

Vastgesteld d.d.
29 juni 2023

**Openbaar verslag van de 1027^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 4 mei 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-07-2023	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 1023^e Collegevergadering d.d. 9 maart 2023
 - 5.b Conceptverslag 1024^e Collegevergadering d.d. 20 maart 2023
 - 5.c Conceptverslag 1025^e Collegevergadering d.d. 6 april 2023
- 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 *ciclosporine* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01XA18, waarmee deze valt onder de klasse *other ophthalmologicals*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tranexaminezuur* als werkzaam bestanddeel en ATC code B02AA02, waarmee deze valt onder de klasse *antifibrinolytics*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *rocuronium* als werkzaam bestanddeel en ATC code M03AC09, waarmee deze valt onder de klasse *muscle relaxants, peripherally acting agents*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 8 **Bezwaarschriften**



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

www.cbg-meb.nl

- 8.a Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Dexamface
8.b Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Melatonine ACE
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *exagamglogene autotemcel* als werkzaam bestanddeel en ATC code B06AX, waarmee deze valt onder de klasse *other hematological agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *elranatamab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01, waarmee deze valt onder de klasse *alkylating agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *cefepimedi en enmetazobactam* als werkzame bestanddelen en ATC code is J01DE51, waarmee deze vallen onder de klasse *antiinfectives for systemic use*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *hydroxyethylzetmeel* als werkzaam bestanddeel en ATC code B05AA07, waarmee deze valt onder de klasse *blood and related products*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
- 10.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *humaan insuline* als werkzaam bestanddeel en ATC code A10AB01, waarmee deze valt onder de klasse *insulins and analogues*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *lecanemab* als werkzaam bestanddeel en ATC code N06DX, waarmee deze valt onder de klasse *anti-dementia drugs*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *afamelanotide* als werkzaam bestanddeel en ATC code D02BB02, waarmee deze valt onder de *protectives against uv-radiation*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
- 10.h Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *pegcetacoplan* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01XA, waarmee deze valt onder de klasse *other ophthalmologicals*. 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.a CHMP-verslag 21, 24-26 April 2023
12.b CMDh-verslag 24-25 April 2023
12.c PRAC-agenda 10-12 mei 2023
12.d COMP-verslag 18-20 april 2023
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**

-
- 13.3.a Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 4 mei 2023
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 13.8.a CAT-verslag 19-21 april 2023
- 13.8.b Agendapunt vervallen
- 13.8.c Agendapunt vervallen
- 13.8.d Agendapunt vervallen
- 13.8.e COMP-agenda 18-20 april 2023
- 13.8.f PDCO-agenda 24-26 2023
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1027^e 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**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.b, 10.d, 7.a, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 8.a en 8.b. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
De Collegeleden Belo, Kersting, Van Nieuwkoop en Russel zijn verhinderd.
- Herziening geneesmiddelenwetgeving Europese Unie (EU)**
Op 26 april jl. zijn de eerste documenten met betrekking tot de herziene Europese geneesmiddelenwetgeving gepubliceerd (*chapeau communication, regulation en 'directive'*). Een aantal opvallende zaken worden aan de hand van voorbeelden aan het College gepresenteerd. Deze voorbeelden gaan over data-exclusiviteit, regulatoire tijdlijnen, de interactieve beoordeling (*Rolling Review*), *refusal grounds*, en tekorten & toeleveringsketens.
Door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) wordt nu een BNC-fiche (Beoordeling Nieuwe Commissievoorstellen) opgesteld. Dit is een document voor de Tweede Kamer, waarin het kabinet een eerste oordeel geeft over het wetsvoorstel. Het CBG werkt samen met VWS om ook de standpunten van het CBG in dit fiche te verwerken. Nadat het fiche gereed is, zal het CBG de wetgeving grondig gaan doornemen om zo te bepalen welke gevolgen de wetgeving voor het CBG heeft. En welke punten in het wetsvoorstel men graag zouden willen aanpassen.
Hierna zal een onderhandelingsproces tussen de Raad en het Europees Parlement van start gaan, met als doel consensus te bereiken over de wetgevingsvoorstellen. Gedurende dit proces zullen beide instellingen nauw samenwerken, elkaars standpunten bespreken en beoordelen, en streven naar een gezamenlijk akkoord om de wetgeving met succes te implementeren. Het CBG zal hierbij nauw samenwerken met VWS en Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) om zich op deze ontwikkelingen voor te bereiden en input te leveren. Om dit proces binnen het CBG te stroomlijnen én ook goed met o.a. VWS en IGJ samen te werken en input te leveren op de nieuwe wetgeving zijn binnen het CBG inmiddels twee Liasons aangesteld.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 1023^e Collegevergadering d.d. 9 maart 2023

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 1024^e Collegevergadering d.d. 20 maart 2023

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

Agendapunt 5.c

Conceptverslag 1025^e Collegevergadering d.d. 6 april 2023

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

-
- 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 6.2** **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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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

Agendapunt 8 **Bezwaarschriften**

Dit agendapunt is tegelijk besproken met agendapunt 8.b.

Agendapunt 8.a **Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Dexamface**

Firma ACE heeft een aanvraag voor een handelsvergunning voor het product Dexamface ingediend. Het betrof aanvraag via de decentrale procedure met Nederland als *Reference Member State* (RMS). De wettelijke grondslag was *Well Established Use* (WEU), zoals beschreven in artikel 10 bis van Richtlijn 2001. Kern voor de weigering van de aanvraag was dat ACE geen ‘*direct bridging*’ heeft toegepast. Daarentegen werd gebruik gemaakt van ‘*indirect bridging*’ via een product dat (te) beperkt (*non-pivotal*) in de literatuur was beschreven. Wel vulde ACE deze gegevens aan met een vergelijking van het aangevraagde product tegen een eigen gefabriceerd capsule-product dat de literatuurproducten moest benaderen. Daarnaast werd argumentatie gegeven waarom eventuele kleine onderlinge verschillen niet relevant zouden zijn.

Het CBG weigerde de aanvraag met als crux het ontbreken van ‘*direct bridging*’. Hiertegen heeft ACE bezwaar aangetekend. ACE is van mening dat het CBG strenger te werk is gegaan dan de wet:

- In de wet staat niet dat de *bridge* direct moet zijn. Dit laat de mogelijkheid voor indirecte *bridge* open.
- Het aangevraagde product is wel degelijk “*gebridged*” naar de literatuur (al was het indirect).
- De onderbouwing en argumentatie ten aanzien van het niet-relevant zijn van eventuele kleine verschillen tussen de producten is voldoende en in lijn met de geldende wet- en regelgeving.
- Het beleid over *direct bridging* is niet voldoende kenbaar gemaakt.
- Recent is voor het product Acecort *indirect bridging* toegestaan.

De argumentatie van de firma is beoordeeld. Het is gebleken dat in de Richtlijn, *Notice to Applicants* en richtsnoeren geen bepaling is opgenomen die *direct bridging* verplicht stelt. Ook bij de CMDh is er geen beleid op dit gebied, daar wordt dit soort zaken *case-by-case* beoordeeld. Er is dus geen staand beleid over *bridging*. Er resteert dan een *case-by-case* beoordeling. Deze luidt als volgt: Het geheel aan gegevens in aanmerking nemend, en beschouwd in onderlinge samenhang, concludeert het CBG dat – middels artikel 10a van Richtlijn 2001/83/EG – is aangetoond dat de afweging van voordelen en risico’s van het aangevraagde geneesmiddel gunstig uitvalt en dat het geneesmiddel de gestelde therapeutische werking bezit. Daarbij is rekening gehouden met de toedieningsvorm, de gebruikte hulpstoffen, de zogenoemde BCS-classificering van de werkzame stof, het zogenoemde dissolutiegedrag alsmede de verbanden die zijn gelegd met andere melatonine bevattende geneesmiddelen. ‘*Indirect bridging*’ via Melatonine van Tiofarma heeft daarvan onderdeel uitgemaakt. Op basis van deze overwegingen wordt het bezwaar **gegrond** verklaard.

Aanbevolen wordt vanuit het agentschap CBG een aanzet te doen in de totstandkoming van Europees beleid ten aanzien van vereisten voor *bridging* bij WEU-aanvragen.

Dit agendapunt is tegelijk besproken met agendapunt 8.a.

Agendapunt 8.b Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Melatonine ACE

Firma ACE heeft een aanvraag voor een handelsvergunning voor het product Melatonine ACE ingediend. Het betrof een nationale aanvraag. De wettelijke grondslag was *Well Established Use* (WEU), zoals beschreven in artikel 10 bis van Richtlijn 2001. Kern voor de weigering van de aanvraag was dat ACE naast '*indirect bridging*' via het product Melatonine Tiofarma, er geen sprake was van een '*direct bridge*' met de literatuur.

Het CBG weigerde de aanvraag met als crux het ontbreken van '*direct bridging*'. Hiertegen heeft ACE bezwaar aangetekend. ACE is van mening dat het CBG strenger te werk is gegaan dan de wet:

- In de wet staat niet dat de *bridge* direct moet zijn. Dit laat de mogelijkheid voor indirecte *bridge* open.
- Het aangevraagde product is wel degelijk "*gebridged*" naar de literatuur (al was het indirect).
- De onderbouwing en argumentatie ten aanzien van het niet-relevant zijn van eventuele kleine verschillen tussen de producten is voldoende en in lijn met de geldende wet- en regelgeving.
- Het beleid over *direct bridging* is niet voldoende kenbaar gemaakt.
- Recent is voor het product Acecort *indirect bridging* toegestaan.
- Het weigeringsbesluit is volgens ACE in strijd met het vertrouwensbeginsel. Het kwam voor ACE als een volslagen verrassing vanwege de in de ogen van ACE positief verlopen hoorzitting in het kader van de zienswijzeprocedure.

De argumentatie van de firma is beoordeeld. Het is gebleken dat in de Richtlijn, *Notice to Applicants* en richtsnoeren geen bepaling is opgenomen die *direct bridging* verplicht stelt. Ook bij de CMDh is er geen beleid op dit gebied, daar wordt dit soort zaken *case-by-case* beoordeeld. Er is dus geen staand beleid over *bridging*. Er resteert dan een *case-by-case* beoordeling. Deze luidt als volgt: Het geheel aan gegevens in aanmerking nemend, en beschouwd in onderlinge samenhang, concludeert het CBG dat - middels artikel 10a van Richtlijn 2001/83/EG - is aangetoond dat de afweging van voordelen en risico's van het aangevraagde geneesmiddel gunstig uitvalt en dat het geneesmiddel de gestelde therapeutische werking bezit. Daarbij is rekening gehouden met de toedieningsvorm, de gebruikte hulpstoffen, de zogenoemde BCS-classificering van de werkzame stof, het zogenoemde dissolutiegedrag alsmede de verbanden die zijn gelegd met andere dexamfetamine bevattende geneesmiddelen. '*Indirect bridging*' heeft daar onderdeel van uitgemaakt. Op basis van deze overwegingen wordt het bezwaar **gegrond** verklaard.

Aanbevolen wordt vanuit het agentschap CBG een aanzet te doen in de totstandkoming van Europees beleid ten aanzien van vereisten voor *bridging* bij WEU aanvragen.

Agendapunt 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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 10.e *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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

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

Agendapunt 10.h *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.a** **CHMP-verslag 21, 24-26 April 2023**
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 Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 24-25 April 2023**
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 op de CMDh-website.
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 10-12 mei 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 Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 18-20 april 2023**
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 CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (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 Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 4 mei 2023**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische 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**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag 19-21 april 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *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 Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 13.8.e** **COMP-agenda 18-20 april 2023**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de COMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 13.8.f** **PDCO-agenda 24-26 2023**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Paediatric Committee (PDCO)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PDCO op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- 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

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouyy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Prof. dr. R.J. van Marum

Prof. dr. M.T Nurmohamed

Prof. dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma