

Vastgesteld d.d.
21 december 2023

**Openbaar verslag van de 1039^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 19 oktober 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-02-2024	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 1035^e Collegevergadering d.d. 24 augustus 2023
 - 5.b Conceptverslag 1036^e Collegevergadering d.d. 4 september 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 Betadine shampoo/scrub
povidon jodium
Desinfectie
 - 7.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *apixaban* als werkzaam bestanddeel en ATC code B01AF02, waarmee deze valt onder de klasse *antithrombotic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
 - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *donanemab* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
 - 7.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *tadalafil* als werkzaam bestanddeel en ATC-code G04BE08, waarmee deze valt onder de klasse *urologicals*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.



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

www.cbg-meb.nl

- 7.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ciclosporin* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AD01, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 8.a Bezwaarschriftprocedure Carbamazepine Retard
- 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 *ustekinumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC05, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b NexoBrid
bromelaine, verrijkt met proteolytische enzymen
Wondheling
- 10.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *crovalimab* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *RNA-100-AR02* als werkzaam bestanddeel en ATC-code J07BX, waarmee deze valt onder de klasse *viral vaccines*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *spesolimab* als werkzaam bestanddeel en waarvoor er nog geen ATC-code voor is toegekend. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *teriparatide* als werkzaam bestanddeel en ATC-code H05AA02, waarmee deze valt onder de klasse *parathyroid hormones and analogues*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *faricimab* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.h Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *zolbetuximab* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.i Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *hydroxycarbamide* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XX05, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie 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 9-12 oktober 2023
- 12.b CMDh-verslag 10-11 oktober 2023
- 12.c PRAC-agenda 23-26 oktober 2023
- 12.d Agendapunt vervallen
- 12.f COMP-verslag 3-5 oktober 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 Juridisch overzicht 19 oktober 2023
- 13.4** Overzicht perscontacten
- 13.5** Wetenschappelijke adviezen
- 13.6** Pediatrische onderzoeksplannen
- 13.7** Overige zaken
13.7.a Roulatieschema Gemandateerde Collegevergaderingen
- 13.8** Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
13.8.a CAT-verslag 4-6 oktober 2023
13.8.b PDCO-verslag 5-8 september 2023
- 14** Rondvraag
- 15** Sluiting

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1039^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 9.f, 10.f, 10.a, 7.b, 10.c, 10.i, 10.d, 7.c, 7.e, 10.e, 10.g, 10.h, 10.b, 7.a, 7.d, 8.a en 5. 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**
- Afmeldingen**
De Collegeleden Belo, de Goede, Van Nieuwkoop en Sonke zijn verhinderd.
- CBG-campagne voor Wereld Anticonceptie Dag (26 september jl.)**
Steeds vaker worden sociale media gebruikt om kennis op te doen. Zo ook voor anticonceptie. Influencers delen hun eigen verhaal met anticonceptie en jonge vrouwen nemen dit vaak voor waarheid aan. Maar inhoudelijk klopt het niet altijd. En dat kan grote gevolgen hebben. In deze campagne wees het CBG (jonge) vrouwen op de feiten en fabels over anticonceptie. Onder andere via de website cbg-meb.nl/anticonceptie en op sociale media.
- Mevr. Doorduyn herkozen als voorzitter CMDh**
Mevr. Doorduyn-van der Stoep is opnieuw gekozen als voorzitter van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh). Haar tweede termijn begint op 10 november en zal drie jaar duren. Naast haar drie jaar als voorzitter van de CMDh, zet mevr. Doorduyn zich al meer dan 10 jaar in als CMDh-lid. Daarnaast is ze actief in verschillende Europese werkgroepen. Voor een tweede termijn als voorzitter kreeg mevr. Doorduyn steun van de CMDh-leden, vertegenwoordigers van alle deelnemende Europese lidstaten.
Het College feliciteert mevr. Doorduyn van harte met haar herkiezing als voorzitter en wenst haar een succesvolle tweede ambtstermijn toe.
- Nieuwe CAT-leden**
Mevr. De Vries en mevr. Van den Hoorn zijn benoemd tot lid en respectievelijk *alternate*-lid van de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Mevr. De Vries is klinisch beoordelaar bij Farmacotherapeutische (FT-) groep 4, mevr. Van den Hoorn is non-klinisch beoordelaar bij de afdeling Farmacologie, Toxicologie & Kinetiek (FTK).

Het College feliciteert mevr. De Vries en mevr. Van den Hoorn van harte met deze benoeming en wenst hen veel succes toe.

Terugblik bezoek *Executive Director* EMA Emer Cooke aan CBG

4 Oktober jl. heeft Emer Cooke een bezoek gebracht aan het CBG. Op het programma stond de internationale samenwerking en de veranderende wereld van geneesmiddelenbeoordeling.

Tijdens dit bezoek sprak Emer Cooke met de aanwezige CBG-collega's. Ze benoemde daarbij o.a. de prominente rol die het CBG in Europa al jaren speelt.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 1035^e Collegevergadering d.d. 24 augustus 2023

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 1036^e Collegevergadering d.d. 4 september 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 Betadine shampoo/scrub

Productnaam	Betadine shampoo/scrub
Werkzaam bestanddeel	povidon jodium
Farmaceutische vorm en sterkte	shampoo en scrub: 75 mg/ml
Indicatiegebied	Desinfectie
ATC-code	D08AG02 (scrub) D11AC06 (shampoo)
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	08943 (scrub) 08939 (shampoo)
Zaaknummer	966891, 966822

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de nationale procedure. De variatie behelst een wijziging in formulering en het toevoegen van een additionele productielocatie.

Kwaliteit

De wijzigingen in de formulering betreffen de vervanging van een schuimmiddel, een viscositeitsmiddel en de toevoeging van een specifieke *stabilizer*. Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over deze wijzigingen in de formulering. Deze leiden tot een verschil in viscositeit van het nieuwe product in vergelijking met het huidige product, en de impact hiervan op het gebruik, de werkzaamheid en de veiligheid zijn onvoldoende in kaart gebracht. Mede naar aanleiding van deze *major objection* is een voornemen tot weigering uitgestuurd naar de firma. Deze heeft een schriftelijke zienswijze ingediend om te reageren op de bezwaren. Voor de bovengenoemde *major objection* zijn geen nieuwe data ingediend en is ook geen nieuwe argumentatie overlegd. Dit betekent dat de *major objection* onopgelost blijft.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** deze variatie voor dit geneesmiddel te weigeren op basis van de eerdergenoemde weigeringsgrond.

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

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

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

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

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Bezwaarschriftprocedure Carbamazepine Retard

Firma Focus Care heeft een aanvraag voor een handelsvergunning voor het product Carbamazepine Retard Focus Care in meerdere sterktes ingediend. Het betrof een nationale aanvraag. De wettelijke grondslag was Generiek, zoals beschreven in artikel 10 (1) van Richtlijn 2001/83. In dat geval dient bioequivalentie te worden aangetoond ten opzichte van een referentieproduct, in dit geval Tegretol 400 mg. De aanvraag voor de 100 mg en 200 mg sterkte is gedaan op basis van een zogeheten *biowaiver of strength*, leunend op een bio-equivalentiestudie die is gedaan met de 400 mg sterkte. De 400 mg sterkte is geen onderdeel van de aanvraag. Deze biowaiver kon echter niet worden verleend. Ten aanzien van de dissolutieprofielen c.q. de daarbij gebruikte methoden, waarin de 100 mg en 200 mg sterkten enerzijds en de 400 mg sterkte anderzijds vergeleken dienen te worden, werd niet aan de vereisten voldaan. Het CBG weigerde vervolgens beide aangevraagde sterktes (100 mg en 200 mg).

Focus heeft bezwaar tegen de weigering aangetekend. Focus geeft aan dat per abuis een foutieve beschrijving van de uitgevoerde dissolutietesten is ingediend in reactie op de voorgenomen weigering van de aanvraag. De weigering heeft daarmee op grond van onjuiste gegevens plaatsgevonden, aldus Focus. Ter correctie dient Focus alsnog de correcte dissolutiegegevens in. De firma erkent daarbij dat de oorzaak voor het misverstand aan de kant van Focus ligt.

De alsnog overgelegde gegevens zijn positief beoordeeld. Hierdoor kan een *biowaiver of strength* worden toegekend. Er zijn geen resterende bedenkingen meer en de vergunning kan worden verleend. Het bezwaar is daarmee **gegrond**.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

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

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

Agendapunt 10.b

NexoBrid

Productnaam	NexoBrid
Werkzaam bestanddeel	bromelaïne, verrijkt met proteolytische enzymen
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en gel voor gel: 2 gram en 5 gram
Indicatiegebied	Wondheling
ATC-code	D03BA03
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	109108, 109109
Zaaknummer	969371

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*NexoBrid is indicated in all age groups for removal of eschar in ~~adults~~ patients with deep partial- and full-thickness thermal burns.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1016^e Collegevergadering (d.d. 24 november 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de 2^e ronde werd door de Rapporteur een *major objection* opgeworpen over de extrapolatie van de posologie en veiligheid naar de groep kinderen van 0 tot 12 maanden. De extrapolatie is gebaseerd op farmacokinetiek (PK). De Rapporteur wees erop dat er voor de groep van 0 tot 12 maanden geen PK-data waren. Hierdoor kon de correctiefactor waarmee de maximaal te behandelen oppervlakte wordt bepaald niet worden vastgesteld.

In deze 3^e ronde heeft de firma additionele data aangeleverd op basis waarvan de extrapolatie voldoende is onderbouwd. Volgens de Rapporteur is de *major objection* nu opgelost, behoudens één kwestie. De Rapporteur stelt dat er, vergeleken met de andere leeftijdsgroepen, meer bijwerkingen worden gezien bij de groep in de leeftijd van 0-3 jaar. Ook wijzen de PK-data op een hogere C_{max} en AUC_{0-4} bij jongere kinderen. Op basis hiervan vindt de Rapporteur dat de te behandelen oppervlakte bij jongere kinderen (0-3 jaar) moet worden verkleind, om risico's te verminderen. Het College steunt dit niet. In dit geval is er geen bekende relatie tussen plasmaconcentraties en bijwerkingen, en de veiligheidsdata voor jongere kinderen wijzen niet op nieuwe of ernstige bijwerkingen. Aangegeven wordt dat de firma al heeft aangegeven de *area of application* voor de 0-3 jaar groep te verlagen van 15% naar 10%. Een verdere verlaging naar 8% (zoals de Rapporteur voorstelt) is volgens het College niet nodig en arbitrair. Men vraagt zich af in hoeverre het verschil tussen 10% en 8% *surface area* objectief kan worden bepaald.

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel.

-
- 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 10.i** *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 9-12 oktober 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 PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 10-11 oktober 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.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 23-26 oktober 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.f** **COMP-verslag 3-5 oktober 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 COMP 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** **Juridisch overzicht 19 oktober 2023**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Vier adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
De bespreking van één overige zaak blijft vertrouwelijk. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.7.a** **Roulatieschema Gemandateerde Collegevergaderingen**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag 4-6 oktober 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.b** **PDCO-verslag 5-8 september 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van *Paediatric Committee (PDCO)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag 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

Em. prof. dr. A. de Boer

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. C. Pittens

Prof. dr. M.L. Bouvy

Dr. V. Deneer

Prof. dr. M.T Nurmohamed

Dr. A. Walenkamp

Prof. dr. F.G.M. Russel

Prof. dr. P.A. de Graeff

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. ir. H. Boersma (digitaal)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma