

Vastgesteld d.d.  
25 november 2021

**Openbaar verslag van de 987<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 23 september 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-01-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
14-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1,4, 7.a, 7.f, 7.g, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 12.a, 12.b en 12.c. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.b en 7.d.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 981<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 1 juli 2021
  - 5.b Conceptverslag 982<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 14 juli 2021
  - 5.c Conceptverslag 983<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 29 juli 2021
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a Canesten  
clotrimazol  
Dermatologie / Infectieziekten
  - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *melatonine* als werkzaam bestanddeel en ATC code N05CH01, waarmee deze valt onder de klasse *hypnotics and sedatives*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
  - 7.c Oxbryta  
voxelotor  
Hematologie
  - 7.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *paracetamol en*



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

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

*ibuprofen* als werkzame bestanddelen en ATC code N02BE51, waarmee deze vallen onder de klasse *other analgesics and antipyretics*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.

- 7.e Quetiapine fairmed  
quetiapine  
Psychiatrie
- 7.f Scemblix  
asciminib  
Oncologie
- 7.g Theranal  
bismuth, zinkoxide en lidocaïne  
Anestheticum

**8 Bezwaarschriften**

**9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

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

- 10.a Aliqopa  
copanlisib  
Hemato-oncologie
- 10.b Biktarvy  
bictegravir, emtricitabine, tenofovir  
Infectieziekten
- 10.c Cosentyx  
secukinumab  
Psoriasis / Artritis
- 10.d Kineret  
anakinra  
Infectieziekten
- 10.e Livtency  
maribavir  
Infectieziekten
- 10.f Tezspire  
tezepelumab  
Luchtwegen
- 10.g Vabysmo  
faricimab  
Oogheelkunde
- 10.h Zerbaxa  
tazobactam en eneftolozaan  
Infectieziekten

**11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**

**12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**

- 12.a CHMP verslag 13-16 september 2021
- 12.b CMDh verslag 14-16 september 2021
- 12.c PRAC-agenda 27 - 30 september 2021
- 12.d COMP verslag 7-9 september 2021

**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 23 september 2021
- 13.4** Overzicht perscontacten
- 13.5** Wetenschappelijke adviezen
- 13.6** Pediatrische onderzoeksplannen
- 13.7** Overige zaken
- 13.8** Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie  
13.8.a CAT-verslag 8-10 september 2021
- 14** Rondvraag
- 15** Sluiting

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 987<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.

*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.*

Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Plasmeijer en mevr. Fiebrich-Westra, beide lid van het Jong College.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 7.c, 7.f, 10.a, 12.a t/m d, 10.d, 10.b, 7.a, 7.d, 7.g, 12.e, 7.b, 10.e, 10.h, 10.c, 10, 10.f en 5. 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**

De Collegeleden Nurmohamed en Russel zijn verhinderd.

**COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**

Post-markering signalen COVID-19 vaccins

*mRNA vaccins - Pfizer/BioNTech (Comirnaty) & Moderna (Spikevax) - recent kwam een ongepubliceerd (pre-print, non-peer-reviewed) artikel van Hoeg et. al. onder de aandacht. Volgens dit artikel is het risico op cardiovasculaire bijwerkingen bij COVID-19 vaccins groter dan bij een daadwerkelijke COVID-19 infectie. Hierbij wordt opgemerkt dat voorzichtigheid geboden is bij de interpretatie van dit artikel, aangezien er sprake is van diverse methodologische problemen. Op dit moment kan nog niet worden gesproken van een impact op de *benefit/risk* balans van deze vaccins.*

Verder wordt in een komende PRAC-vergadering een voorstel besproken om Erythema Multiforma en Glomerulonephritis op te nemen in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

*Janssen-vaccin - Er ligt een voorstel voor het updaten van rubrieken 4.4 (speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen) van de SmPC bij te werken met informatie over het risico op Veneuze Trombo-Embolie (VTE). Ook wordt voorgesteld een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uit te sturen over het VTE-risico. Aanleiding hiervoor zijn klinische studiedata en postmarketing data, waaruit bleek dat bij een aantal leeftijdsgroepen de *observed vs. expected* ratio boven de 1 ligt.*

Verder wordt voorgesteld *Immune thrombocytopenia* (ITP) op te nemen in rubrieken 4.4 en 4.8, en duizeligheid in 4.8.

### **Bijeenkomsten EMA *management board* en HMA**

Afgelopen week was een vertegenwoordiger van het aCBG aanwezig bij een bijeenkomst van de *management board* van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA), en een kleine delegatie was aanwezig bij een bijeenkomst van de *Heads of Medicines Agencies* (HMA). In de bijeenkomst van de EMA *management board* kwam nieuwe wetgeving aan de orde, waarin wordt geregeld dat het mandaat van de EMA bij een voortschrijdende gezondheids crisis wordt uitgebreid. Daarmee wordt de tijdens de Coronapandemie gehanteerde werkwijze (*rolling reviews* etc.) geformaliseerd. Voor de Europese Commissie is dit één van de stappen op weg naar een 'Europese gezondheidsunie'. Deze uitbreiding van mandaat zit nu in de laatste fase van onderhandeling. De verwachting is dat de gevolgen hiervan in januari 2022 merkbaar zullen worden.

Verder wordt teruggekoppeld dat de HMA akkoord is gegaan met de oprichting van een werkgroep die zich bezig zal gaan houden met het belangrijke onderwerp *biosimilars*. Ook is een presentatie gegeven over het gebruik van *real world evidence* in beoordelingen door de verschillende EMA-comités.

### **Delegatie aCBG brengt bezoek aan EMA**

Afgelopen vrijdag heeft een delegatie van het aCBG een bezoek gebracht aan het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). Dit bleek het eerste bezoek van een lidstaat te zijn aan het EMA op de locatie in Amsterdam. Het EMA is lovend over de positie van Nederland in het Europese netwerk van geneesmiddelenautoriteiten. Er zijn een aantal onderwerpen besproken, waaronder de financiering van werkzaamheden die het aCBG verricht voor het EMA maar waar geen tarieven tegenover staan.

### **Paracetamolgebruik tijdens zwangerschap**

In het wetenschappelijke tijdschrift Nature is een artikel verschenen over het gebruik van paracetamol door zwangere vrouwen. Een groep van experts roept op tot meer onderzoek naar de veiligheid van deze pijnstiller. Daarnaast doen zij aanbevelingen voor gebruik van paracetamol door zwangere vrouwen. Deze aanbevelingen sluiten aan op het bestaande advies van het CBG - voor zwangere vrouwen geldt:

- Paracetamol is de meest veilige pijnstiller tijdens de zwangerschap;
- Weeg het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap altijd af tegen de ernst van de klachten. Dit geldt voor elk medicijn, dus ook voor paracetamol;
- Gebruik paracetamol alleen als het echt nodig is, zo kort mogelijk en in de laagst mogelijke dosering;
- Lees altijd goed de bijsluiter. Bij twijfel of vragen overleg met de arts, verloskundige of apotheker.

De meest recente studies waar in het artikel in Nature naar verwezen wordt, worden in het Europese netwerk beoordeeld.

### **Nieuwe azide onzuiverheid in Losartan**

In de 986<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 8 september 2021) werd het College op de hoogte gebracht van een nieuwe azide onzuiverheid die is gedetecteerd in losartan producten van de firma TEVA. De uitgevoerde AMES test is positief. Gezien overschrijding van de *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) limiet zal dit mogelijk leiden tot marktacties. Aanvankelijk wilde de *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) begin september alle *Certificates of Suitability* (CEPs) schorsen waarvan de batches boven de TTC uitkomen, of waarvan geen analyseresultaten zijn aangeleverd. Uiteindelijk is besloten dit niet te doen. Besloten werd ten behoeve van harmonisatie

eerst de CMDh bijeenkomst van afgelopen week af te wachten. Daarin werd besloten een brief te publiceren waarin firma's wordt gevraagd een risico-evaluatie te doen, batches te testen en waar nodig maatregelen te nemen. De firma's wordt gevraagd om een actieve respons met een deadline van twee maanden (medio november). Tot op heden is één CEP geschorst, de rest krijgt tot half november om maatregelen te nemen.

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) verwacht uiterlijk 1 oktober een overzicht te hebben van de Nederlandse situatie. De intentie is om alle aangedane batches in één actie terug te roepen. De vraag is nog wel of de terugroepactie moet plaatsvinden op patiënteniveau of op apothekersniveau. Tevens moet nog worden afgestemd wanneer de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en andere partijen worden geïnformeerd. Verder moet nog worden geïnventariseerd of verwachte tekorten kunnen worden opgevangen door patiënten over te zetten op andere sartanen of ACE-remmers.

Dit alles zal bij patiënten veel vragen oproepen, en het belang van adequate communicatie wordt dan ook benadrukt. In dit kader wordt nog aangevuld dat er op dit moment wordt gewerkt aan een opzet voor een onderzoek naar de impact van zowel de communicatie over terugroepacties als de terugroepacties zelf op factoren als therapietrouw en vertrouwen in geneesmiddelen in zijn algemeenheid.

## Agendapunt 5

### Collegeverslagen

#### Agendapunt 5.a

##### Conceptverslag 981<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 1 juli 2021

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

#### Agendapunt 5.b

##### Conceptverslag 982<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 14 juli 2021

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

#### Agendapunt 5.c

##### Conceptverslag 983<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 29 juli 2021

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

- 
- Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn 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**

**Agendapunt 7.a Canesten**

Productnaam	Canesten
Werkzaam bestanddeel	clotrimazol
Farmaceutische vorm en sterkte	crème: 10 mg/g
Indicatiegebied	Dermatologie / Infectieziekten
ATC-code	D01AC01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	06515
Zaaknummer	889903

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de nationale procedure. De variatie behelst een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV). De huidige goedgekeurde indicatie is: "Dermatomycosen veroorzaakt door:

- dermatofyten (Trichophyton-soorten)
- gisten (Candida-soorten)
- overige schimmels (Malassezia furfur).

In geval van twijfel dient de dermatologische diagnose bevestigd te worden door mycologisch onderzoek."

De twee Canesten crèmes die momenteel beschikbaar zijn, zijn geregistreerd als 'Canesten voetencrème' en 'Canesten huidcrème'. Qua samenstelling zijn deze producten volkomen identiek. Terwijl de indicatie van Canesten voetencrème is beperkt tot de behandeling van voetschimmel, is Canesten huidcrème geregistreerd voor de behandeling van schimmelinfecties van de huid in het algemeen. Canesten voetencrème heeft in 2011 de AV afleverstatus verkregen. Sindsdien staat het actief bestanddeel clotrimazol op de AV-lijst onder de volgende voorwaarde: "uitsluitend als voetcrème en strooipoeder bij de behandeling van tinea pedis (voetschimmel) veroorzaakt door dermatofyten."

Een aanvraag voor AV status voor Canesten huidcrème is niet eerder ingediend.

Een aanvraag voor een AV-afleverstatus wordt getoetst aan de zes criteria van de Geneesmiddelenwet die worden gesteld aan een geneesmiddel ingedeeld in de AV-categorie:

1. met de werkzame stof van het geneesmiddel is in de Europese Gemeenschap of in de Verenigde Staten ten minste vijf jaren ervaring opgedaan als werkzame stof van een geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is.
2. bij het gebruik van het geneesmiddel is het risico op schade verwaarloosbaar.
3. er zijn geen aanwijzingen voor abnormaal gebruik,
4. het aantal eenheden per verpakking is relatief gering,
5. de verpakking en de bijsluiter waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties, en
6. de beschikbaarheid van mondeling advies van een drogist of apotheker is niet noodzakelijk.

De onderhavige Canesten crème voldoet niet aan criteria 2, 3, 5 en 6. De AV-afleverstatus kan dus niet worden toegekend. Het belangrijkste uitgangspunt voor dit oordeel is het Collegestandpunt uit 2012 inzake Daktarin, namelijk dat de patiënt



zonder beschikbaar mondeling advies het onderscheid tussen de verschillende schimmelinfecties van de huid, met uitzondering van voetschimmel, niet of onvoldoende kan maken en derhalve het verkeerde middel zou kunnen gaan gebruiken. De firma heeft voor Canesten geen nieuwe informatie verstrekt waaruit kan worden afgeleid dat het eerder door het College ingenomen standpunt voor Daktarin in het geval van Canesten afwijkend zou moeten zijn.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van de aangevraagde de AV-afleverstatus voor dit geneesmiddel. Er wordt niet voldaan aan de criteria van de Geneesmiddelenwet die worden gesteld aan een geneesmiddel ingedeeld in de AV-categorie.

**Agendapunt 7.b**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.c

Oxbryta

Productnaam	Oxbryta
Werkzaam bestanddeel	voxelotor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 500 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	Nog niet toegekend (19-01-2022: de ATC-code is tussentijds gewijzigd in B06AX03)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127847
Zaaknummer	857137

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Oxbryta is indicated for the treatment of haemolytic anaemia due to sickle cell disease (SCD) in adults and paediatric patients 12 years of age and older with sickle cell disease (SCD). Oxbryta can be administered alone as monotherapy or in combination with hydroxycarbamide.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit**

De *major objections* die in de vorige ronde werden geformuleerd over de *New Active Substance* (NAS) status en over de risico-evaluatie met betrekking tot nitrosamine-onzuiverheden zijn inmiddels opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde waren belangrijke discussiepunten de vertaling van de waargenomen hematologische responses naar een lange termijn klinisch voordeel voor de patiënt, en de vraag of sprake is van verminderde zuurstof *offloading* door het voxelotor gestabiliseerde hemoglobine, hetgeen mogelijk het aangetoonde effect zou kunnen tegenwerken.
- In de onderhavige ronde wordt meer de nadruk gelegd op het duidelijk positieve hemolyse-verminderende effect dat is aangetoond. Het is bekend dat hemolyse een cruciale rol speelt in SCD. Voorts gaat het aangetoonde effect gepaard met een toename in Hb en een positieve trend op gebied van *Vaso-Occlusive Crisis* (VOC). Op basis hiervan wordt het nu voldoende aannemelijk geacht dat ook over langere termijn sprake is van een klinisch voordeel voor de patiënt.
- De bijwerkingen priapisme en *Acute Chest Syndrome* (ACS) zijn nog wel belangrijke discussiepunten. Vanuit het College wordt gevraagd of er een relatie is met de waargenomen verminderde zuurstof *offloading* door het voxelotor gestabiliseerde hemoglobine. In reactie hierop wordt toegelicht dat het niet aannemelijk is dat deze bijwerkingen veroorzaakt worden door hypoxie. Waarschijnlijker is dat een disbalans in vasoconstrictie en vasodilatatie hieraan ten grondslag ligt. Uiteindelijk wordt toch besloten de firma te vragen om aan te geven op welk moment in de behandeling deze bijwerkingen optreden en wat de relatie is met VOC. Ook moet de firma bediscussiëren of deze bijwerkingen moeten worden opgenomen in

rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Over een mogelijke aanpassing van het *Risk Management Plan* (RMP) zal nog worden overlegd met de PRAC-Rapporteur.

*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* uit de vorige ronde zijn opgelost. Het is voldoende aangetoond dat sprake is van een positief effect op hemolyse, en het is aannemelijk dat ook over langere termijn het effect voor de patiënt positief is.

**Agendapunt 7.d**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.e

Quetiapine fairmed

Productnaam	Quetiapine fairmed
Werkzaam bestanddeel	quetiapine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	NO5AH04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127245-9
Zaaknummer	829662

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Seroquel XR, tabletten met verlengde afgifte als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Seroquel XR zijn goedgekeurd: "*Quetiapine fumarate is indicated for:*

- *treatment of schizophrenia.*
- *treatment of bipolar disorder:*
  - *For the treatment of moderate to severe manic episodes in bipolar disorder*
  - *For the treatment of major depressive episodes in bipolar disorder*
  - *For the prevention of recurrence of manic or depressed episodes in patients with bipolar disorder who previously responded to quetiapine treatment.*
- *add-on treatment of major depressive episodes in patients with Major Depressive Disorder (MDD) who have had sub-optimal response to antidepressant monotherapy."*

**Kwaliteit**

De voorgestelde acceptatiecriteria voor de dissolutielimieten van de 300 mg en de 400 mg sterkte zijn niet acceptabel. Deze zijn niet in lijn met de dissolutie van de biobatches en met de vereisten in de *Guideline on quality of oral modified release products* (EMA/CHMP/QWP/428693/2013). Eerder in de procedure is hierover een *major objection* geformuleerd. Deze is tot op heden niet opgelost. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel voor wat betreft de sterktes 300 en 400 mg. De eerder geformuleerde *major objection* op gebied van kwaliteit is niet opgelost.

Agendapunt 7.f

Scemblix

Productnaam	Scemblix
Werkzaam bestanddeel	asciminib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20 mg en 40 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	128575, 128576
Zaaknummer	891136

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia in chronic phase (Ph<sup>+</sup> CMLCP) previously treated with two or more tyrosine kinase inhibitors.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label, gerandomiseerde fase III studie waarin asciminib is vergeleken met bosutinib. De studie is uitgevoerd bij patiënten met CML-CP, die waren voorbehandeld met twee of meer tyrosinekinaseremmers (TKI). Het primaire eindpunt was de *Major Molecular Response* (MMR).

Verder is er een fase I *dose finding* studie uitgevoerd. Hierin zijn de doseringen van 10 mg tot 200 mg (tweemaal daags [BID]) onderzocht bij patiënten met Ph<sup>+</sup> CML-CP die de T315I mutatie hadden en waren voorbehandeld met twee of meer TKI.

In de fase III studie is het primaire eindpunt behaald. Asciminib 40 mg BID blijkt superieur aan bosutinib 500 mg QD. Voor asciminib was de MMR na 24 weken 25.5%, versus 13.2% in de bosutinib arm. Het veiligheidsprofiel van asciminib is gunstiger dan dat van bosutinib. De bijwerkingen zijn vooral myelosuppressie-gerelateerd.

In principe is de *benefit/risk* balans positief voor de patiëntenpopulatie zonder de T315I mutatie. Over de *benefit/risk* balans voor de patiëntenpopulatie met de T315I mutatie is een *major objection* geformuleerd, specifiek voor de groep die nog niet is behandeld met ponatinib. Bij deze groep ontbreekt een vergelijking van asciminib met ponatinib. Voor de groep met de T315I mutatie die wél zijn voorbehandeld met ponatinib is er sprake van een *unmet medical need*, aangezien er voor deze groep geen andere behandelingen zijn. Mogelijk behoort voor deze groep een laatstelijnsindicatie tot de mogelijkheden.

Tot slot wordt firma verzocht op te helderen waarom bij de groep met de T315I mutatie een hogere dosering is toegepast (dagelijkse dosering van 400 mg) dan de gebruikelijke dagelijkse dosering van 80 mg. Verder wordt nog opgemerkt dat het gunstiger veiligheidsprofiel ten opzichte van bosutinib mogelijk te wijten is aan de (te) hoge dosering die in de fase III studie werd gehanteerd voor bosutinib.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel voor de patiëntenpopulatie zonder de T315I mutatie, en de populatie mét de T315I mutatie die is voorbehandeld met ponatinib. Voor de groep met de T315I mutatie die niet is voorbehandeld met ponatinib kan de *benefit/risk* balans niet worden beoordeeld aangezien de werkzaamheid van asciminib in die setting niet is vergeleken met die van ponatinib.



Agendapunt 7.g

Theranal

Productnaam	Theranal
Werkzame bestanddelen	bismuth, zinkoxide en lidocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	zalf voor rectaal gebruik
Indicatiegebied	Anestheticum
ATC-code	C05AD01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	114410, 114411
Zaaknummer	895132

Dit geneesmiddel is goedgekeurd via de nationale procedure. Het betreft hier een aanvraag voor een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV) via de nationale procedure.

De huidige goedgekeurde indicatie is: "Plaatselijke pijn, branderigheid en jeuk bij inwendige en uitwendige aambeien."

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Theranal is getoetst aan de zes criteria van de Geneesmiddelenwet die worden gesteld aan een geneesmiddel ingedeeld in de AV-categorie:

1. met de werkzame stof van het geneesmiddel is in de Europese Gemeenschap of in de Verenigde Staten ten minste vijf jaren ervaring opgedaan als werkzame stof van een geneesmiddel dat zonder recept verkrijgbaar is.
2. bij het gebruik van het geneesmiddel is het risico op schade verwaarloosbaar.
3. er zijn geen aanwijzingen voor abnormaal gebruik,
4. het aantal eenheden per verpakking is relatief gering,
5. de verpakking en de bijsluiter waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties, en
6. de beschikbaarheid van mondeling advies van een drogist of apotheker is niet noodzakelijk.

Theranal voldoet aan deze criteria, en daarmee wordt de AV-afleverstatus voor dit geneesmiddel acceptabel geacht. Verder geeft het College aan akkoord te kunnen gaan met het vermelden van lidocaïne op de AV-lijst met een maximale sterkte van 18 mg/g, tot een maximum van 630 mg voor rectaal gebruik.

Aanvankelijk wordt nog wel de zorg uitgesproken dat gène er mogelijk voor kan zorgen dat personen dit geneesmiddel minder snel in een drogist zullen aanschaffen. In reactie hierop wordt toegelicht dat de klachten vaak dermate zijn dat men over de gène heenstapt.

Verder wordt opgemerkt dat de bijsluiter woorden bevat die mogelijk moeilijk worden begrepen door de consument. Aangeraden wordt hier nog eens kritisch naar te kijken.

**Conclusie**

Het College **besluit** het geneesmiddel de AV-afleverstatus toe te kennen.

**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 Aliqopa**

Productnaam	Aliqopa
Werkzaam bestanddeel	copanlisib
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 60 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	L01EM02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	128460
Zaaknummer	885681

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Aliqopa in combination with rituximab (anti-CD20 antibody) is indicated for the treatment of adult patients with previously treated marginal zone lymphoma. (MZL) Aliqopa is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma who have received at least two prior therapies.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie voor de combinatie met rituximab wordt onderbouwd met een lopende gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Hierin wordt de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie copanlisib + rituximab vergeleken met placebo + rituximab. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met recidiverend indolent Non-Hodgkin's lymfoom (iNHL). Het betreft 458 patiënten die zijn behandeld met één of meerdere voorafgaande behandellijnen (inclusief rituximab), en die een behandel-vrij interval hadden van 12 maanden of langer na voltooiing van de laatste rituximab bevattende behandeling, óf die niet wilden of konden worden behandeld met chemotherapie. Bij deze laatste groep moest het behandel-vrije interval 6 maanden of langer zijn na voltooiing van de laatste rituximab bevattende behandeling. De resultaten wijzen uit dat de toevoeging van copanlisib aan rituximab leidt tot een statistisch significante verbetering in *Progression Free Survival* (PFS) versus placebo. Dit gaat vergezeld van verbeteringen in *Overall Response Rate* (ORR), *Complete Response Rate* (CRR), *Duration of Response* (DoR) en de tijd tot progressie.

De monotherapie-indicatie wordt onderbouwd met een ongecontroleerde open-label studie. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van copanlisib monotherapie onderzocht bij patiënten met indolente of agressieve NHL waarbij de ziekte progressie vertoonde na standaardbehandeling. In het tweede deel van de studie is de werkzaamheid en veiligheid van copanlisib onderzocht bij patiënten met B-cel iNHL. Bij 23 van de 142 geïnccludeerde patiënten werd een marginalezonelymfoom (MZL) gediagnosticeerd. Bij 10 patiënten was sprake van een respons (76.9%), één patiënt had een complete remissie en 9 patiënten hadden een partiële remissie.

- De PFS winst in de eerste klinische studie wordt als klinisch relevant beschouwd. Het is echter de vraag in hoeverre de studiepopulatie representatief is voor de

aangevraagde indicatie. Het College vindt dit een *major objection*. Er zijn een aantal keuzes gemaakt die mogelijk van invloed zijn (bias) op de patiëntselectie in de studie. Verder komt de tijd die is verstreken tussen de voorafgaande behandeling en het moment waarop nieuwe behandeling vereist was niet terug in de indicatie.

- De beschikbare data voor de monotherapie-indicatie zijn te beperkt om te kunnen spreken van een positieve *benefit/risk* balans. De *sample size* is te klein, een comparator ontbreekt en er zijn onzekerheden die worden veroorzaakt door de *low concordance* tussen de lokale en de gecentraliseerde review en de impact van de protocolafwijkingen.
- De toevoeging van copanlisib aan rituximab leidt tot een verhoogde toxiciteit. In de studies is sprake van een hoog aantal noodzakelijke doseringsaanpassingen, discontinuering, en stopzetting van de behandeling door bijwerkingen. Dit is zorgelijk. De hanteerbaarheid van dit toxiciteit moet nader worden bediscussieerd door de firma.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans voor de combinatie-indicatie is in principe positief, maar een *major objection* resteert over de representativiteit van studiepopulatie voor de aangevraagde indicatie.

De data voor monotherapie-indicatie zijn te beperkt om een *benefit/risk* balans te kunnen opmaken.

Voorts behoeft de hanteerbaarheid van het toxiciteitsprofiel nadere discussie.

Agendapunt 10.b

Biktarvy

Productnaam	Biktarvy
Werkzame bestanddelen	bictegravir, emtricitabine, tenofovir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 50 mg/200 mg/25 mg en Aangevraagde – filmomhulde tabletten: 30mg/120mg/15mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in J05AR20</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Polen PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	121447
Zaaknummer	886645

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Biktarvy is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults and paediatric patients at least 2 years of age and weighing at least 14 kg without present or past evidence of viral resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir (see section 4.2 and 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Verder worden nieuwe tabletsterkte aangevraagd (30mg/120mg/15mg) die kindvriendelijker zou zijn.

**Kwaliteit**

De aangevraagde nieuwe tabletsterkte zou kindvriendelijker moeten zijn, maar opgemerkt wordt dat de tabletten te groot zijn om door jonge kinderen (<8 jaar) te kunnen worden ingenomen. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een lopende open-label studie. Hierin worden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) van Biktarvy onderzocht bij Hiv-geïnfecteerde, virologisch onderdrukte kinderen. In de studie zijn de patiënten op basis van leeftijd ingedeeld in drie cohorten. De voorlopige resultaten laten o.a. zien dat bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar de blootstelling vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen. Bij kinderen <12 jaar is de blootstelling aan emtricitabine en tenofovir hoger dan bij volwassenen. De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt verzocht te bediscussiëren of de verhoogde blootstelling bij kinderen <12 jaar klinische implicaties heeft. Dit is in lijn met het eerder ingenomen standpunt voor het vergelijkbare geneesmiddel Genvoya (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir), waarvoor ook een kinderindicatie is aangevraagd. Vanuit veiligheidsoogpunt zijn met name de bot- en niertoxiciteit (die gepaard gaan met verhoogde blootstelling aan emtricitabine en tenofovir) zorgelijk. Het College steunt de geformuleerde *major objection*. Verder wordt een additionele *other concern* voorgesteld waarin wordt opgemerkt dat

---

de ondergrens voor leeftijd in de indicatie 2 jaar is, terwijl de jongste patiënt in de studie 3 jaar is. Die indicatie moet hierop worden aangepast.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Bij kinderen <12 jaar is de blootstelling aan emtricitabine en tenofovir hoger dan bij volwassenen. De klinische implicaties hiervan behoeven nadere discussie. Dit is een *major objection*. Verder is er een *major objection* geformuleerd over de geschiktheid van de aangevraagde kleinere tabletten voor de beoogde leeftijdsgroepen.

Agendapunt 10.c

Cosentyx

Productnaam	Cosentyx
Werkzaam bestanddeel	secukinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen: 150/300 mg
Indicatiegebied	Psoriasis / Artritis
ATC-code	L04AC10
Procedure	Centrale procedure
RVG-nummer	---
Zaaknummer	889953

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Enthesitis-related arthritis (ERA) - Cosentyx is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients 2 years and older whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, conventional therapy.*

*Juvenile psoriatic arthritis (JPsA) - Cosentyx is indicated for the treatment of active juvenile psoriatic arthritis in patients 2 years and older whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, conventional therapy.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Cosentyx is indicated for adults: Plaque psoriasis, Psoriatic arthritis, Axial spondylo-arthritis; and for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in children >6 years of age, who are candidates for systemic therapy.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een dubbelblinde, gerandomiseerde *withdrawal*-studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van secukinumab vergeleken met placebo bij 86 patiënten met ERA of jPsA in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar. In periode 1 werden alle patiënten gedurende 12 weken open-label behandeld met secukinumab. Aan het einde van deze periode werden patiënten met een JIA ACR 30 respons gerandomiseerd om te worden behandeld met secukinumab of met placebo (periode 2). Het primaire eindpunt is de *time to flare* gedurende periode 2. De resultaten wijzen uit dat de *time to flare* significant langer is voor de patiënten behandeld met secukinumab versus de placebogroep.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans voor beide indicaties positief voor patiënten ouder dan 6 jaar. In de studie waren erg weinig patiënten in de leeftijd van 2 tot <6 jaar opgenomen, en daarom wordt de firma verzocht te onderbouwen of de werkzaamheid en veiligheid kan worden geëxtrapoleerd vanuit oudere leeftijdsgroepen naar de groep van 2 tot <6 jaar. Dit is een *major objection* van de Rapporteur die wordt gesteund door het College.
- Bij kinderen met een gewicht van minder dan 15 kg lijkt sprake te zijn van een grotere blootstelling dan bij volwassenen. Het College vindt dat een afkappunt voor lichaamsgewicht moet worden opgenomen voor de 75 mg dosering, zodat alleen patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 15 kg in aanmerking komen voor behandeling.

- Over de indicatie is een *major objection* geformuleerd. Het deel 'conventional therapy' in de beide aangevraagde indicaties kan worden beschouwd als zijnde alleen *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID's), terwijl een van de inclusiecriteria van de studie is dat de patiënten ook onvoldoende reageerden op behandeling met *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs). Dit moet terugkomen in de indicatie.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel, voor de groep patiënten ouder dan 6 jaar, indien de indicaties beter in lijn worden gebracht met de inclusiecriteria van de studie.

Voor de groep patiënten van 2 tot <6 jaar is het College **negatief**. Hiervan waren er te weinig geïncludeerd in de klinische studie en een extrapolatie van de werkzaamheid en veiligheid vanuit oudere leeftijdsgroepen is onvoldoende onderbouwd. Dit is een *major objection*.



Agendapunt 10.d

Kineret

Productnaam	Kineret
Werkzaam bestanddeel	anakinra
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 100 mg/0,67 ml/ (150 mg/ml)
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	L04AC03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	895082

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adult patients with pneumonia who are at risk of developing severe respiratory failure (see section 5.1).”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Reumatoïde artritis, periodieke koortssyndromen, Cryopyrine-geassocieerde periodieke koortsspectrum (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), Familiaire Middellandse Zeekoorts, Ziekte van Still.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de SAVE-MORE studie. Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie, waarin de werkzaamheid van anakinra + *Standard of Care* (SoC) is vergeleken met die van placebo + SoC. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een bevestigde SARS-CoV-2-infectie die in het ziekenhuis moesten worden opgenomen en een *soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor* (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml hadden. De resultaten wijzen op een significante verbetering in klinische status (op basis van de 11—*point WHO Clinical Progression Scale*) bij patiënten in de anakinra groep versus placebo.

De indicatie is geen goede afspiegeling van de onderzochte patiëntenpopulatie en de Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt deze *major objection* maar er worden een aantal elementen aan toegevoegd.

- In de studie waren geen patiënten met suPAR  $> 6$  ng/ml opgenomen. Dit betekent dat de toepassing van anakinra bij deze patiënten onvoldoende is onderbouwd.
- Er is onvoldoende bewijs dat suPAR een goede voorspeller is van ernstig respiratoir falen. Dit moet beter worden onderbouwd.
- De meest patiënten in de studie hadden ernstige longontsteking (81.6%) en werden behandeld met corticosteroïden. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld wat de werkzaamheid is bij patiënten die geen additioneel zuurstof nodig hebben en die niet worden behandeld met corticosteroïden.
- Volgens de firma kunnen ook andere parameters worden gebruikt als surrogaat voor suPAR. Deze claim is echter onvoldoende gerechtvaardigd.

Verder wordt nog opgemerkt dat het een uitdaging wordt om de verschillende COVID-therapeutica ten opzichte van elkaar te positioneren, mede gelet op de verschillende eindpunten die worden gehanteerd in de diverse klinische studies, alsmede de SoC die niet altijd vergelijkbaar 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 voor dit geneesmiddel. De indicatie is in meerdere opzichten geen goede afspiegeling van de onderzochte patiëntenpopulatie. Hierover is een overkoepelende *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 10.e

Livtency

Productnaam	Livtency
Werkzaam bestanddeel	maribavir
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	128479
Zaaknummer	885867

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adults with post-transplant cytomegalovirus (CMV) infection and/or disease who are resistant and/or refractory to one or more prior therapy including ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet.”*

**Kwaliteit**

Het College volgt de *major objections* die door de Rapporteur zijn geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Livtency vergeleken met *investigator-assigned anti-CMV treatment (IAT)*. De studie is uitgevoerd bij 352 patiënten die een hematopoietische stamceltransplantatie of een solide-orgaantransplantatie (SOT) hadden ondergaan en een CMV-infectie hadden. Deze patiënten waren refractair na behandeling met ganciclovir, valganciclovir, foscarnet of cidofovir. Het primaire eindpunt was *confirmed CMV viremia clearance*. De resultaten wijzen uit dat Livtency op basis van het primaire eindpunt superieur is aan IAT.

De *benefit/risk* balans is negatief. Eén van de grootste bezwaren is de betrouwbaarheid van de effectschatting. Livtency heeft duidelijk een antiviraal effect, maar er is ook sprake van (kruis)resistentievorming en dit is zorgelijk. Ook is het niet duidelijk of de voorgestelde posologie (8 weken tweemaal [BID] daags 400 mg) toereikend is, gelet op de hoge mate van (kruis)resistentieontwikkeling die wordt gezien, en gezien het feit dat de CMV viremie snel terugkeert nadat de behandeling is afgerond. De Rapporteur formuleert vijf *major objections*. Het College steunt de strekking van de *major objections*, maar een aantal punten kunnen ook als *other concern* worden aangevoerd. Volgens het College moet de focus liggen op de volgende zaken.

- De daadwerkelijke grootte van het effect is onzeker aangezien er potentiële bias is door de open-label studie-opzet en verschillen in *missing data* tussen de behandelarmen.
- De persistentie van het effect was laag in beide behandelarmen.
- Gedurende de studie zijn een groot aantal wijzigingen gedaan aan het studieontwerp. Dit heeft gevolgen voor de interne validiteit van de studie en de

integriteit van de studiedata. Het College steunt het verzoek om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie.

- De 400 mg BID dosering moet beter worden gerechtvaardigd.
- Het deel '*and/or disease*' moet uit de indicatie worden verwijderd. Het specifiek benoemen van deze subgroep is niet nodig. Patiënten die de ziekte CMV hebben, hebben ook een CMV infectie, en daarmee valt de subgroep al onder de noemer CMV-infectie. Bovendien suggereert '*and/or disease*' dat er specifiek bij deze subgroep een effect is aangetoond, maar dat kan op basis van de huidige beschikbare data niet worden geclaimd.

*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 *benefit/risk* balans is negatief. *Major objections* resteren over de betrouwbaarheid van de effectschatting, de integriteit en interne validiteit van de studiedata, de dosering en de indicatie.

Agendapunt 10.f

Tezspire

Productnaam	Tezspire
Werkzaam bestanddeel	tezepelumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 110 mg/ml
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03DX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128439
Zaaknummer	884280

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Indicated as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma (see section 5.1)*”.

**Kwaliteit**

Voor een specifieke productie- en testlocatie is geen volledig bewijs van *Good Manufacturing Practice (GMP) compliance* beschikbaar. Verder moet de *Qualified Person (QP)* verklaring voor een andere specifieke productielocatie worden bijgewerkt. Daarnaast is vastgesteld dat voor een specifieke productie- testlocatie de GMP compliance eind 2021 verloopt. Er wordt echter op gewezen dat dit soort GMP-gerelateerde vragen formeel als *major objection* moeten worden ingezet. Gevraagd wordt of de vraag omtrent het verlopen van de GMP certificaten wel als *major objection* kan worden geformuleerd, aangezien deze certificaten nu nog valide zijn. Toegelicht wordt dat dit als *major objection* wordt ingezet om er zeker van te zijn dat er aandacht is voor het hernieuwen van deze GMP certificaten.

**Non-klinische onderzoeken**

Dierstudies wijzen uit dat tezepelumab bij apen in kleine concentraties terecht komt in de moedermelk. In lijn met het richtsnoer ‘*pregnancy and lactation – from data to labelling*’ dient deze bevinding te worden opgenomen in rubriek 4.6 (vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie (NAVIGATOR) en een *dose ranging* fase IIB studie. In de NAVIGATOR studie is gedurende 52 weken de werkzaamheid en veiligheid van tezepelumab vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 1659 patiënten  $\geq 12$  jaar met ernstige, ongecontroleerde astma die met ten minste één additionele astmathherapie werden behandeld, met of zonder inhalatiecorticosteroiden (ICS).

De resultaten van de NAVIGATOR studie wijzen op een klinisch relevante verbetering op de primaire uitkomstmaat ‘*reduction in the annualised rate of severe exacerbation events during the 52 week-placebo controlled treatment period*’. Ook op de vier secundaire eindpunten wordt een statistisch significante verbetering gezien ten opzichte van placebo.

- De Rapporteur stelt dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is, aangezien de aangevraagde indicatie niet in lijn is met de patiëntenpopulatie in de klinische studie. De Rapporteur stelt de volgende aanpassing voor: “*As an add-on*”

*maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma with a history of exacerbations who are inadequately controlled with moderate-high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment*". Toe te voegen tekst is onderstreept. Het College deelt deze mening, maar stelt voor de indicatie tevens verder in lijn te brengen met de huidige goedgekeurde indicaties van vergelijkbare, reeds goedgekeurde *biologicals*. Dit betekent dat: "(...)with a history of exacerbations (...)" moet worden vervangen door: "(...) inadequately controlled (...)", en dat: "(...) moderate-high dose ICS (...)" moet worden vervangen door: "(...) despite treatment with high dose ICS (...)".

- In de klinische studies is tezepelumab toegediend middels een auto-injector, terwijl de onderhavige procedure van toepassing is op een voorgevulde spuit. In een *other concern* wordt de firma verzocht te bediscussiëren of de resultaten die zijn behaald met de auto-injector kunnen worden geëxtrapoleerd naar de voorgevulde spuit.

*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 voldoende aangetoond, maar *major objections* resteren over de indicatie en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.g

Vabysmo

Productnaam	Vabysmo
Werkzaam bestanddeel	faricimab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 120 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Australië
RVG-nummer	128478
Zaaknummer	885862

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie:  
“Vabysmo is indicated for the treatment of adult patients with:

- *neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD)*
- *visual impairment due to diabetic macular oedema (DME).”*

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

De Rapporteur formuleert zes *major objections* over o.a. de uitgevoerde dierstudies en de farmacodynamiek (PD) studies. De Co-Rapporteur vindt dat deze kunnen worden gedowngraded naar *other concerns* en het College deelt deze mening.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met vier non-inferioriteitsstudies met aflibercept; twee bij patiënten met nAMD en twee bij patiënten met DME. Op basis van de resultaten is de werkzaamheid bij beide indicaties voldoende aangetoond. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de te brede nAMD indicatie, en over de veiligheid. Er is sprake van een disbalans in het aantal overlijdensgevallen in de studies, ten nadele van faricimab. Het College steunt deze *major objections*. De Co-Rapporteur formuleert een additionele *major objection* over het flexibele doseringsinterval voor de DMA indicatie. Ook deze *major objection* wordt ondersteund door het College.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de te brede nAMD indicatie, over de veiligheid en over het flexibele doseringsinterval voor de DMA indicatie.

Agendapunt 10.h

Zerbaxa

Productnaam	Zerbaxa
Werkzame bestanddelen	tazobactam en ceftolozaan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 1 g/0,5 g
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DI54
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co=Rapporteur = Polen
RVG-nummer	116189
Zaaknummer	892442

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Zerbaxais indicated for the treatment of the following infections in adults and paediatric patients (see section5.1):*

- *Complicated intra-abdominal infections (see section4.4);*
- *Acute pyelonephritis;*
- *Complicated urinary tract infections (see section4.4).*

*Zerbaxa is also indicated for the treatment of the following infection in adult patients (18years or older) (see section5.1):*

- *Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator-associated pneumonia (VAP).*

*Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents”.*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met drie klinische studies en een farmacokinetiek (PK) studie. Deze studies zijn in lijn met de *Paediatric Investigation Plan* (PIP). De Rapporteur komt met name op basis van de PK data en veiligheidsdata tot de conclusie dat de benefit/risk balans voor de indicatie-uitbreiding positief is. De data wijzen uit dat voor een meerderheid van de kinderen de voorgestelde dosisaanbevelingen adequaat zijn, zowel voor ceftolozaan als voor tazobactam. Ook is de blootstelling bij volwassenen en kinderen voldoende vergelijkbaar om de werkzaamheidsdata te kunnen extrapoleren van volwassenen naar kinderen. Het College is het eens met de beoordeling van de Rapporteur. Ook met de geformuleerde vragen kan worden ingestemd.

- De firma wordt verzocht in te gaan op mogelijke disbalans in de behandelarmen van de klinische studies, die mogelijk bijdragen aan een verschil in *clinical cure rates* en *microbiological success rates* tussen deze behandelarmen.
- Het effect van de orale *step-down* therapie (antibiotica) op de klinische uitkomst en de mogelijke invloed ervan op het verschil tussen de twee behandelarmen moet verder worden onderzocht. In de analyses moet worden gestratificeerd voor het anti-infectiemiddel, de dosering en de duur van de behandeling.



- Er lijkt een trend zichtbaar dat jongere kinderen vaker falen op tazobactam + ceftolozan + metronidazol dan adolescenten. Onderzocht moet worden of er een relatie is met een verschil in blootstelling tussen deze leeftijdsgroepen. Over deze zaken zijn *other concerns* geformuleerd.

*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. Er resteren nog een aantal *other concerns*, maar in principe is voldoende aangetoond dat de *benefit/risk* balans positief is.

**Agendapunt 11**

***Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***

Er zijn geen wetenschappelijke 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.a**

**CHMP-verslag 13-16 september 2021**

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

**'Comprehensive data' in aanvragen voor NSCLC geneesmiddelen**

In het verslag komen een aantal geneesmiddelen aan bod waarvoor een indicatie voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt aangevraagd. Het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen is gericht tegen verschillende mutaties. De discussies die spelen voor deze groep geneesmiddelen zijn op dit moment nog in lijn met elkaar, en zijn ook in lijn met de standpunten die het College hierover innam. Eén geneesmiddel (Tepmetko [tepotinib]) wordt echter specifiek onder de aandacht gebracht, aangezien de betreffende firma van mening is dat beschikbare data, afkomstige van eenarmige eerstelijns en tweedelijns studies, voldoende basis bieden ('comprehensive' zijn) voor een *full approval*. Dit terwijl de aanvraagprocedures voor de andere geneesmiddelen in dit indicatiegebied duidelijk de kant opgaan van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Het gaat hier dus om de vraag wat in deze setting als 'comprehensive data' wordt beschouwd. Het is belangrijk dat de verschillende scenario's die hieruit kunnen voortkomen alvast door het College in overweging worden genomen, gelet op de mogelijke regulatoire en juridische implicaties. Dit wordt intern door een aantal Collegeleden opgepakt.

**Agendapunt 12.b**

**CMDh-verslag 14-16 september 2021**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag 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 het openbare verslag op de website van de CMDh.

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

**Artikel 29 arbitrageprocedure Nasolam neusspray (midazolam)**

Dit onderwerp is eerder besproken in de 986<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 8 september 2021). Het betreft een decentrale procedure die is doorverwezen naar de CMDh omdat één lidstaat het niet eens is met de beoordeling van de *Reference Member State* (RMS). In deze procedure is Nederland RMS. De decentrale procedure betreft een hybride aanvraag (artikel 10.3) met Dormicum oplossing voor injectie als referentiegeneesmiddel. De sterkte, farmaceutische vorm (neusspray) en indicatie van Nazolam wijken af van die van het referentiegeneesmiddel. Het aangevraagde indicatiedeel 'epilepsie bij volwassenen en kinderen' behoort niet tot de huidige

goedgekeurde indicaties van het referentiegeneesmiddel. Deze indicatie wordt onderbouwd met farmacokinetiek (PK) simulaties (met het reeds geregistreerde product Buccolam oplossing voor oromucosaal gebruik) en literatuurdatabank. Nederland vindt dat de epilepsie indicatie voldoende is onderbouwd. Zweden deelt deze mening niet.

Inmiddels is deze kwestie besproken in de CMDh. Daar heeft Zweden opnieuw opgevoerd dat niet kan worden gebridget op basis van de farmacokinetiek (PK) data omdat Nasolam en het referentiegeneesmiddel Buccolam een ander blootstellingspatroon laten zien. Ook is opnieuw aangegeven dat in de thuissetting niet kan worden getitreerd zoals dat in het ziekenhuis wel gebeurt. Nederland blijft echter van mening dat de PK profielen voldoende overeenkomen, en dat de afwijkingen voldoende kunnen worden verklaard op basis van o.a. literatuur. Verder wordt erop gewezen dat de doseringsstrategie vergelijkbaar is met dat van Buccolam, dat ook door *lay persons* wordt toegediend. Nederland heeft inmiddels een *proposal for agreement* opgesteld waarin de indicatie wordt gehandhaafd zoals aangevraagd. Zweden heeft aangegeven dit nog steeds niet te kunnen ondersteunen. De procedure wordt doorverwezen naar de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

**Agendapunt 12.c**

**PRAC-agenda 27 – 30 september 2021**

Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda van de PRAC op de website van de PRAC.

**Artikel 31 arbitrageprocedure chlormadinone en nomegestrol bevattende hormoonproducten**

Voor deze hormoonproducten is een arbitrageprocedure gestart vanwege een vermeend cumulatief, dosisafhankelijk verhoogd risico op meningioom.

**Agendapunt 12.d**

**COMP-verslag 7-9 september 2021**

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

<b>Agendapunt 13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>Agendapunt 13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b> <i>Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.</i>
<b>Agendapunt 13.2</b>	<b>Actiepuntenlijst</b> Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.3</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken</b>
<b>Agendapunt 13.3.a</b>	<b>Juridisch overzicht 23 september 2021</b> Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
<b>Agendapunt 13.4</b>	<b>Overzicht perscontacten</b> Er is geen overzicht geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.5</b>	<b>Wetenschappelijke adviezen</b> Er zijn geen wetenschappelijk adviezen geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.6</b>	<b>Pediatische onderzoeksplannen</b> Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.7</b>	<b>Overige zaken</b> Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.8</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie</b>
<b>Agendapunt 13.8.a</b>	<b>CAT-verslag 8-10 september 2021</b> Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de <i>Committee for Advanced Therapies (CAT)</i> en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van de CAT.
<b>Agendapunt 14</b>	<b>Rondvraag</b> 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)  
Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma