

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Hoe bereikt een nieuw geneesmiddel de patiënt?

Benjamin J. Visser, Daniël A. Korevaar, Mostafa M. Mokhles, Wendy Vermeer-Pragt, Anthonius de Boer en Thijs J. Giezen

Samenvatting

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) verleent handelsvergunningen voor geneesmiddelen in Nederland.

Het Europees Geneesmiddelen Agentschap coördineert de beoordeling en bewaking van geneesmiddelen in de EU.

De belangrijkste taak van het CBG is om bij elke aanvraag voor een handelsvergunning de kwaliteit en de balans tussen de werkzaamheid en de risico's van het betreffende geneesmiddel te beoordelen.

Er zijn 3 verschillende procedures die een fabrikant kan volgen: (a) de nationale procedure; (b) de decentrale procedure of wederzijdse erkenningsprocedure; of (c) de centrale procedure.

Na het verlenen van een handelsvergunning waarborgt het CBG de geneesmiddelenbewaking in samenwerking met onder andere het Bijwerkingencentrum Lareb.

Het CBG stelt de bijsluiter, verpakkingstekst en de samenvatting van de productkenmerken vast (SmPC).

Het CBG controleert de waarschuwingsbrieven die door fabrikanten worden verstuurd wanneer er belangrijke, nieuwe informatie over een geneesmiddel is.

Voordat een geneesmiddel in Nederland op de markt kan worden gebracht en voor patiënten toegankelijk is, moet een handelsvergunning worden verkregen van de bevoegde autoriteiten. Bij alle nieuwe geneesmiddelen die verkrijgbaar zijn gaat hier een lang proces van onderzoek en beoordeling aan vooraf. Na het indienen van het medicijndossier door de farmaceut volgt een zorgvuldige evaluatie van de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid, uitgevoerd door registratie-autoriteiten als het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Pas als deze beoordeling positief is, kan een nieuw geneesmiddel worden geregistreerd. Hoe dit beoordelingsproces verloopt, is veelal onbekend. In dit artikel bespreken wij de weg naar het verkrijgen van een handelsvergunning.

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Om een geneesmiddel op de markt te mogen brengen is een handelsvergunning nodig. In Nederland wordt deze door het CBG verstrekt. Het college bestaat uit maximaal 17 leden, allen arts, apotheker of wetenschapper. Het college is eindverantwoordelijk voor het beoordelen en bewaken van de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van geneesmiddelen in Nederland, en medeverantwoordelijk voor geneesmiddelen toelating in de EU. Het CBG is een zelfstandig bestuursorgaan en de taken en verantwoordelijkheden zijn vastgelegd in de Geneesmiddelenwet.¹ De leden van het college worden ondersteund door het agentschap van het CBG (aCBG), dat ruim 350 medewerkers heeft en onderdeel is van het ministerie van VWS.

De belangrijkste taak van het CBG is om bij elke aanvraag voor een handelsvergunning de kwaliteit en de balans tussen de werkzaamheid en de risico's van het betreffende geneesmiddel te beoordelen.² Bij een gunstige beoordeling wordt een positief besluit afgegeven en wordt een handelsvergunning verleend. Daarnaast zorgt het CBG voor de bewaking van de veiligheid en bijwerkingen na registratie, en controleert het de waarschuwingen over geneesmiddelen die door fabrikanten worden verstuurd aan zorgverleners.³

Het CBG geeft ook wetenschappelijk advies aan fabrikanten, bijvoorbeeld over de opzet van de klinische studies, die nodig zijn in het kader van het geneesmiddelenregistratieproces. Het doel hiervan is om vragen van de registratiehouder te beantwoorden en om geneesmiddelenontwikkeling zo efficiënt mogelijk te laten verlopen.

Registratie van een nieuw geneesmiddel

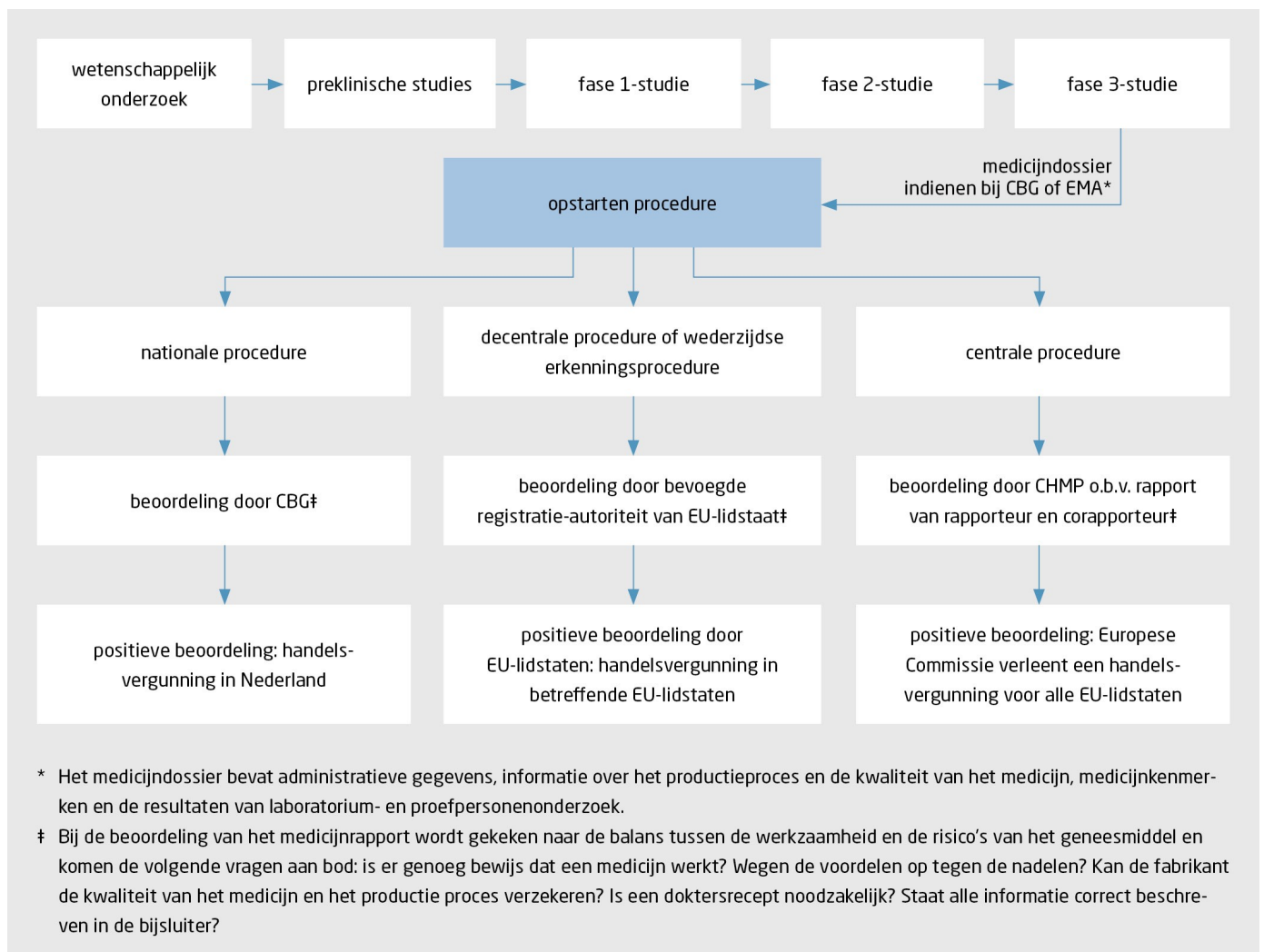
Onderzoek in fasen

Een nieuw geneesmiddel wordt voor toelating op de markt uitgebreid getest op mensen. Dit gebeurt in 3 onderzoeksfases. In fase 1-studies ('humaan-farmacologisch') wordt bij een klein aantal gezonde personen onderzocht of, en bij welke dosis, het geneesmiddel veilig is; ook worden de farmacokinetiek en -dynamiek in kaart gebracht. In fase 2-studies ('exploratief therapeutisch') wordt het

geneesmiddel voor het eerst getest bij patiënten, met als voornaamste doel om een indruk te krijgen van de werkzaamheid en bijwerkingen op korte termijn, meestal in vergelijking met een placebo. In fase 3-studies ('bevestigend therapeutisch') worden de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel onderzocht in de medische praktijk, meestal in vergelijking met een bestaand geneesmiddel of een placebo. Fase 4-studies worden verricht om de veiligheid en effectiviteit verder in kaart te brengen, nadat een middel al geregistreerd is.

Handelsvergunning

Nadat de benodigde preklinische en klinische onderzoeken zijn afgerond, kan de fabrikant via 3 verschillende procedures een aanvraag indienen om een (nieuw) geneesmiddel te registreren: (a) de nationale procedure; (b) de decentrale procedure of wederzijdse erkenningsprocedure; of (c) de centrale procedure (figuur). De procedure die de fabrikant kiest, is bepalend voor het aantal EU-lidstaten waarin een handelsvergunning wordt verleend na goedkeuring door de autoriteiten. Voor sommige nieuwe geneesmiddelen is het verplicht om de centrale procedure te volgen, om patiënten in heel Europa direct toegang te kunnen bieden tot deze geneesmiddelen. Dit betreft geneesmiddelen met nieuwe bestandsmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie, kanker, neurodegeneratieve ziekten, virale infecties, auto-immuunziekten en diabetes mellitus.⁴ Bij de overige geneesmiddelen hangt de keuze voor een bepaalde procedure vooral af van de landen waarin het product op de markt gebracht wordt, en daarmee de commerciële strategie van de fabrikant. Of een bepaalde procedure commercieel interessant is, hangt weer af van lokale behandelprotocollen en al geregistreerde alternatieven. Ook financiële overwegingen kunnen een rol spelen: de kosten voor een aanvraag van een nieuw geneesmiddel via de centrale procedure zijn bijvoorbeeld beduidend hoger dan die voor een aanvraag via de nationale procedure (€ 296.500 vs. € 51.860).



Figuur
Versimpelde weergave van de registratieprocedure van een nieuw geneesmiddel

Nationale procedure

Bij het volgen van de nationale procedure wordt het dossier aangeboden aan het CBG. Net als bij de centrale procedure, de decentrale procedure en de wederzijdse erkenningsprocedure, moet het dossier aan bepaalde eisen voldoen die door de EU zijn vastgesteld, en bestaat het dossier uit verschillende modules. Het CBG beoordeelt de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid aan de hand van de aangeleverde gegevens en besluit op basis hiervan of een handelsvergunning verleend kan worden. Dit proces bestaat uit meerdere rondes, met vragen van de registratie-autoriteit en antwoorden van de fabrikant (hoor en wederhoor).

Het CBG heeft na indienen van het dossier maximaal 210 dagen de tijd om tot een eindoordeel te komen, maar deze termijn wordt bij aanvullende vragen van het CBG aan de fabrikant gepauzeerd. Daardoor is de doorlooptijd van de indiening van het dossier tot de registratie van het geneesmiddel in de praktijk bijna een jaar (gemiddeld: 344 dagen).⁵ De uiteindelijke handelsvergunning is uitsluitend voor de Nederlandse markt. Bij een negatief oordeel wordt een handelsvergunning geweigerd. De kosten voor het verlenen van handelsvergunningen worden in rekening gebracht bij de fabrikanten zelf. Ook betaalt de fabrikant jaarlijks een vaste vergoeding voor elk medicijn dat is geregistreerd. De tarieven worden vastgesteld door de minister van VWS en zijn kostendekkend.

In 2018 werden er in totaal 57 aanvragen ingediend via de nationale procedure; dit betrof veelal generieke geneesmiddelen met al bekende werkzame stoffen (bijvoorbeeld adalimumab, denosumab).⁶

Decentrale procedure of wederzijdse erkenningsprocedure

Voor een handelsvergunning in meer dan één EU-lidstaat, kan de fabrikant ervoor kiezen om een Europese procedure te volgen, zoals de decentrale procedure of wederzijdse erkenningsprocedure. De fabrikant kiest zelf in welke lidstaten de registratie-aanvraag wordt gedaan, waarbij strategische overwegingen een rol spelen. Net als bij de nationale procedure, gaat het bij de decentrale procedure vaak, maar niet alleen, om generieke geneesmiddelen. Een registratie via een decentrale procedure of wederzijdse erkenningsprocedure leidt tot nationale handelsvergunningen; in Nederland worden deze afgegeven door het CBG.

Decentrale procedure De decentrale procedure kan worden gebruikt wanneer de fabrikant in nog geen enkel ander land binnen de EU een handelsvergunning voor het geneesmiddel heeft gekregen. De fabrikant verzoekt dan een EU-lidstaat om 'referentieland' te worden; het geneesmiddelenagentschap van dit land zal de procedure leiden en een beoordelingsrapport opstellen. De geneesmiddelenagentschappen van de overige betrokken lidstaten worden in staat gesteld hierop te reageren en aanvullende vragen te stellen.

Wederzijdse erkenningsprocedure Bij een wederzijdse erkenningsprocedure heeft de fabrikant al in minimaal één van de EU-lidstaten een handelsvergunning toegekend gekregen (het referentieland) in het verleden en wil hij deze uitbreiden naar andere lidstaten. Op basis van het beoordelingsrapport van het referentieland worden de geneesmiddelenagentschappen van andere lidstaten verzocht de handelsvergunning te erkennen, tenzij er zwaarwegende bezwaren zijn. Het CBG zal het rapport dan kritisch beoordelen en desnoods met aanvullende vragen komen. In het uiterste geval kan het zo zijn dat het CBG tot een andere conclusie komt dan het referentieland. Er zal dan op Europees niveau een besluit worden genomen dat geldt voor alle EU-lidstaten.

Centrale procedure

Via de centrale procedure kan een fabrikant een geneesmiddel registreren voor alle EU-lidstaten tegelijkertijd. Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) treedt hierbij coördinerend op. De EMA kan gezien worden als de Europese tegenhanger van de Amerikaanse Food and Drugs Administration (FDA). Een belangrijk verschil is dat de FDA een veel breder takenpakket heeft dan de EMA. Waar de EMA enkel geneesmiddelen voor mensen en dieren evalueert en superviseert,⁷ reguleert de FDA daarnaast bijvoorbeeld ook medische hulpmiddelen en de veiligheid van cosmetica en voedsel.⁸ Verder coördineert de FDA de vergunningsaanvragen en doet zij eveneens de beoordelingen, terwijl de EMA alleen een coördinerende rol heeft en de beoordelingen door de EU-lidstaten zelf worden uitgevoerd.

Binnen de EMA is de 'Committee for Medicinal Products for Human Use' (CHMP) verantwoordelijk voor de beoordeling van geneesmiddelen. Van elke EU-lidstaat heeft één vaste en één steeds wisselende ('alternate') afgevaardigde zitting in de CHMP. In de centrale procedure wordt het aangeboden dossier beoordeeld door een zogenoemde 'rapporteur' (het geneesmiddelenagentschap van één EU-lidstaat, bijvoorbeeld het CBG) en een 'corapporteur' (het geneesmiddelenagentschap van een andere EU-lidstaat).⁹ Het aantal centrale (co)rapporteurschappen dat het CBG toegewezen heeft gekregen, is de afgelopen jaren flink gegroeid.¹⁰ Het CBG vormde in 2019 samen met het Duitse en Zweedse agentschap de kopgroep binnen de EU.¹¹

De 2 agentschappen (rapporteur en corapporteur) voeren de beoordeling onafhankelijk van elkaar uit en schrijven elk een rapport. Beide rapporten worden aan de CHMP aangeboden ter discussie met de andere lidstaten, waarna de CHMP uiteindelijk, vaak na meerdere beoordelingsrondes met hoor en wederhoor, een oordeel velt. De oordelen van de rapporteur en corapporteur wegen allebei even zwaar. Ook de mening van de overige lidstaten wordt meegewogen. Bij een verschil in standpunt wordt getracht eerst

consensus te bereiken. Indien een of meer lidstaten zich echt niet kunnen vinden in het oordeel van een meerderheid van de CHMP, kan een divergent standpunt ingenomen worden. Dit betekent dat vastgelegd wordt dat een bepaalde lidstaat het standpunt van de CHMP niet steunt, maar dit heeft geen consequenties voor het oordeel van de CHMP – de meerderheid van stemmen is leidend in deze. Van de 100 centrale aanvragen die in 2018 een definitieve uitkomst kregen, werden er 10 teruggetrokken voordat er een oordeel van de CHMP over was geveld, en werden er 5 afgewezen. De overige 85 aanvragen werden goedgekeurd. Daarvan gingen er 42 over een actief bestanddeel dat nog niet eerder op de markt verschenen was. Een groot gedeelte (n = 32) van de goedgekeurde geneesmiddelen betrof medicijnen tegen kanker of hematologische aandoeningen.

Ook voor de centrale procedure geldt dat er na indiening van het dossier vaak meerdere rondes met kritische vragen aan de fabrikant volgen, voordat een definitief oordeel gegeven kan worden. Wettelijk gezien heeft de CHMP maximaal 210 werkdagen om tot een definitief oordeel te komen over het dossier. Ook in deze periode wordt echter regelmatig 'gepauzeerd' wanneer er aanvullende vragen aan de fabrikant zijn, waardoor de procedure in de praktijk langer duurt. Een positief oordeel wordt vervolgens bekrachtigd door de Europese Commissie, die het advies van de CHMP in verreweg de meeste gevallen volgt, en vervolgens een handelsvergunning afgeeft.

Samenvatting van de productkenmerken

Onderdeel van de handelsvergunning is – naast de bijsluiter – de samenvatting van de productkenmerken ('summary of product characteristics', SmPC). Hierin staan de belangrijkste productkenmerken en wetenschappelijke gegevens voor artsen en apothekers, zoals de geadviseerde dosering en het werkingsmechanisme. De SmPC wordt door de fabrikant opgesteld, maar ze moet door het CBG goedgekeurd worden als onderdeel van het beoordelingsproces. Het document vormt de basis voor de informatie die te raadplegen is via het Farmacotherapeutisch Kompas en de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG.³

Geneesmiddel op doktersrecept

Het CBG bepaalt ook of het geneesmiddel verkrijgbaar moet zijn op doktersrecept. Geneesmiddelen waarvoor geen doktersrecept nodig is, zijn zelfzorggeneesmiddelen; deze worden door het CBG ingedeeld in 3 categorieën op basis van de mogelijke risico's voor de patiënt: (a) uitsluitend verkrijgbaar bij de apotheek (bijvoorbeeld dextromethorfan); (b) uitsluitend verkrijgbaar bij de apotheek of drogist (bijvoorbeeld miconazolcrème); of (c) algemene verkoop (bijvoorbeeld paracetamol, aciclovircrème en terbinafinezalf).

Vergoeding

Het CBG bepaalt niet of een geneesmiddel vergoed gaat worden in het basispakket van de zorgverzekering. Dit besluit wordt genomen door de minister van VWS, na een inhoudelijke toetsing door Zorginstituut Nederland.

Integriteit

Voor elk van de bovengenoemde procedures geldt dat leden van het CBG en medewerkers van het aCBG potentiële belangenverstremgeling dienen te melden; zij worden dan uitgesloten van de beoordeling van het betreffende geneesmiddel.¹²

Geneesmiddelenregister

De afgifte van nationale handelsvergunningen wordt bijgehouden in een register voor geneesmiddelen. Momenteel zijn hierin ongeveer 18.000 geneesmiddelen geregistreerd. De eerste verlening van een handelsvergunning heeft een geldigheidsduur van 5 jaar, waarna het CBG opnieuw een oordeel velt.¹³ Hierbij worden de resultaten van nieuwe klinische studies en gegevens over de effectiviteit en risico's van het geneesmiddel tijdens het gebruik in de klinische praktijk meegewogen.

'Compassionate use'-programma

In zeer uitzonderlijke gevallen kunnen ook niet-geregistreerde geneesmiddelen worden voorgeschreven aan patiënten. Het gaat dan om een situatie waarin het wenselijk is dat een nieuw geneesmiddel onmiddellijk beschikbaar komt voor een groep patiënten, voordat een handelsvergunning wordt verleend. Er zijn 2 scenario's waarin dit gebeurt. In het eerste scenario gaat het om een geneesmiddel dat op basis van een artsenverklaring aan een individuele patiënt kan worden verstrekt; dit valt onder de bevoegdheid van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. In het tweede scenario gaat het om een ernstige aandoening waarvoor geen geneesmiddel of alternatief beschikbaar is, of om een nieuw, effectiever medicijn dat in ontwikkeling is en uitzicht heeft op registratie. Te denken valt dan aan bijvoorbeeld esketamine (als hydrochloride) voor de behandeling van therapieresistente depressie.¹⁴ Een fabrikant kan bij het CBG een verzoek indienen om in aanmerking te komen voor het 'gebruik in schrijnende gevallen', oftewel het 'compassionate use'-programma.¹⁵

Farmacovigilantie

Naast het verlenen van handelsvergunningen zorgt het CBG ook voor geneesmiddelenbewaking (zogenoemde farmacovigilantie), met als doel om bijwerkingen op tijd te identificeren. Sommige bijwerkingen zijn (zeer) zeldzaam en daardoor nog niet bekend tijdens het beoordelingsproces. Deze bijwerkingen komen dus pas aan het licht wanneer het geneesmiddel door een groot aantal patiënten wordt gebruikt. Als onderdeel van de registratieprocedure wordt door de fabrikant een risicomanagementplan ingediend. Hierin worden mogelijke risico's beschreven, evenals toekomstige fase 4-studies om deze verder in kaart te brengen en maatregelen om de risico's te verminderen.

In Nederland werkt het CBG nauw samen met de afdelingen Farmaco-epidemiologie van de universiteiten, en met Bijwerkingencentrum Lareb, dat het spontane meldingssysteem beheert.¹⁶ De meldingen worden door het Lareb geanalyseerd en doorgegeven aan het CBG, zodat zo nodig actie ondernomen kan worden.²

Maandelijks komt het geneesmiddelenbewakingscomité van de EMA – de 'Pharmacovigilance Risk Assessment Committee' – samen om dossiers te bespreken. Een ernstige bijwerking of contra-indicatie kan in het extreemste geval leiden tot verwijdering van een geneesmiddel van nationale markten of de gehele Europese markt. Meestal is hier echter geen reden toe, maar moeten voorschrijvers en apothekers wel geïnformeerd worden over nieuw geïdentificeerde risico's, zoals bijwerkingen, contra-indicaties, wijzigingen in de gebruiksinstructies of kwaliteitsproblemen. Het CBG controleert dan de brief – een zogenoemde 'Direct Healthcare Professional Communication' – die door de fabrikant wordt verzonden aan zorgverleners en publiceert deze op de CBG-website.

Conclusie

De geneesmiddelenagenschappen van de EU-lidstaten, waaronder het CBG, en de EMA werken nauw samen om de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen te reguleren en te bewaken. Met de recente komst van de EMA naar Amsterdam hebben zich meer farmaceutische bedrijven gevestigd in Nederland, en de verwachting is dat dit aantal verder zal toenemen.^{17,18} Hierdoor zal de in Nederland aanwezige expertise op het gebied van geneesmiddelenregulering en -bewaking toenemen. In Europa heeft het CBG een belangrijke rol als het gaat om de beoordeling en registratie van geneesmiddelen. Er worden steeds meer centrale en decentrale aanvragen ingediend, waarbij het CBG een leidende rol heeft.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4859
- Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam. Afd. Interne Geneeskunde: dr. B.J. Visser, aios interne geneeskunde (tevens: lid Jong CBG). Afd. Longziekten: dr. D.A. Korevaar, aios longgeneeskunde (tevens: lid Jong CBG). Erasmus MC, afd. Thoraxchirurgie, Rotterdam: dr. mr. M.M. Mokhles, aios thoraxchirurgie (tevens: lid Jong CBG). College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht: drs. W. Vermeer-Pragt, secretaris; prof. dr. A. de Boer, voorzitter (tevens: Universiteit Utrecht, dep. Farmaceutische wetenschappen, Utrecht). Spaarne Gasthuis, Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen, Haarlem: dr. T.J. Giezen, ziekenhuisapotheker (tevens: voorzitter Jong CBG).
- Contact: A. de Boer (t.d.boer@cbg-meb.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn geen belangen gemeld.
- Aanvaard op 17 juni 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4859

Literatuur

1. Geneesmiddelenwet. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2020-04-01>, geraadpleegd op 8 juli 2020.
2. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). www.cbg-meb.nl/onderwerpen/over-cbg-onze-taken, geraadpleegd op 8 juli 2020.
3. CBG. Geneesmiddeleninformatiebank. www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/, geraadpleegd op 8 juli 2020.
4. EMA. Authorisation of medicines. www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines, geraadpleegd op 8 juli 2020.
5. [Toegankelijkheid van innovatieve geneesmiddelen. Onderzoek naar de doorlooptijden opname innovatieve geneesmiddelen in het basispakket zorgverzekering](#). Vinkeveen: BS Health Consultancy; 2019.
6. [Openbaar verslag van de 902e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, woensdag 18 april 2018 te Utrecht](#). Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2018.
7. EMA. What we do. www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do, geraadpleegd op 8 juli 2020.
8. FDA. What we do. www.fda.gov/about-fda/what-we-do, geraadpleegd op 8 juli 2020.
9. EMA. How the committees work. www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work, geraadpleegd op 8 juli 2020.
10. CBG Jaarverslag 2018: focus op kerntaken. www.cbgjaarverslag.nl/cbg-jaarverslag/2018/01/index, geraadpleegd op 8 juli 2020.
11. CBG Jaarverslag 2019 vertrouwen en verbinding. www.cbgjaarverslag.nl/cbg-jaarverslag/2019/01/index, geraadpleegd op 8 juli 2020.

- 2020.
12. [Gedragscode en integriteitsbeleid College ter Beoordeling van Geneesmiddelen \(CBG\)](#). Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2016.
 13. CBG. Verlenging handelsvergunning. www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-renewal. geraadpleegd op 8 juli 2020.
 14. CBG. Overzicht van goedgekeurde compassionate use programma's. www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-compassionate-use-programma/overzicht-goedgekeurde-cup. geraadpleegd op 8 juli 2020.
 15. CBG. Compassionate use programma. www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-compassionate-use-programma. geraadpleegd op 8 juli 2020.
 16. Bijwerkingencentrum Lareb. www.lareb.nl. geraadpleegd op 8 juli 2020.
 17. [Veel farmaceutische bedrijven in slipstream van EMA naar Amsterdam](#). FarmaMagazine. 1 april 2019.
 18. [EMA now operating from Amsterdam](#). EMA. 11 maart 2019.