

Vastgesteld d.d.
23 december 2021

**Openbaar verslag van de 990^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 3 november 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
16-02-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
17-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.c, 7.d, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f en 10.i.	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**
 - 7.a
Cardimyn
ubidecarenone
Cardiovasculair
 - 7.b
Jardiance
empagliflozine
Cardiologie
 - 7.c
Lenacapavir (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Sunlenca*)
lenacapavir
Infectieziekten
 - 7.d
Olumiant
baricitinib
Auto-immuunziekten
 - 7.e
Scinorus
tiotropium
Luchtwegen

-
- 8** **Bezwaarschriften**
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Apexnar
Pneumococcal polysaccharide
Infectieziekten
- 10.b Agendapunt vervallen
- 10.c Buttercup Bronchostop
Marshmallow root, Lime flower en *Ribwort plantain leaf*
Hoest en verkoudheid
- 10.d Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.e Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.f Opdivo-Yervoy
nivolumab en ipilimumab
Oncologie
- 10.g Tepmetko
tepotinib
Oncologie
- 10.h Agendapunt vervallen
- 10.i Vydura
rimegepant
Neurologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 8 – 11 november 2021
- 12.b CMDh-agenda 9 – 11 november 2021
- 12.c PRAC-verslag 25 – 28 oktober 2021
- 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** **Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
-

-
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 990^e 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**
Dhr. Nurmohamed meldt ten aanzien van agendapunt 7.d dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. Nurmohamed 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 10.e, 10.d, 10.f, 10.g, 7.e en 7.d. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.i, 7.b, 10.a, 7.c, 7.a en 10.c. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 14 en 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- 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

Agendapunt 7.a

Cardimyn

Productnaam	Cardimyn
Werkzaam bestanddeel	ubidecarenone
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 100 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01EB09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127131
Zaaknummer	824359

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Optional addition to conventional therapy for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction in adults.”*

In de vorige ronde werd de volgende indicatie aangevraagd: *“Adjuvant therapy for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction in adults.”*

De 3^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 988^e Collegevergadering (d.d. 6 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is onvoldoende aangetoond. Bovendien resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit.”

Kwaliteit

De *major objection* met betrekking tot de controle van afbraakproducten in het eindproduct is opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *major objection* over de klinische effectiviteit is niet opgelost. Werkzaamheid is niet aangetoond. In zijn respons suggereert de firma dat de werkzaamheid bij een *Well-Established Use (WEU)*-procedure minder stringent hoeft te worden geëvalueerd dan in de Artikel-8-procedure bij een nieuw geneesmiddel staat beschreven. Dit wordt niet door het College ondersteund. Bij een WEU aanvraag dient werkzaamheid aangetoond te worden met gepubliceerde gegevens, maar zijn de eisen aan de gegevens vergelijkbaar met de eisen die aan een Artikel-8-procedure gesteld worden. De klinische bewijsvoering op basis van de studies voor het gebruik van CoQ10 bij de indicatie hartfalen, een aandoening met een hoge prevalentie, is onvoldoende en gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies blijven nodig om tot een goede *benefit/risk* afweging te kunnen komen.

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 werkzaamheid is onvoldoende aangetoond. Hierover resteert een *major objection*.

Agendapunt 7.b

Jardiance

Productnaam	Jardiance
Werkzaam bestanddeel	empagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Cardiologie
ATC-code	A10BK03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	114607, 113473
Zaaknummer	904120

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*

For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Heart failure

*Jardiance is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure **independent of left ventricular** ~~with reduced~~ ejection fraction.*

Wijzigingen ten opzichte van de huidige goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Op basis van de aangevraagde indicatie vraagt de firma om een extra jaar marktbescherming.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met vijf gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase-III-studies. In de pivotale EMPEROR-*preserved* studie zijn de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine vergeleken met placebo, bovenop de medische behandeling vanuit de richtlijnen voor patiënten met *Heart Failure with preserved Ejection Fraction* (HFpEF). De studie is verricht bij patiënten met hartfalen met een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) > 40%. Het primaire eindpunt was *time to first event* in de vorm van cardiovasculaire mortaliteit of *Hospitalization for Heart Failure* (HHF).

- Het primaire eindpunt werd behaald, maar dit wordt voornamelijk gedreven door het effect op HHF. Het effect op HHF is groter dan het effect op cardiovasculaire mortaliteit. Bovendien wordt geen relevante reductie in totale sterfte gezien. Het behandelings-effect is niet consistent voor alle linkerventrikel-ejectiefractiesubgroepen. Een afname van effect wordt gezien naarmate de ejectiefractie toeneemt. Het effect voor patiënten met een LVEF > 60% is derhalve onduidelijk. Om deze reden wordt een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de indicatie. Gerechvaardigd dient te worden waarom specifiek in de indicatie opgenomen

wordt “*independent of left ventricular ejection fraction*”, aangezien hiermee de suggestie wordt gewekt dat het geneesmiddel bewezen effectief is bij een behouden ejection fraction.

- De studiepopulatie is onvoldoende gekarakteriseerd. Het College vraagt zich af wat het onderliggend lijden van het hartfalen is bij de deelnemers aan de studie en of het mogelijk is dat toch patiënten met een initieel systolische disfunctie zijn geïncludeerd, die door het gebruik van onder meer ACE-remmers inmiddels een EF > 40% hebben gekregen. Het is onduidelijk hoeveel deelnemers een daadwerkelijk zuivere diastolische disfunctie hadden.
- De discussie over het al dan niet toekennen van een extra jaar marktbescherming zal in een volgende ronde moeten worden gevoerd en is afhankelijk van het verdere verloop van de beoordeling.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Gezien het afnemende effect van Jardiance bij een hogere ejection fraction dient gerechtvaardigd te worden waarom “*independent of left ventricular ejection fraction*” in de indicatie is opgenomen. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Ook dient de studiepopulatie beter gekarakteriseerd te worden qua onderliggend lijden.

Agendapunt 7.c

Lenacapavir

Productnaam	Lenacapavir (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Sunlenca</i>)
Werkzaam bestanddeel	lenacapavir
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 463,5 mg filmomhulde tablet: 300 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	128785, 128786
Zaaknummer	900268

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Lenacapavir, in combination with other antiretroviral(s), is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with multidrugresistant HIV-1 infection failing their current antiretroviral regimen due to resistance, intolerance or safety considerations (see section 5.1).”*

Kwaliteit

Er zijn twee *major objections* geformuleerd met betrekking tot de definitie van de uitgangsmaterialen en de dissolutiemethode/dissolutielimieten van de tabletten.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase-II/III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van lenacapavir vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een *Multi-Drug Resistant* (MDR)-infectie met medicatiefalen op de op dat moment gebruikte therapie (plasma HIV-1 RNA \geq 400 kopieën/ml). 88% van de patiënten met lenacapavir toont een daling in *viral load*, ten opzichte van circa 17% van de patiënten die placebo gebruikten. Hoewel de baselinewaardes in de placebogroep wat betreft *viral load* hoger en CD4-getal lager waren dan in de lenacapavirgroep, blijft het effect van lenacapavir significant op basis van post-hoc analyses. Er waren geen relevante veiligheidssignalen.

- Vanuit klinisch perspectief is de *benefit/risk* balans positief. Wel wordt een *major objection* geformuleerd over de indicatie. De voorgestelde indicatie is breder dan de onderzochte patiëntenpopulatie. Bovendien wordt voorgesteld de indicatie in lijn te brengen met andere producten die recent zijn goedgekeurd voor de behandeling van een MDR HIV-1-infectie, zoals Trogarzo en Rukobia. De volgende indicatie wordt voorgesteld: *“Lenacapavir, in combination with other antiretroviral(s), is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with multidrugresistant HVI-1 infection failing their current antiretroviral regimen due to resistance, intolerance or safety considerations **for whom it is otherwise not possible to construct a suppressive antiviral regimen** (see section 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Klinisch gezien is de benefit/risk balans positief, maar er zijn *major objections* geformuleerd op het gebied van kwaliteit en over de indicatie.

Agendapunt 7.d

Olumiant

Productnaam	Olumiant
Werkzaam bestanddeel	baricitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2 mg, 4 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA37
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	118792, 118793
Zaaknummer	905025

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

“Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to/are intolerant to disease-modifying anti-rheumatic drugs; and for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy. Olumiant is indicated for the treatment of severe alopecia areata in adult patients.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Op basis van de aangevraagde indicatie vraagt de firma om een extra jaar marktbescherming.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee pivotale fase-III-studies en een fase-II-dose finding studie. In de fase-III-studies zijn de werkzaamheid en veiligheid van baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg en placebo met elkaar vergeleken. De studie is uitgevoerd bij patiënten met ernstige alopecia areata, gedefinieerd als $\geq 50\%$ haarverlies op de scalp. Het primaire eindpunt was een percentage haarverlies op de scalp $< 20\%$, gebruikmakend van de *Severity of Alopecia Tool* (SALT)-methode. De studies lopen nog, maar data na 36 weken behandeling zijn compleet. Het primaire eindpunt werd behaald, zowel voor 2 als 4 mg baricitinib. Het effect was duidelijk groter bij een dosering van 4 mg dan bij een dosering van 2 mg.

- Er zijn onduidelijkheden over de behandelduur bij dit klinisch wisselende beeld. De firma wordt in een *major objection* gevraagd hier duidelijkheid over te verschaffen. Mede gezien het aanzienlijke bijwerkingenprofiel, met onder meer fracturen en een verhoogd tromboserisico, is langdurig gebruik onwenselijk.
- De definitie van ernstige alopecia dient te worden verduidelijkt in rubriek 5.1. (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Ook dit is onderdeel van een *major objection*.
- Werkzaamheid is aangetoond, maar er moet meer nadruk komen te liggen op de klinische relevantie, waarbij ook *patient reported outcomes* moeten worden meegenomen. Hierbij dient een splitsing gemaakt te worden tussen mannen en vrouwen, gezien een verschil in onder meer beleving tussen beide groepen.
- In de studie zijn weinig behandelingsnaïeve patiënten geïnccludeerd. Vrijwel de gehele studiepopulatie is al eerder behandeld met onder meer corticosteroiden.

De firma heeft niet onderbouwd waarom dit niet in de indicatie terug hoeft te komen. Hierover wordt een *other concern* geformuleerd.

- De firma geeft aan dat er momenteel geen geregistreerde alternatieven zijn voor alopecia areata. Op nationaal niveau zijn echter wel producten geregistreerd. De firma moet onderbouwen waarom het extra jaar marktbescherming dient te worden toegekend. Dit dient te gebeuren door een directe of indirecte vergelijking met al bestaande producten. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd.

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 zijn *major objections* over de behandelduur in combinatie met het veiligheidsprofiel, de indicatie en het aangevraagde extra jaar marktbescherming.

Agendapunt 7.e

Scinorus

Productnaam	Scinorus (voorheen: Tiolair)
Werkzaam bestanddeel	tiotropium
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder in harde capsule: 7,0 microgram
+Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	RO3BB04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126648
Zaaknummer	799906

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Tiotropium is indicated in adults as maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).”* Dit is een hybride aanvraag met Spiriva Handihaler 18 microgram inhalatiepoeder (Boehringer Ingelheim Germanu) als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Eerder in de procedure is de firma gevraagd om een vernauwing van de productspecificatie van het testproduct of om een rechtvaardiging van een bredere specificatie ten aanzien van de *fine particle dose*. Deze *major objection* is nog niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een bio-equivalentiestudie: een vergelijkende studie met betrekking tot de biobeschikbaarheid van tiotropium na inhalatie van een enkele dosis van twee verschillende sterktes van SMB Tiotropium DPI (10 en 8,8 microgram) via Vertical-Haler versus Spiriva Handihaler 18 microgram uit twee verschillende batches. Het betreft een gerandomiseerde open, single dose, 4-treatment, 4-period, cross-over studie. De studie is uitgevoerd bij 44 gezonde vrijwilligers.

Op D106 is ook een farmacodynamische (FD) studie ingediend ter evaluatie van het bronchodilaterende effect van tiotropium door een vergelijking van pulmonale parameters tussen SMB Tiotropium 8.8 microgram DPI en Spiriva Handihaler 18 microgram.

Ter verdere onderbouwing van equivalentie is het protocol ingediend van een *peak inspiratory flow* studie (PIF-studie). Doel van deze studie is om de *peak inspiratory flow* te bepalen van de *Vertical-Haler* in patiënten met COPD en gezonde vrijwilligers.

- De farmacokinetiek (PK)-studie is uitgevoerd met gezonde vrijwilligers, vanwege het betere discriminerende vermogen. Dit is alleen acceptabel wanneer test- en referentieproduct een vergelijkbare *flow rate dependency* hebben. Patiënten hebben echter een lagere *flow rate* dan gezonde vrijwilligers. Bovendien geldt voor de inhalatoren (Handihaler / Vertical-Haler) een verschillende inhalatie-instructie. Dit kan resulteren in een verschillende *flow rate dependency* en kan extrapolatie

onacceptabel maken. Hierdoor zijn resultaten van een cross-over *Peak Inspiratory Flow* (PIF)-studie nodig.

De farmacodynamische studie van D106 is niet geschikt als vervanging van PIF-studieresultaten. Inmiddels is een PIF-studie gaande, maar resultaten zullen niet beschikbaar zijn binnen deze procedure. Deze *major objection* is derhalve niet opgelost.

- Hoewel met deze studie bio-equivalentie is aangetoond, is in de eerste ronde een *major objection* opgevoerd ten aanzien van de onderbouwing van het voorgestelde product. De firma heeft voor de sterkte 8,8 microgram gekozen en niet voor de 10,0 microgram. De regulatoire en statistische opzet is niet helder en bovendien niet vooraf gedefinieerd. Hoewel er geen risico op het vlak van werkzaamheid of veiligheid is, daar beide testbatches non-inferieur zijn aan de laagste en non-superieur aan de hoogste sterkte van geteste referentiebatches, lijkt de keuze voor de 8,8 microgram sterkte *data driven*. De hierover geformuleerde *major objection* wordt door het College gesteund.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Gezien mogelijke verschillen in *flow rate dependency* tussen test- en referentieproduct is een aanvullende PIF-studie nodig, waarvan de resultaten niet in de looptijd van deze procedure worden verwacht. Bovendien wordt de keuze voor de 8,8 microgram onvoldoende onderbouwd en is deze mogelijk *data driven*. Tot slot resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit.

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 Apexnar

Productnaam	Apexnar
Werkzaam bestanddeel	<i>pneumococcal polysaccharide</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07AL02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	127982
Zaaknummer	863600

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Active immunisation for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae in adults 18 years of age and older.*

See sections 4.4 and 5.1 for information on protection against specific Pneumococcal serotypes.

The use of Apexnar should be determined on the basis of official recommendations taking into consideration the risk of invasive disease and pneumonia in different age groups, underlying comorbidities, as well as the variability of serotype epidemiology in different geographical areas.”

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 981^e Collegevergadering (d.d. 1 juli 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit vaccin. Een *major objection* resteert over de *benefit/risk* balans. De klinische relevantie van de verminderde immuunrespons (en daardoor mogelijk verminderde werkzaamheid) die bij 20vPnC wordt gezien is onbekend. Deze moet worden afgewogen tegen het voordeel van bescherming tegen zeven meer serotypes dan 13vPnC. Daarnaast resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit.”

Kwaliteit

De *major objection* over *Good Manufacturing Practice (GMP) compliance* is deels opgelost. Er is al wel een inspectie uitgevoerd, maar er zijn nog geen GMP-certificaten aanwezig. Deze *major objection* is gedowngraded tot *other concern*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen. De bedenkingen zijn opgelost.

Klinische onderzoeken

Onzekerheden met betrekking tot de impact van de lagere immunogeniciteitstiters op de werkzaamheid, de werkzaamheid in specifieke populaties en duur van bescherming blijven aanwezig. Desondanks is het potentiële risico van een verminderde werkzaamheid door een 20% lagere immuunrespons acceptabel wanneer dit wordt afgezet tegen het voordeel van bescherming tegen zeven additionele serotypes, die verantwoordelijk zijn voor ongeveer 21% van de bevestigde gevallen van pneumokokkenziekte in de Europese Unie (EU).

De mening van de Rapporteur dat de *benefit/risk* balans van 20VPnC positief kan zijn, mits een *post authorisation study* wordt uitgevoerd om bovenstaande onzekerheden te adresseren, wordt derhalve gesteund. De precieze invulling van de *Post Approval Safety Studie* (PASS)-studie dient nog te worden bepaald.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin. Het potentiële risico van een verminderde werkzaamheid door een 20% lagere immunrespons is acceptabel wanneer dit wordt afgezet tegen het voordeel van bescherming tegen zeven additionele serotypes. Wel is een *post authorisation study* nodig om de nog resterende onzekerheden te adresseren.

Agendapunt 10.c

Buttercup Bronchostop Day & Night Oral Solution

Productnaam	Buttercup Bronchostop Day & Night Oral Solution
Werkzaam bestanddelen	<i>marshmallow root, lime flower en Ribwort plantain leaf</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	drank
Indicatiegebied	Hoest en verkoudheid
ATC-code	R05X
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Ierland
RVG-nummer	128907
Zaaknummer	906044

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag voor een traditioneel kruidengeneesmiddel via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: "Traditioneel kruidengeneesmiddel voor de symptomatische verlichting van keelpijn, droge hoest en griepachtige symptomen die gepaard gaan met een verkoudheid. Bronchostop droge hoest en keelpijn drank is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. Het middel is een traditioneel kruidengeneesmiddel uitsluitend voor gebruik in de vermelde indicatie op basis van langdurig gebruik."

De door de RMS goedgekeurde indicatie wijkt af van de indicaties in de kruidenmonografieën en de reeds in Nederland aanvaarde indicaties voor traditionele kruidengeneesmiddelen. De RMS wordt gevraagd de indicatie als volgt te wijzigen: "*Traditional herbal medicinal product used for symptomatic relief of sore throat, dry cough and flu-like symptoms associated with common cold in adults and adolescents aged 12 years and older as a demulcent preparation for the symptomatic treatment of common cold, oral and pharyngeal irritation and associated dry cough. Buttercup Bronchostop Day & Night oral solution is indicated for use in adults and adolescents aged 12 years and over. The product is a traditional herbal medicinal product for use in the specified indication exclusively based upon long-standing use.*"

Wijzigingen ten opzichte van de aangevraagde indicatie zijn weergegeven. Dit wordt als *major objection* opgevoerd.

Aan de Nederlandse vertaling van de aangevraagde indicatie wordt nog de volgende, meer strikte standaardzin toegevoegd: "De toepassing is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik en niet op klinisch bewijs."

Naast de bezwaren tegen de indicatie is er ook commentaar op andere rubrieken van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit kruidengeneesmiddel. Er is een *major objection* opgevoerd over de indicatie.

Agendapunt 10.d

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	898779

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Keytruda, in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery, is indicated for the treatment of adults with locally advanced, inflammatory or early stage triple-negative breast cancer at high risk of recurrence.”* Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab met chemotherapie vergeleken met placebo met chemotherapie als neoadjuvante behandeling en is pembrolizumab vergeleken met placebo als adjuvante behandeling. De studie is verricht bij patiënten met lokaal gevorderde triple-negatieve borstkanker. Het duale primaire eindpunt was pathologische Complete Respons (pCR) en *Event-Free Survival (EFS) as per investigator assessment*. Het duale primaire eindpunt werd behaald. Wel waren er meer ernstige bijwerkingen, ook leidend tot het afbreken van de studie en overlijden, vergeleken met de controle, vooral in de neoadjuvante setting.

- Toevoeging van pembrolizumab aan neoadjuvante chemotherapie en als monotherapie in de adjuvante setting leidt tot een significant pCR-voordeel, echter wel van onbekende klinische relevantie. Belangrijker, pembrolizumab leidt tot een significant en relevant EFS-voordeel, gecombineerd met een trend in OS-verbetering (immature data). Deze voordelen wegen op tegen de ernstigere bijwerkingen. De *benefit/risk* balans is derhalve positief. De mening van de Rapporteur in deze wordt gesteund.
- Wel wordt een *major objection* geformuleerd over de indicatie. De toevoeging *“inflammatory”* lijkt geen meerwaarde te hebben en dient gerechtvaardigd te worden. Bovendien is het de vraag of *“monotherapy”* in de indicatie met betrekking tot de adjuvante setting moet worden opgenomen. Dit sluit uit dat het in combinatie met standaardbehandelingen of behandelingen die in de toekomst geregistreerd zullen worden toegepast kan worden. Gezien de studieopzet zal het echter lastig zijn deze bewoording niet in de indicatie op te nemen.

Er dient bovendien een verwijzing naar rubriek 5.1 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) plaats te vinden ter verduidelijking van de toegepaste chemotherapie in de studie.

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 positief, maar er resteert een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 10.e

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	899309

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

“Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with advanced (unresectable or metastatic) melanoma ~~in adults~~.

Keytruda as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment in adults and adolescents aged 12 years and older with Stage IIB, Stage IIC or ~~with~~ Stage III melanoma and lymph node involvement who have undergone complete resection.”

Wijzigingen ten opzichte van de huidige goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Voor de overige reeds goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, *parallel-group, cross-over/rechallenge* studie met adjuvant pembrolizumab als monotherapie. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een gereceerd stadium IIB en IIC cutaan melanoom. In het eerste deel van de studie (adjuvante behandeling) werd gerandomiseerd voor behandeling met placebo of pembrolizumab. In het tweede deel van de studie werd de groep patiënten die in het eerste deel behandeld was maar een recidief ontwikkelde, behandeld met enkel pembrolizumab. Het primaire eindpunt was *Recurrence-Free Survival* (RFS). Secundaire eindpunten waren *Distant Metastasis-Free Survival* (DMFS) en *Overall Survival* (OS). Een statistisch significante verbetering in RFS werd gezien bij patiënten behandeld met pembrolizumab, in vergelijking met placebo. Vergeleken met de pembrolizumab-arm werden in de placebo-arm meer recidieven gezien in de vorm van lymfekliermetastasen en metastasen op afstand, terwijl geen verschil werd gezien in lokale huidrecidieven. De firma stelt een extrapolatie van data van volwassenen naar kinderen voor op basis van gelijkheid in pathofysiologie en behandeling. De resultaten van twee studies worden aangeleverd, waarmee de firma de extrapolatie van farmacokinetiek (PK), werkzaamheid en veiligheid tussen volwassenen en kinderen wil ondersteunen.

- De Rapporteur vindt een statistisch significant behandel-effect op RFS bewezen, maar vindt dat het voordeel van pembrolizumab als adjuvante therapie bij stadium-II-melanomen niet is aangetoond.

Data zijn immatuur, de *rate of censoring* is verhoogd, follow-up tijd is onvoldoende, informatie van aanvullende relevante eindpunten is niet beschikbaar en de resultaten over de behandel-effecten zijn inconsistent. Hierover formuleert de Rapporteur een *major objection*. Dit wordt door het College ondersteund. Meer mature data zijn nodig.

- Uitbreiding van de indicatie naar de pediatrie setting wordt door de Rapporteur momenteel niet gesteund door een gebrek aan werkzaamheidsdata in de groep adolescenten > 12 jaar en een inadequate constructie van de *bridging* strategie, gebaseerd op een overeenkomst tussen pathofysiologische aspecten van de ziekte en PK eigenschappen van pembrolizumab tussen volwassenen en kinderen.
- In de context van bedoeld gebruik in de adjuvante behandeling van volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) met stadium IIB en IIC melanoom, na het bereiken van complete remissie, zijn de beschikbare pediatrie data onvoldoende voor een definitieve beoordeling van de *benefit/risk* balans in deze populatie. Er kan geen conclusie worden getrokken over de veiligheid. Een vergelijking tussen de verschillende veiligheidsprofielen moet plaatsvinden. Hierover formuleert de Rapporteur een *major objection*.
- Het College ondersteunt bovenstaande drie *major objections*, maar wenst een duidelijkere splitsing te zien tussen de adjuvante en gevorderde setting, zowel ten aanzien van de extrapolatie als ten aanzien van het veiligheidsprofiel. In gevorderde setting kan meer toxiciteit worden geaccepteerd dan in adjuvante setting, waarbij in een groot deel van de patiënten al genezing is opgetreden door enkel de operatie. Bovendien is het van belang mee te nemen dat endocriene toxiciteit, onder meer hypofyse-uitval, bij adolescenten veel meer impact heeft dan wanneer dit op de volwassen leeftijd voorkomt.
- Het College vraagt zich daarnaast af of RFS een goed eindpunt is voor deze specifieke setting. Ook bij ontwikkeling van een metastase kan middels eerstelijns therapie alsnog curatie worden bereikt. De vraag is of bij deze relatief kleine winst in RFS OS-voordeel op zal treden. Het aantal patiënten dat moet worden behandeld om uiteindelijk één overlijden te besparen is groot, hetgeen afgewogen moet worden tegen de toxiciteit van de behandeling.

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 *major objections* op het gebied van werkzaamheid, veiligheid en extrapolatie van data van volwassenen naar kinderen.

Agendapunt 10.f

Opdivo + Yervoy

Productnamen	Opdivo + Yervoy
Werkzaam bestanddelen	nivolumumab en ipilimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214, 107538
Zaaknummer	899565 (Opdivo+Yervoy), 899444 (Opdivo)

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

“Opdivo in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (see section 5.1).

Opdivo in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (see section 5.1).”

Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase-III-studie. Hierin zijn nivolumab plus chemotherapie of nivolumab plus ipilimumab vergeleken met chemotherapie. De studie is uitgevoerd bij patiënten met eerder onbehandelde gevorderde, gerecidiveerde of gemetastaseerde *Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (OSCC)*. Drie van de vier primaire eindpunten werden behaald, te weten:

- *Overall Survival (OS)-voordeel* in patiënten met een tumor *Programmed Death-Ligand (PD-L1)*-expressie $\geq 1\%$ voor:
 - Nivolumab plus chemotherapie versus chemotherapie.
 - Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapie.
- *Progression-Free Survival (PFS)-voordeel* in patiënten met een tumor *PD-L1*-expressie $\geq 1\%$ voor:
 - Nivolumab plus chemotherapie versus chemotherapie.

PFS-voordeel in de groep met nivolumab plus ipilimumab versus chemo is niet aangetoond. Secundair eindpunt OS-voordeel werd gezien in de gehele populatie.

- De Rapporteur vindt de *benefit/risk* balans voor beide geclaimde indicaties voor de gehele patiëntengroep negatief. Er is wel sprake van een statistisch significant OS-voordeel in de gehele populatie, maar dit lijkt vooral te worden gedreven door de groep met een *PD-L1* $> 1\%$.

Gezien de niet-overtuigende resultaten in de PD-L1 <1% subgroep en de hogere toxiciteit ten opzichte van de chemotherapie vraagt de Rapporteur in een *major objection* om een onderbouwing van de indicatie voor de gehele patiëntenpopulatie. Het College ondersteunt deze *major objection*, maar zou deze willen aanscherpen en vindt dat de indicatie beperkt moet worden tot een PD-L1-expressie >1%.

- Het College benadrukt daarnaast dat er zorgen zijn over de nivolumab/ipilimumab-arm, gegeven het niet bereiken van PFS-voordeel in deze groep, het kleinere effect in deze populatie vergeleken met de arm nivolumab/chemotherapie en de aanzienlijke toxiciteit.

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 is een *major objection* geformuleerd over de 'all-comer' indicatie – een indicatie onafhankelijk van de PD-L1 expressie.

Agendapunt 10.g

Tepmetko

Productnaam	Tepmetko
Werkzaam bestanddeel	tepotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 225 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	127594
Zaaknummer	845981

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tepmetko as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET) exon 14 (MET ex14) skipping.”*

In de vorige ronde werd de volgende indicatie aangevraagd: *“Tepmetko as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET) exon 14 (MET ex14) skipping.”*

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 986^e Collegevergadering (d.d. 8 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Major objections* resteren over de indicatie en over de noodzaak voor een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (RCT) voor de eerste of laterelijnssetting.”

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er zijn in deze ronde geen nieuwe data voorgelegd. De firma vraagt nu een *Conditional Marketing Approval (CMA)* aan voor een lijnagnostische indicatie. De firma is niet van plan een RCT te verrichten in de eerste lijn, aangezien ze dit niet als haalbaar zien. Als *specific obligation (SOB)* stellen ze een update van de eenarmige studie en twee *registry based trials* voor.

Volgens zowel de Rapporteur als de Co-Rapporteur zijn de data voldoende voor goedkeuring in de tweede lijn. Ten aanzien van de eerste lijn hebben ze een divergente opinie. De Rapporteur vindt een *full approval* mogelijk en vindt de data *comprehensive*, replicatie aangetoond en de *Overall Response Rate (ORR)* en *Duration of Response (DoR)* voldoende. De Co-Rapporteur vindt de *benefit/risk* balans in de eerste lijn echter negatief. Werkzaamheid is naar diens mening onvoldoende aangetoond en een RCT is mogelijk. Beide Rapporteurs geven echter aan dat hun positie afhankelijk is van de uitkomst van de *Scientific Advisory Group-Oncology (SAG-O)*.

In het College is uitvoerig gediscussieerd of en zo ja welke data nodig zijn voor het kunnen toekennen van de indicatie in de eerste dan wel tweede lijn.

Eenzijds wordt gemeend dat een *full approval* in de tweede lijn acceptabel is, maar dat voor de eerste lijn wel nog een RCT nodig is. Anderzijds wordt gesteld dat ook voor de tweede lijn een RCT noodzakelijk is, aangezien er tot op heden slechts een eenarmige studie is ingediend, gepaard gaande met aanzienlijke onzekerheden. Het zou hierbij in de tweede lijn dan gaan om een CMA met een RCT in bij voorkeur de tweede, maar als dat niet mogelijk is de eerste lijn. Uiteindelijk wordt besloten de uitkomsten van de SAG-O van november af te wachten en vervolgens in een petite comité het commentaar af te stemmen en een uiteindelijk standpunt te bepalen.

Conclusie

Het College wacht de uitkomsten van de SAG-O af, waarna in een petite comité het uiteindelijke standpunt zal worden bepaald.

Agendapunt 10.i

Vydura

Productnaam	Vydura
Werkzaam bestanddeel	rimegepant
Farmaceutische vorm en sterkte	orodispergeerbare tabletten: 75 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N02CD
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128013
Zaaknummer	865003

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Vydura is indicated for the comprehensive management of migraine in adults, including prophylaxis of migraine and acute treatment of migraine with or without aura.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 979^e Collegevergadering (d.d. 3 juni 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren meerdere *major objections* over het klinische effect, de indicatie en de kwaliteit.”

Kwaliteit

De *major objections* over herdefiniëring van het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel en de dissolutiemethode zijn nog niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *major objections* uit de vorige ronde zijn niet of niet geheel opgelost. Er is een statistisch significant, doch gering effect aangetoond en het College ziet het als een voordeel dat het geneesmiddel oraal kan worden ingenomen, maar de klinische relevantie blijft onzeker.

De Rapporteur herformuleert de bedenkingen:

- Wat betreft acute migraine wordt gesteld dat de *within-patient consistency* van de respons op behandeling van een acute migraineaanval verder gerechtvaardigd moet worden door een subgroepanalyse van patiënten met > 3 matige tot ernstige en > 4 migraineaanvallen.
- De aanvullende onzekerheden (kleine effectgrootte, inconsistentie over subgroepen/eindpunten) met betrekking tot de klinische relevantie van het effect bereikt met rimegepant in de preventie van migraine moeten worden geadresseerd. Er zijn geen gecontroleerde data van het gebruik van rimegepant bij acute aanvallen in patiënten die ook om de dag preventief rimegepant gebruikten. De firma wordt gevraagd te laten zien hoe de resterende migrainedagen en het gebruik van rescuemedicatie verdeeld is over de dagen waarop wel of geen rimegepant ter profylaxe werd ingenomen in de open-label extensieperiode van een jaar.

Het College is het in grote lijnen eens met de *major objections* van de Rapporteur, maar zal deze na intern beraad nog enigszins aanscherpen.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van met name de werkzaamheid/relevantie en kwaliteit.

- 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**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 8-11 november 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 9-11 november 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 25-28 oktober 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- 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**
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)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)
Prof. Dr. M. Nurmohamed (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers