

Vastgesteld d.d.
21 november 2024

**Openbaar verslag van de 1060^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 29 augustus 2024 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
02-01-2025	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 1052^e Collegevergadering d.d. 8 mei 2024
 - 5.b Conceptverslag 1053^e Collegevergadering d.d. 21 mei 2024
 - 5.c Conceptverslag 1054^e Collegevergadering d.d. 6 juni 2024
 - 5.d Conceptverslag 1057^e Collegevergadering d.d. 15 juli 2024
 - 5.e Conceptverslag 1058^e Collegevergadering d.d. 1 augustus 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 Calcium gluconate Frost
calcium gluconaat
Calciumtekort
 - 7.b *Paediatric Worksharing Procedure* met betrekking tot een product met *landiolol* als werkzaam bestanddeel en ATC-code C07AB14 waarmee deze valt onder de klasse *beta blocking agents*.
 - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *bifikafusp alfa en onfekafusp alfa* als werkzame bestanddelen en ATC-code L01XY04, waarmee deze valt



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

www.cbg-meb.nl

- onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 7.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *nintedanib* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01EX09, waarmee deze valt onder de klasse *protein kinase inhibitors*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 7.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *darunavir en cobicistat* als werkzame bestanddelen en ATC-code J05AR14, waarmee deze vallen onder de klasse *direct acting antivirals*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 7.f Virono
aciclovir
Infectieziekten
- 7.g Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *dorocubicel/allogeneic umbilical cord-derived CD34-cells, non-expanded* als werkzaam bestanddeel en ATC-code B05AX04, waarmee deze valt onder de klasse *blood and related products*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 8** **Bezwaarschriften**
- 8.a Concept-beslissing op het bezwaarschrift van Ipsen ten aanzien van de wijze van redigeren opgevraagde documenten middels Woo-verzoek
- 8.b Concept-beslissing op het bezwaarschrift van Focus Care Pharmaceuticals tegen weigering van zijn aanvraag voor Tiotropium inhalator
- 8.c Concept-beslissing op het bezwaarschrift van een persoon tegen Woo-besluit Zoloft deelbesluit 1
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Biosimilar profiel denosumab
- 9.b ICH M14 *guideline on general principles on plan, design and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines*
- 9.c *Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence*
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *recombinant respiratoir syncytieel virus subgroep a prefusie f antigeen* als werkzaam bestanddeel en ATC-code J07BX05, waarmee deze valt onder de klasse *viral vaccines*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *denosumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code M05BX04, waarmee deze valt onder de klasse *drugs affecting bone structure and mineralization*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *denosumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code M05BX04, waarmee deze valt onder de klasse *drugs affecting bone structure and mineralization*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *inavolisib* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *apraclonidine* als werkzaam bestanddeel en ATC-code S01EA03, waarmee deze valt onder de klasse *antiglaucoma preparations and miotics*. Deze variatie verloopt via de

- 10.f wederzijdse erkenningsprocedure.
Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *somatrogon* als werkzaam bestanddeel en ATC-code H01AC08, waarmee deze valt onder de klasse *anterior pituitary lobe hormones and analogues*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *mirikizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC24, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.h Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *sepiapterin* 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 *melatonine* als werkzaam bestanddeel en ATC-code N05CH01, waarmee deze valt onder de klasse *hypnotics and sedatives*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.j Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *teprotumumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AG13, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.k Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *guselkumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC16, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.l Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *efartigimod alfa* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AA, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. 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-agenda 16-19 september 2024
- 12.b Agendapunt vervallen
- 12.c PRAC-agenda 2-5 september 2024
- 12.d Agendapunt vervallen
- 12.e Agendapunt vervallen
- 12.f CAT-verslag 17-19 juli 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 29 augustus 2024
- 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
- 14 Rondvraag
- 15 Sluiting

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 1060^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.

De Collegevergadering start met een bijscholingsbijeenkomst, waarin is gesproken over hoe klinische eindpunten op het gebied van oncologie moeten worden geïnterpreteerd, en welke uitdagingen worden ervaren bij het bepalen van de *benefit/risk* op basis van deze oncologische eindpunten. Ook is een toelichting gegeven met betrekking tot de richtlijnen en de uitdagingen die de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)-leden ervaren ten aanzien van consistentie in beoordeling.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd.

Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 7.c, 7.g, 10.d, 10.i, 10.j, 10.k, 10.l, 7.f, 9.b, 9.c, 9.a, 10.b, 10.c, 7.e, 10.a, 10.f, 10.g, 10.h, 7.b, 10.e, 7.a, 7.d, 8.a, 8.b, 8.c 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

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Afmeldingen

De Collegeleden Belo, Pittens, Deneer en Walenkamp zijn verhinderd.

Ernstig tekort aan etoposide

Het oncolyticum etoposide was tijdelijk zeer beperkt beschikbaar. De oorzaak hiervan waren problemen met de productie en distributie bij de fabrikanten. De verwachting was dat het geneesmiddel in ieder geval tot eind september zeer beperkt beschikbaar zou zijn. Omdat het medicijn ook in het buitenland beperkt beschikbaar leek, publiceerde het Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen (LCG) een advies om de behandeling aan te passen.

Aangezien er geen alternatieven waren voor dit geneesmiddel heeft Nederland het solidariteitsmechanisme in werking gezet bij het Europees Medicijnagentschap (EMA). Het solidariteitsmechanisme houdt in dat de *Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products* (MSSG) van het EMA lidstaten oproept te onderzoeken of zij voorraden van het betreffende geneesmiddel bezitten die beschikbaar kunnen worden gesteld. Eén lidstaat reageerde positief op deze oproep. Nederland is door de MSSG in contact gebracht met de EU-hoofdkantoren van de leveranciers, om de oorzaak van het tekort in NL te kunnen achterhalen, en om te horen welke oplossingen er worden gezien. In de bijeenkomst met de leveranciers heeft Nederland kenbaar gemaakt dat het opmerkelijk is dat deze tekortsituatie in Nederland zo kritisch is, terwijl er in een andere lidstaten voldoende voorraden zijn. De leveranciers gaven aan dat zij niet konden anticiperen op de vertraging in leveringen aan Nederland. Voorts heeft men toegezegd de voorraad uit Portugal beschikbaar te stellen aan Nederland. Ziekenhuizen worden benaderd door importeurs die het

geneesmiddel beschikbaar kunnen stellen. Hiermee lijkt het etoposide tekort niet meer aan de orde. Het LCG heeft de restrictieve behandeladviezen daarom ook ingetrokken.

Mpox (apenpokken)

Twee weken geleden is door de *World Health Organisation* (WHO) een *public health emergency of international concern* uitgeroepen met betrekking tot mpox-virus. In 2022 veroorzaakte dit virus al problemen, met ook in Nederland een flink aantal gevallen. Toen ging het om een andere clade. Sindsdien is het virus nooit helemaal weggeweest. In september 2023 begon het aantal gevallen weer toe te nemen in de *Democratic Republic of the Congo*. Dit jaar was die toename dusdanig dat de WHO weer alarm slaat. Ook omdat er verspreiding is naar Afrikaanse landen waar eerder geen gevallen waren gezien. Hiermee wordt een mechanisme in werking gezet waardoor er meer vaccins en geneesmiddelen beschikbaar komen voor de getroffen landen. De toename wordt vooral gedreven door mpox-virussen uit groep 1. Bij volwassenen wordt met name variant 1b gezien en bij kinderen variant 1a. Omdat er weinig zicht is op de epidemiologie in die regio, is het aantal gevallen waarschijnlijk het topje van de ijsberg. In Europa is geen *public health emergency* uitgeroepen, maar men is wel in de *preparedness*-fase.

Het pokkenvaccin Imvanex kan gebruikt worden als vaccin om volwassenen te beschermen tegen mpox. Imvanex is in 2013 goedgekeurd in de Europese Unie om pokken te voorkomen. Recent is dat uitgebreid met bescherming tegen het mpox-virus. Dit vaccin is echter niet goedgekeurd voor kinderen en dat zorgt in Afrika voor problemen, omdat kinderen daar de ernstigste verschijnselen hebben. Mogelijk gaat Imvanex in Afrika *off-label* worden toegepast bij kinderen. Inmiddels is voor Imvanex een variatie ingediend voor een indicatie-uitbreiding naar adolescenten. Deze wordt met spoed beoordeeld en wordt ook nog geagendeerd voor bespreking in het College. Voor de behandeling van mpox-infecties is Tecovirimat geregistreerd *under exceptional circumstances*, grotendeels gebaseerd op dierstudies. Er zijn geen klinische data beschikbaar.

Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 1052^e Collegevergadering d.d. 8 mei 2024

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 1053^e Collegevergadering d.d. 21 mei 2024

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

Agendapunt 5.c

Conceptverslag 1054^e Collegevergadering d.d. 6 juni 2024

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

-
- Agendapunt 5.d** **Conceptverslag 1057^e Collegevergadering d.d. 15 juli 2024**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.e** **Conceptverslag 1058^e Collegevergadering d.d. 1 augustus 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

Calcium gluconate Frost

Productnaam	Calcium gluconate Frost
Werkzaam bestanddeel	calcium gluconaat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 95,5 mg/ml
Indicatiegebied	Calciumtekort
ATC-code	B05BB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	131759
Zaaknummer	1025258

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Calciumgluconaat 10% B. Braun als referentiegeneesmiddel. De volgende indicatie wordt aangevraagd: "Treatment of acute symptomatic hypocalcaemia."

Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een *bridging* deel en een hybride deel. In het *bridging* deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee wordt onderbouwd dat de verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel niet van invloed zijn op de *benefit/risk* balans.

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over het risico op aluminiumuitloging uit glazen ampullen, wat zou kunnen leiden tot overschrijden van de toegestane blootstellingslimiet voor aluminium (5 µg/kg/dag). De firma moet in de eindproductspecificatie een test opnemen voor aluminiumgehalte, met specifieke limieten voor vrijgifte en houdbaarheid, zodat gewaarborgd is dat het gehalte aan aluminium niet de maximale dagelijkse blootstellingslimiet overschrijdt. Tot op heden is dit niet gedaan. Indien deze kwestie niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgrond, die van toepassing wordt wanneer de resterende *major objection* niet wordt opgelost.

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 7.f

Virono

Productnaam	Virono
Werkzaam bestanddeel	aciclovir
Farmaceutische vorm en sterkte	muco-adhesieve buccale tablet: 50 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AB01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	133082
Zaaknummer	1067207

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: *“Treatment of recurrent herpes labialis in immunocompetent adults with frequent herpes episodes (see Section 5.1).”*

Dit is een *repeat use* procedure. Dit betekent dat dit geneesmiddel al is goedgekeurd in een aantal lidstaten, en dat de firma nu aan een aantal andere *Concerned Member States* (CMS) vraagt of zij de goedkeuring op basis van het oorspronkelijke dossier kunnen overnemen. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat geen aanpassingen aan de productinformatie kunnen worden gedaan tijdens onderhavige procedure. De firma vraagt de Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) afleverstatus aan.

De discussie richt zich op dit moment met name op de aangevraagde afleverstatus. In dit kader wordt geconstateerd dat:

- Het een bekend werkzaam bestanddeel betreft dat al langdurig op de markt is,
- De farmaceutische vorm geen nadere uitleg behoeft van een apotheker,
- Het veiligheidsprofiel niet zodanig is dat beperking tot afleverstatus Uitsluitend Apotheek (UA) nodig is,
- Er een laag risico is op overdosis of onjuist gebruik,
- Er geen zorgen zijn over te hoge lokale blootstelling, en
- De systemische blootstelling lager ligt dan die bij oraal toegediende tabletten.

Op basis van deze overwegingen is er geen bezwaar tegen het toekennen van de aangevraagde afleverstatus.

De firma voert op dat, omdat dit geneesmiddel lokaal wordt toegepast, er een lagere (8-10x) blootstelling is in vergelijking met de reeds beschikbare 200 mg tabletten. Dit zou resulteren in een gunstiger veiligheidsprofiel en interacties met gelijktijdig toegediende medicijnen worden onwaarschijnlijk geacht. Vanuit het College wordt opgemerkt dat het onwaarschijnlijk is dat dit buccaal toegediende geneesmiddel een 8-10x lagere blootstelling geeft dan de tabletten. Dit aangezien de buccale toediening hoogstwaarschijnlijk leidt tot een beter opname van het middel. Hier wordt intern nog naar gekeken. Dit punt staat een toekenning van de UAD-afleverstatus echter niet in de weg.

Conclusie

Het College **besluit** dat er geen noodzaak is om bij toekenning van de handelsvergunning aan dit geneesmiddel de UA-afleverstatus toe te kennen. Men is akkoord met de UAD-afleverstatus.

Agendapunt 7.g

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Concept-beslissing op het bezwaarschrift van Ipsen ten aanzien van de wijze van redigeren opgevraagde documenten middels Woo-verzoek

De firma Ipsen heeft op 13 juni 2024 bezwaar gemaakt tegen de openbaarmaking van de middels het WOO-verzoek d.d. 7 januari 2024 en bij aanvullend verzoek d.d. 4 februari 2024 opgevraagde documenten ten aanzien van zijn registratiedossier, omdat deze vertrouwelijke productie-informatie zouden onthullen en concurrenten een oneerlijk voordeel zouden opleveren. Voorts stelt Ipsen dat de informatie, zoals opgenomen in de documenten, kwaliteitsinformatie betreft die normaal gesproken niet openbaar mag worden gemaakt.

In de te openbaren opgevraagde documenten is informatie opgenomen over de declaratie van de werkzame stof botuline-toxine, op basis waarvan de lezer informatie over de zuiverheid zou kunnen afleiden. Dit betreft informatie over het productieproces en daarmee bedrijfsvertrouwelijke informatie. Het College verklaart dat deel van het bezwaar **gegrond**.

De overige informatie bevat geen bedrijfsvertrouwelijke informatie. Er kunnen bijvoorbeeld geen omzetgegevens uit worden afgeleid over het product van specifiek Ipsen. Het College verklaart dit deel daarom **ongegrond**.

Agendapunt 8.b

Concept-beslissing op het bezwaarschrift van Focus Care Pharmaceuticals tegen weigering van zijn aanvraag voor Tiotropium inhalator

Op 16 april 2024 heeft de firma Tiotropium Focus Care een bezwaarschrift ingediend tegen het weigeringsbesluit van het CBG van 29 februari 2024. Kern van de weigering was, dat de voorgestelde inhalator en zijn inhaleringswijze (snel en diep) alleen op gezonde vrijwilligers was getest en niet op COPD-patiënten. Het werd onvoldoende onderbouwd geacht, dat patiënten met hun zwakkere wijze van inhaleren een vergelijkbare depositie zouden bereiken. Daarmee kwam de vergelijking met het referentieproduct (en de gebruikte inhalator aldaar) op losse schroeven te staan. De firma stelt nu in bezwaar dat de fabrikant van het *device* aangeeft dat de wijziging van 'rapidly' of 'slowly' niet significant is. De fabrikant geeft hiervoor de volgende verklaring: "*Handling differences are not significant, since the mean resistance to air flow is similar, after the proper manual drive of the Inhaler and piercing of the capsule, the drug will be inhaled by the patient.*"

Tevens blijkt uit een PK-studie dat sprake is van gelijke *flow rates*. Alle gegevens en argumentatie in onderlinge samenhang in beschouwing nemend, wordt geconcludeerd de firma met aanvullende gegevens heeft aangetoond dat met zijn inhalator er ook bij een zwakkere wijze van inhaleren geen relevante gevolgen voor de depositie zijn. Daarmee is de brug naar het referentieproduct alsnog gerealiseerd. Bovendien is de bij onderhavige aanvraag gehanteerde wijze van onderbouwen onlangs al eens aanvaard. Het College verklaart dit bezwaar **gegrond**.

Agendapunt 8.c

Concept-beslissing op het bezwaarschrift van een persoon tegen Woo-besluit Zoloft deelbesluit 1

Een persoon heeft het Ministerie van VWS verzocht om openbaarmaking van documenten die toezien op het product Zoloft. De gevraagde informatie ziet toe op de tweede module van het registratiedossier, meer bepaald op het klinische gedeelte van deze module, en op klinische beoordelingsrapporten. Het Woo-verzoek is daarom door

VWS naar het CBG doorgezonden. Na vernemen van de zienswijze van de derde belanghebbende (de handelsvergunninghouder van Zolofit) heeft het College een besluit genomen over de te verstrekken stukken.

Na kennisneming van het besluit heeft de betreffende persoon bezwaar aangetekend. Het bezwaar in deze zaak is gericht op de wijze waarop middels een Woo-verzoek opgevraagde documenten zijn geredigeerd. De verzoeker vindt dat er te veel is gelakt. Het gaat hier zowel om patiëntgegevens als om gegevens van onderzoekers van de handelsvergunninghouder. Het College blijft van mening dat de betreffende gegevens omwille van vertrouwelijkheid niet verstrekt kunnen worden. Wel is aan het licht gekomen, dat in enkele gevallen de verkeerde 'lakcode' is gehanteerd (dit is een code met uitleg waarom volgens de Woo gelakt dient te worden). Dit wordt thans in de beslissing op bezwaar gecorrigeerd. Dit heeft tot gevolg dat het College het bezwaar **deels gegrond** verklaart. De hoeveelheid geopenbaarde gegevens wijzigt echter niet.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Biosimilar profiel denosumab

Dit betreft de afstemming van het biosimilar profiel voor denosumab. Inmiddels is ruime ervaring opgebouwd met biosimilars van Prolia en Xgeva (60mg en 120mg denosumab), en om die reden is nu een stof-specifiek profiel opgesteld voor denosumab. In dit profiel wordt aan de hand van eerdere beoordelingen van biosimilars een overzicht opgesteld van de belangrijkste aandachtspunten per beoordelingsdiscipline.

Het College geeft aan akkoord te kunnen met dit profiel voor denosumab.

Agendapunt 9.b

ICH M14 *guideline on general principles on plan, design and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines*

Het doel van deze richtlijn is te komen tot internationale standaarden en het bevorderen van harmonisatie op gebied van plannen, ontwerpen en analyseren van observationele (niet-interventionele) farmaco-epidemiologische studies ter beoordeling van de veiligheid van geneesmiddelen en vaccins in brede zin.

In het document worden aanbevelingen gedaan omtrent de uitvoer van deze studies, om de ontwikkeling en regulatoire beoordeling van studieprotocollen en studierapporten meer te stroomlijnen.

De aandachtspunten die in de beoordeling van deze guideline zijn geïdentificeerd worden grotendeels gesteund door het College. Daarnaast worden nog een aantal overwegingen kenbaar gemaakt.

- In het document wordt afgeraden vooraf te zoeken naar een specifieke database, maar in plaats daarvan de data te matchen met de onderzoeksvraag. De vraag is of dit niet schuurt met de praktijk, waarin vaak bekende databases worden gebruikt. Hierop wordt toegelicht dat deze aanbeveling wordt gedaan om te voorkomen dat vooraf al analyses worden gedaan om te kijken welke database 'het best uitkomt'.
- Er wordt voor gepleit iets op te nemen over de vereiste *power* om uitspraken te kunnen doen over zeldzame bijwerkingen.
- In het voorgestelde commentaar staat dat er risico's zijn bij het uitvoeren van een *feasability* analyse, omdat dit *cherry picking* in de hand zou kunnen werken.

Voorgesteld wordt dit commentaar niet op te nemen, aangezien *feasibility* studies, mits goed omschreven, als nuttig worden beschouwd.

Agendapunt 9.c

Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence

Het betreft een *reflection paper* over de methodologische aspecten van niet-interventionele studies (NIS) waarbij gebruik wordt gemaakt van *Real-World Data* (RWD) om *Real World Evidence* (RWE) te genereren voor regulatoire doeleinden. Een NIS is een klinische studie die niet voldoet aan de vereisten van een klinische studie volgens Artikel 2.2(2) van *Regulation* (EU) No 536/2014 *on clinical trials on medicinal products for human use*.

De volgende aandachtspunten zijn geïdentificeerd.

- Er wordt gesproken over ‘*the real world*’, maar die is ook heterogeen in termen van plaats en tijd. Beter is het om te spreken van ‘*the real-world setting of interest*’.
- *Feasibility* studies zijn nuttig, maar hebben wel het risico dat alvast gekeken kan worden naar de uitkomsten van de studie, op basis waarvan een database geselecteerd kan worden of de studievraag aangepast kan worden. Dit kan duidelijker worden benoemd. Duidelijk moet worden hoe dit proces zo transparant mogelijk kan worden gemaakt.
- Er kan meer richting worden gegeven in wanneer voldoende inzicht is gegeven in mogelijke *confounders*.
- Replicatie in andere databases zou meer aangemoedigd moeten worden, omdat verschillende studies met verschillende beperkingen elkaar aanvullen, en voor veel doeleinden een enkele studie niet voldoende bewijskracht zal leveren.
- Voor RWD studies is vaak veel programmeerwerk nodig voordat de analyse kan worden gedaan. Daarom zou er niet alleen aandacht moeten zijn voor de data kwaliteit, maar ook voor de programmeerkwaliteit.
- Er zou minder nadruk gelegd kunnen worden op het onderscheid dat in studies een hypothese wordt getoetst, terwijl in RWD wordt gekeken naar de effectgrootte en het betrouwbaarheidsinterval. In principe kan ook in een NIS een hypothese worden getoetst.
- Men zou graag een conclusie zien, waarin een goede samenwerking tussen alle verschillende stakeholders wordt gepropageerd.

Het College steunt deze opmerkingen. Aangevuld wordt dat er meer aandacht mag worden gegeven aan de nieuwe technieken voor dataverzameling. Verder wordt opgemerkt dat er in het regulatoire besluitvormingsproces een rol wordt gezien voor RWD, maar benadrukt wordt dat de gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) de gouden standaard blijft voor klinische bewijsvoering.

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

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

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

Agendapunt 10.l *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**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 16-19 september 2024**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 2-5 september 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 de *European Medicines Agency* (EMA).
- Arbitrageprocedure metamizol**
Komende week wordt deze arbitrageprocedure afgerond. Nederland blijft van mening dat de *benefit/risk* balans alleen positief kan zijn in de setting van een *controlled access programme*. Rubrieken 4.2 (dosering en wijze van toediening) en 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) worden bijgewerkt met informatie omtrent het risico op agranulocytose. Er zal worden gestemd over de voorgestelde PRAC-aanbeveling, betreffende een minimale set aan maatregelen die getroffen zouden moeten worden voor een positieve *benefit/risk* balans. Nederland zal een divergente positie aantekenen, aangezien het College van mening blijft dat alleen in de setting van een *controlled access programme* de *benefit/risk* balans positief kan zijn.
- Agendapunt 12.f** **CAT-verslag 17-19 juli 2024**
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** **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 29 augustus 2024**
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**
Er zijn geen agenda's of 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)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. S. Kersting

Dr. C. van Nieuwkoop (digitaal)

Prof. dr. M.T. Nurmohamed

Dr. R. Ruiter

Prof. dr. F.G.M. Russel

Prof. dr. G.S. Sonke (digitaal)

Dr. A. de Goede

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma