

Vastgesteld d.d.  
29 augustus 2024

## Openbaar verslag van de 1054<sup>e</sup> vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 6 juni 2024 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2024	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 1048<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 29 februari 2024
  - 5.b Conceptverslag 1049<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 11 maart 2024
- 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 *obecabtagene autoleucl* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XL12, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
  - 7.b Depakine Bmodesto  
valproïnezuur  
Neurologie
  - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *mozafancogene autotemcel* als werkzaam bestanddeel, waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
  - 7.d Glycopyrroniumbromide ACE  
glycopyrroniumbromide



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

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

- 7.e Neurologie  
Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met levende verzwakte *Bacillus Calmette-Guérin, Braziliaanse BCG Moreau-substam* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L03AX03, waarmee deze valt onder de klasse *immunostimulants*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
- 7.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *nivolumab en ipilimumab* als werkzame bestanddelen en ATC-code L01XC17, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 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 *tocilizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC07, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *seladelpar* als werkzaam bestanddeel en ATC-code A05BA11 (applied for). Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *nirogacestat* 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.a CHMP-verslag 27-30 mei 2024
- 12.b CMDh-verslag 28-29 mei 2024
- 12.c PRAC-agenda 10-13 juni 2024
- 12.d COMP-verslag 21-23 mei 2024
- 12.f CAT-verslag 22-24 mei 2024
- 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 6 juni 2024
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.7.a Regulatory science maandbericht februari, maart en april 2024

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

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 1054<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- 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.a, 7.c, 7.e en 7.f. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.a, 10.b, 10.c, 7.d en 7.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**  
Collegeleden Pittens en Russel zijn verhinderd.
- Strategisch business plan**  
Dit plan is anderhalve week geleden vastgesteld door de plaatsvervangend secretaris-generaal. Het CBG staat aan de vooravond van operationalisatie hiervan. Tijdens de Collegedag is aandacht besteed aan dit plan.
- Parlementaire enquête**  
Het CBG heeft een informatievordering gehad met betrekking tot de parlementaire enquête over COVID-19. Deze is zeer breed opgezet. Als kern wordt genomen de besluitvorming en de procesvoering van en naar het College over de belangrijke onderwerpen op dit vlak. Op 7 juli moet het CBG alle informatie aanleveren. Dit is een zeer tijdrovende procedure.
- Geneesmiddelen debat**  
Achtereenvolgens heeft plaatsgevonden een rondetafelgesprek met Tweede Kamerleden, een hoorzitting van de vaste Kamercommissie met vooral de innovatieve industrie, een Commissiedebat en deze week volgt nog een tweeminutendebat in de Tweede Kamer. Vanuit de Kamer liggen er voorstellen om aanpassingen aan te brengen in het preferentiebeleid. Hier lijkt kamerbreed steun voor. De Minister laat dit echter over aan haar opvolger.
- Collegedag**  
Op 5 juni heeft de jaarlijkse Collegedag plaatsgevonden, ditmaal in TivoliVredenburg. Het programma was goed en er heerste een prettige sfeer. Er was een plenair deel, er waren sessies en workshops en er was ruimte voor interactie. De organisatie en de dagvoorzitters, die ditmaal uit het aCBG afkomstig waren, worden gecompimenteerd voor hun goede werk.
-

- 
- Agendapunt 5**                      **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a**                      **Conceptverslag 1048<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 29 februari 2024**  
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b**                      **Conceptverslag 1049<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 11 maart 2024**  
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

Depakine Chrono

Productnaam	Depakine Chrono
Werkzaam bestanddeel	valproïnezuur
Farmaceutische vorm en sterkte	valproïnezuur: 145,0 mg/stuk natriumvalproaat: 333,0 mg/stuk tezamen overeenkomend met natriumvalproaat: 500,0 mg/stuk
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AG01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	130195/11775
Zaaknummer	963911

Het betreft een aanvraag van BModesto B.V. voor een parallelhandelsvergunning voor Depakine Chrono 500, tabletten met gereguleerde afgifte 500 mg, met als registratiehouder Genzyme. Het parallelproduct Depakine Chrono 500 mg tabletten met gereguleerde afgifte is afkomstig uit Griekenland, met als registratiehouder Sanofi-Aventis AEBE (Griekenland).

Bij de afhandeling van een parallelaanvraag beoordeelt het College of het parallel in te voeren product als gelijk dan wel nagenoeg gelijk beschouwd kan worden ten opzichte van het Nederlandse referentieproduct. Het parallel in te voeren geneesmiddel dient op een correcte en veilige manier gebruikt te kunnen worden op basis van de productinformatie van het Nederlandse referentie product.

Bij het parallelproduct ontbreekt een breukstreep. Door het ontbreken van deze breukstreep kan met het parallelproduct een minder nauwkeurige dosering worden bereikt dan met het referentiegeneesmiddel waarvoor het College een handelsvergunning heeft verleend. Doseringen waarbij een halve tablet (250 mg) nodig is kunnen niet worden gerealiseerd. Deze lagere doseringsnauwkeurigheid is een relevante tekortkoming van het parallelproduct. Het referentiegeneesmiddel en het aangevraagde parallelproduct zijn daarmee niet gelijk dan wel nagenoeg gelijk. Aldus wordt niet voldaan aan artikel 48, eerste lid van de Geneesmiddelenwet. Tevens geldt dat het doseringsadvies uit de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van het referentiegeneesmiddel door het ontbreken van de breukstreep bij het parallelproduct niet volledig uitgevoerd kan worden. Daarmee voldoet het geneesmiddel niet aan de voorwaarden zoals gesteld in artikel 48, tweede lid, gelezen in samenhang met het eerste lid van de Geneesmiddelenwet. Verder is er een verhoogd risico op doseringsfouten ten opzichte van het referentieproduct, omdat er een risico bestaat dat de tabletten toch worden gebroken om een (deel)dosis van 250 mg te bereiken, terwijl dat met deze tabletten niet op een accurate manier mogelijk is.

In de huidige ronde heeft de firma bovenstaande bezwaren niet voldoende kunnen adresseren. Een waarschuwing op de verpakking kan dit niet goedmaken. Dit nog los van het additionele risico als men, tegen een waarschuwing in, het parallelproduct toch (onnauwkeurig) zou breken. Derhalve wordt een besluit tot weigering uitgestuurd. Het College onderschrijft dit.

**Conclusie**

Het College **besluit** de parallelaanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren.

**Agendapunt 7.c**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*



Agendapunt 7.d

Glycopyrroniumbromide ACE

Productnaam	Glycopyrroniumbromide ACE
Werkzaam bestanddeel	glycopyrroniumbromide
Farmaceutische vorm en sterkte	tablet: 1 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	A03AB02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	128741
Zaaknummer	900305

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: “Glycopyrroniumbromide ACE 1 mg tablet is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronisch pathologisch kwijlen) bij volwassenen en kinderen van 3 jaar en ouder als gevolg van chronische neurologische aandoeningen.” Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use*, WEU); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

**Kwaliteit**

De eerder opgevoerde *major objections* op het gebied van kwaliteit zijn opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

De *major objections* over het ontbreken van literatuurdata met betrekking tot genotoxiciteit en reproductietoxiciteit blijven staan. De firma verwijst hiervoor direct naar *Public Assessment Reports* (PAR) van andere producten. Dit is onder de legale basis van de *Well-Established Use* (WEU) niet toegestaan. Onderbouwing moet terug te vinden zijn in de literatuur. Er wordt hiervoor geen uitweg gezien, omdat geen literatuur beschikbaar is. Voor met name de genotoxiciteit kan dit ook niet vervangen worden of gecompenseerd worden door argumentatie of klinische data. Hierbij speelt echter mee dat Sialanar en Rybrila, met hetzelfde actieve bestanddeel, wel zijn goedgekeurd onder dezelfde legale basis van een WEU, zonder deze data. Rybrila is door het College als *Reference Member State* (RMS) goedgekeurd in 2021 onder de WEU, waarbij het ontbreken van deze data over het hoofd is gezien. Dit was een omissie. Deze beoordeling vormt geen precedent voor vergelijkbare kwesties. De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) is bij Sialanar in 2016 over het ontbreken van deze data heen gestapt en heeft het risico ondervangen met een aanpassing van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) (een contra-indicatie in de zwangerschap en bij borstvoeding is toegevoegd en het middel is alleen toegestaan voor kortdurend, intermitterend gebruik). Wat betreft reproductietoxiciteit en carcinogeniteit is een en ander mogelijk nog in de SmPC op te lossen, qua genotoxiciteit echter niet. Dit vormt een weigeringsgrond, en dit is eerder in de procedure naar de firma uitgestuurd met een voornemen tot weigeren. De CHMP vond in het geval van Sialanar dat er sprake was van exceptionele omstandigheden, aangezien het geneesmiddel een significant klinisch voordeel had ten opzichte van op dat moment bestaande therapieën. Dat is hier nu niet aan de orde.

***Klinische onderzoeken***

In de huidige ronde zijn de klinische *major objections* met betrekking tot de onderbouwing van de indicatie en veiligheidsinformatie in principe opgelost. De firma heeft de indicatie voor volwassenen voldoende onderbouwd, maar heeft in diens responses de pediatrische populatie (kinderen vanaf 3 jaar) toegevoegd in de SmPC, zonder hiervoor een onderbouwing te leveren. Dit leidt tot een nieuwe *major objection*.

***Conclusie***

Het College **besluit** de handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren. Naast de nog resterende *major objection* op het gebied van de kinderindicatie, is het grootste bezwaar het feit dat geen literatuurdata over genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en carcinogeniteit aangeleverd kunnen worden. Deze zaken vormen een weigeringsgrond.

**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**

**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 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijke 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 27-30 mei 2024**  
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 28-29 mei 2024**  
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 CMDh-website.
- De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 10-13 juni 2024**  
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 de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Artikel-107-arbitrageprocedure voor metamizol bevattende producten**  
Dit betreft de bekende bijwerking agranulocytose. Metamizol bevattende producten zijn op dit moment geregistreerd in aantal lidstaten. De risicominimalisatiemaatregelen voor het risico op agranulocytose variëren per lidstaat. De reden voor triggering van deze arbitrageprocedure is dat de firma ten aanzien van een combinatieproduct in Finland een verzoek ingediend heeft om de handelsvergunning in te trekken, omdat ze vinden dat de *benefit/risk*-balans negatief is vanwege dit risico. Volgens de firma hebben de risicominimalisatiemaatregelen onvoldoende effect. Finland heeft in de laatste zeven jaar meerdere maatregelen geïmplementeerd, maar desondanks bleven gevallen van agranulocytose binnenkomen. Finland heeft uitgelegd al een artikel-31-arbitrageprocedure te hebben willen opstarten, maar met deze actie van de firma wordt een artikel-107-arbitrageprocedure getriggerd. Deze zal volgende week in de PRAC besproken worden. Naar verwachting zal de PRAC een *List of Questions* vaststellen om verdere data van de firma te ontvangen. Het gaat in dit geval niet alleen om het risico, dat reeds bekend is. Het gaat over effectiviteit van de risicominimalisatiemaatregelen. In Nederland zijn ook aanvullende risicominimalisatiemaatregelen geïmplementeerd. In Nederland wordt het alleen in het ziekenhuis voorgeschreven voor maximaal 2 weken, en er is een *controlled access programme*.

Tussen verschillende landen zijn er verschillen in de incidentie van agranulocytose. In sommige lidstaten is het middels zelfs *over the counter* (OTC) beschikbaar. Er ligt al een voorstel om onderzoek hiernaar te doen.

- Agendapunt 12.d**      **COMP-verslag 21-23 mei 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de COMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.f**      **CAT-verslag 22-23 mei 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) en de daarin besproken 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**      **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1**      **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
*Vertrouwelijke informatie is 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**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- 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**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

- 
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7a**      **Regulatory science maandbericht februari, maart en april 2024**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
Er zijn geen agenda's en verslagen geagendeerd.
- 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 (voorzitter)

Dr. J.N. Belo (digitaal)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. V.H.M. Deneer

Dr. A. de Goede

Dr. S. Kersting

Dr. C. van Nieuwkoop

Prof. dr. M.T. Nurmohamed

Dr. R. Ruiten

Prof. dr. G.S. Sonke

Dr. A.M.E. Walenkamp

**Auteur verslag**

Drs. L.C.A. Albers