

Vastgesteld d.d.  
9 maart 2023

**Openbaar verslag van de 1018<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 22 december 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
31-03-2023	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 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 *recombinant, adjuvanted RSVPreF31 antigeen* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
  - 7.b Carbamazepine Retard Focus Care  
carbamazepine  
Neurologie
  - 7.c Dolten  
tapentadol  
Pijn
  - 7.d Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
  - 7.e Discussie over een product met *ataluren* als werkzaam bestanddeel.
  - 7.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ganaxolone* als werkzaam bestanddeel en ATC code N03AX, waarmee deze valt onder de klasse *antiepileptics*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.



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

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

- 
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 11 ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
12.a CHMP-verslag 11-14 december 2022  
12.b CMDh-verslag 13-14 december  
12.c PRAC-agenda 9-12 januari 2023  
12.d COMP-verslag 6-8 december 2022
- 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 december 2022
- 13.4 **Overzicht perscontacten**
- 13.5 **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7 **Overige zaken**
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
13.8.a CAT -verslag 7-9 december 2022
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 1018<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Collegelid Guchelaar meldt ten aanzien van agendapunt 12.d dat hij betrokken is bij een specifiek product dat ook in het COMP-verslag is vermeld. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Guchelaar mag niet deelnemen aan de eventuele discussie over dit agendapunt.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 7.a, 7.d, 7.e, 7.f, 11.a, 7.b en 7.c. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

**Mevr. Van Hennik vertrekt bij het CBG**

Na 10 jaar trouw dienstverband heeft mevr. Van Hennik aangegeven het CBG per 1 februari 2023 te zullen verlaten. Sinds haar komst naar het CBG in 2012 heeft zij, eerst in de rol van klinisch beoordelaar en sinds 2016 als alternate CHMP-lid, een indrukwekkende bijdrage geleverd aan de beoordeling van geneesmiddelen in Europa en Nederland. Het College, agentschap en het Europese netwerk zullen haar kunde, kennis en ervaring zeer gaan missen.

Mevr. Herberts (CAT-lid en klinisch beoordelaar) en dhr. Van Gils (klinisch beoordelaar) zullen mevr. Van Hennik tijdelijk vervangen in de CHMP-vergaderingen namens Nederland.

**Synchron**

Onlangs werden bij de *Contract Research Organisation* (CRO) Synchron een aantal *Good Clinical Practice* (GCP) bevindingen gedaan. Dit heeft tot gevolg dat bio-equivalentiestudies die door deze CRO zijn uitgevoerd niet meer als valide kunnen worden beschouwd. Een aantal handelsvergunningen van producten met een bio-equivalentiestudie van Synchron wordt daarom geschorst. Het gaat om producten waarvoor geen adequate (nieuwe) bio-equivalentiedata zijn overlegd. Twee producten (Clobazam en Clonazepam) zijn door het CBG als kritisch bestempeld en daarom vrijgesteld van schorsing. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) stelt voor geen marktacties te doen, en vindt een distributiestop als gevolg van de schorsing voldoende. De stakeholders zijn geïnformeerd en er is een nieuwsbericht op de CBG-website geplaatst.

Door een aantal handelsvergunninghouders is inmiddels een nieuwe bio-equivalentiestudie ingediend, en een aantal hebben aangegeven dat een nieuwe bio-

equivalentiestudie gepland staat. De verwachting is dan ook dat de schorsing van een meerderheid van de producten op termijn weer zal worden opgeheven.

#### **Medicijnfabriek Innogenics**

Innogenics is failliet verklaard. De afgelopen en komende week worden door de aangestelde curator de mogelijke opties voor een doorstart verkend. Hiertoe worden gesprekken gevoerd met diverse overnamekandidaten. De curator heeft VWS gevraagd om tijdens deze twee weken een overbruggingskrediet te verstrekken, en dit is gehonoreerd. Dit krediet is nodig om de productie gaande te houden. Verwacht wordt dat er geen tekorten zullen ontstaan voor geneesmiddelen die door Innogenics worden geproduceerd. Vanuit verschillende patiëntenverenigingen zijn vragen ontvangen. Deze zijn door het CBG beantwoord.

In reactie op een vraag vanuit het College wordt opgemerkt dat de beschikbare voorraden voortdurend worden gemonitord. Dit gebeurt mede op basis van de cijfers die worden aangeleverd door Aurobindo, één van de grootste afnemers van Innogenics.

#### **Signaal aan VWS over beschikbaarheid medicijnen in Nederland**

Gezien de toename in het aantal meldingen van problemen op gebied van de beschikbaarheid van geneesmiddelen, onder andere ten gevolge van een toename van meldingen op het gebied van *Good Manufacturing Practice* (GMP) en *Good Clinical Practice* (GCP), het doorhalen van registraties en het uit de handel halen van geneesmiddelen ten gevolge van nationaal en Europees beleid, beleidswijzigingen van verzekeraars en om bedrijfseconomische redenen, is besloten een signaal af te geven aan het beleidsdepartement Geneesmiddelen en Medische Technologie (GMT) van VWS. Een dergelijk signaal is ook afgegeven door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Aangegeven wordt dat de huidige beschikbaarheidsproblematiek wordt veroorzaakt door diverse nationale en internationale factoren, waaronder ook beleidskeuzes die nu en ook in het verleden gemaakt zijn.

De tekortenproblematiek wordt door het College bevestigd met het benoemen van een aantal voorbeelden uit de klinische praktijk. Men is dan ook blij dat dit signaal is afgegeven.

Daarnaast zal het (a)CBG vanaf komend voorjaar gaan rapporteren over de uitvoeringspraktijk in de vorm van de Stand van de Uitvoering. Het onderhavige signaal zal daar onderdeel van uitmaken.

#### **Agendapunt 5**

##### **Collegeverslagen**

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

- 
- Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn in deze categorie geen producten 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

Carbamazepine Retard Focus Care

Productnaam	Carbamazepine Retard Focus Care
Werkzaam bestanddeel	carbamazepine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met gereguleerde afgifte: 200 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AF01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	128678, 128680
Zaaknummer	893588

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Tegretol CR als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als is goedgekeurd voor het referentiegeneesmiddel: *“Epilepsy - generalised tonic-clonic and partial seizures. Carbamazepine Retard Focus Care is indicated in newly diagnosed patients with epilepsy and in those patients who are uncontrolled or unable to tolerate their current anti-convulsant therapy.*

*Note: Carbamazepine is not usually effective in absences (petit mal) and myoclonic seizures.*

*The paroxysmal pain of trigeminal neuralgia.*

*For the prophylaxis of manic-depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy.”*

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure werden *major objections* geformuleerd over de functionaliteit van de breukstreep op de tabletten, over de voorgestelde specificatielimieten voor de dissolutietests met het eindproduct, en ten aanzien van de dissolutieprofielen voor de *biowaiver of strength* voor de 200 mg sterkte.

De *major objections* over de functionaliteit van de breukstreep en specificatielimieten voor de dissolutietests zijn inmiddels opgelost. De *major objection* over de dissolutieprofielen voor de *biowaiver of strength* voor de 200 mg sterkte is niet opgelost, waardoor deze sterkte niet kan worden goedgekeurd. Op basis hiervan is eerder een voornemen tot weigeren uitgestuurd. Deze wordt nu omgezet in een definitieve weigering.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de 400 mg sterkte van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de openstaande *other concern* (verwijderen van houdbaarheidstermijn tijdens gebruik uit productinformatie) wordt opgelost.

Het College **besluit** de aanvraag voor de 200 mg sterkte te weigeren. De *biowaiver of strength* voor deze sterkte kan niet worden toegekend.

Agendapunt 7.c

**Dolten**

Productnaam	Dolten
Werkzaam bestanddeel	tapentadol
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 75 mg, 100 mg,
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02AX06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129332, 129334, 129335
Zaaknummer	923766, 923768, 923769

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Palexia als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: *“Dolten is indicated for the relief of moderate to severe acute pain in adults, which can be adequately managed only with opioid analgesics.”*

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure zijn twee *major objections* geformuleerd over het werkzame bestanddeel afkomstig van een specifieke *Active Substance Master File* (ASMF) houder. De *major objections* betreffen de controlestrategie voor genotoxische onzuiverheden en niet gerechtvaardigde wijzigingen aan de syntheseroute van het uitgangsmateriaal. Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost. Deze *major objections* vormen elk een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure worden opgelost.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgronden, die van toepassing worden wanneer de resterende *major objections* niet worden opgelost.



---

**Agendapunt 7.d**      *Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.*

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

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

- 
- Agendapunt 8**      **Bezwaarschriften**  
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9**      **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**  
Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.
- Agendapunt 10**      **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
*De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.*
- 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.a** **CHMP-verslag 11-14 december 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CHMP op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Zejula (niraparib)**  
Dit onderwerp is eerder besproken in de 1017<sup>e</sup> Collegevergadering (5 december 2022) Toen zijn de *Overall Survival* (OS) data besproken die beschikbaar waren gekomen voor de verschillende BRCA en *Homologous Recombination Deficiency* (HRD) subgroepen. Het College was uiteindelijk niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans van deze geneesmiddelen voor de groep patiënten zonder BRCA-mutatie. Toen werd ook aangegeven dat het onderwerp op korte termijn zou worden besproken in de *Scientific Advisory Group - Oncology* (SAG-O). De SAG-O zou specifiek worden gevraagd of de 5.4 maanden PFS-winst voldoende is voor een positieve *benefit/risk balans*, of dat de OS resultaten (met puntschatting 1.06) hier een negatieve invloed hebben. Inmiddels is de SAG-O vergadering geweest. De experts en patiëntenvertegenwoordigers in de SAG-O gaven aan de PFS-op zichzelf al relevant te vinden in deze setting. Zij vinden dat de verlenging van de progressievrije periode opweegt tegen de bijwerkingen in die periode. Ook vonden zij dat de OS-resultaten niet wijzen op een detriment bij de groep patiënten zonder BRCA-mutatie. Volgens de SAG-O is de *benefit/risk* balans voor deze groep ook positief. Dit is overgenomen door de CHMP.  
In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat de *Food And Drug Administration* (FDA) op basis van de puntschatting voor de OS resultaten negatief was. De handelsvergunning voor dit geneesmiddel is daarom ook teruggetrokken in de Verenigde Staten.
- De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 13-14 december**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CMDh op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Titaandioxide**  
Eerder werd bekend dat onderzoek van de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) ertoe heeft geleid dat titaandioxide niet langer mag worden gebruikt als

additief in voedingsmiddelen vanwege onzekerheden over mutageniciteit. Dit onderwerp is eerder toegelicht in de o.a. de 1006<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 30 juni 2022).

In dit kader wordt het College op de hoogte gebracht van een recente uitspraak van het Europese Hof (<https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2022-11/cp220190en.pdf>). Op Europees niveau buigt men zich over de gevolgen van deze uitspraak voor de lopende discussie over het gebruik van titaandioxide in geneesmiddelen.

**Agendapunt 12.c**

**PRAC-agenda 9-12 januari 2023**

Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).

**Agendapunt 12.d**

**COMP-verslag 6-8 december 2022**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de COMP op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).

**Agendapunt 13**

**Zaken ter informatie**

**Agendapunt 13.1**

**Zaken door voorzitter afgehandeld**

*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*

**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 december 2022**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Agendapunt 13.4**

**Overzicht perscontacten**

Er is geen overzicht geagendeerd.

- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Zeven adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- Agendapunt 13.6**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**  
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- 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 13.8.a**      **CAT -verslag 7-9 december 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van *Committee for Advanced Therapies* (CAT) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 14**      **Rondvraag**
- Nadroparine**  
Het doseeradvies van dit geneesmiddel is aangepast (naar dosering op basis van lichaamsgewicht. In het veld blijkt hier wat onrust over te zijn, met name bij de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en de Nederlandse Internistenvereniging (NIV). Redenen hiervoor zijn de onderbouwing die niet duidelijk lijkt te zijn, en praktische overwegingen, zoals het ontbreken van maatstreepjes op de 1 ml spuit.
- Agendapunt 15**      **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Mw. Dr. J.N. Belo  
Prof. dr. ir. H. Boersma  
Dr. A.M. Bosch  
Prof. dr. M.L. Bouvy  
Prof. dr. O.M. Dekkers  
Mw. dr. V. Deneer  
Prof. dr. P.A. de Graeff  
Prof. dr. H.J. Guchelaar  
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum  
Dr. C. van Nieuwkoop  
Prof. dr. M.T Nurmohamed  
Prof. dr. F.G.M. Russel  
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma