

Vastgesteld d.d.
4 juni 2020

Openbaar verslag van de 950^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 9 april 2020 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
30-06-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
24-08-2022	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.d, 7.e, 7.f, 7.g, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f 10.g, 10.h, 10.i, 10.j, 10.k en 13.7.a.	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
- 5.a Conceptverslag 946^e Collegevergadering d.d. 6 februari 2020
- 5.b Conceptverslag 947^e Collegevergadering d.d. 19 februari 2020
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Azaticidine Sandoz
azaticidine
Oncologie
- 7.b Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 7.c Depakine Chrono
natriumvalproaat
Neurologie
- 7.d Fingolimod SUN
Fingolimod
Multipele sclerose
- 7.e Inrebic
fedratinib
Oncologie
- 7.f Saxenda
liraglutide
Lichaamsgewicht
- 7.g Silodosin Accord



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

www.cbg-meb.nl

- 7.h silodosine
Urologie
Ulipristal Helm, Elyoma
ulipristal
Gynaecologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aptimyda (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Byfavo*)
remimazolam
Anesthesie
- 10.b Blenrep
belantamab mafodotin
Oncologie
- 10.c Istradefylline (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Nouryant*)
istradefylline
Neurologie
- 10.d Lumoxiti
moxetumomab pasudotox
Oncologie
- 10.e Pemazyre
pemigatinib
Oncologie
- 10.f Roclanda
netarsudil en latanoprost
Oogheekunde
- 10.g Roxavy (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Roctavian*)
valoctocogene roxaparvocec
Hematologie
- 10.h Rukobia
fostemsavir
Infectieziekten
- 10.i Sirturo
bedaquiline
Infectieziekten
- 10.j Vimpat
lacosamide
Neurologie
- 10.k Xarelto
rivaroxaban
Cardiovasculair
- 12 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC-agenda en verslag 9-12 maart en agenda 14-17 april 2020
- 13 **Zaken ter informatie**
- 13.1 **Zaken door voorzitter afgehandeld**

-
- 13.2** Actiepuntenlijst
- 13.3** Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken
13.3.a Juridisch Overzicht
- 13.4** Overzicht perscontacten
- 13.5** Wetenschappelijke adviezen
- 13.6** Pediatrische onderzoeksplannen
- 13.7** Overige zaken
13.7.a Copiktra
duvelisib
Oncologie
- 13.8** Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
- 14** Rondvraag
- 15** Sluiting

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 950^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronacrisis zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek aanwezig in de vergaderzaal. De overige deelnemers zijn ingebeld. Een speciaal welkom is er voor mevr. De Kanter van het Jong CBG.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegelid Boersma meldt ten aanzien van agendapunt 10.k dat hij in het verleden betrokken is geweest bij onderzoek naar een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Boersma mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.b dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van het betreffende agendapunt is Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgende agendapunten 12, 10.h, 10.i, 7.c, 7.e, 10.b, 10.d, 10.e en 10.g. Hierna volgen de agendapunten 7.b, 7.f, 10.k, 10.a, 10.c, 10.f, 10.j, 7.h, 7.a, 7.d en 7.g. Daarna volgt agendapunt 5, waarna vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde wordt gevolgd. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid Sonke is verhinderd.

Coronacrisis – beschikbaarheid van geneesmiddelen

Er wordt een terugkoppeling gegeven over de huidige en toekomstige nationale ontwikkelingen met betrekking tot het beschikbaar houden van geneesmiddelen, ten tijde van de coronacrisis.

- Op gebied van geneesmiddelentekorten is de bestaande samenwerking tussen het aCBG, het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) geïntensiveerd. Ook vindt er intensiever overleg plaats met de leden van de Werkgroep Geneesmiddelentekorten. Daar is nu een nieuwe wekelijkse overlegstructuur aan toegevoegd: het Coronaberaad Beschikbaarheid Geneesmiddelen. Tevens is het Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen (LCG) opgezet.
- Het doel van het Coronaberaad is er om in gezamenlijkheid (overheid, zorgverzekeraars, farmaceutische bedrijven en groothandels en diverse koepelorganisaties) voor te zorgen dat de geneesmiddelenvoorziening in Nederland op peil blijft, en ernstige verstoringen worden voorkomen. De focus ligt zowel bij de beschikbaarheid van geneesmiddelen die essentieel zijn voor de behandeling van Covid-19, als bij de beschikbaarheid van overige geneesmiddelen. De monitoring

van beschikbaarheid gebeurt niet alleen reactief maar ook actief. Tekortmeldingen voor overige geneesmiddelen worden zonder vertraging opgepakt.

- Het LCG is een landelijke coördinatiestructuur die is opgezet in opdracht van VWS en op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA). Tot de taken van het LCG behoren onder andere het actueel monitoren van de voorraden van geneesmiddelen die essentieel zijn voor coronapatiënten op de Intensive Care (IC), het coördineren en (indien nodig) uitbreiden van de bereiding van deze essentiële geneesmiddelen, en de (her)verdeling van voorraden onder ziekenhuizen. Het LCG rapporteert dagelijks aan VWS, de IGJ en het aCBG inzake de beschikbaarheid van essentiële IC geneesmiddelen. Benadrukt wordt dat er op dit moment gemiddeld voldoende voorraden zijn (voor meer dan 14 dagen) en er is zicht op voldoende, tijdige aanvoer van deze geneesmiddelen.
- Vanaf het begin van de coronacrisis zijn een aantal maatregelen, adviezen en acties ingezet om tekorten te voorkomen. De verkoop van paracetamol en andere zelfzorgmiddelen is beperkt tot alleen verkoop ‘achter de toonbank’ en is gemaximaliseerd tot 2 doosjes per klant. Ook is een oproep gedaan tot rationeel voorschrijven / gebruik van geneesmiddelen. Verder is de maatregel Wet geneesmiddelenprijzen (Wgp) met een half jaar uitgesteld om verdere verstoringen in de markt te voorkomen. De IGJ heeft een aantal preventieve tekortenbesluiten genomen voor kritieke IC geneesmiddelen en heeft gepubliceerd dat apothekers onder voorwaarden tijdelijk hun voorraden aan geneesmiddelen onderling mogen uitwisselen om zo eventuele tekorten op te lossen. De IGJ is ook bezig met een inventarisatie van de productielocaties in Nederland die in staat zijn om essentiële geneesmiddelen te produceren. Bij ernstige tekorten kan op die partijen een beroep worden gedaan. Daarnaast is ook gekeken naar de mogelijke inzet van diergeneesmiddelen. Er is tijdelijk toestemming gegeven voor het gebruik van een specifiek veterinair sedatiemiddel voor patiënten op de IC. Het middel heeft dezelfde werkzame stof als het middel dat voor mensen wordt gebruikt (propofol) en de veiligheid en kwaliteit voor gebruik bij mensen zijn gegarandeerd.
- Vanuit het College wordt gevraagd of eerstelijns palliatieve geneesmiddelen (bijvoorbeeld morfine en midazolam) ook worden gemonitord. Hierop wordt toegelicht dat hier ook nadrukkelijk aandacht voor is.
- Verder wordt vanuit het College opgemerkt dat het in het kader van tekorten erg onwenselijk is dat ongebruikte morfineampullen moeten worden vernietigd, terwijl deze ook bij andere patiënten zouden kunnen worden ingezet. Aangegeven wordt dat dit punt zal worden meegenomen.

Coronacrisis – situatie agentschap CBG

In lijn met de coronamaatregelen werken de aCBG medewerkers op afstand (enkele uitzonderingen daargelaten). Naar omstandigheden verloopt dit goed. Het ziekteverzuim is tot op heden in lijn met het ziekteverzuim in voorgaande jaren. Complimenten gaan uit naar de medewerkers, die flexibel zijn en zich goed aanpassen aan deze nieuwe situatie. Wel leidt de nieuwe situatie tot een afname in capaciteit, omdat werken in de thuissituatie door een aantal factoren niet altijd dezelfde productiviteit oplevert als werken vanuit kantoor. Een eerste schatting laat zien dat deze nieuwe situatie leidt tot een capaciteitsverlies van 25 tot 30 procent. In het agentschap is een crisisteam opgericht dat dagelijks bijeenkomt om alle relevante ontwikkelingen te bespreken. Dit crisisteam heeft zich ook beziggehouden met een bedrijfscontinuïteitsplan waarin diverse prioriteiten zijn gesteld. Daarin hebben alle COVID-19 gerelateerde zaken voorrang.

Coronacrisis – de situatie in Europa

De Collegeleden is een overzicht toegestuurd van de diverse internationale gremia die op dit moment actief zijn. Het aCBG is daarin goed vertegenwoordigd. Op dit moment kan niet worden uitgesloten dat er door diverse internationale ontwikkelingen (zowel binnen als buiten Europa) geneesmiddelentekorten ontstaan. De Europese Commissie doet er echter alles aan om dit te voorkomen.

De industrie geeft aan dat er deze crisisperiode veel behoefte is aan een soepeler omgang met regulatoire vereisten, zodat belangrijke procedures sneller doorgang kunnen vinden. Vanuit het Europese regulatoire netwerk wordt met begrip en bereidheid gereageerd op de door de industrie gevraagde flexibiliteit, maar dit betekent niet dat essentiële vereisten waarop het Europese systeem is gebaseerd zomaar opzij kunnen worden gezet. Op korte termijn wordt een Q&A gepubliceerd, waarin het Europese regulatoire netwerk aangeeft hoe het omgaat met de gevraagde regulatoire flexibiliteit.

Coronacrisis – ontwikkelingen op gebied van behandeling COVID-19

Er wordt een update gegeven van de ontwikkelingen die aan bod zijn gekomen in de *EMA Task Force vaccines/therapeutics*, en in de *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)*. Het aCBG is goed vertegenwoordigd in beide gremia.

- *Vaccins* - Er zijn ongeveer 50 vaccins in ontwikkeling, waarvan er een aantal al wordt onderzocht in klinische studies. Dit is uitzonderlijk snel. De EMA inventariseert de plannen van diverse ontwikkelaars. Met verschillende ontwikkelaars is al overleg geweest over onderzoeksplannen. Zowel in de ETF als in de ICMRA wordt uitgebreid stilgestaan bij de vereisten voor studies met mensen. Een belangrijk (theoretisch) risico van een vaccin is '*vaccine induced disease enhancement*'. Bij de ontwikkeling van een vaccin moet dit risico goed worden onderzocht. Verder onderzoekt de *World Health Organisation (WHO)* of *human challenge* studies een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van vaccins.
- *Therapeutica* – Door de ICMRA is geïnventariseerd welke interventiestudies naar therapeutica er wereldwijd lopen. Het blijkt dat er op dit gebied erg veel initiatieven zijn, met name in landen waar veel vastgestelde besmettingen zijn. Helaas zijn het vaak kleine studies, en er is duidelijk behoefte aan harmonisatie.
- (Hydroxy)chloroquine wordt veel ingezet bij COVID-19. Mogelijk spelen hier een aantal veiligheidskwesties. Er wordt gewerkt aan een overzicht van de signalen op veiligheidsgebied. Vanuit het College wordt opgemerkt dat er signalen zijn dat combinaties van chloroquine en azitromycine worden aanbevolen als behandeling. Het College vindt dit zeer onwenselijk, aangezien beide geneesmiddelen een risico op QT-verlenging geven. Hiervoor moet worden gewaarschuwd. Uitgezocht wordt of het aCBG hier een rol in kan spelen.
- In de 949^e Collegevergadering (d.d. 18 maart 2020) werd al opgemerkt dat er veel aandacht is voor Angiotensine-Converterend Enzym (ACE-) remmers, en dat er berichten rondgaan dat ACE-remmers en angiotensine-receptorblokkers (ARB's) een corona-infectie kunnen verergeren. Recent zijn echter data beschikbaar gekomen van een kleine Engelse studie die het tegenovergestelde uitwijzen. In reactie hierop wordt tevens opgemerkt dat er meerdere grote studies lopen naar het mogelijk gunstige effect van ARB's bij COVID-19.
- *Convalescent plasma / immunoglobulines* – Een aantal firma's van plasmaproducten werken samen aan de ontwikkeling van een hyperimmuun immunoglobuline uit plasma van donoren die genezen zijn van COVID-19. Dit zou gebruikt kunnen worden voor acute behandeling en profylaxe. De firma's gaan wetenschappelijke advies aanvragen bij de EMA.

Coronacrisis – *compassionate use* programma Remdesivir

De *European Medicines Agency* (EMA) heeft geadviseerd dat het middel remdesivir in Europa mag worden gebruikt in een *compassionate use* programma. Het aCBG heeft met een aantal andere landen gevraagd om dit middel onder bepaalde voorwaarden beschikbaar te stellen aan patiënten met COVID-19 in het ziekenhuis die ernstig ziek zijn. Nu de EMA dit advies heeft gegeven, moeten de nationale autoriteiten het programma voor eigen land nog goedkeuren.

Remdesivir heeft eerder laten zien dat het in het laboratorium actief is tegen het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 en andere type coronavirussen. Er zijn tot nu toe beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dit middel bij patiënten met het nieuwe coronavirus.

Een *compassionate use* programma is bedoeld om medicijnen, die nog niet zijn goedgekeurd, alvast wél beschikbaar te stellen. Het is over het algemeen bedoeld voor patiënten met een levensbedreigende, langdurige ziekte of met ernstig, blijvend letsel, en wanneer er geen andere medicijnen zijn.

Jaarverslag en jaarrekening aCBG 2019

Het jaarverslag en de jaarrekening voor 2019 worden 14 april gepubliceerd.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 946^e Collegevergadering d.d. 6 februari 2020

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 947^e Collegevergadering d.d. 19 februari 2020

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 7

Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a

Azacidine Sandoz

Productnaam	Azacidine Sandoz
Werkzaam bestanddeel	azacidine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor suspensie voor injectie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01BC07
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124391
Zaaknummer	706344

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Vidaza als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Vidaza zijn goedgekeurd: "Voor de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), met:

- intermediair 2 en hoog risico myelodysplastische syndromen (MDS) volgens het International Prognostic Scoring System (IPSS),
- chronische myelomonocytair leukemie (CMML) met 10-29% beenmergblasten zonder myeloproliferatieve aandoening,
- acute myeloïde leukemie (AML) met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).
- AML met >30% beenmergblasten volgens de indeling van de WHO."

Kwaliteit

Een *major objection* resteert met betrekking tot de kwaliteitsvergelijking tussen Azacidine Sandoz en het referentiegeneesmiddel. Vergelijkbare kwaliteitskarakteristieken zijn essentieel om bio-equivalentie aan te kunnen tonen. Om dit te kunnen doen zijn de *particle size distribution* data vereist van nog twee referentiebatches. Door de gevolgen van de huidige coronacrisis kan de firma echter niet aan deze data komen. Deze situatie is erg onwenselijk, mede omdat de firma hier zelf niet direct iets aan kan doen. Toegelicht wordt dat op dit moment op Europees niveau wordt uitgezocht of in de soort gevallen de aanvraagprocedure *on hold* kan worden gezet.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Door ontbrekende kwaliteitsdata kan Azacidine Sandoz niet op adequate wijze worden vergeleken met het referentiegeneesmiddel. Hierdoor kan geen bio-equivalentie worden aangetoond.

Agendapunt 7.b

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.c

Depakine Chrono

Productnaam	Depakine Chrono
Werkzaam bestanddeel	natriumvalproaat
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met gereguleerde afgifte: 500 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AG01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	123641/11775
Zaaknummer	677791

Het betreft een discussie over een parallel registratieaanvraag voor het product Depakine Chrono 500 mg tabletten met gereguleerde afgifte. Het Nederlandse referentieproduct is Depakine Chrono 500, tabletten met gereguleerde afgifte 500 mg. 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 referentieproduct.

Kwaliteit

Eerder in de procedure werd vastgesteld dat sprake is van twee verschillen ten opzichte van het Nederlandse referentiegeneesmiddel: een kwalitatief verschil in samenstelling, en een breukstreep die wel aanwezig is op het Nederlandse referentiegeneesmiddel maar niet op het parallelproduct. Hierdoor is niet het volledige doseringsadvies goed uitvoerbaar met het parallel product. Deze constatering vormde aanleiding voor het uitsturen van een voornemen tot weigeren. Vervolgens heeft de firma in januari 2019 een schriftelijke zienswijze ingediend, met bedenkingen tegen de voorgenomen weigering. Geconcludeerd wordt dat de bedenking ten aanzien van het verschil in samenstelling is opgelost. De bedenking over het ontbreken van een breukstreep is echter niet opgelost.

Opgemerkt wordt dat er wel een precedent is - een bestaande parallel-handelsvergunning zonder breukstreep uit 1994. Hierbij is op de verpakking en in de bijsluiter de tekst: 'niet-deelbare tabletten' toegevoegd. Volgens het huidige beleid zou dit echter niet meer zijn toegestaan. Deze bestaande registratie wordt dan ook niet als reden gezien om de lopende aanvraag te accepteren.

Non-klinische en Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** de aanvraag voor dit parallelproduct te weigeren. 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.

Agendapunt 7.d

Fingolimod SUN

Productnaam	Fingolimod SUN
Werkzaam bestanddeel	fingolimod
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 0,5 mg
Indicatiegebied	Multipele sclerose
ATC-code	L04AA27
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124773
Zaaknummer	726217

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Gilenya als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Gilenya zijn goedgekeurd: "Gilenya is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose in de volgende groepen van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel (voor uitzonderingen en informatie over de wash-outperiodes zie rubriek 4.4 en 5.1).
- of
- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige *relapsing remitting* multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI."

Kwaliteit

- Eerder in de procedure werd de firma middels een *major objection* verzocht een specifieke dissolutielimiet te vernauwen. Dat heeft de firma inmiddels gedaan. De firma werd tevens gevraagd bijgewerkte batchanalysegegevens en stabiliteitsgegevens aan te leveren waarmee wordt aangetoond dat bij vrijgifte en gedurende houdbaarheidstermijn wordt voldaan aan de gewijzigde dissolutielimiet. Deze gegevens zijn nog niet aangeleverd. Dit deel van de *major objection* blijft daarom van kracht.
- In een nieuwe *major objection* wordt de firma verzocht het risico op vorming van nitrosamine-onzuiverheden te evalueren.

Benadrukt wordt deze *major objections* een weigeringsgrond vormen wanneer deze niet worden opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.e

Inrebic

Productnaam	Inrebic
Werkzaam bestanddeel	fedratinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsule: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE57
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	780996
Zaaknummer	780996

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (MF), post polycythaemia vera (PV) myelofibrosis or post essential thrombocythaemia (ET) myelofibrosis:*

- *who are JAK inhibitor naïve*
- *who have been treated with ruxolitinib.”*

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over de controle van specifieke onzuiverheden in het werkzame bestanddeel, en over het ontbreken van een dissolutielimiet en een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid bij de JAK-naïeve patiëntenpopulatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. In de studie is fedratinib vergeleken met placebo bij volwassen patiënten met intermediate-2 of hoogrisico primaire MF, post-PV MF, of post-ET MF met splenomegalie.

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die zijn voorbehandeld met ruxolitinib wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label, eenarmige fase II studie. Het primaire eindpunt in beide studies is de *Spleen Response Rate* (SRR). In de fase III studie is de SRR bij patiënten die zijn behandeld met fedratinib 39,6% voor de 400 mg sterkte en 34,1% voor de 500 mg sterkte. Bij de placebogroep was de SRR 8,2%. In de fase II studie werd een SRR gezien van 28,5%.

Een belangrijke beperking is dat beide studies vroegtijdig zijn stopgezet omdat er een aantal gevallen van Wernicke’s encefalopathie waren geconstateerd. Deze gevallen zijn mogelijk te verklaren door gastro-intestinale bijwerkingen als misselijkheid, die leiden tot thiaminedeficiëntie.

- De studies zijn te kort om de responsduur, het effect op ziekteprogressie en het effect op *Overall Survival* (OS) te kunnen beoordelen. Echter, de aangetoonde vermindering in ziektelast vormt een aanzienlijk klinisch voordeel voor de patiënt. Los van ruxolitinib is er op dit moment geen andere goedgekeurde behandeling voor MF die dit effect kan bereiken bij deze patiënten.

- Door de vroegtijdige stopzetting van de studies zijn er geen lange termijn veiligheidsdata beschikbaar. Hierdoor is met name het risico op secundaire maligniteiten onduidelijk. Verder zijn de waargenomen bijwerkingen voornamelijk van hematologische en gastro-intestinale aard. Het College vindt het veiligheidsprofiel hanteerbaar, indien de bijwerkingen worden opgenomen in de veiligheidsspecificaties. Het risico op Wernicke's encefalopathie kan worden geminimaliseerd door het thiaminegehalte te monitoren en waar nodig thiamine supplementen toe te passen.

Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat op klinisch gebied sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de klinische data is de *benefit/risk* balans positief, maar *major objections* op gebied kwaliteit verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 7.f

Saxenda

Productnaam	Saxenda
Werkzaam bestanddeel	liraglutide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 6 mg/ml
Indicatiegebied	Lichaamsgewicht
ATC-code	A10BJ02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	114868
Zaaknummer	788408

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Saxenda is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adult patients with an initial Body Mass Index (BMI) of*

- *≥30 kg/m² (obesity), or*
- *≥27 kg/m² to <30 kg/m² (overweight) in the presence of at least one weight-related*
- *comorbidity such as dysglycaemia (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, dyslipidaemia or obstructive sleep apnoea.*

Treatment with Saxenda should be discontinued after 12 weeks on the 3.0 mg/day dose if patients have not lost at least 5% of their initial body weight.

Adolescents - Saxenda can be used as an adjunct to a healthy nutrition and physical activity counselling for weight management in adolescent patients from the age of 12 years and above with:

- *body weight above 60 kg and*
- *obesity (BMI corresponding to ≥30 kg/m² for adults by international cut-off points).*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van o.a. een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van liraglutide gedurende 56 weken is vergeleken met placebo bij obesitaspatiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. Het primaire eindpunt is een verandering in baseline *Body Mass Index* (BMI). De patiënten hadden een mediane BMI van 35,6kg/m². Na 56 weken wijzen de resultaten wijzen op een 2,26 kg reductie in lichaamsgewicht bij patiënten die werden behandeld met liraglutide versus een gewichtstoename van 2,25 kg in de placebogroep. De gewichtsafname in de groep die is behandeld met liraglutide blijkt gedurende de follow-up periode niet te worden gehandhaafd. Liraglutide gaat gepaard met een verhoogd risico op hypoglykemie.

- De fractie patiënten in de studie die hypoglykemie krijgt is groter in de liraglutide groep dan in de placebogroep. Bij volwassenen is dit niet zo. Mogelijk zijn de langetermijneffecten van liraglutide bij kinderen anders dan bij volwassenen, aangezien bij kinderen de organen nog in ontwikkeling zijn. In die zin is een

onderzoekperiode van 56 weken te kort om een goed beeld te krijgen van de veiligheid. Hierover zijn *other concerns* geformuleerd.

- Vanaf een BMI reductie van -0,5 BMI worden positieve effecten op cardiometabolische risico's gezien. Bij de patiënten die zijn behandeld met liraglutide is de BMI reductie -0,23. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussiëren waarom sprake zou zijn van een positieve *benefit/risk* balans.
- In de huidige goedgekeurde indicatie voor volwassenen is een *stopping rule* opgenomen. Het is niet duidelijk of deze ook is toegepast in de studie met adolescenten. In een *major objection* wordt de firma verzocht te onderzoeken welke *stopping rules* van toepassing moeten zijn bij adolescenten. Of de *stopping rule* moet worden opgenomen in de indicatie is een punt van discussie, aangezien *stopping rules* eigenlijk niet thuishoren in de indicatie. Toegelicht wordt dat dit bij de eerdere goedkeuring van de indicatie voor volwassenen een compromis was. Anderzijds voorkomt een *stopping rule* dat patiënten onnodig lang worden behandeld. Besloten wordt dit punt ter discussie in te brengen in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicatie. Het effect lijkt niet groot te zijn en er zijn aanzienlijke bijwerkingen.

Agendapunt 7.g

Silodosin Accord

Productnaam	Silodosin Accord
Werkzaam bestanddeel	silodosine
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 4 mg en 8 mg
Indicatiegebied	Urologie
ATC-code	G04CA04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124607, 124609
Zaaknummer	718659

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Urorec als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Urorec is goedgekeurd: "Behandeling van de tekenen en symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) bij volwassen mannen."

Kwaliteit

Eerder in de procedure is de firma middels een *major objection* verzocht de het risico op vorming van nitrosamine-onzuiverheden te evalueren. Tot op heden heeft de firma dit niet gedaan.

Benadrukt wordt deze *major objection* een weigeringsgrond vormt wanneer deze niet wordt opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.h

Ulipristal Helm, Elyoma

Productnamen	Ulipristal Helm, Elyoma
Werkzaam bestanddeel	ulipristal
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	G03XB02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	124491, 122868
Zaaknummer	794233

Het betreft een schorsing van de handelsvergunning van twee nationale generieke geneesmiddelen. Aanleiding voor deze schorsing is een aanbeveling van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) om centraal geregistreerde ulipristal bevattende geneesmiddelen te schorsen in afwachting van de uitkomst van de lopende artikel 31 arbitrageprocedure voor het innovatorgeneesmiddel Esmya. Deze arbitrageprocedure is gestart omdat recent een vrouw die ulipristal gebruikt leverschade opliep en een levertransplantatie moest ondergaan. In de arbitrageprocedure wordt de veiligheid van ulipristal verder onderzocht. In 2018 stelde de *European Medicines Agency* (EMA) al vast dat er sprake is van een zeldzaam maar ernstig risico op leverschade is bij ulipristal bevattende geneesmiddelen. Dit leidde toen tot de implementatie van een aantal risicominimaliserende maatregelen.

Ulipristal Helm en Elyoma zijn generieken van het innovatorgeneesmiddel Esmya. De *benefit/risk* balans van deze generieke is gebaseerd op die van het referentiegeneesmiddel.

Conclusie

Het College volgt de aanbeveling van de PRAC en **besluit** de handelsvergunning van deze twee generieke geneesmiddel te schorsen. Dit besluit is in lijn artikel 51, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet.

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 Aptimyda

Productnaam	Aptimyda (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Byfavo</i>)
Werkzaam bestanddeel	remimazolam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie of infuus: 20 mg
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	N05CD14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	125981
Zaaknummer	774562

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Remimazolam is indicated in adults for procedural sedation.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In een fase II studie en twee fase III studies is de werkzaamheid en veiligheid van remimazolam onderzocht bij patiënten die een colonscopie of bronchoscopie moesten ondergaan. Ter pijnstilling kregen de patiënten voorafgaand aan procedure fentanyl. De resultaten wijzen uit dat remimazolam korter, sneller en intenser werkt dan midazolam.

- Het College is het eens met de Rapporteur dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. De Rapporteurs wegen hierin de werkzaamheid zwaarder, maar volgens het College zou de nadruk meer op de veiligheid moeten liggen. Enerzijds is het zo dat het snellere en meer voorspelbare herstel van sedatie, dat wordt gezien bij remimazolam in vergelijking met midazolam, als een voordeel kan worden gezien. Anderzijds geven de snelle onset en de intensiteit van sedatie bij remimazolam een risico op hypoxie en oversedatie. De firma wordt middels een *major objection* verzocht te bediscussiëren hoe dit risico kan worden geminimaliseerd.
- De Rapporteurs vinden dat dit geneesmiddel omwille van de veiligheid alleen mag worden toegediend door een anesthesioloog. Het College is het hier mee eens, maar is van mening dat daarnaast ook andere risicominimalisatiemaatregelen nodig zijn.
 - In de studies werd het risico op (te) diepe sedatie verminderd door de doseringen voor opioïde bevattende comedicatie te beperken. Deze dosisbeperking bleek niet van invloed te zijn op de werkzaamheid van remimazolam. Deze dosisaanbevelingen voor opioïde bevattende comedicatie moeten worden opgenomen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
 - Bij patiënten met een slechte lichamelijke gezondheid werden met succes 50% lagere doseringen toegepast. De data hierover is beperkt. De firma wordt verzocht of dergelijke lage doseringen ook toereikend zouden kunnen zijn voor de bredere patiëntenpopulatie.

- De Rapporteurs vinden dat de werkzaamheid niet kan worden geëxtrapoleerd van de procedures in de klinische studies naar alle procedures in de voorgestelde brede indicatie. Het College deelt deze zienswijze niet. Remimazolam werkt dusdanig sterk dat te verwachten valt dat het ook werkt bij de andere procedures waarbij midazolam ook wordt ingezet. De veiligheid kan wel verschillen per procedure, en daarom wordt voorgesteld hierover een *other concern* te formuleren.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is aangetoond, maar de snelle en intensieve werkzaamheid brengt een aantal veiligheidsaspecten met zich mee die verder moeten worden bediscussieerd. Dit maakt de *benefit/risk* balans op dit moment negatief.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.b is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.b **Blenrep**

Productnaam	Blenrep
Werkzaam bestanddeel	belantamab mafoditin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC39
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	126173
Zaaknummer	781979

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Belantamab mafodotin is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM), who have received three prior lines of therapy including an anti- CD38 antibody, a proteasome inhibitor (PI), and an immunomodulatory agent (IMiD).”*

De firma opteert voor een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van twee doseringen belantamab mafodotin is onderzocht bij MM patiënten die refractair waren na behandeling met een PI en een IMiD, en die niet reageerden op eerdere behandeling met een anti CD-38 antilichaam. De resultaten wijzen op een *Overall Response Rate (ORR)* van 31% voor de 2,5 mg/kg dosering en een ORR van 34% voor de 3,4 mg/kg dosering. Vergeleken met historische controles is dit een substantiële mate van werkzaamheid. Er zijn op dit moment geen andere behandelopties voor deze specifieke groep patiënten, en dit geneesmiddel heeft een nieuw werkingsmechanisme.

- Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De eenarmige studie met ORR als primaire eindpunt kan in principe als basis dienen voor een CMA bij deze patiëntenpopulatie maar een update van de werkzaamheidsdata is nodig om de werkzaamheid over een langere termijn te kunnen beoordelen. Ten aanzien van het toxiciteitsprofiel wordt opgemerkt dat deze hanteerbaar lijkt te zijn, met aanwijzingen in de SmPC.
- Op dit moment is nog niet voldaan aan de voorwaarden voor een CMA. De *benefit/risk* balans is door immature werkzaamheidsresultaten nog niet positief. Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is bij deze patiëntenpopulatie om ethische redenen niet haalbaar. Naar verwachting kan de lange termijn veiligheid voldoende worden gekarakteriseerd in de geplande klinische studie met patiënten in een eerderelijns-setting. Volgens het College kan daarom de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de CMA worden beperkt tot de resterende onzekerheden over het aanhouden van de werkzaamheid.

- Over de indicatie is een *major objection* geformuleerd. Het deel '*relapsed or refractory*' moet worden gewijzigd in '*relapsed and refractory*', zodat dit deel in lijn is met de inclusiecriteria van de klinische studie. Om diezelfde reden moet in de indicatie worden opgenomen dat patiënten moeten zijn behandeld met ten minste drie voorafgaande behandelingen. Additionele informatie over voorafgaande behandelingen kan volgens het College worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie. *Major objections* resteren over de *benefit/risk* balans (aanhoudende werkzaamheid is nog niet aangetoond), over de indicatiestelling en over de voorwaarden van de CMA waaraan nog niet wordt voldaan. Indien deze *major objections* worden opgelost dan staat het positief tegenover een goedkeuring op basis van een CMA.

Agendapunt 10.c

Istradefylline

Productnaam	Istradefylline (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Nouryant</i>)
Werkzaam bestanddeel	istradefylline
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20 mg en 40 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N04CX01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	126079, 126080
Zaaknummer	777162

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Istradefylline is indicated in adults as an adjunctive treatment to levodopa-based regimens in patients with Parkinson’s disease (PD) experiencing “OFF” time.”*

Kwaliteit

Het College steunt de *major objection* die is geformuleerd over het ontbreken van een evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid worden onderbouwd met de resultaten van acht gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studies. Het primaire eindpunt is een verandering in baseline OFF-tijd. Een belangrijk secundair eindpunt is de verandering in baseline ON-tijd zonder dyskinesie en ON-tijd met niet-problematische dyskinesie.

- De resultaten van de studies zijn niet consistent en dit is aanleiding voor een *major objection*. Vier van de studies zijn positief. Twee studies zijn negatief. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.
- Het effect in de positieve studies bestaat uit een verschil van minder dan één uur OFF tijd en opzichte van placebo. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de klinische relevantie van dit effect te bediscussiëren. Daarbij wordt opgemerkt dat in de positieve studies geen Europeanen waren geïncludeerd. In de negatieve studies waren wel Europeanen geïncludeerd. Daarmee is op basis van de huidige beschikbare data geen effect bij Europeanen aangetoond.
- Patiënten met cognitieve klachten werden geëxcludeerd. Het is echter bekend dat Parkinsonpatiënten vroeg of laat cognitieve klachten krijgen. De firma wordt verzocht te bediscussiëren hoe veilig istradefylline is voor Parkinsonpatiënten met cognitieve klachten (psychose, delirium).
- Dit is de eerste keer dat de klinische studieresultaten in een aanvraagdossier voor een geneesmiddel met dit indicatiegebied niet allemaal dezelfde richting op wijzen.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over o.a. de inconsistentie in de studieresultaten, de klinische relevantie van het effect in de positieve studies en de veiligheid bij patiënten met cognitieve klachten.

Agendapunt 10.d

Lumoxiti

Productnaam	Lumoxiti
Werkzaam bestanddeel	moxetumomab pasudotox
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 1 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC34
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	126018
Zaaknummer	775797

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsed or refractory hairy cell leukaemia (HCL) after receiving at least two prior systemic therapies, including treatment with a purine nucleoside analogue (PNA).”*

Gelet op de aard van de te behandelen aandoening opteert de firma voor een goedkeuring op basis van *exceptional circumstances*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van een eenarmige, open-label fase III studie waarin de werkzaamheid, veiligheid, immunogeniciteit en farmacokinetiek (PK) van moxetumomab pasudotox is onderzocht bij 80 volwassen patiënten met *relapsed* of *refractory* HCL. De patiënten waren voorafgaand aan de studie behandeld met ten minste twee systemische therapieën. De studieresultaten wijzen op een significant klinisch effect.

Door de opzet van de studie zijn de beschikbare data beperkt. De gehanteerde historische controles zijn niet volledig betrouwbaar. Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is bij deze patiëntenpopulatie echter niet haalbaar. In het kader van de resterende onzekerheden stelt de firma een registerstudie voor waarin additionele werkzaamheidsdata worden verzameld. Deze aanpak wordt acceptabel bevonden.

Het College steunt de additionele *other concerns* die worden voorgesteld. Tot slot wordt de firma middels een *major objection* verzocht in de indicatie te specificeren dat het een monotherapie betreft.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de voorgestelde registerstudie wordt uitgevoerd, en de indicatie wordt aangepast. Een goedkeuring op basis van *exceptional circumstances* is acceptabel, gelet op de te behandelen patiëntengroep, waarvoor geen andere behandelopties voorhanden zijn.

Agendapunt 10.e

Pemazyre

Productnaam	Pemazyre
Werkzaam bestanddeel	pemigatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 4,5 mg, 9 mg en 13,5 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	775450

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that is relapsed or refractory after at least one line of systemic therapy.”*

De firma opteert voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren een *major objection* over het ontbreken van een evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct. Volgens het College moet dit een *other concern* zijn. Geneesmiddelen met een indicatie voor gevorderde kanker vallen niet onder ICH M7. Dit neemt niet weg dat de evaluatie wel moet worden uitgevoerd. Het ontbreken van een dergelijke evaluatie vormt echter geen weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van een eenarmige, prospectieve, open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van pemigatinib is onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd cholangiocarcinoom die waren behandeld met ten minste één systemische therapie, en waarbij de ziekte daarna progressie vertoonde. Op basis van de tumor *Fibroblast Growth Factor* (FGF)/ *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) status werden de patiënten in verschillende cohorten onderverdeeld. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.

- Hoewel de farmacodynamiek (PD) studies uitwijzen dat pemigatinib een krachtige en selectieve remmer is van FGFR1, FGFR2 en FGFR3, wijzen de klinische resultaten uit dat alleen bij patiënten met FGFR2 variant sprake is van een effect. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit een *other concern*, o.a. omdat de aangevraagde indicatie beperkt is tot de groep FGFR2.
- Door het ontbreken van een adequate controlegroep kunnen de studieresultaten niet in bredere context worden geplaatst. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Middels een *major objection* wordt de firma verzocht in de indicatie te specificeren dat het een monotherapie betreft.

- Hoewel het veiligheidsprofiel op basis van alleen de eenarmige studie onvolledig in kaart is gebracht, wijzen de beschikbare data op ernstige bijwerkingen. Tezamen met een aantal non-klinische bevindingen is dit aanleiding voor een *major objection* over de veiligheid.

Gelet op de resterende onzekerheden op gebied van werkzaamheid en veiligheid is het onwaarschijnlijk dat de aangevraagde CMA kan worden toegekend.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid, de veiligheid en de indicatie.

Agendapunt 10.f

Roclanda

Productnaam	Roclanda
Werkzame bestanddelen	netarsudil en latanoprost
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 200 microgram/ml + 50 microgram/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01EE51
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	126017
Zaaknummer	775796

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in adult patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction.”*

Dit is een vaste combinatie van twee bekende geneesmiddelen.

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren *major objections* over een *Good Manufacturing Practice* (GMP) kwestie en over het ontbreken van een evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct. Het College steunt deze *major objections*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van Roclanda is vergeleken met dat van de monocomponenten, bij 1.468 patiënten met openhoekglaucoom en oculaire hypertensie. De resultaten wijzen uit dat Roclanda een groter effect heeft op de intra-oculaire druk dan de monocomponenten.

- De rationale voor het combineren van deze geneesmiddelen is onduidelijk. Beide middelen bevorderen de uitstroom van kamervocht. Het zou logischer zijn om een middel dat de uitstroom van kamervocht bevordert te combineren met een middel dat de aanmaak van kamervocht remt. De combinatie blijkt echter een beter effect te geven dan de monocomponenten, en voor het College vormt dit aanleiding om over het ontbreken van een rationale heen te stappen.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie, die te breed is. De term *‘monotherapy’* moet worden vervangen door *‘monocomponents’*. Het College steunt deze *major objection* maar merkt wel op dat de aangevraagde indicatie eerder is goedgekeurd voor het vergelijkbare geneesmiddel Azarga. Besloten wordt punt dit ter discussie in te brengen in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).
- 12 % van de studiepoulatie werd eerder behandeld met een combinatietherapie. In een *major objection* stelt de Rapporteur dat de studiepoulatie hierdoor geen goede afspiegeling van de doelpoulatie. Het College vindt dit een *other concern*. Werkzaamheid ten opzichte van de monocomponenten is voldoende onderbouwd

en de studiepopulatie hoeft niet altijd een exacte afspiegeling van de doelpopulatie te zijn.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit combinatiegeneesmiddel. Het is aangetoond dat de combinatie een beter effect geeft dan de monocomponenten, maar de bewoording van de indicatie behoeft nadere discussie en *major objections* resteren op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.g

Roxavyv

Productnaam	Roxavyv (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Roctavian</i>)
Werkzaam bestanddeel	valoctocogene roxaparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor intraveneuze infusie; 2x10 ¹³ vg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	126013
Zaaknummer	775703

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of adults with severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) without detectable antibodies to adeno-associated virus serotype 5 (AAV5).*”

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over een ontbrekend *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaat en over een vereiste m.b.t. vrijgiftetests. Het College vindt het bezwaar ten aanzien van de vrijgiftetests een *other concern*.

Non-klinische onderzoeken

- Middels *major objections* vraagt de Co-Rapporteur om aanvullende data omtrent kiembaanoverdracht en biodistributie, en om dierstudies waarin de mate van insertiemutagenese kan worden vastgesteld, zodat het risico op oncogenese kan worden geëvalueerd. Het College vindt dit geen *major objections*. Met betrekking tot de vraag om additionele dierstudies wordt opgemerkt dat deze zich moeilijk laten vertalen naar resultaten bij mensen, aangezien de betreffende virussen een soortspecifiek tropisme bezitten. Nieuwe dierstudies zullen daarom niet leiden tot nieuwe inzichten. De door de Co-Rapporteur genoemde bezwaren kunnen worden geformuleerd als *other concerns*, aangezien het met name om theoretische risico's gaat. Voorgesteld wordt de firma te vragen een voorstel te doen om de risico's voor mensen zoveel mogelijk te beperken en te monitoren.
- Over het werkingsmechanisme wordt opgemerkt dat het virus zich richt op hepatocyten, die na infectie met het virus factor VIII (FVIII) gaan produceren. Normaal gesproken zijn in de lever de endotheelcellen verantwoordelijk voor de productie van FVIII. Het is de vraag of dit verschil voor problemen kan zorgen. Dit wordt nog uitgezocht.

Klinische onderzoeken

Het totale datapakket bestaat uit vier klinische studies; twee *non-interventional* studies, één fase I/II studie en een fase III studie. Alle studies lopen nog. In de onderhavige aanvraag staan de interim-resultaten (20 patiënten) van de lopende fase III studie centraal. Dit is een eenarmige, open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van valoctocogene roxaparvovec wordt onderzocht bij 130 patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder met ernstige hemofilie A. Het primaire eindpunt is verandering in FVIII activiteit.

- De huidige beschikbare interim data zijn te beperkt om uitspraken te kunnen doen over de werkzaamheid. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteurs

hierover formuleren. Ook de afname in FVIII activiteit gedurende de follow-up die bij een aantal patiënten wordt gezien moet worden bediscussieerd. Dit roept vragen op over de duur van de werkzaamheid. Tevens moet worden verklaard waarom bij een aantal patiënten sprake is van een erg lage of geen respons.

- De in- en exclusiecriteria van de studie komen niet goed terug in de indicatie. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd door de Rapporteur. De Co-Rapporteur vindt daarnaast dat HIV patiënten moeten worden geëxcludeerd. Dit lijkt te zijn gebaseerd op de resultaten bij één Hiv patiënt in de klinische studie. Het College deelt dit bezwaar niet, en wijst erop dat het resultaat bij deze patiënten te wijten viel aan de Hiv behandeling die de patiënten onderging en niet aan de Hiv-infectie zelf.
- Door de beperkt beschikbare data is er ook onvoldoende basis voor een beoordeling van de veiligheid, met name over langere termijn. Hierover is een *major objection* geformuleerd die het College steunt.
- Het lijkt erop dat de firma de concurrentie voor wil zijn, en dat heeft tot gevolg dat nu beperkte data voorhanden zijn. Aangegeven wordt dat deze handelwijze ongewenst is, ook vanuit ethisch oogpunt.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende basis voor een adequate beoordeling van de *benefit/risk* balans. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Daarnaast zijn er *major objections* geformuleerd op gebied van kwaliteit, en over de indicatie.

Agendapunt 10.h

Rukobia

Productnaam	Rukobia
Werkzaam bestanddeel	fostemsavir
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 600 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126217
Zaaknummer	783760

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Rukobia, in combination with other antiretrovirals, is indicated for the treatment of adults with multidrug resistant HIV-1 infection for whom it is otherwise not possible to construct a suppressive anti-viral regimen due to resistance, intolerance or safety considerations (see section 5.1).”*

Kwaliteit en Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase II studies en één fase III studie. De studieresultaten wijzen uit dat fostemsavir duidelijke antivirale activiteit bezit. Het College heeft een aantal bezwaren.

De fase III studie wordt beperkt door:

- het kleine aantal geïnccludeerde patiënten,
- variabiliteit in baseline resistentieprofielen en verschillen in gevoeligheid voor behandeling,
- verschillen in *Optimized Background Regimen* (OBR) tussen patiënten, en,
- het ontbreken van een controlegroep waarmee de virologische respons over langere termijn kan worden geëvalueerd.

Bij een substantieel deel van de patiënten wordt resistentievorming gezien, en vooraf valt niet altijd goed te voorspellen of het virus vatbaar is voor behandeling met fostemsavir. Op basis van de data omtrent virologisch falen wordt geconcludeerd dat additionele langere termijn data nodig is met betrekking tot werkzaamheid en resistentie. De Co-Rapporteur formuleert twee *major objections*, één over het identificeren van patiënten op basis van gevoeligheid voor behandeling en resistentie, en één over het ontstaan van resistentie tijdens de behandeling. Het College steunt deze *major objections*, maar stelt voor deze sterker te formuleren, gelet op de resterende onzekerheden.

De Rapporteur stelt in een *major objection* dat patiënten die minder gevoelig zijn voor behandeling met fostemsavir uit de indicatie moeten worden verwijderd. Het College is het ermee eens dat de indicatie moet worden beperkt tot de patiënten die daadwerkelijk gevoelig zijn voor behandeling, maar op dit moment is niet duidelijk hoe de optimale patiëntenpopulatie kan worden gedefinieerd. Het College is het niet eens met het indicatievoorstel dat de Rapporteur doet, aangezien het daar nog te vroeg voor is. Er moet eerst duidelijkheid komen over de genoemde punten.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het is aangetoond dat fostemsavir antivirale activiteit bezit, maar er zijn nog teveel onzekerheden om tot een adequate indicatiestelling te komen. Deze onzekerheden betreffen o.a. het identificeren van een patiëntenpopulatie die gevoelig is voor behandeling met fostemsavir, de resistentievorming en de werkzaamheid over langere termijn. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.i

Sirturo

Productnaam	Sirturo
Werkzaam bestanddeel	bedaquiline
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - tabletten: 100 mg Aangevraagd - tabletten: 20 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J04AK05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	126021, 12735
Zaaknummer	775904

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“For use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) in adults and ~~adolescent~~ paediatric patients (5-12 years of age and older and weighing at least ~~1530~~ kg) when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability (see sections 4.2, 4.4 and 5.1). Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Tevens wordt een nieuwe sterkte aangevraagd (20 mg) voor toepassing bij kinderen in de leeftijd van 5 tot 18 jaar.

Kwaliteit

Er resteren een aantal vragen met betrekking tot de validatie van bedaquiline in plasmamonsters en er ontbreekt een validatierapport. Dit zijn *other concerns*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met farmacokinetiek (PK) data en met een eenarmige open-label klinische fase II studie met 15 patiënten in de leeftijd van ≥5 tot <10 jaar met een lichaamsgewicht van 14 – 36 kg. In deze studie is de 20 mg tablet onderzocht. Verder zijn de 20 mg tablet en de 100 mg tablet met elkaar vergeleken in een bio-beschikbaarheidsstudie.

- De geschiktheid van de voorgestelde dosering voor kinderen wordt onderbouwd met een populatie PK model, maar de toereikendheid van dit model voor deze groep patiënten is nog niet voldoende aangetoond. Hierover zijn een aantal *other concerns* geformuleerd. Opgemerkt wordt dat het is toegestaan om, bij een aangetoonde vergelijkbare blootstelling, de werkzaamheid en veiligheid te extrapoleren van volwassenen naar kinderen. In dit opzicht zou de beperkte klinische studie acceptabel kunnen zijn. Bij drie van de vijftien kinderen in de studie worden echter verhoogde waarden van levertransaminasen gezien. Dit was aanleiding om bij deze kinderen de therapie te staken. Dit roept vragen op over de veiligheid van de 20 mg tabletten en dit moet worden bediscussieerd.
- De bio-beschikbaarheidsstudie is uitgevoerd met een andere formulering van de 20 mg tablet dan de 20 mg tablet die nu wordt aangevraagd. Daarom is de uitkomst van de opgevoerde bio-beschikbaarheidsstudie niet van toepassing op de

onderhavige aanvraag. In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat niet duidelijk is of kan worden geswitcht tussen de 100 mg tablet en vijf 20 mg tabletten. Dit moet worden uitgezocht in een nieuwe studie.

- De tabletten moeten met voedsel worden ingenomen. De 20 mg tabletten kunnen echter ook worden opgelost in water. De firma dient aan te tonen dat het oplossen in water niet van invloed is op de bio-beschikbaarheid van de 20 mg tabletten.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor deze sterkte en deze indicatie voor dit geneesmiddel.

Agendapunt 10.j

Vimpat

Productnaam	Vimpat
Werkzaam bestanddeel	lacosamide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 10 mg/ml stroop: 10 mg/ml filmomhulde tabletten: 5 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	100297, 100301, 100302, 100303, 100307, 110535, 124802, 124803, 124804, 124805, 124806, 124807
Zaaknummer	784208

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Vimpat is indicated as monotherapy ~~and adjunctive therapy~~ in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.*

Vimpat is indicated as adjunctive therapy

- *in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.*
- *in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults, adolescents and children from 4 years of age with idiopathic generalised epilepsy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies, waarbij één studie een open-label extensiestudie is van de andere studie, die placebogecontroleerd is. De extensiestudie is nog niet afgerond. De resultaten wijzen uit dat de *‘time to the second PGTCS during the 24-week Treatment Period’* significant lager is bij patiënten die zijn behandeld met de lacosamide dan bij de placebogroep. Lange termijn veiligheidsdata komen beschikbaar wanneer de lopende extensiestudie wordt afgerond. De beschikbare korte termijn veiligheidsdata laten geen nieuwe veiligheidssignalen zien.

- De werkzaamheid lijkt wat minder te zijn bij de subgroep patiënten in de leeftijd van ≥ 12 tot < 18 jaar. Mogelijk speelt therapietrouw hier een rol. Niettemin wijzen de data ook bij deze groep op een klinisch voordeel. De mindere werkzaamheid bij deze groep moet echter nog wel worden bediscussieerd en daarom is hierover en *other concern* geformuleerd.
- Het is opmerkelijk dat er geen verbetering wordt gezien in de *Quality of Life* (QoL). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat patiënten een tonisch-clonische aanval niet bewust meemaken. Dit is anders bij een partiële aanval, die een patiënten bewust kan ervaren.
- De firma wordt verzocht de mogelijke stopcriteria voor de behandeling met lacosamide te bediscussiëren. In dit indicatiegebied moet polytherapie zoveel mogelijk worden beperkt.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond en er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Een aantal vragen resteren maar dit zijn *other concerns*.

Agendapunt 10.k

Xarelto

Productnaam	Xarelto
Werkzaam bestanddeel	rivaroxaban
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 2,5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg Aangevraagd - granulaat voor orale suspensie: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AF01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	101535, 109000, 109002, 111484, 126022
Zaaknummer	775908

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure. De variatie betreft een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie, en een aanvraag voor een nieuwe farmaceutische vorm (in combinatie met een nieuwe indicatie). De voorgestelde indicatie-uitbreiding is als volgt: “ (...) *Xarelto 15 mg film-coated tablets: Paediatric population. Treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of VTE recurrence in children and adolescents aged less than 18 years and weighing from 30 kg to 50 kg following initiation of standard anticoagulation treatment.*”

(...)

Xarelto 20 mg film-coated tablets: Paediatric population - Treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of VTE recurrence in children and adolescents aged less than 18 years and weighing more than 50 kg following initiation of standard anticoagulation treatment.

Xarelto 1 mg/mL granules for oral suspension - Treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of VTE recurrence in term neonates, infants and toddlers, children, and adolescents aged less than 18 years following initiation of standard anticoagulation treatment.” Toe te voegen tekst is onderstreept. Het goedgekeurde deel van de indicatie is verkort weergegeven.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteur formuleert een *major objection* over de *benefit/risk* balans bij kinderen jonger dan 6 maanden, en over de kinderindicaties, die breder zijn dan de huidige goedgekeurde indicaties bij volwassenen. Het College steunt deze *major objections*, maar stelt voor naast kinderen <6 maanden ook kinderen jonger dan 2 jaar mee te nemen in de gevraagde *benefit/risk* balans discussie.

Voor de jongste patiënten in de studie zijn geen primaire of secundaire uitkomsten beschikbaar, en het aantal patiënten van deze leeftijd in de studie is beperkt. Verder is bij deze patiënten het coagulatiesysteem nog niet gematureerd. Dit bemoeilijkt de extrapolatie van de werkzaamheidsdata van volwassenen naar deze leeftijdsgroep. Voorts is er een onbalans in de bloedingen die tijdens de behandeling optreden. Bij patiënten <6 maanden die behandeld worden met rivaroxaban worden meer bloedingen gezien dan bij patiënten uit deze leeftijdsgroep die zijn behandeld met *standard of care*. Op basis van deze overwegingen wordt de firma gevraagd om een gedetailleerde *benefit/risk* balans discussie voor deze leeftijdsgroep. Zoals hierboven al

staat aangegeven moet volgens het College ook de groep van >6 maanden tot <2 jaar in de discussie worden meegenomen, omdat de genoemde zaken ook op die leeftijdsgroep van toepassing zijn.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding. *Major objections* resteren over de *benefit/risk* balans bij kinderen jonger dan 2 jaar, en over de te brede indicatie.

- 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.c** **PRAC- verslag 9-12 maart en agenda 14-17 april 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda en het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (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 aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7 **Overige zaken**

Agendapunt 13.7.a **Copiktra**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma