

Vastgesteld d.d.
4 februari 2021

**Openbaar verslag van de 968^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 17 december 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
21-04-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
25-07-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e, 7.f, 7.h, 7.i, 7.j, 7.k, 7.l, 7.m, 12.a en 12.b. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 7.f.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 965^e Collegevergadering d.d. 4 november 2020
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a BioNTech vaccin (*productnaam is tussentijds gewijzigd in Comirnaty*)
COVID-19 mRNA
Vaccin
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Artesunaat (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Artesunate Amivas*)
artesunaat
Infectieziekten
 - 7.b Cirkrono (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Efmody*)
hydrocortison
Endocrinologie
 - 7.c Doxylamine
doxylamine
Neurologie

- 7.d Groveckly (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lonapegsomatropine Ascendis Pharma*)
lonapegsomatropine
Endocrinologie
- 7.e Jardiance
empagliflozine
Endocrinologie
- 7.f Discussie over producten met *humaan normaal immunoglobuline* als werkzaam bestanddeel en ATC-codes J06BA01, J06BB04, J06BB01, J06BB02 en J06BB03, waarmee deze vallen onder de klasse *immunoglobulins*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
- 7.g Raylumis
tanezumab
Pijn
- 7.h Saxenda
liraglutide
Lichaamsgewicht
- 7.i Sereflo Ciphaler
salmeterol en fluticason
Luchtwegen
- 7.j Teysuno
tegafur, gimeracil, oteracil
Oncologie
- 7.k Vancomycine Strides
vancomycine
Gastro-intestinaal
- 7.l Venclyxto
venetoclax
Oncologie
- 7.m Zolgensma
onasemnogene abeparvovec
Neurologie
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Richtsnoer - *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products*
- 9.b Herziening Europese regulering weesgeneesmiddelen
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 7-11 december 2020
- 12.b CMDh-verslag 8-9 december 2020
- 12.c Agendapunt vervallen
- 12.d COMP-verslag 1-3 december 2020
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**

-
- 13.2** Actiepuntenlijst
 - 13.3** Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-verzoeken
 - 13.4** Overzicht perscontacten
 - 13.5** Wetenschappelijke adviezen
 - 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
 - 13.7** **Overige zaken**
 - 13.7.a CBG wetenschapsdag 2021
 - 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
 - 13.8.a CAT-verslag december 2020
 - 14** **Rondvraag**
 - 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 968^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.

Tevens is er een speciaal welkom voor dhr. Korevaar en mevr. Ten Berg, beiden lid van het Jong College.

Tot slot wordt opgemerkt dat dhr. Van Kempen, journalist van het Parool, aanwezig is bij de samenvattende conclusie van de bespreking van het BioNTech/Pfizer-vaccin.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegelid Kersting meldt ten aanzien van agendapunt 7.l dat zij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Mevr. Kersting zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.b, 6.1, 7.d, 7.a, 7.k, 7.i. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 9.a, 9.b, 7.f, 7.c, 7.g, 7.m, 7.j, 7.l, 7.e en 7.h. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Er zijn geen afmeldingen.

Lijst 'wisselen ongewenst'

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft in een eerder stadium aan het aBCG verzocht om een lijst 'wisselen ongewenst' vorm te geven. Dit is gaande. Initieel zou de lijst eind december 2020 klaar zijn, maar dit blijkt niet haalbaar. Er is uitstel gevraagd tot begin maart 2021. VWS moet dit nog goedkeuren.

Migratie datacenter aCBG

Na tweeënhalve jaar voorbereiding is de ICT-migratie succesvol geweest. De gehele infrastructuur is nu verhuisd van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) naar een datacentrum in Amsterdam. Het betreft een grote stap in de verdere professionalisering van de ICT van het aCBG.

Secretaris-directeur aCBG

Vanwege de aanstaande pensionering van dhr. Hurts is een sollicitatieprocedure opgestart voor het aanstellen van zijn opvolger. Vermoedelijk is begin februari 2021

een nieuwe directeur voor het aCBG aangesteld. Dhr. Hurts blijft werkzaam bij het aCBG tot 1 september 2021.

Communicatie rondom COVID-19

Recent is een nieuwe communicatiestrategie geschreven met drie belangrijke punten:

1. De informatie over vaccins op de website van het CBG wordt bijgewerkt. Bovendien werkt het CBG aan proactieve communicatie, waarbij onder meer in de media aandacht voor de taken van het CBG wordt gegeneerd.
2. Op 21 december 2020 vindt een persconferentie van het *European Medicines Agency* (EMA) plaats, waarna het CBG volgt met een Nederlandse toelichting op de berichtgeving van het EMA en de betrokkenheid van het CBG bij de beoordeling van het BioNTech/Pfizer-vaccin.
3. Het plan is opgevat om een tweede coronaspreekuur te organiseren, specifiek gericht op vaccins. Deze zal waarschijnlijk plaatsvinden in de tweede of derde week van januari 2021.

Vanuit het College worden een aantal opmerkingen gemaakt.

- Collegeleden worden geregeld benaderd met vragen op COVID-19-gebied. Er wordt geadviseerd van de standpunten van het CBG met betrekking tot COVID-19 rekenschap te nemen middels onder meer een opgestelde Q&A over dit onderwerp.
- In geval van goedkeuring van het vaccin is eenduidige communicatie over nog bestaande onzekerheden van essentieel belang.
- Beroepsverenigingen en de Gemeentelijke GezondheidsDiensten (GGD's) dienen zo spoedig mogelijk uitvoerig over de te verwachten vaccinatiestrategie geïnformeerd te worden. Er wordt een "Vaccin in het kort" gemaakt, dat ook door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) verspreid zal worden. Dit is een digitale en korte vorm van toegankelijke informatie over vaccins.
- Ten slotte wordt opgemerkt dat er bij verschillende patiëntenorganisaties behoefte bestaat aan informatie over welke studies met betrekking tot COVID-19 (gaan) lopen, welke subpopulaties van patiënten geïncludeerd worden en wanneer resultaten worden verwacht.

Europese ontwikkelingen in de berichtgeving rondom vaccinatie bij COVID-19

Het *European Medicines Agency* (EMA) zal een persbericht publiceren waarin een nieuwe tijdslijn voor de beoordeling van het Moderna-vaccin bekend wordt gemaakt. De verwachte datum voor de opinion van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) is nu 6 januari 2021. De rapporten voor de beoordeling komen beschikbaar op 31 december 2020.

De voorzitter van de Europese Commissie heeft inmiddels laten weten dat het de verwachting is dat, als het EMA het Pfizer-vaccin goedkeurt, met ingang van 27 december 2020 in de Europese Unie gestart zal worden met vaccineren. In Nederland start het vaccinatieprogramma op 8 januari 2021.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 965^e Collegevergadering d.d. 4 november 2020

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

Agendapunt 6 Geneesmiddelenbewaking

Agendapunt 6.1 Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 6.1.a BioNTech vaccin

Productnaam	BioNTech vaccine (<i>productnaam is tussentijds gewijzigd in Comirnaty</i>)
Werkzaam bestanddeel	COVID-19 mRNA vaccin (<i>embedded in lipid nanoparticles</i>)
Farmaceutische vorm en sterkte	flacon: 0,45 ml (5 doses van 30 microgram)
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk PRAC – Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	835545

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Active immunisation to prevent COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older. The use of Comirnaty vaccine should be in accordance with official guidance.*”

Kwaliteit

De interactieve beoordeling (*rolling review*) van dit dossierdeel is eerder besproken in de 967^e Collegevergadering (d.d. 2 december 2020). Toen zijn er drie *major objections* geformuleerd. De eerste betrof de *Good Manufacturing Practice* (GMP) status van de productielocaties van het werkzame bestanddeel en het eindproduct. De tweede *major objection* ging over de vergelijkbaarheid van het product dat wordt gebruikt in de klinische studies, en het product bedoeld voor de klinische praktijk (commerciële product). De derde *major objection* betrof het ontbreken van o.a. validatiedata van de productielocatie voor het product bedoeld voor de klinische praktijk.

Er wordt een update gegeven van de huidige stand van zaken.

- *GMP* – Voor twee locaties is inmiddels vastgesteld dat deze GMP-compliant zijn. Voor twee andere locaties worden nog op afstand (*distant assessment*) geïnspecteerd.
- *Vergelijkbaarheid klinische en commerciële product* – Er is sprake van een verschil in mRNA integriteit tussen het klinische en commerciële product. Het gehalte aan niet-intacte mRNA deeltjes verschilt. Hierover zijn in het kader van de beoogde *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) een aantal *Specific Obligations* (SOB) opgesteld. Hierin wordt de firma o.a. verzocht de niet-intacte mRNA deeltjes verder te karakteriseren, en te onderzoeken of een eventuele translatie van deze niet-intacte mRNA deeltjes leidt tot eiwitten die anders zijn dan het beoogde spike-eiwit. Op basis van de al overlegde gegevens en bestaande kennis op dit gebied is de kans daarop heel klein en vooral theoretisch. Daarnaast is de firma verzocht de acceptatiecriteria voor RNA-integriteit in het eindproduct aan te scherpen. De

deadline voor het voldoen aan deze SOB kan volgens Nederland naar voren worden gehaald. De data moeten eind januari kunnen worden aangeleverd.

- *Onvolledige data commerciële product* – de vereiste data worden 18 december verwacht. Naar verwachting bieden deze data voldoende waarborgen voor de kwaliteit van het eindproduct.

Vanuit het College wordt gevraagd wat er op dit moment al is aangeleverd met betrekking tot de karakterisering van de niet-intacte mRNA deeltjes. Hierop wordt toegelicht dat *next-generation sequencing* data zijn aangeleverd die laten zien dat het aantal mRNA deeltjes met een afwijkende nucleotidevolgorde niet hoger ligt dan 0,1%. Er is nog weinig bekend over de *capping* van deze niet-intacte mRNA's. *Capping* is belangrijk voor het translatieproces (van mRNA naar eiwit). Afwijkingen in *capping* kunnen in theorie *frameshifts* veroorzaken, met een mogelijk afwijkend eiwit tot gevolg. Benadrukt wordt dat experts het erg onwaarschijnlijk achten dat dit gebeurt. Meer waarschijnlijk is dat de niet-intacte mRNA deeltjes het gevolg zijn van afgebroken mRNA-synthese, of van mRNA afbraak na synthese. Deze deeltjes zijn dusdanig instabiel dat deze waarschijnlijk meteen worden afgebroken.

De voornaamste vraag die op dit gebied resteert betreft niet zozeer de mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid. Er is immers aangetoond dat zelfs een derde van een dosering van het vaccin leidt tot een adequate immunrespons. De vragen van de Rapporteurs zijn meer gericht op afwijkende mRNA sequenties/capping die uiteindelijk zouden kunnen leiden tot auto-immunreacties. De zorgen in de samenleving richten zich vaak ook op dit soort potentiële effecten. Daarmee is dit een gevoelig onderwerp. Opnieuw wordt benadrukt dat het een theoretisch risico betreft, waarbij de kans dat dit effect daadwerkelijk optreedt erg klein is. Dusdanig klein dat dit een goedkeuring niet in de wegstaat. De eindproductspecificatie is hiervoor een belangrijke waarborg. Daarin ligt vast dat het gehalte *capped*, integer mRNA boven een specifieke waarde moet liggen. Niettemin is het goed dat hierover een SOB is opgesteld, op basis waarvan er nog beter inzicht zal ontstaan over dit onderwerp.

Non-klinische onderzoeken

De algemene toxiciteit is eerder al beoordeeld. De mogelijke effecten op de fertiliteit zijn inmiddels ook beoordeeld en ook hier worden geen bijzonderheden zien. Verder zijn de resultaten van een rattenstudie beoordeeld. In deze studie is gekeken naar de mogelijke effecten bij zwangerschap. De studie is uitgevoerd in lijn met de vereisten van de *Food and Drug Administration* (FDA). Geen van de eindpunten in deze studie wijst op een mogelijk negatief effect bij zwangerschap. Tot op heden was dit nog niet aangetoond voor dit type mRNA-vaccins.

De FDA en *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) hebben in het label opgenomen dat de effecten bij zwangerschap nog niet bekend zijn, aangezien de resultaten van de eerdergenoemde studie nog niet zijn gepubliceerd. Nu de resultaten beoordeeld zijn wordt voorgesteld in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) op te nemen dat de dierstudies geen aanleiding geven voor ongerustheid, en dat de *benefit/risk* afweging voor de toediening bij zwangerschap aan de arts wordt overgelaten. Aangevuld wordt dat het op basis van de huidige beschikbare biodistributiedata onwaarschijnlijk is dat het vaccinmateriaal (de lipidendeeltjes die het mRNA omhullen) in de gonaden of in het ongeboren kind terecht kunnen komen. Ook zijn er geen aanwijzingen voor een invloed op de werking van de placenta.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een studie waarin de effectiviteit en veiligheid van dit vaccin is onderzocht bij 44.000 personen in de leeftijd van 12 jaar en ouder. De effectiviteit en veiligheid zijn vergeleken met placebo. Op dit moment zijn de data beschikbaar voor de groep personen van 16 jaar en ouder. De geïncludeerde populatie is relatief divers. 30% van de deelnemers heeft overgewicht, 40% is ouder dan 55 jaar en 20% heeft één of meerdere onderliggende aandoeningen (comorbiditeit) en heeft daardoor een hoger risico op een ernstiger ziekteverloop.

De resultaten wijzen op een effectiviteit van 95% die is aangetoond rond 1 week na het toedienen van de tweede dosis. De bescherming is niet verder onderzocht dan tot ongeveer 100 dagen na de tweede prik en over deze periode houdt de effectiviteit aan. De effectiviteit is consistent tussen de verschillende risicogroepen.

Op een aantal gebieden zijn er nog onzekerheden. Deze zijn echter niet dusdanig dat ze een goedkeuring in de weg staan.

- *Duur van bescherming* – de huidige beschikbare data laten zien dat de bescherming tot het einde van de observatieperiode, ongeveer 100 dagen, aanhoudt. Hoe lang deze bescherming aan zal houden is nog niet bekend.
- *Voorkomen van ernstig ziekteverloop* – bij vier personen in de studie werd een COVID-19 infectie gezien met een ernstig beloop. Het betrof één persoon in de vaccingroep en drie personen in de placebogroep. Deze aantallen zijn te laag om uitspraken te kunnen doen over de mate van bescherming tegen een ernstig ziekteverloop.
- *Effectiviteit bij specifieke risicogroepen* – een aantal specifieke risicogroepen zijn niet opgenomen in de studie, waardoor bij deze groepen de effectiviteit niet is onderzocht. Het gaat dan met name om de groep immuungecompromiteerde patiënten.
- *Personen ouder dan 75 jaar* – de effectiviteitsdata voor deze groep is beperkt, aangezien van deze groep een beperkt aantal personen in de studie is opgenomen.
- *SARS-CoV-2 – seropositieve personen* - ook voor de groep die voorafgaand aan de studie al een COVID-19 infectie had doorgemaakt kunnen geen uitspraken worden gedaan over de effectiviteit van het vaccin. De beschikbare data is daarvoor te beperkt.

De Rapporteur stelt dat over deze zaken na goedkeuring (*post-approval*) meer data moet worden verzameld. Het College steunt dit. De firma heeft hiervoor een uitgebreid studieprogramma opgesteld (zie ook '*Geneesmiddelenbewaking*').

Met betrekking tot de veiligheid wordt opgemerkt dat het vaccin reactogeen is. Dit houdt in dat het vaccin ontstekingsreacties en koorts kan veroorzaken. De reactogeniciteit is hoger na toediening van de tweede dosis, en is bij jongeren hoger dan bij ouderen. In de vaccingroep was er sprake van vier gevallen van Bell's palsy versus één geval in de placebogroep. Voor twee van de gevallen in de vaccingroep valt een causale relatie met het vaccin niet goed uit te sluiten. Voor de overige twee gevallen is een causale relatie met het vaccin onwaarschijnlijk. Verder is er aandacht voor hypersensitiviteit. In het Verenigd Koninkrijk zijn tot op heden er twee gevallen van ernstige anafylactische reacties gezien na vaccinatie. In de Verenigde Staten (VS) is één dergelijk geval gezien. In alle drie de gevallen gaat het om vrouwen in de middelbare leeftijd. In het VK zijn inmiddels 138.000 personen gevaccineerd. In dit perspectief beschouwd is het aantal anafylactische reacties zeer zeldzaam te noemen. Er worden ook andere hypersensitiviteitsreacties gezien, waarbij wordt opgemerkt dat een groot aantal van de personen in de studie een geschiedenis had van allergische reacties of hypersensitiviteit. Het is nog onduidelijk hoe groot het daadwerkelijke risico op deze hypersensitiviteitsreacties is en of er factoren zijn die een groter risico geven

op deze reacties. Aandacht voor hypersensitiviteitsreacties is daarom geboden. Ook worden bijwerkingen als koorts, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn gezien. Deze houden gemiddeld één tot twee dagen aan. Opgemerkt wordt dat het belangrijk is om hierover goed te communiceren.

Gevraagd wordt of mogelijke deblinding van invloed zou kunnen zijn op de schatting van de effectiviteit. Mogelijk wisten personen in de vaccingroep door specifieke bijwerkingen dat zij het vaccin hadden ontvangen, en niet het placebovaccin. Dit kan ertoe leiden dat zij, wanneer zij alsnog (corona)klachten ontwikkelen, minder geneigd zijn zich te laten testen omdat zij denken beschermd te worden door het vaccin.

Toegelicht wordt dat dit in theorie zou kunnen, maar dat de aangetoonde effectiviteit dusdanig hoog is dat dit niet alleen veroorzaakt kan zijn door een eventuele deblinding. Bovendien is aangetoond dat bij gevaccineerde patiënten sprake is van antilichaamgehaltenes die vergelijkbaar zijn met de antilichaamgehaltenes van patiënten die een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt.

Geconcludeerd wordt dat er geen grote klinische bezwaren zijn tegen de voorwaardelijke goedkeuring van dit vaccin. Een aantal zaken dienen *post-approval* te worden opgevolgd. Een van de voorwaarden is dat de personen in de fase III studie 24 maanden worden gemonitord. Dit is acceptabel, maar opgemerkt wordt dat dit wel aan de strenge kant is als een conditie voor autorisatie, aangezien een dergelijke lange follow-up over het algemeen niet als eis wordt gesteld voor vaccins.

Geneesmiddelenbewaking

Toegelicht wordt welke zaken in de *post-approval* fase moeten worden opgevolgd. Dit zijn zaken waar op basis van de huidige beschikbare klinische data geen volledige duidelijkheid over is. Zaken die moeten worden gemonitord, of waarin tijdens de *post-approval* fase meer data over moeten worden verzameld zijn o.a. het (theoretische) risico op *Vaccine-Enhanced Disease* (VED), effecten op zwangerschap en lactatie, effecten bij patiënten met specifieke comorbiditeiten, mogelijke interactie(s) met andere vaccins, de effectiviteit bij immuungecompromitteerden en de effectiviteit van het vaccin over langere termijn. Hiertoe stelt de firma een uitgebreid studieprogramma voor, bestaand uit 12 studies. Tevens heeft de firma in het *Risk Management Plan* (RMP) uitvoerig beschreven welke routine farmacovigilantie-activiteiten er worden uitgevoerd. Een belangrijk aandachtspunt is de herleidbaarheid van de vaccins. Voor elke gevaccineerde moet worden vastgelegd uit welke batch het vaccin afkomstig is. Hierdoor kan kunnen eventuele veiligheidsproblemen worden herleid tot specifieke batches.

- Vanuit het College wordt opgemerkt dat het belangrijk is dat in de studie met immuungecompromitteerden voldoende patiënten worden geïnccludeerd met verschillende soorten immuundeficiënties, en die worden behandeld met verschillende soorten immunosuppressiva. Zo wordt gewaarborgd dat de patiënten in de studie representatief zijn voor de immuungecompromitteerde patiënten in de klinische praktijk.
- Opgemerkt wordt dat de *benefit/risk* balans bij personen die al een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt mogelijk anders is, aangezien onduidelijk is of zij extra bescherming ervaren van het vaccin. Zij hebben immers zelf al antistoffen aangemaakt. Het is echter niet duidelijk hoe lang de eigen antistoffen bescherming bieden. Aangevuld wordt dat het veiligheidsprofiel van het vaccin bij deze groep niet afwijkend is. De uiteindelijke afweging voor een aanbeveling ligt bij de Gezondheidsraad.

- Benadrukt wordt dat communicatie over de bijwerkingen erg belangrijk is, zodat men weet welke bijwerkingen na vaccinatie zouden kunnen optreden. Toegelicht wordt dat deze informatie zal worden opgenomen in 'vaccin in het kort'.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin met deze indicatie. Op geen van de dossierdelen (kwaliteit, non-klinisch en klinisch) zijn er bezwaren die een goedkeuring in de weg staan. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief. Belangrijk is dat een aantal specifieke zaken *post-approval* verder worden opgehelderd/gemonitord. De firma heeft hiervoor een adequaat studieprogramma opgesteld. Verder zijn op gebied van kwaliteit een aantal belangrijke SOB opgesteld.

De voorzitter schorst het niet-openbare (vertrouwelijke) deel van de Collegevergadering en opent het openbare deel van de Collegevergadering. De conclusie van agendapunt 6.1.a wordt medegedeeld aan dhr. Van Kempen. De voorzitter sluit het openbare deel van de Collegevergadering en heropent vervolgens het niet-openbare (vertrouwelijke) deel van de Collegevergadering.

Agendapunt 6.2

Geneesmiddelenbewaking: NL = *concerned* of NL = CMS
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Artesunaat

Productnaam	Artesunaat (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Artesunate Amivas</i>)
Werkzaam bestanddeel	artեսunaat
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 110 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	P01BE03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127364
Zaaknummer	832844

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Artesunate (AS) is indicated for the initial treatment of severe malaria, in adults and children. Treatment of severe malaria with AS should always be followed by a complete treatment course with an appropriate oral antimalarial therapy.”*

Ondanks dat intraveneus artesunaat is opgenomen in de *World Health Organisation (WHO) guideline*, zijn er in de EU nog geen geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van ernstige malaria.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit en klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met onder meer twee gerandomiseerde fase-III-studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van artesunaat vergeleken met die van quinine. De studies zijn uitgevoerd bij volwassenen (SEAQUAMAT) dan wel kinderen (AQUAMAT) met een ernstige Malaria falciparum. De resultaten wijzen op een significant lagere mortaliteit na behandeling met parenteraal artesunaat (ten opzichte van quinine).

- Er zijn *major objections* geformuleerd over herdefiniëring en karakterisering van het uitgangsmateriaal, de keuze van sterilisatiemethode en het ontbreken van een risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.
- De effectiviteit van artesunaat is voldoende aangetoond en het veiligheidsprofiel is bekend. Studies zijn echter uitgevoerd met vergelijkbare producten (een product afkomstig uit Guilin en het product Amivas iv artesunaat). De dierstudies wijzen uit dat deze producten bio-equivalent zijn. De potentiële veiligheidsrisico's van de overdracht van onzuiverheden naar het semisynthetische eindproduct moeten echter worden bediscussieerd, aangezien deze nog onvoldoende bekend zijn. Hiervoor wordt een multidisciplinaire *major objection* geformuleerd.
- De indicatie moet worden aangepast. Het woord '*initial*' moet worden verwijderd, aangezien het middel ook langer kan worden gebruikt wanneer orale therapie niet wordt verdragen, en er ook voor gekozen kan worden andere middelen als initiële therapie in te zetten wanneer artesunaat niet direct beschikbaar is.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren o.a. *major objections* op het gebied van kwaliteit en over de potentiële veiligheidsrisico's van de overdracht van onzuiverheden naar het semisynthetische eindproduct.

Agendapunt 7.b

Cirkrono

Productnaam	Cirkrono (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Efmody</i>)
Werkzaam bestanddeel	hydrocortison
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>modified release</i> harde capsules: 5/10/20 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	H02AB09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	126106, 126107, 126108
Zaaknummer	779044

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Replacement therapy for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in adolescents aged 12 years and over and adults.*”

De 1^e ronde is eerder besproken in de 954^e Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020). Het College kwam toen tot de conclusie: “Het College is vooralsnog **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de *benefit/risk* balans. Daarnaast is een *major objection* met betrekking tot de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden.”

Ook in de 956^e Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020) kwam dit onderwerp aan bod. Het College was het toen niet eens met de Co-Rapporteur dat de aangevraagde indicatie valt onder de huidige goedgekeurde indicatie van Plenadren.

Kwaliteit

De *major objection* met betrekking tot de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden is niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Eerder in de procedure werd een *major objection* geformuleerd, omdat in het aanvraagformulier een ander referentieproduct stond vermeld dan het product waarmee de bridging studie was uitgevoerd. Deze *major objection* is inmiddels opgelost.
- Er werd in de 1^e ronde een uit drie delen bestaande klinische *major objection* geformuleerd.

- De firma heeft een plausibele verklaring gegeven waarom in de Cirkrono-groep meer bijwerkingen voorkomen: in de standaardgroep gingen patiënten door met hun al bestaande behandeling, wat door het open-labelkarakter van de studie het toegenomen aantal bijwerkingen kan verklaren. Bovendien is het titratiealgoritme van Cirkrono dat gebruikt is in de klinische studie te agressief, mogelijk ook met meer bijwerkingen als gevolg. Aangezien hydrocortison een bekend product is, worden geen grote veiligheidsproblemen verwacht. De bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) dient te worden aangepast door deze veiligheidsissues uit klinische studies op te nemen.
- De lage A4-niveaus worden door de firma verklaard als reflectie van 17-OHP-controle in plaats van als reflectie van complete androgeensuppressie. Aangezien er meerdere biosynthetische routes zijn voor androgeenformatie, hebben lage A4-niveaus geen grote implicaties.
- De firma heeft bevestigd dat de initiële dosering Cirkrono in de studies te hoog was. De meeste patiënten kregen in een vervolgstudie een lagere dosering. De firma heeft het glucocorticoïdsparende effect voor patiënten die alleen hydrocortison gebruiken echter niet kunnen aantonen. Gevraagd wordt de dosis in de pivotale studie duidelijk in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te vermelden.
- De *major objection* ten aanzien van het al dan niet gelijk zijn van de indicaties (in het kader van de weesgeneesmiddelenstatus) voor Plenadren en Cirkrono is opgelost. Vanuit klinisch perspectief worden bijnierinsufficiëntie en congenitale bijnierhyperplasie als verschillende aandoeningen gezien.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de *major objection* over de risico-inventarisatie van nitrosamine-onzuiverheden wordt opgelost.

Agendapunt 7.c

Doxylamine

Productnaam	Doxylamine
Werkzaam bestanddeel	doxylamine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 12,5 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	R06AA09
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	126016
Zaaknummer	775790

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: *“Kortdurende symptomatische behandeling van incidentele slapeloosheid bij volwassenen.”*

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use, WEU*). De firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 948^e Collegevergadering (d.d. 5 maart 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. WEU is onvoldoende aangetoond, de bridge van de literatuur naar het onderhavige product is niet aangetoond, de literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel is ongunstig.”*

Kwaliteit

De *major objection* over de dissolutietestmethode is nog niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De *major objections* over WEU en het bridgen van de literatuur naar het onderhavige product zijn niet opgelost.
- Er zijn onvoldoende data aangeleverd met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid om een *benefit/risk* balans te kunnen bepalen bij de voorgestelde indicatie en posologie.
- De firma vraagt een UA (uitsluitend apotheek)-afleverstatus aan. Dit kan niet worden goedgekeurd vanwege het bijwerkingenprofiel, de risico's van interacties en mogelijkheid van misbruik.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De in de vorige ronde geformuleerde *major objections* zijn niet opgelost. Ook is de voorgestelde UA-afleverstatus niet acceptabel. Besloten wordt een voornemen tot weigering uit te sturen.

Agendapunt 7.d

Groveckly

Productnaam	Groveckly (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lonapegsomatropine Ascendis Pharma</i>)
Werkzaam bestanddeel	lonapegsomatropine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplossing voor injectie: 3,0/3,6/4,3/5,2/6,3/7,6/9,1/11,0/13,3 mg
Indicatiegebied	Groei
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in H01AC09</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127317, 127318, 127319, 127320, 127321, 127322, 127323, 127324, 127325
Zaaknummer	833219

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Growth failure in paediatric patients due to insufficient secretion of growth hormone, growth hormone deficiency, GHD.”*

Lonapegsomatropine heeft een *orphan designation* voor de indicatie groeihormoondeficiëntie.

Lonapegsomatropine is een langwerkend groeihormoon, dat eenmaal per week wordt toegediend als subcutane injectie in plaats van dagelijks, zoals gebruikelijk is bij de huidige groeihormoonbehandeling (somatropine).

Kwaliteit

- Er is een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de definitie van het uitgangsmateriaal in de syntheseroute.
- Volgens het College is dit geen *New Active Substance* (NAS). Hoewel de gehele structuur van het geneesmiddel niet aanwezig is in andere in de EU geregistreerde producten wordt het werkzame bestanddeel beschouwd als bekend, aangezien het basale structurele element en de additionele moleculaire structuur niet nieuw zijn. De firma wordt gevraagd te bediscussiëren waarom zij van mening zijn dat lonapegsomatropine wel in aanmerking komt voor de NAS-status.

Non-klinische en klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met drie fase-III-studies. Hieruit blijkt superioriteit van Groveckly ten opzichte van somatropine op gebied van groeisnelheid en op de standaarddeviatiescore voor de lengte.

- De werkzaamheid is duidelijk aangetoond. Het bijwerkingenprofiel is vergelijkbaar met dat van somatropine. Uit dierstudies is gebleken dat het belangrijkste toxicologische risico de vorming is (door PEG) van vacuoles in epitheelcellen in de plexus choroïdeus. Het betreft een vorm van adaptatie van cellen, waarbij de cel in staat wordt gesteld grote moleculen in de vacuoles op te nemen. De cellen vertonen echter een normale activiteit en de vacuolisering leidt niet tot merkbare neurologische effecten. Slechts bij zeer hoge doseringen kan schade optreden. Deze schadelijke doseringen liggen vele malen hoger dan de voorgestelde kinderdosering. Niettemin blijft de waargenomen vacuolisering een punt van zorg.
- Soortgelijke middelen zijn eerder uitvoerig besproken in de *Paediatric Committee* (PDCO) van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Tot nu

toe heeft de CHMP gepegyleerde middelen niet goedgekeurd voor toepassing bij kinderen < 12 jaar. De voorgestelde indicatie voor lonapegsomatropine includeert kinderen vanaf 3 jaar. Dit maakt dat het na goedkeuring beschikbaar zou komen voor zeer jonge kinderen, wat met zich meebrengt dat het middel langdurig (tot 18-jarige leeftijd) gebruikt zou kunnen worden. Meer informatie over de langetermijnveiligheid is daarom essentieel en voorgesteld wordt dit te onderzoeken in een *Post-Authorisation Safety Study* (PASS). Er dient rekening gehouden te worden met de eerdere besprekingen over dit onderwerp en deze zorg zal in de CHMP worden ingebracht, waarbij inschakeling van de PDCO een goede optie lijkt.

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 er zijn zorgen over de vacuolisering in het brein die bij dierproeven gevonden is, gecombineerd met het feit dat het middel wordt voorgesteld voor zeer jonge kinderen (> 3 jaar) en het derhalve langdurige gebruik. Daarnaast resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.e

Jardiance

Productnaam	Jardiance
Werkzaam bestanddeel	empagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	A10BK03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114607, 113473
Zaaknummer	839784

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Type 2 diabetes mellitus:

Jardiance is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.*

Heart failure:

Jardiance is indicated in adult patients with heart failure (NYHA class II-IV) and reduced ejection fraction, with or without type 2 diabetes mellitus:

- *to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure.*
- *to slow kidney function decline.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Jardiance vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij volwassenen met chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en een eGFR ≥ 20 ml/min./1,73m². Het risico op cardiovasculaire dood of hospitalisatie voor hartfalen bleek significant verminderd bij behandeling met Jardiance. Het veiligheidsprofiel was al bekend op basis van de huidige goedgekeurde diabetesindicatie. Er waren twee nieuwe bijwerkingen: valpartijen en ventriculaire tachycardiën.

- De werkzaamheid is voldoende aangetoond en het veiligheidsprofiel is bekend van de behandeling bij diabetes mellitus. Wel dient in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te worden opgenomen dat valpartijen en ventriculaire tachycardiën zijn beschreven bij het gebruik van dit geneesmiddel in de pivotale studie.
- De voorgestelde indicatie voor hartfalen is niet acceptabel, aangezien deze niet in lijn is met de SmPC instructies. De indicatie moet o.a. de doelpopulatie bevatten, maar geen eindpunten van klinische trials. De volgende indicatie wordt voorgesteld: *“Jardiance is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.”* Deze is ook in lijn met de indicatie van het recent goedgekeurde en vergelijkbare geneesmiddel Forxiga (dapagliflozine).

- Op basis van de aangevraagde indicatie-uitbreiding vraagt de firma om een extra jaar marktbescherming. Aangezien Forxiga tussentijds goedgekeurd is voor hartfalen en de voordelen van Jardiance in vergelijking met Forxiga nog niet zijn beschreven door de firma wordt hier een *major objection* over geformuleerd. Vooral nog kan geen extra jaar marktbescherming worden toegekend.

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, mits de indicatie en de SmPC worden aangepast zoals voorgesteld. Het aanvullende jaar marktbescherming kan voornog niet worden toegekend. Hiervoor dient aanvullende onderbouwing te komen.

Agendapunt 7.f

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.g

Raylumis

Productnaam	Raylumis
Werkzaam bestanddeel	tanezumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	795616

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“moderate to severe chronic pain associated with osteoarthritis (OA) of the hip or knee in adult patients for whom treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or an opioid is ineffective, not tolerated or inappropriate.”*

Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 954^e Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020). Het College kwam toen tot de conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren ten aanzien van met name de veiligheid en de indicatie.”

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De indicatie is aangepast en betreft nu alleen artrose van heup en knie, in lijn met de studiepopulatie en de richtlijnen van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). De eerder gestelde *major objection* is derhalve opgelost.
- De firma werd in de vorige ronde gevraagd de *benefit/risk* balans beter te onderbouwen gezien het beperkte effect en het risico op enkele ernstige bijwerkingen.
 - Het hoge mortaliteitsrisico was aanleiding voor een *major objection*. De in deze ronde ingeleverde data sluiten niet uit dat tanezumab leidt tot *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE). Gezien het acute karakter en het ontbreken van een voorspellende waarde van cardiovasculaire risicofactoren *at baseline* is dit risico niet te mitigeren. Dit signaal moet daarom worden opgenomen in het *Risk Management Plan* (RMP). De *major objection* is vooralsnog niet opgelost.
 - Met betrekking tot de *Rapidly Progressive Osteoarthritis* (RPOA) zijn geen risicofactoren geïdentificeerd. In eerdere studies werden patiënten met bepaalde risicofactoren op dit gebied (o.a. pre-existente RPOA, atrofische osteoarthritis, osteonecrose) geëxcludeerd, aangezien voor deze groepen geen data beschikbaar zijn. Raylumis is om die reden gecontra-indiceerd bij deze patiënten.

De overall *benefit/risk* balans is negatief door het risico op ernstige irreversibele bijwerkingen (RPOA met *total joint replacement* als gevolg, MACE) die moeilijk zijn te mitigeren. De matige werkzaamheid weegt daar niet tegenop. Tanezumab is

effectiever dan placebo en even effectief als NSAID's, maar NSAID's hebben een veel lager risico op RPOA en MACE.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. De matige werkzaamheid weegt niet op tegen de potentieel ernstige en irreversibele bijwerkingen.

Agendapunt 7.h

Saxenda

Productnaam	Saxenda
Werkzaam bestanddeel	liraglutide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injecties: 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 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Adolescents (≥ 12 years): Saxenda can be used as an adjunct to a healthy nutrition and increased physical activity ~~counselling~~ for weight management in adolescent patients from the age of 12 years and above with:*

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

Treatment with Saxenda should be discontinued and re-evaluated if patients have not lost at least 4% of their BMI or BMI z-score after 12 weeks on the 3.0 mg/day or maximum tolerated dose.”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 2^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 961^e Collegevergadering (d.d. 9 september 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is nog steeds niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicatie. De *major objections* uit de vorige ronde zijn niet opgelost. Het College ziet de klinische relevantie van het aangetoonde effect graag bediscussieerd door de SAG.”

Kwaliteit en klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige rondes was de klinische relevantie van de aangetoonde gewichtsafname een belangrijk discussiepunt. De afname van BMI gaat niet gepaard met gezondheidswinst (o.a. bloeddrukdaling, verminderde insulineresistentie) en het middel dient vele jaren gebruikt te worden, terwijl er geen lange termijn veiligheidsdata beschikbaar waren. Het effect verdwijnt wanneer de behandeling wordt gestopt. Op populatieniveau vindt het College de werkzaamheid derhalve onvoldoende. Er zijn in deze ronde geen nieuwe gegevens ingediend die deze visie van het College veranderen.
- De firma is in de vorige ronde gevraagd om stopping criteria voor te stellen, en de firma heeft dit gedaan. Kijkend naar de langetermijnresultaten wordt geen verschil gezien tussen vroege responders en vroege niet-responders. De Co-Rapporteur

vraagt de firma in een *major objection* alsnog te bediscussiëren of een subgroep gedefinieerd kan worden die meer baat heeft bij liraglutide. Dit aangezien 26% van de adolescenten behandeld met liraglutide een gewichtsafname van > 10% heeft laten zien tegenover 8% van de adolescenten in de placebogroep. Identificatie van een dergelijke subgroep is eerder echter niet mogelijk gebleken. Het College geeft de voorkeur aan een advies van de *Scientific Advisory Group* (SAG).

- Door aanpassingen van de definitie van een hypoglykemie zijn absoluut gezien minder hypoglykemieën gemeld, maar het zijn er nog altijd duidelijk meer dan in de placebogroep. Het risico op een hypoglykemie dient te worden beschreven in de rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen) 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 blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn niet opgelost en er is geen subgroep geïdentificeerd waarbij wel een klinisch relevante gewichtsafname wordt bewerkstelligd.

Agendapunt 7.i

Sereflo Ciphaler

Productnaam	Sereflo Ciphaler
Werkzame bestanddelen	salmeterol en fluticason
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder, voorverdeeld: 50/100 microgram of 50/250 microgram per dosis
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AK06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124404 / 124405
Zaaknummer	706626

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie:

“Sereflo Ciphaler is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination product (long-acting β 2 agonist and inhaled corticosteroid) is appropriate:

- *patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and an ‘as needed’ inhaled short-acting β 2 agonist*
or
- *patients already adequately controlled on both an inhaled corticosteroid and long-acting β 2 agonist.*

Dit is een hybride aanvraag met Seretide Diskus als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd. Aangezien bio-equivalentie niet kan worden aangetoond op basis van alleen biobeschikbaarheidsstudies, heeft de firma klinische studies aangeleverd ter onderbouwing van de aanvraag.

De Ciphaler is een nieuw *device* voor inhalatiepoeders dat nog niet is geregistreerd in de EU.

Kwaliteit

Eerder in de procedure werd de firma middels een *major objection* verzocht een specifieke specificatie aan te scherpen. Dit is inmiddels gedaan en daarmee is de *major objection* opgelost.

Klinische onderzoeken

De indicatie is acceptabel. De lage dosering (50/100 microgram) is echter niet acceptabel. Voor die dosering is op basis van de huidige beschikbare data geen therapeutische equivalentie (zowel voor werkzaamheid als voor veiligheid) aangetoond met het referentiegeneesmiddel.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de 50/250 microgram dosering. Voor de lagere dosering is geen therapeutische equivalentie met het referentiegeneesmiddel aangetoond.

Agendapunt 7.j

Teysuno

Productnaam	Teysuno
Werkzame bestanddelen	tegafur, gimeracil, oteracil
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 15 mg/4,35 mg/11,8 mg en 20 mg/5,8 mg/15,8 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01BC53
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje PRAC-rapporteur = Nederland
RVG-nummer	106311, 106312
Zaaknummer	839299

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Teysuno is indicated in adults for the treatment of:

- *advanced gastric cancer when given in combination with cisplatin (see section 5.1)*
- *metastatic colorectal cancer patients where it is not possible to initiate or continue treatment with another fluoropyrimidine.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met door de firma verzamelde gegevens uit de literatuur.

- De huidige data uit het literatuuroverzicht bieden onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid van Teysuno bij de voorgestelde indicatie.
 - Het College is van mening dat er een patiëntengroep is die vanwege ernstige toxiciteit het gebruik van een ander fluoropyrimidine moet staken. Er zijn echter twijfels over het bestaan van een patiëntengroep die niet met een ander fluoropyrimidine zou kunnen starten. De firma wordt in een *major objection* gevraagd deze groep nader te specificeren en aan te geven waar de *unmet medical need* zit in relatie tot de voorgestelde brede indicatie.
 - Er is een gebrek aan effectiviteitsdata in de doelpopulatie, waarvoor een *major objection* wordt geformuleerd.
- Het veiligheidsprofiel is bekend, maar de veiligheidsdatabase is niet compleet en dient te worden aangevuld. Dit is een *major objection*.

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. Er zijn *major objections* geformuleerd over de bewoording van de indicatie (de *medical need*) en over de werkzaamheid /veiligheid.

Agendapunt 7.k

Vancomycine Strides

Productnaam	Vancomycine Strides
Werkzaam bestanddeel	vancomycine
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 125 en 250 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A07AA09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124510, 124511
Zaaknummer	713104

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Vancomycin capsules are indicated in patients 12 years and older for the treatment of Clostridium difficile infection (CDI) (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).”* Dit is een hybride aanvraag met Vancocin 125 mg harde capsules (Flynn Pharma Limited) als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd, aangezien op basis van de beschikbare data geen houdbaarheidstermijn kon worden toegekend. De firma heeft hierop batchdata ingediend van vier batches na 21 en 23 maanden. Deze batches voldoen aan de voorgestelde specificaties. Er zijn echter geen data beschikbaar over de stabiliteit van de batches door de tijd heen. Op basis van de ingediende gegevens wil de firma de houdbaarheid inkorten van 24 maanden, zoals eerder voorgesteld, naar 18 maanden. Het College vindt dit acceptabel, mits de firma stabiliteitsonderzoek inzet op drie nieuwe batches en dit nauwkeurig onderzoekt, waarbij ook specificaties voor onder meer onzuiverheden gereviseerd dienen te worden als hier een indicatie voor wordt gezien op basis van de verkregen data. Op basis van deze overwegingen wordt de *major objection* als opgelost beschouwd.

Het College is van mening dat met bovenstaande aanpak ook de *major objections* van de andere lidstaat voldoende zijn geadresseerd.

Non-klinische en klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op het gebied van kwaliteit zijn opgelost.

Agendapunt 7.1

Venclyxto

Productnaam	Venclyxto
Werkzaam bestanddeel	venetoclax
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg, 50 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX52
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	118449, 118450, 118451
Zaaknummer	816776

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Venclyxto in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).*

Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL.

Venclyxto in combination with a hypomethylating agent or low-dose cytarabine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 960^e Collegevergadering (d.d. 27 augustus 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende onderbouwd.”

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde was het College positief over de combinatie venetoclax met een *hypomethylating agent* (HMA). In de klinische studie waarin de combinatie met *low-dose* cytarabine (LDAC) is onderzocht werd het primaire eindpunt niet gehaald, maar het College vindt het aannemelijk dat dat kwam door de premature analyse en een verschil in baseline karakteristieken. De follow-up en sensitiviteitsanalyses bevestigden dit naar mening van het College en ook de secundaire eindpunten en de uitkomst van een fase-I/II-studie wezen op een effect op *Overall Survival (OS)* voor de combinatie met LDAC.

In de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) waren de meningen verdeeld over de vraag of op basis van de 6 maanden follow-up analyse toch een OS winst kon worden geclaimd. Uiteindelijk is een *major objection* geformuleerd, waarbij naast *Complete Remission* (CR) verdere onderbouwing voor effectiviteit gevraagd werd.

In de onderhavige ronde blijkt uit nieuwe data dat ook na 12 maanden follow-up geen sprake is van een OS winst voor de combinatie met LDAC. Volgens het College leidt dit tot een negatieve *benefit/risk* balans voor dit indicatiedeel. Verder wordt opgemerkt

dat CR geen vastgesteld surrogaateindpunt is voor OS in de eerstelijns palliatieve AML-setting met add-on therapie naast bestaande behandeling.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de combinatie met LDAC. Het primaire eindpunt OS is niet behaald.

Het College blijft **positief** ten aanzien van de combinatie met HMA.

Agendapunt 7.m

Zolgensma

Productnaam	Zolgensma
Werkzaam bestanddeel	onasemnogene abeparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2 x 10 ¹³ vg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	M09AX09
Procedure	Centrale procedure: CAT-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	846402

Aan Zolgensma is een *conditional approval* toegekend die jaarlijks hernieuwd dient te worden totdat de firma aan de gestelde condities (*Specific Obligations [SOB]*) heeft voldaan. De SOB stelt dat de firma drie specifieke *Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES)* moet uitvoeren.

De goedgekeurde indicatie is: *“Zolgensma is indicated for the treatment of:*

- *patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA type 1 or*
- *patients with 5q SMA with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene.*

Kwaliteit

Onderzoek naar de *root cause* voor de geobserveerde afname van de genoomtiter tijdens bevroren opslag is nog gaande. De reeds ontvangen gegevens hebben echter geen impact op de *benefit/risk* balans.

Non-klinische onderzoeken

- De beschikbare data wijzen uit dat het centrale zenuwstelsel een nieuw doelwit van toxiciteit zou kunnen zijn. Hierover is door de firma in juli 2020 een update gegeven. Verder onderzoek laat geen aanvullende veiligheidsissues zien na deze update en extra risicomitigatiestrategieën worden dan ook niet nodig geacht.
- Bij twee patiënten is distributie naar de gonaden waargenomen. Dit geeft een mogelijk risico op transductie van gameten en het daaraan gerelateerde risico op *germline transmission* in het geval van integratie in het DNA. De Canadese geneesmiddelenautoriteit is voornemens de firma te vragen om dit risico beter te karakteriseren door middel van een dierstudie. De firma heeft al toegezegd een post-marketingstudie te willen uitvoeren. Nederland zal meedenken over de opzet van dit onderzoek, maar zal dit onderwerp ook in een breder perspectief nader beschouwen, aangezien Zolgensma niet het enige geneesmiddel is waarbij dit probleem aan de orde is.

Klinische onderzoeken

De resultaten van de drie PAES zijn beschikbaar gekomen. De resultaten bevestigen de eerder aangetoonde effectiviteit en veiligheid van het geneesmiddel.

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

Conclusie

Volgens het College kan de handelsvergunning met een jaar worden verlengd. De beschikbaar gekomen resultaten bevestigen de eerder aangetoonde positieve *benefit/risk* balans.

- Agendapunt 8** **Bezwaarschriften**
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- Agendapunt 9.a** **Richtsnoer - *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products***
Het betreft een revisie van een bestaand richtsnoer. In dit richtsnoer wordt richting gegeven met betrekking tot alle stadia in de ontwikkeling van geneesmiddelen die worden toegepast bij maligniteiten. De revisie is opgesteld door de *Oncology Working Party (OWP)* van de *European Medicines Agency (EMA)*, en richt zich met name op de delen die gaan over biomarkers. Biomarkers worden in toenemende mate gebruikt om maligniteiten te definiëren en nieuwe behandelingsstrategieën te ontwikkelen. Ook worden de meest recente studie-ontwerpen behandeld (*umbrella trials* en *basket trials*), en wordt ingegaan op het ontstaan van indicaties die in de eerste plaats worden gedefinieerd op basis van een biomarker waarmee kan worden geselecteerd op behandelingsgevoeligheid.
Het College steunt de voorgestelde revisies, met wat kanttekeningen.
- Eén van de behandeldoelen is een verbeterde *Quality of Life (QoL)*. *Patient Reported Outcomes (PRO)* spelen een belangrijke rol bij de beoordeling van QoL. De rol van PRO in de verschillende behandelsettings die staan omschreven zou volgens het College prominenter kunnen worden weergegeven.
 - In uitzonderlijke gevallen, met name bij zeer zeldzame vormen van kanker, is op basis van het kleine aantal patiënten alleen een eenarmige studie mogelijk. De afgelopen tijd is in het College vaak gediscussieerd over de aanvaardbaarheid van eenarmige studies als primaire onderbouwing. Wat opvalt is dat eenarmige studies vaak worden opgevoerd als primaire bewijsvoering, terwijl een gerandomiseerde, gecontroleerde studie ook mogelijk was geweest. Het College vindt dit een onwenselijke ontwikkeling, en zou graag zien dat in het richtsnoer wordt ingegaan op de criteria waaraan moet worden voldaan om een eenarmige studie als primaire bewijsvoering te mogen opvoeren. In reactie hierop wordt toegelicht dat dit in een separaat richtsnoer staat omschreven. Hetzelfde geldt voor de eerdere opmerking over PRO. Het is gebruikelijk dat in een richtsnoer voor bepaalde onderwerpen wordt verwezen naar andere richtsnoeren.
- Agendapunt 9.b** **Herziening Europese regulering weesgeneesmiddelen**
Door verschillende *incentives* is het voor firma's aantrekkelijker geworden om geneesmiddelen voor zeldzame ziekten te ontwikkelen. Deze *incentives* zijn o.a. 10 jaar marktexclusiviteit en gratis "*protocol assistance*" voor academia en kleine ondernemingen.
Momenteel wordt de effectiviteit van de *Orphan Regulation* geëvalueerd door de Europese Commissie (EC). Door de *Ophan Regulation* zijn er meer behandelingen voor zeldzame aandoeningen beschikbaar gekomen. Toch zijn er ook een aantal knelpunten geconstateerd.
- *Clustering* – voor 95% van de ongeveer 6000 zeldzame aandoeningen is er nog geen behandeling. Daar staat tegenover dat er voor een kleine groep zeldzame aandoeningen (bijvoorbeeld multipel myeloom, hemofilie) er wél veel ontwikkelingen zijn op gebied van behandelingen. Dit roept de vraag op of er nog wel een stimulans nodig is voor deze "*crowded area's*"

- *Toegankelijkheid en kosten* – Weesgeneesmiddelen worden centraal geregistreerd, maar slechts een beperkt aantal landen en patiënten hebben toegang tot deze middelen. Verder wordt voor bestaande geneesmiddelen, die voor een nieuwe toepassing als weesgeneesmiddel worden aangemerkt (*repurposing*), de prijs vaak onevenredig verhoogd.
- *Opsplitsing indicaties* (subsetting)– met name in de oncologie worden de indicaties van niet-zeldzame tumoren steeds vaker opgesplitst in specifieke subtypes op basis van biomarkers. Hier is de *Orphan Regulation* echter niet voor bedoeld.
- *Procedurele hindernissen* – van sommige procedures wordt weinig gebruik gemaakt, bijvoorbeeld van de optie om de marktexclusiviteit in te laten trekken zodra de kosten-baten balans positief is voor de registratiehouder.

Om deze punten te kunnen verbetering komt de EC met vier scenario's. In grote lijnen gaan deze over de volgende zaken.

- De marktexclusiviteit (ME) wordt flexibel ingezet; bijvoorbeeld een lange ME periode voor die indicaties waar geen andere geneesmiddelen beschikbaar zijn, en een verkorte ME periode voor "*repurposed*" geneesmiddelen of een tweede wees-indicatie voor hetzelfde product. De ME kan worden verkort zodra de investeringen zijn terugverdiend, of als het geneesmiddel niet goed beschikbaar is in de EU -dit dient systematisch te worden beoordeeld-
- Daarnaast wordt gekeken wat de impact is als de huidige criteria voor zeldzaamheid van ziektes wordt aangepast (lager afkappunt van de prevalentie, incidentie i.p.v. prevalentie bij oncologische aandoeningen waar de behandelduur kort is).
- Extra stimulans (*incentives*) voor die producten die ontwikkeld worden voor ziekte met een hoge "*unmet medical need*". Gedacht wordt aan *vouchers* voor priority review, en vergemakkelijken van procedures ten aanzien van Europese patenten.

Vanuit het College worden een aantal opmerkingen gemaakt.

In het veld leidt *repurposing* in het kader van weesgeneesmiddelen regelmatig tot frustratie. Het komt voor dat bepaalde producten, die eenvoudig kunnen worden gemaakt in apotheken, al off-label worden toegepast bij een zeldzame aandoening. Vervolgens wordt dit opgepikt en opgeschaald door firma's, en krijgt het de weesgeneesmiddelenstatus, waardoor het veel duurder wordt. De off-label producten van de apotheek worden niet meer vergoed. Off-label gebruik wordt niet meegenomen in de discussie over de mogelijke toekenning van een weesgeneesmiddelenstatus. Dit is een aandachtspunt voor een volgende revisie, aangezien deze gang van zaken niet wenselijk is. *European Reference Networks* (ERN) zouden ook betrokken moeten worden bij de ontwikkeling van deze nieuwe regelgeving.

Verder wordt opgemerkt dat het gebruik van vouchers als middel om de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen te stimuleren haken en ogen kent. Zo is bekend dat dergelijke vouchers door firma's onderling worden verhandeld tegen grote bedragen. Dit is een punt van aandacht.

In het algemeen is er ondersteuning van de plannen om de regulering aan te passen. Dit zal wederom worden besproken op het College bij volgende consultatieronde van de nationale registratieautoriteiten.

Agendapunt 10

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

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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 is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

Agendapunt 12.a

CHMP-verslag 7-11 december 2020

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CHMP.

Pemazyre (pemigatinib)

De voorgestelde indicatie voor Pemazyre is "*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*". In de doelpopulatie was de *response rate* (RR) relatief hoog (35%). Het was echter onduidelijk of de FGFR-2-fusie een positieve prognostische waarde zou hebben en hoe de data derhalve geïnterpreteerd moesten worden.

In een *oral explanation* liet de firma middels aanvullende nieuwe data zien dat het geobserveerde effect zo groot was dat het niet kon worden verklaard door alleen de mogelijke gunstige prognostische waarde van FGFR2-fusie. Derhalve heeft de meerderheid van de CHMP-leden (waaronder Nederland) positief gestemd.

In deze procedure heeft de firma voor de beoordeling essentiële resultaten pas naar voren gebracht tijdens de *oral explanation*. Direct na deze uitleg stond de stemming gepland en was er geen ruimte meer voor evaluatie of overleg met Collegeleden. Dit wordt door het College niet wenselijk geacht. Voorgesteld wordt om in specifieke gevallen één of twee Collegeleden mee te laten luisteren door een verbinding op afstand, zodat het betrokken CHMP-lid niet alleen staat in de beoordeling van nieuw ingediende data.

Veklury (remdesivir)

Na aanleveren van vervolgdta vanuit de *specific obligations* en na uitvoerige bediscussie is besloten de indicatie van remdesivir te beperken tot: "*patients with a pneumonia requiring supplemental oxygen, low or high level flow or other non-invasive ventilation at start of treatment*". In rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) wordt opgenomen dat de data het starten van remdesivir bij patiënten die reeds mechanisch geventileerd worden dan wel ECMO-behandeling ondergaan niet ondersteunen.

Gegevens van de *World Health Organization* (WHO) zijn nog steeds niet aangeleverd, waardoor nog geen goede subgroepanalyse heeft kunnen plaatsvinden.

- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 8-9 december 2020**
 Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CMDh op de website van de CMDh.
- NDMA in metformine bevattende producten**
 Door een speciale multidisciplinaire werkgroep van onder meer de CHMP, CMDh en diverse experts is een interim-limiet vastgesteld voor NDMA om waar mogelijk een terugroepactie van batches te voorkomen. Dit mede aangezien metformine een kritisch geneesmiddel is. De interim-limiet is gebaseerd op een acceptabel en zeer minimaal verhoogd risico op kanker. Deze limiet kan nu door Inspecties van de verschillende landen worden toegepast. Over een jaar zal een herevaluatie plaatsvinden.
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 1-3 december 2020**
 Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de COMP.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
 Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
 Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
 Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7 **Overige zaken**

Agendapunt 13.7a **CBG wetenschapsdag 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

Agendapunt 13.8.a **CAT-verslag december 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CAT.

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.

Actiepunten

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
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)
Dr. S. Kersting (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)
Prof. Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers
Drs. Ing. A. Bergsma