormones*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ibuprofen* en *tramadol* als werkzame bestanddelen en ATC code N02AJ15, waarmee deze vallen onder de klasse *opioids*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *atorvastatine* als werkzaam bestanddeel en ATC code C10AA05, waarmee deze valt onder de klasse *lipid modifying agents, plain*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
- 10.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *larotrectinib* als werkzaam bestanddeel waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC-agenda 26-29 november 2018
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.3.a Juridisch Overzicht 22 november 2018
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**

---

**13.6**    **Pediatrische onderzoeksplannen****13.7**    **Overige zaken**

- 13.7.a    Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ibalizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code J05AX, waarmee deze valt onder de klasse *direct acting antivirals*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 13.7.b    Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *emapalumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L04AA39, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.

**13.8**    **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie****14**      **Rondvraag****15**      **Sluiting**

- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 917<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Plasmeijer, lid van het Jong College.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 6 volgen agendapunten 7.h, 7.j, 7.a, 7.e, 7.b, 7.d, 10.b en 7.c. Daarna wordt de agenda gevolgd met agendapunten 9.a, 9.b, 7.i, 10.a, 10.c, 7.f en 10.d.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**  
De Collegeleden Groothuis, Guchelaar en Hazes zijn verhinderd.
- VWS werkgroepen ‘verantwoord wisselen’**  
Het is belangrijk dat het wisselen van geneesmiddelen op verantwoorde wijze gebeurt. Vanuit dit oogpunt zijn door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) twee werkgroepen gestart. Eén werkgroep stelt een lijst op van geneesmiddelen die beter niet gewisseld kunnen worden. Van deze werkgroep is Collegevoorzitter De Boer voorzitter. De andere werkgroep houdt zich bezig met de implementatie. De verwachting is dat in mei 2019 de eindresultaten bekend zijn.
- Update valsartan**  
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 913<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 21 september 2018). Toen werd o.a. toegelicht dat de *root cause* voor de NDMA verontreiniging en de NDEA verontreiniging nog niet volledig is opgehelderd. Verder werd toegelicht dat de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) veiligheidshalve heeft besloten de lopende artikel 31 arbitrageprocedure voor valsartan uit te breiden met candesartan, irbesartan, losartan en olmesartan. Inmiddels is er een nieuwe melding van NDEA contaminatie met gevolgen voor de Nederlandse markt. De Zwitserse geneesmiddelenautoriteit Swissmedic heeft NDEA aangetroffen in Valsartan met grondstof van Mylan Laboratories Ltd. India. In diverse EU lidstaten (waaronder Nederland) is valsartan in de handel met grondstof van Mylan. Op Europees niveau is afgesproken dat een *targetted recall* op apotheekniveau de voorkeur heeft. Dit betreft de batches waarvoor de gemeten waarde boven de voorlopige veilige limiet ligt. Er is gekozen voor een *targetted recall* omdat een algehele *recall* in diverse lidstaten zou leiden tot tekorten. Naar verwachting volgt begin volgende week een besluit over de Nederlandse situatie. Opgemerkt wordt dat er in Nederland nog steeds voldoende therapeutische alternatieven beschikbaar zijn.
- Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*

**Hydrochloorthiazide**

Dit onderwerp is eerder besproken in de 915<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 25 oktober 2018). Nu wordt een korte terugkoppeling gegeven over de hoe de ondernomen acties (o.a. websitebericht, reactieve Q&A, patiëntenkaart en contact met patiëntenverenigingen [Hartenraad] en cardiologen [NVVC]) in de praktijk zijn ontvangen. Over het algemeen werd positief gereageerd op de ondernomen communicatie-initiatieven.

**Agendapunt 5**

**Collegeverslagen**

**Agendapunt 5.a**

**Conceptverslag 911<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 30 augustus 2018**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

**Agendapunt 5.b**

**Conceptverslag 912<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 12 september 2018**

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

**Agendapunt 6**

**Geneesmiddelenbewaking**

**Agendapunt 6.1**

**Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

**Agendapunt 6.2**

**Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

---

**Agendapunt 7**      **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**

**Agendapunt 7.a**      Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.b

Melatonine

Productnaam	Melatonine Tiofarma
Werkzaam bestanddeel	melatonine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 1 mg, 3 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N05CH01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	120771, 120772, 120773
Zaaknummer	579580

Dit geneesmiddel is goedgekeurd via de nationale procedure (voor het laatst besproken in de 913<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 27 september 2018). Het betreft hier de vaststelling van de afleverstatus. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Melatonine Tiofarma 1 mg, 3 mg en 5 mg tabletten zijn geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van jetlag bij volwassenen."

Voor melatonine met de indicatie jetlag heeft het College reeds de afleverstatus Niet-Receptplichtig (NR) vastgesteld (868<sup>e</sup> Collegevergadering, d.d. 24 november 2016), met een maximum van 30 tabletten per verpakking (886<sup>e</sup> Collegevergadering, d.d. 24 augustus 2017) als risicominimaliserende maatregel ter voorkoming van oneigenlijk gebruik, met name voor off-label gebruik bij kinderen. De risico's van off-label gebruik zijn niet systemisch onderzocht.

Nu ligt de vraag voor welke afleverstatus melatonine, met de indicatie jetlag bij volwassenen, moet hebben in Nederland: Uitsluitend Apotheek (UA) of Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD).

- De firma opteert voor de UAD-afleverstatus in combinatie met een maximale verpakkingsgrootte van 30 tabletten. Op basis van de gestelde criteria voor afleverstatus wordt geconcludeerd dat de UAD afleverstatus acceptabel is. De tussenkomst van een apotheker is niet vereist, aangezien er geen interactiebewaking nodig is. Ook wordt voorlichting/begeleiding vanuit de apotheker niet noodzakelijk geacht, aangezien de bijsluiter voldoende sturende informatie geeft. Tevens waarschuwt de bijsluiter voldoende ten aanzien van het risico op oneigenlijk gebruik.
- Tot nog toe zijn er alleen melatonineproducten als waar/voedingssupplement in de handel. Het besluit van het College om melatonine voor gebruik bij jetlag de UAD-afleverstatus toe te kennen doet het productaanbod verschuiven van 'waar/supplement' naar 'geregistreerd geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is'. Dit heeft mogelijk gevolgen voor fabrikanten van supplementen, aangezien het in de lijn der verwachting ligt dat de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) de komende tijd gaat optreden tegen het in de handel brengen of houden van ongeregistreerde melatonineproducten.
- Besloten wordt op de CBG-website een algemeen bericht te publiceren over de verschuiving van melatonine als waar/voedingssupplement naar geregistreerd geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is. Dit is een actiepunten. Het College spreekt zijn voorkeur uit om dit in samenspraak met IGJ te doen.

**Conclusie**

Het College **besluit** dit geneesmiddel de UAD-afleverstatus toe te kennen.

---

*Bij agendapunt 7.c heeft een collegelid zich om persoonlijke redenen terugtrokken van deelneming aan de beraadslaging en stemmingen.*

**Agendapunt 7.c** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

**Agendapunt 7.d** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.



Agendapunt 7.e

Oscillococcinum

Productnaam	Oscillococcinum
Werkzaam bestanddeel	<i>anas barbariae, hepatis et cordis extractum</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	globuli
Indicatiegebied	N.v.t.
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	81818
Zaaknummer	675136

Het betreft een aanvraag via de nationale procedure voor een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV). Oscillococcinum is in Nederland op 20 februari 2002 ingeschreven als homeopathisch geneesmiddel. De indicatie is als volgt verwoord: "Homeopathisch geneesmiddel zonder specifieke therapeutische indicatie toegepast volgens de principes van de homeopathische geneeswijze". Tot 2012 had dit product de indicatie: "Homeopathisch geneesmiddel toegepast bij griep (influenza). De werkzaamheid van dit homeopathische middel is door het CBG niet met wetenschappelijke criteria beoordeeld." Deze indicatie kwam in 2012 te vervallen toen de Raad van State uitsprak dat de disclaimer "de werkzaamheid van dit homeopathische middel is door het CBG niet met wetenschappelijke criteria beoordeeld" definitief niet meer is toegestaan voor homeopathische geneesmiddelen. Sinds deze uitspraak moet voor homeopathische zelfzorgproducten klinisch bewijs ter onderbouwing van de werkzaamheid worden aangeleverd wanneer een indicatie wordt geclaimd. Onderhavige firma heeft klinische data aangeleverd, maar in de 769<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 25 oktober 2012) kwam het College tot de conclusie dat de werkzaamheid en veiligheid niet zijn aangetoond. Dit leidde tot de huidige bewoording van de indicatie.

Omdat er geen specifiek beleid voor de beoordeling van AV-aanvragen bij homeopathica bestaat is bij deze aanvraag alleen getoetst of Oscillococcinum voldoet aan de wettelijke criteria zoals vastgelegd in artikel 4.2 van de Regeling Geneesmiddelenwet. Na beoordeling van de door firma overgelegde gegevens en motivering concludeert het College dat Oscillococcinum de AV-afleverstatus kan worden toegekend, gelet op de aard van dit middel.

**Conclusie**

Het College **besluit** het product de AV-afleverstatus toe te kennen.

- 
- Agendapunt 7.f** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 7.h** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 7.i** Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.
- Agendapunt 7.j** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

<b>Agendapunt 8</b>	<b>Bezwaarschriften</b>
<b>Agendapunt 9</b>	<b>Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)</b>
<b>Agendapunt 9.a</b>	<p><b>ICH Q12 - <i>Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management</i></b></p> <p>Dit concept richtsnoer geeft richting aan een raamwerk waarmee <i>post-approval</i> wijzigingen in chemie, productie en controle van een product op een meer voorspelbare en efficiënte manier mogelijk worden maakt over de gehele levenscyclus van een product.</p> <p>Vanuit de industrie is er veel vraag naar een dergelijk raamwerk, omdat het doorvoeren van dossierwijzigingen nu veel tijd kost; proceswijzigingen duren lang en zijn erg complex. Het document is abstract in opzet, en is bedoeld voor wereldwijd gebruik. Het vertaalt de technisch/wetenschappelijke eisen van Q8-Q11 naar een model voor het bouwen en wijzigen van dossiers.</p> <p>De kernelementen van het document zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Established Conditions</i> – Het beter definiëren welke informatie nu eigenlijk onderworpen is aan variaties. Dit leidt ertoe dat wijzigingen in de praktijk gerichter en efficiënter kunnen worden beoordeeld.</li> <li>• <i>Post Approval Change management Protocols</i> – Een stapsgewijze benadering bij grote dossierwijzigingen. Dit komt de beheersbaarheid van het proces ten goede.</li> <li>• Meer leunen op <i>Pharmaceutical Quality System</i> van fabrikant – Kleinere wijzigingen worden uit het dossier gehaald en belegd bij de fabrikant. Dit wordt vervolgens via inspecties gecontroleerd.</li> </ul> <p>Het College steunt het voorgestelde uitgaande commentaar op dit concept richtsnoer.</p>
<b>Agendapunt 9.b</b>	<p><b>Richtsnoer - <i>Patient Reported Outcome (PRO)</i></b></p> <p>Dit betreft een intern document waarin richting wordt gegeven aan de beoordeling van PRO data in de context van handelsvergunningaanvragen en de beoordeling van claims in de productinformatie die zijn gebaseerd op PRO. Tevens wordt uiteengezet wat een PRO precies is en wat de relatie is met <i>Quality of Life (QoL)</i>.</p> <p>Vanuit het College worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In het document mist een patiëntenperspectief. In reactie hierop wordt toegelicht dat dit patiëntenperspectief met name aan bod komt tijdens het validatieproces van de PRO.</li> <li>• In het document staat niets vermeld over de validiteit van diverse PRO. In reactie hierop wordt toegelicht dat de veelheid aan PRO het moeilijk maakt om tot universele validatiecriteria te komen. Besloten wordt een voorbeeldvalidatie van een PRO toe te voegen.</li> <li>• Op de vraag hoe de beoordeling de beoordeling van de PRO in de <i>benefit/risk</i> balans kan worden geïmplementeerd wordt toegelicht dat hier een separaat document voor wordt opgesteld.</li> </ul>

---

**Agendapunt 10**      **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**

**Agendapunt 10.a**      Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

**Agendapunt 10.b**      Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

**Agendapunt 10.c**      Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

**Agendapunt 10.d**      Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

- 
- Agendapunt 11**      **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-agenda 26-29 november 2018**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13**      **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1**      **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2**      **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten geagendeerd
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a**      **Juridisch Overzicht 22 november 2018**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Twaalf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- Agendapunt 13.6**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a**      Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit

**Agendapunt 13.7.b** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit

**Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*

**Agendapunt 14** **Rondvraag**  
Er zijn geen punten voor de rondvraag.

**Agendapunt 15** **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

#### Actiepuntenlijst

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
917/01	7.b	Op de CBG-website een algemeen bericht publiceren over de verschuiving van melatonine als waar/voedingssupplement naar geregistreerd geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (vz)  
Prof. dr. ir. H. Boersma  
Prof. dr. M.L. Bouvy  
Prof. dr. O.M. Dekkers  
Mw. dr. V. Deneer  
Prof. dr. P.A. de Graeff  
Prof. dr. R.J. van Marum  
Dr. C. van Nieuwkoop  
Mw. dr. J.M.L. van Rensen  
Prof. dr. F.G.M. Russel  
Dr. G.S. Sonke

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma