

Vastgesteld d.d.  
23 september 2021

**Openbaar verslag van de 982<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 14 juli 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
25-11-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
14-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft agendapunt 12.c.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Hizentra  
humaan normaal immunoglobuline  
Immunologie
- 10.b Tavneos  
avacopan  
Auto-immuunziekten
- 11 **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**



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

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

- 
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
12.a CHMP-agenda 19-22 juli 2021  
12.b CMDh-agenda 20-22 juli  
12.c PRAC-verslag 5-8 juli 2021
- 13** **Zaken ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

- Agendapunt 1**                    **Opening**  
De voorzitter opent de 982<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.
- Agendapunt 2**                    **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**                    **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 10.a en 10.b. Hierna wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld
- Agendapunt 4**                    **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**  
Collegelid Deneer is verhinderd.
- Onzuiverheid in sartanen**  
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 979<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 juni 2021). Het betreft een azide onzuiverheid in irbesartan afkomstig van één specifieke grondstoffabrikant, waarbij gaandeweg duidelijk werd dat ook andere sartanen (losartan en valsartan) deze verontreiniging kennen. Teruggekoppeld wordt dat dit heeft geleid tot een terugroepactie voor een aantal sartanen. In de afgelopen maanden hebben alle fabrikanten hun sartanen getest op azide. De partijen die boven de limiet zijn, worden nu uit voorzorg van de markt gehaald omdat ze niet voldoen aan de kwaliteitseisen. De inschatting is dat dit niet tot tekorten leidt. Patiënten die losartan, valsartan of irbesartan gebruiken die niet voldoen, kunnen hun geneesmiddelen omruilen bij hun apotheek. Apothekers nemen hierover contact op met gebruikers.  
Vanuit het College wordt gevraagd of op dit soort onzuiverheden geanticipeerd hadden kunnen worden, gelet op de syntheseroute voor deze geneesmiddelen. In reactie hierop wordt toegelicht dat in dit geval op basis van de syntheseroute niet werd verwacht dat deze onzuiverheid kon ontstaan. Dit roept de vraag op of het systeem op basis waarvan wordt voorspeld of dit soort onzuiverheden kunnen ontstaan wel goed werkt. Besloten wordt in de komende Collegevergadering dieper op dit onderwerp in te gaan.
- Agendapunt 5**                    **Collegeverslagen**  
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

- 
- Agendapunt 6**                      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**                    **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- 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**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- 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 Hizentra**

Productnaam	Hizentra
Werkzaam bestanddeel	humaan normaal immunoglobuline
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 200 mg/ml
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	J06BA01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	107264
Zaaknummer	876050

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Replacement therapy in adults, children and adolescents (0-18 years) in:

- *Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production (see section 4.4).*
  - *Secondary immunodeficiencies (SID) in patients who suffer from severe or recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and either proven specific antibody failure (PSAF)\* or serum IgG level of < 4 g/l.*
  - ~~*Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.*~~
  - ~~*Hypogammaglobulinaemia and recurrent infections in multiple myeloma (MM) patients. Hypogammaglobulinaemia in patients, pre and post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).*~~
- \*PSAF = failure to mount at least a 2-fold rise in IgG antibody titer to pneumococcal polysaccharide and polypeptide antigen vaccines.*
- Immunomodulatory therapy in adults, children and adolescents (0-18 years):
- *Hizentra is indicated for the treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy after stabilization with IVIg.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Met deze indicatie-uitbreiding wordt de indicatie gelijkgetrokken aan de *core* bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) voor humaan normale immunoglobulines (IgG's). Deze *core* SmPC is opgesteld ter harmonisatie van de productinformatie in Europa.

***Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken***

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

***Klinische onderzoeken***

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met verwijzingen naar literatuur. De Rapporteurs zijn van mening dit voldoende is. Het College is het hier in principe mee eens, maar er wordt wel opgemerkt dat de literatuur veel verschillende patiëntengroepen betreft, waarbij het niet altijd evident is dat de resultaten behaald bij een specifieke groep kunnen worden geëxtrapoleerd naar andere

patiëntengroepen. Niettemin worden zowel intraveneuze (iv) als subcutane IgG's al ingezet bij SID. Daarmee is er al veel ervaring met de toepassing van iv IgG's bij een breed scala aan SID patiënten. Mede op basis van deze overweging, en gelet op de opname van deze indicatie in de core-SmPC vindt het College deze indicatie-uitbreiding acceptabel.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding voor dit geneesmiddel.

Agendapunt 10.b

Tavneos

Productnaam	Tavneos
Werkzaam bestanddeel	avacopan
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 10 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127465
Zaaknummer	839269

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Tavneos is indicated for the treatment of adult patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA).*”

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 971<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 februari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College staat positief ten aanzien van dit geneesmiddel. Echter, de *benefit/risk* balans is negatief aangezien er *major objections* reesteren o.a. ten aanzien van de indicatie.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige formuleerden de Rapporteurs een *major objection* over de te brede indicatie, aangezien in de patiënten in de studie actieve, ernstige ziekte hadden. Dit moet terugkomen in de indicatie. Het College steunde dit. In de onderhavige ronde heeft de firma de indicatie niet aangepast. De *major objection* blijft derhalve van toepassing.

Avacopan was in week 26 non-inferieur en in week 52 superieur aan corticosteroiden. Voorts is er een duidelijk beter effect wanneer avacopan wordt toegevoegd aan rituximab (15%) dan wanneer het wordt toegevoegd aan de combinatie cyclofosfamide/azathioprine (3,3%). In principe is de *benefit/risk* balans positief voor de combinatie avacopan- rituximab. In de vorige ronde werd vastgesteld dat de waarde van het toevoegen van avacopan aan cyclofosfamide/azathioprine twijfelachtig is en verder onderzocht moet worden. In de onderhavige ronde is hierover een *other concern* geformuleerd maar het College vindt dit een *major objection*. Hierbij wordt opgemerkt dat de *benefit/risk* balans voor avacopan toegevoegd aan cyclofosfamide/azathioprine positief zou kunnen zijn indien blijkt dat dit leidt tot minder corticosteroid gebruik, en een gunstiger veiligheidsprofiel dan in de controlearm. De firma is gevraagd om additionele analyses, op basis waarvan er meer inzicht moet komen in de *benefit/risk* balans van avacopan versus prednison tegen een achtergrond van behandeling met cyclofosfamide > azathioprine.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Voor de combinatie avacopan- rituximab is de *benefit/risk* balans in principe positief, maar voor het toevoegen van avacopan aan azathioprine/mycofenolaat kan dit nog niet worden vastgesteld. Dit is een *major objection*. Ook over de indicatie resteert een *major objection*.



- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 19-22 juli 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 20-22 juli 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CMDh.
- Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*
- Boorzuur in chlooramfenicol oogdruppels**  
Naar aanleiding van een vraag uit het College wordt een toelichting gegeven op dit aspect van de implementatie van de *excipients guideline*. Daarin is opgenomen dat bij bepaalde gehalten aan boorzuur een waarschuwing moet worden opgenomen in de productinformatie over een mogelijke impact op de vruchtbaarheid. Dit kan mogelijk tot gevolg hebben dat bepaalde oogdruppels niet zouden mogen worden gegeven aan kinderen. Door firma's wordt dit verschillend opgepakt in de SmPC. Sommigen nemen een waarschuwing op, maar er zijn ook firma's die de toepassing bij kinderen contraindiceren. In Nederland wordt over dit onderwerp contact opgenomen met de NHG en het Kinderformularium, mede om te kijken wat een dergelijke aanpassing voor gevolgen zou hebben voor de beschikbaarheid van chlooramfenicol oogdruppels voor kinderen.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 5-8 juli 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA).
- Verlenging mandaat mevr. Straus**  
Tijdens de plenaire PRAC vergadering van juli 2021 heeft de PRAC unaniem ingestemd met de verlenging van het mandaat van Sabine Straus.  
Haar nieuwe mandaat voor 3 jaar start in september a.s. Mevr. Straus heeft in haar 1<sup>e</sup> periode sinds 2018 veel bijgedragen aan het belang van farmacovigilantie op Europees niveau, zeker ook in de COVID-19 pandemie. Het (a)CBG is mevr. Straus zeer erkentelijk dat zij zich kandidaat heeft gesteld voor een tweede termijn en wenst haar veel succes met deze essentiële functie in het Europese netwerk.

**PSUSA (*Periodic Safety Update Single Assessment*) Iberogast**

Dit onderwerp is eerder besproken in de 981<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 1 juli 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is het met de LMS eens dat het opnemen van een waarschuwing gerechtvaardigd is, en dat ‘leverschade’ als bijwerking in rubriek 4.8 moet worden opgenomen. Het College is het echter niet eens met de voorgestelde contra-indicatie. Dit wordt gezien als een disproportionele risicominimalisatie maatregel. De beperkte hoeveelheid bewijs voor een causaal verband rechtvaardigt een contra-indicatie niet. In de cases is veel sprake van *confounding* en er is geen intrinsieke, dosisafhankelijke relatie vastgesteld. Het College is het ook niet eens met de LMS eens dat de gebruiksduur moet worden teruggebracht van 14 naar 7 dagen, aangezien adequate argumentatie hiervoor ontbreekt.”

Tijdens de bespreking van dit onderwerp in de PRAC bleek Nederland de enige lidstaat te zijn die het niet eens is met de voorgestelde contra-indicatie. Dit betekent dat de contra-indicatie geïmplementeerd gaat worden, samen met de waarschuwing en de bijwerking. De PRAC vindt een contra-indicatie op zijn plaats omdat de hepatotoxiciteit van dit geneesmiddel buiten kijf staat, er in de PSUSA studie nog 4 meldingen zijn binnengekomen, en er inmiddels een *in vitro*-studie is gepubliceerd waaruit blijkt dat het een farmacodynamisch effect betreft (en niet een idiosyncratisch effect). Aangezien dit geneesmiddel bedoeld is voor de symptomatische behandeling van een niet-ernstige aandoening, vindt de PRAC het niet acceptabel om patiënten met een hoog risico op leverschade te behandelen met dit geneesmiddel.

- |                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Agendapunt 13</b>   | <b>Zaken ter informatie</b>   |
| <b>Agendapunt 13.1</b> | <b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b><br>Er zijn geen zaken geagendeerd.                     |
| <b>Agendapunt 13.2</b> | <b>Actiepuntenlijst</b><br>Er zijn geen actiepunten geagendeerd.                                |
| <b>Agendapunt 13.3</b> | <b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken</b><br>Er is geen overzicht geagendeerd. |
| <b>Agendapunt 13.4</b> | <b>Overzicht perscontacten</b><br>Er is geen overzicht geagendeerd.                             |
| <b>Agendapunt 13.5</b> | <b>Wetenschappelijke adviezen</b><br>Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.       |
| <b>Agendapunt 13.6</b> | <b>Pediatrische onderzoeksplannen</b><br>Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.            |

**Agendapunt 13.7**

**Overige zaken**

Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

**Agendapunt 13.8**

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

Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

**Agendapunt 14**

**Rondvraag**

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

**Agendapunt 15**

**Sluiting**

De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Actiepuntenlijst**

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Prof. dr. M.T Nurmohamed (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma