

Vastgesteld d.d.  
6 januari 2022

**Openbaar verslag van de 991<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 25 november 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
21-02-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
17-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.b, 7.c, 7.e, 7.f, 7.g, 7.i, 7.m, 10.a, 10.b, 10.c en 10.e. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 7.d.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 987<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 23 september 2021
  - 5.b Conceptverslag 988<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 6 oktober 2021
  - 5.c Conceptverslag indicatie-uitbreiding Comirnaty (BioNTech/Pfizer-vaccin) d.d. 19 november 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 Caprelsa  
vandetanib  
Oncologie
  - 7.b Kruidvat Clotrimazol  
clotrimazole  
Infectieziekten
  - 7.c Gefapixant  
gefapixant  
Luchtwegen
  - 7.d Discussie over producten met humaan *normaal immunoglobuline* als werkzaam

- bestanddeel en ATC codes J06BA01, J06BB04, J06BB01, J06BB02 en J06BB03, waarmee deze vallen onder de klasse *immunogloblins*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
- 7.e Lonafarnib (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy*)  
lonafarnib  
*Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome*
- 7.f Opdualag  
relatlimab en nivolumab  
Oncologie
- 7.g Tisseel  
aprotinine, factor XIII, fibrinogeen, humaan, thrombine, humaan, calciumchloride  
Hematologie
- 7.h Amice  
amisulpride  
Psychiatrie
- 7.i Lenacapavir (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Sunlenca*)  
lenacapavir  
Infectieziekten
- 7.j Loperamide  
loperamide  
Gastro-intestinaal
- 7.k Megapar codeïne  
paracetamol, codeïne, coffeïne  
Pijn
- 7.l Megapar Plus  
paracetamol, codeïne, coffeïne  
Pijn
- 7.m Monofree Fenil  
fenylefrine  
Oogheelkunde
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Voorstel aanscherping lakbeleid
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Kymriah  
*autologous T cells genetically modified using a lentiviral vector encoding an anti CD19 chimeric antigen receptor (CAR)*  
Oncologie
- 10.b Mycapssa  
octreotide  
Endocrinologie
- 10.c Produodopa  
foslevodopa en foscarbidopa  
Neurologie
- 10.d RoActemra  
tocilizumab  
Infectieziekten

10.e	Vyvgart efgartigimod alfa Spierziekten
<b>11</b>	<b><i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i></b>
<b>12</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking</b>
12.a	CHMP-verslag 8-11 november 2021
12.b	CMDh-verslag 9-11 november 2021
12.c	PRAC-agenda 29 november – 2 december 2021
12.d	COMP-verslag 3-5 november 2021
<b>13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b>
<b>13.2</b>	<b>Actiepuntenlijst</b>
<b>13.3</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken</b>
13.3.a	Juridisch overzicht 25 november 2021
<b>13.4</b>	<b>Overzicht perscontacten</b>
<b>13.5</b>	<b>Wetenschappelijke adviezen</b>
<b>13.6</b>	<b>Pediatische onderzoeksplannen</b>
<b>13.7</b>	<b>Overige zaken</b>
13.7.a	Notulen Commissie Wetenschap d.d. 21 okt. 2021 / Regulatory Science maandbericht oktober 2021
13.7.b	<i>ICH 30th anniversary publication</i>
<b>13.8</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie</b>
13.8.a	CAT-verslag 3-5 november 2021
<b>14</b>	<b>Rondvraag</b>
<b>15</b>	<b>Sluiting</b>
<b>Bijlage</b>	<b>Bijlage 1 - Verslag ingelaste bespreking indicatie-uitbreiding Comirnaty d.d. 19 november 2021</b>

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 991<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. De Kanter en mevr. Plasmeijer, 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 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.d , 11.b, 10.a, 7.a, 7.f, 7.c, 7.d en 7g. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 11.a, 10.c, 10.e, 7.e, 10.b, 7.b, 7.j, 7.i, 7.k, 7.l, 7.m, 7.h, 9 en 5. Daarna 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**

*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.*

**Afmeldingen**

Collegelid Nurmohamed is afwezig.

**HMA bijeenkomst**

Op 23 en 24 november was er een bijeenkomst van de *Heads of Medicines Agencies* (HMA). Daar zijn zowel inhoudelijke als bestuurlijke onderwerpen aan bod gekomen. Opnieuw is gesproken over de beoogde mandaatuitbreiding van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Dit houdt in dat het EMA in geval van gezondheids crises, zoals de huidige COVID 19 pandemie, een verdergaand mandaat krijgt dan nu het geval is. De nieuwe wetgeving hieromtrent wordt vroeg in 2022 verwacht. EMA krijgt o.a. bevoegdheden op gebied van monitoring en mitigatie van medicijntekorten.

Verder wordt de geneesmiddelenwetgeving herzien. Het idee is dat er eind 2022 een voorstel ligt. Op dit moment worden er concept papers opgesteld, waarbij het CBG specifiek betrokken is bij drie onderwerpen. Hierover worden ook publieke consultaties gehouden.

Het derde onderwerp waarover terugkoppeling wordt gegeven betreft de EMA *fee regulation*. Dit is een belangrijk onderwerp om te komen tot duurzame financiering van de werkzaamheden die worden uitgevoerd door de NCA's.

### **Coronavaccin Pfizer goedgekeurd voor kinderen vanaf 5 jaar**

Het coronavaccin van BioNTech/Pfizer (Comirnaty) heeft vandaag een positieve beoordeling gekregen voor gebruik bij kinderen vanaf 5 jaar. Eerder werd dit vaccin al onder voorwaarden goedgekeurd voor mensen vanaf 12 jaar. Het advies komt van het CHMP, het geneesmiddelenbeoordelingscomité van het Europees geneesmiddelenagentschap EMA. Het CBG zit namens Nederland in dit beoordelingscomité.

Dit onderwerp is op 19 november door het College bediscussieerd. Het verslag van deze bespreking is als annex aan dit verslag toegevoegd. Het College gaf o.a. aan dat hoogrisico patiënten uit deze leeftijdsgroep hoogstwaarschijnlijk het meest baat hebben bij dit vaccin. Dit is ook als zodanig gesteld in de weging van de *benefit/risk* balans door de CHMP.

### **Collegedag 2021: ‘Balans in roerige tijden’**

Ruim 600 belangstellenden namen op 10 november actief deel aan de online CBG Collegedag. Onder leiding van dagvoorzitter Tom van 't Hek werd samen met sprekers uit het medische, farmaceutische en bestuurlijke veld teruggeblikt op een veelbewogen anderhalf jaar én werd er vooruitgekeken. Het College bedankt eenieder die betrokken was bij de organisatie van dit evenement. Verder wordt opgemerkt er veel nadruk lag op COVID-19, terwijl meer had kunnen worden ingezet op de *lessons learned*.

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

#### Therapeutica

*Molnupiravir (Lagevrio)* – voor dit direct-werkende antivirale middel is recent een artikel 5(3) procedure afgerond. Hierin zijn handvatten gegeven voor de inzet van dit geneesmiddel, vooruitlopend op de daadwerkelijke beoordeling. De interactieve beoordeling (*rolling review*) loopt en inmiddels heeft de firma een handelsvergunningaanvraag ingediend. Molnupiravir vertoont *in-vitro*-activiteit tegen verschillende coronavirusvarianten (waaronder delta). De interim data van de fase III studie, uitgevoerd bij niet-gehospitaliseerde volwassen patiënten met milde tot matige COVID-19 infectie, wijzen in de richting van een significante afname in het aantal ziekenhuisopnames en overlijdens (7,3% bij molnupiravir vs. 14.1% bij placebo). Aan het College wordt een overzicht gepresenteerd van de verschillende klinische studies met dit geneesmiddel. Waarin een korte toelichting wordt gegeven op elke studie. De resultaten van de pivotal studie wijzen op een klinisch relevante, 50% relatieve risicoreductie in ziekenhuisopnames bij de patiënten die waren behandeld met molnupiravir.

Er zijn ook subgroepanalyses gedaan. Deze suggereren o.a. dat de werkzaamheid bij personen die binnen 3 dagen na begin van symptomen behandeld zijn minder is dan bij personen die 3 tot 5 dagen na begin van symptomen behandeld zijn. Dit is opmerkelijk, aangezien de verwachting is dat virusremming in een vroeger stadium effectiever is dan virusremming in een later stadium. Over deze discrepantie is in de *rolling review* een vraag uitgestuurd naar de firma. Verder wordt opgemerkt dat de effectiviteit bij personen ouder dan 60 jaar goed is.

Bij personen die al eerder een COVID-19 infectie hadden doorgemaakt (en daardoor bij aanvang van de behandeling al antilichamen hadden) is molnupiravir niet effectief. Dit is niet onverwacht, aangezien deze patiënten door de opgebouwde afweer sowieso al een lagere kans hebben op hospitalisatie. In de artikel 5(3) procedure leidde dit tot de aanbeveling om molnupiravir alleen in te zetten bij personen die niet eerder een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt. Belangrijke kanttekening hierbij is dat dit niet

betekent dat molnupiravir niet effectief kan zijn bij gevaccineerde personen. Mogelijk hebben personen waarbij vaccinatie om verschillende redenen leidt tot onvoldoende bescherming ook baat bij behandeling met molnupiravir. In de studies zijn echter geen gevaccineerde personen meegenomen.

Het veiligheidsprofiel van molnupiravir is gunstig. De negatieve effecten van een onbehandelde COVID-19 infectie zijn ernstiger dan de bijwerkingen van molnupiravir. In studies met ratten en konijnen is wel reproductietoxiciteit gezien. Bij ratten was dit het geval bij een blootstelling die 7,5 maal hoger lag dan de blootstelling bij mensen. Bij konijnen werden deze effecten gezien bij een blootstelling die 18 maal hoger lag. Deze constatering leidt tot een voorstel voor rubriek 4.6 (vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Hierin moet worden opgenomen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd contraceptie moeten gebruiken gedurende de behandelperiode en tot vier dagen daarna. Verder dient te worden opgenomen dat gebruik van molnupiravir tijdens zwangerschap wordt afgeraden.

De conclusie van de *rolling review* is dat de *benefit/risk* balans positief is. Wel is er over de indicatie een *major objection* geformuleerd. Het voorstel van de Rapporteur is om de indicatie in lijn te brengen met die van de monoklonale antilichamen. De overige lidstaten steunen dit voorstel. Dit zou leiden tot de volgende indicatie: *“Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.”* Nederland heeft commentaar gegeven tijdens de artikel 5(3) procedure. Dit commentaar is meegenomen in de *rolling review*.

Vanuit het College worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt, waaronder de volgende.

- In de pivotal klinische studie waren alleen niet gevaccineerde personen opgenomen. Dit komt niet terug in de indicatie. In reactie hierop wordt toegelicht dat bewust is gedaan om te voorkomen dat patiënten waarbij vaccinatie leidt tot onvoldoende bescherming niet kunnen worden behandeld met dit middel. Verwacht wordt dat er (in geval van goedkeuring) in de praktijk een tekort aan dit middel zal ontstaan waardoor keuzes moeten worden gemaakt in wie gaat worden behandeld met molnupiravir. In de praktijk kan dit leiden tot ethisch lastige situaties wanneer ook personen die er bewust voor kiezen om niet gevaccineerd te worden, aanspraak gaan maken op dit middel.
- Gevraagd wordt of de firma nog een vervolgstudie gaat doen specifiek bij patiënten waarbij vaccinatie leidt tot onvoldoende bescherming. Dat is de groep waarbij je dit middel voornamelijk wilt inzetten. In reactie hierop wordt opgemerkt dat nog wordt uitgezocht of hierover vragen zijn gesteld richting de firma.
- De beoordeling is hoofdzakelijk gebaseerd op interimresultaten afkomstig van één pivotal studie die vroegtijdig is afgebroken. Dit kan betekenen dat het effect in de klinisch praktijk kleiner is dan de studieresultaten doen vermoeden. Toegelicht wordt dat dit ook is aangekaart in de 5(3) procedure. Dit werd echter niet breed gedeeld. Doorslaggevend bleek te zijn dat de monoklonale antilichamen op basis van eenzelfde mate van bewijsvoering zijn goedgekeurd.

Tot slot wordt opgemerkt dat er voor de direct-werkende antivirale middelen Paxlovid en remdesivir vergelijkbare data beschikbaar zijn in een *outpatient setting*. De data voor remdesivir wordt meegenomen in de lopende type II procedure (voor een uitbreiding van de indicatie). Voor Paxlovid is een artikel 5(3) procedure gestart.

### Vaccins

In de 989<sup>e</sup> College Collegevergadering (d.d. 21 oktober 2021) werd toegelicht dat de bevindingen (myocarditis/pericarditis) van een Scandinavische cohort-studie voor Denemarken en Finland aanleiding vormde om de vaccinatie van jongeren <18 jaar met Spikevax *on hold* te zetten, en dat de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de procedure voor dit signaal voor Pfizer/BioNTech (Comirnaty) & Moderna (Spikevax) heeft heropend om de nieuwe gegevens te beoordelen. Inmiddels zijn er meer studies beschikbaar gekomen, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, Spanje en Italië. Ook is door de firma een nieuwe cumulatieve review gedaan van de beschikbare literatuur. De data zijn verzameld en beoordeeld. De conclusie is data de data uit zowel de observationele studies als de *updated* cumulatieve review consistent zijn met de eerdere bevindingen uit de Verenigde Staten (VS) en Israël. De huidige informatie zoals opgenomen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) is dus nog steeds van toepassing. Wel zijn er inmiddels meer data beschikbaar over de toepassing van deze vaccins bij kinderen en adolescenten. Op basis hiervan wordt voorgesteld de informatie in de SmPC wat meer te verfijnen. Verder wordt een overzicht gegeven van nieuwe veiligheidssignalen voor de mRNA vaccins. Het gaat hier om (zeldzame) gevallen van auto-immuun hepatitis, polymyalgia rheumatica en chronische urticaria.

### **Vonnis kort geding Viruswaarheid**

Drie weken geleden stonden CBG en de Gezondheidsraad voor de rechter in een kort geding, aangespannen door Viruswaarheid. Doel van het kort geding was om de vaccinatiecampagne in Nederland te stoppen. Dit wilde Viruswaarheid samen met de Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken bereiken, door de individuele leden van de commissie van de Gezondheidsraad én het CBG voor de rechter te dagen. De Gezondheidsraad zou alle adviezen moeten intrekken en het CBG zou de handelsvergunningen voor de coronavaccins moeten intrekken of schorsen. Alle vorderingen zijn afgewezen. Dat is grotendeels gebeurd omdat de rechter vindt dat de klagers geen direct belang hebben. Ze komen in het kort geding niet op voor belangen, waarin zij rechtstreeks getroffen worden, oordeelde de rechtbank. Zij hebben geen belang bij toetsing van adviezen van de Gezondheidsraad waarop die besluiten of maatregelen van de regering mogelijk zijn gebaseerd en evenmin bij schorsing van de handelsvergunningen, die door de Europese Commissie zijn verleend. Daar komt bij dat een inhoudelijke toetsing van adviezen van de Gezondheidsraad en het CBG, waarin vele medische en/of ethische aspecten aan de orde komen, het beperkte bestek van een kortgedingprocedure ver te buiten gaat. In dat geval komt de rechtbank niet toe aan een inhoudelijke beoordeling. De rechter geeft in het vonnis aan dat individuele leden van de Gezondheidsraad niet persoonlijk kunnen worden aangesproken. Bij de vordering tegen het CBG schrijft de rechter dan als er naar de inhoud gekeken zou zijn, de vordering afgewezen zou worden. Het CBG en de Nederlandse staat zijn namelijk niet bevoegd om de vergunning in te trekken. Dat kan alleen de Europese Commissie.

## **Agendapunt 5**

### **Collegeverslagen**

## **Agendapunt 5.a**

### **Conceptverslag 987<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 23 september 2021**

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

**Agendapunt 5.b**

**Conceptverslag 988<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 6 oktober 2021**

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

**Agendapunt 5.c**

**Conceptverslag indicatie-uitbreiding Comirnaty (BioNTech/Pfizer-vaccin) d.d. 19 november 2021**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen. Dit verslag is ook als annex toegevoegd aan dit verslag.



- 
- 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 Caprelsa

Productnaam	Caprelsa
Werkzaam bestanddeel	vandetanib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	108271, 108272
Zaaknummer	795732

Het betreft een aanvraag via de centrale procedure voor een omzetting van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) naar een *Full Marketing Approval* (FMA). De huidige goedgekeurde indicatie is: “*Caprelsa is indicated for the treatment of aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.*”

Deze aanvraag is eerder besproken in de 979<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 juni 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Aangezien aan de SOB is voldaan, kan een FMA worden toegekend, maar er zijn twijfels bij over de werkzaamheid bij RET-negatieve patiënten. Dit is een *major objection.*”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de indicatie, aangezien de beschikbare data onvoldoende bewijs bieden voor werkzaamheid van vandetanib bij RET-negatieve patiënten. Waar eerder in de RET-negatieve groep een *Overall Response Rate* (ORR) van 35% werd gezien is dit met op basis van de huidige beschikbare data slechts 5%. De vraag die in de vorige ronde resteerde was hoe dit verschil te verklaren valt. Inmiddels is gebleken dat een groot deel van de populatie die aanvankelijk als RET-negatief werd aangemerkt bij nader inzien toch RET-positief was. Het is onduidelijk of de 5% ORR bij de RET-negatieve groep zich vertaalt in een effect van enige klinische relevantie. Het College komt tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans voor de RET-negatieve groep negatief is, aangezien het kleine effect niet opweegt tegen de substantiële toxiciteit. De indicatie moet worden beperkt tot RET-positieve patiënten, ondanks dat caprelsa mogelijk ook actief is bij andere mutaties.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van een FMA voor dit geneesmiddel indien de indicatie wordt beperkt tot RET-positieve patiënten.

Agendapunt 7.b

Kruidvat Clotrimazol

Productnaam	Kruidvat Clotrimazol
Werkzaam bestanddeel	clotrimazol
Farmaceutische vorm en sterkte	crème voor vaginaal gebruik: 10 mg/g
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	G01AF02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	128515
Zaaknummer	887939

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: “(Vulvo)vaginale infecties veroorzaakt door *Candida* spp. gepaard gaand met jeuk, brandend gevoel, rode, gezwollen vulva en een witte, klonterige, geurloze afscheiding. Kruidvat Clotrimazol 10 mg/g crème voor vaginaal gebruik is geschikt voor volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar.”

Dit is een hybride aanvraag met Canesten gyno crème als referentiegeneesmiddel. De aangevraagde indicatie is gelijk aan de huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel.

Een eerdere aanvraag voor dit geneesmiddel is in 2018 ingetrokken door de firma. Die aanvraag is besproken in de 892<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 november 2017). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is onvoldoende aangetoond dat dit geneesmiddel vergelijkbaar is met het referentiegeneesmiddel. Een therapeutische equivalentiestudie wordt nodig geacht om beter inzicht te krijgen in de vergelijkbaarheid. Daarnaast resteert een *major objection* over de indicatie.”

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Kwaliteit & Klinische onderzoeken**

- De firma vraagt om ontheffing van de verplichting tot klinische studies op basis van de overeenkomsten in compositie en fysisch-chemische eigenschappen tussen Clotrimazol en het referentiegeneesmiddel. In aanvulling hierop zijn *in vitro* data overlegd. Op basis van de huidige beschikbare data heeft de firma voldoende aangetoond dat Clotrimazol en het referentiegeneesmiddel fysisch/chemisch vergelijkbaar zijn. Op basis van deze farmaceutische vergelijkbaarheid is therapeutische vergelijkbaarheid ook aannemelijk. Wanneer dit geneesmiddel zou worden goedgekeurd zonder specifieke therapeutische equivalentiestudies, dan zou dat de eerste keer zijn dat een complex, topicaal *locally applied, locally acting product* therapeutisch equivalent wordt beschouwd op basis van louter farmaceutische equivalentie en additionele *in vitro* permeatietests. Het College geeft aan daar in dit geval in mee te kunnen gaan.
- Een complicerende factor is echter dat concentratie benzylalcohol (een conserveermiddel) in Clotrimazol hoger ligt dan in het referentiegeneesmiddel. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd. De firma dient aan te tonen dat de gehanteerde concentratie ook echt de minimale concentratie is om de werkzaamheid gedurende de houdbaarheidstermijn te waarborgen. Verder dient de firma te bediscussiëren of dit verschil van invloed is op de werkzaamheid en

---

veiligheid/lokale verdraagbaarheid, en of het van invloed is op de conclusies omtrent therapeutische equivalentie.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is sprake van een verschil in concentratie benzylalcohol tussen Clotrimazol en het referentiegeneesmiddel. De firma dient de mogelijke gevolgen hiervan in kaart te brengen.

Agendapunt 7.c

Gefapixant

Productnaam	Gefapixant
Werkzaam bestanddeel	gefapixant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 45mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	N07X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	127967, 127970
Zaaknummer	863057

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Gefapixant is indicated in adults for the treatment of refractory or unexplained chronic cough.*”

De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 986<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 8 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan nog steeds geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. *Major objections* resteren over de werkzaamheid en de statistische methodiek.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de tweede ronde resteerden *major objections* over de *benefit/risk* balans die niet kan worden opgemaakt, en over de statistische analyse. De firma werd verzocht te bediscussiëren wat de potentiële impact is van de *missing data* op de effectschatting, en de firma werd verzocht additionele analyses uit te voeren. Uiteindelijk is alleen de *major objection* over de statistische analyse overgenomen door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Het bezwaar ten aanzien van de *benefit/risk* balans werd niet zwaarwegend bevonden.

Inmiddels heeft de firma de gevraagde additionele analyses uitgevoerd. Er zijn twee analyses gedaan: “*longitudinal data analysis*” en “*constrained longitudinal data analysis*”. Uit de beoordeling blijkt dat de laatste analyse de meeste geschikte methode is. Alles samen genomen kan worden gesteld dat het effect van de behandeling (reductie in *cough rate*) aannemelijk is na imputatie van de *missing data*. Subgroepanalyses wijzen uit dat bij de groep met < 20 *coughs /hour* sprake is van een inconsistente reductie in de *cough rate*, en er geen verbetering is in *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) *responder rate*. Bij de groep met > 20 *coughs /hour* wordt wel een duidelijke verbetering in *cough rate* gezien, alsmede een verbetering in *Quality of Life* (QoL). Er is echter geen duidelijke farmacologische of pathologische rationale voor deze subgroepen die gebruikt zijn in de subgroepanalyses. Daarom hebben de subgroepanalyses geen gevolgen voor de indicatiestelling.

Het College is het eens met de conclusie dat op basis van de bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat sprake is van een klinisch significant effect.

---

*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 firma heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat sprake is van een klinisch relevante reductie in *cough rate*.

**Agendapunt 7.d**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.e

**Lonafarnib**

Productnaam	Lonafarnib ( <i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy</i> )
Werkzaam bestanddeel	lonafarnib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50mg, 75 mg
Indicatiegebied	<i>Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome</i>
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126495, 126499
Zaaknummer	796085

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of patients 12 months of age and older with a genetically confirmed diagnosis of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome or a processing-deficient progeroid laminopathy associated with either a heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation or a homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutation.”*

De 3<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is besproken in de 985<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 26 augustus 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op gebied van kwaliteit zijn opgelost. Ook heeft de firma aannemelijk gemaakt dat het poolen van de twee studies acceptabel is, alleen biedt de huidige beschikbare data onvoldoende basis om het effect te extrapoleren naar kinderen onder de 10 jaar. Hierover is een nieuwe *major objection* geformuleerd.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde was de insteek van het College betrekkelijk positief, op basis van de aangetoonde *Overall Survival* (OS) winst. De primaire analyses werden echter nog niet afdoende bevonden en de mogelijke invloed van de leeftijd bij aanvang van behandeling kon niet worden bepaald. Na de Collegevergadering werd duidelijk dat de Co-Rapporteur oordeelde dat de OS resultaten onvoldoende robuust zijn, en dat het totaal aan bewijsvoering onvoldoende basis biedt voor een goedkeuring. De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) deelde dit standpunt en er werd een overkoepelende *major objection* geformuleerd waarin de firma werd verzocht additionele *survival*-analyses uit te voeren, en beter te argumenteren waarom de *benefit/risk* balans positief zou zijn.
- Het College is van mening dat een oordeel over dit geneesmiddel met name gebaseerd zou moeten zijn op de OS winst. Aangezien een combinatietherapie van invloed zou kunnen zijn op de OS, is besloten in de beoordeling alleen te kijken naar de patiënten die behandeld zijn met lonafarnib monotherapie. Op basis van die resultaten is de OS winst 0,5 jaar na drie jaar behandeling. Dit neemt toe bij een langere *follow-up*. Ook is de OS winst groter bij kinderen die bij aanvang van de behandeling jonger dan 10 jaar waren. Voorts heeft de firma laten zien dat er (beperkte) ondersteunende non-klinische data zijn (een effect op *Pulse Wave*



*Velocity* [PWV]), en uit farmacodynamiek (PD) data blijkt dat de behandeling leidt tot lagere progerin-gehaltenes.

Anderzijds worden vanuit het College ook twijfels geuit over de gevolgen van het grote aantal resterende onzekerheden, die met name hun oorsprong vinden in de opzet en methodologie van de klinische studies. Hier is de kernvraag of het post-hoc gedefinieerde historische cohort waarmee de patiënten in de studies worden vergeleken, qua kenmerken voldoende overeenkomt met de patiënten in de studies. In reactie hierop wordt opgemerkt dat analyses laten zien dat leeftijd in dit opzicht de enige resterende *confounder* is.

- Al met al heeft het College voldoende vertrouwen in de wijze waarop de OS winst is aangetoond. Dit in combinatie met de notie dat er voor dit zeldzame ziektebeeld geen andere behandelopties zijn, komt het College tot het standpunt dat de *benefit/risk* balans als positief kan worden beschouwd indien twee resterende *other concerns* voldoende worden beantwoord. Deze *other concerns* betreffen de vraag hoe de progeringehalten zijn bepaald, en een verzoek om een survivalanalyse op de leeftijd bij aanvang van de behandeling.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de resterende *other concerns* voldoende worden beantwoord. De OS resultaten zijn hierin doorslaggevend bij deze groep waarvoor nog geen andere behandelingen voorhanden zijn.

Agendapunt 7.f

Opdualag

Productnaam	Opdualag
Werkzame bestanddelen	relatlimab en nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 80 mg/240 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XY
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	128943
Zaaknummer	907237

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “Opdualag is indicated for the first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents (12 years and older and weighing at least 40 kg).”

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van een nieuw werkzaam bestanddeel (relatlimab) en een bekend werkzaam bestanddeel (nivolumab).

**Kwaliteit**

De werkzame bestanddelen worden geproduceerd in een fabriek die nog niet is geïnspecteerd. Voor die locatie is dus geen *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaat beschikbaar. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase II/III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van Opdualag vergeleken met die van nivolumab monotherapie. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een niet eerder behandeld gemetastaseerd of niet-reseceerbaar melanoom. In de studie zijn voornamelijk patiënten opgenomen in de leeftijd van 12 jaar en ouder. De randomisatie was gestratificeerd op basis *Lymphocyte-activation gene - 3* (LAG-3) expressie, tumorcel *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) expressie, BRAF mutatie en melanoomstadiëring. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival* (PFS), met *Overall Survival* (OS) als secundair eindpunt. De resultaten wijzen op een 5,5 maanden mediane PFS-winst voor Opdualag ten opzichte van nivolumab monotherapie. De OS data zijn nog immatuur. Het veiligheidsprofiel van Opdualag is vergelijkbaar met dat van nivolumab monotherapie.

- De aangetoonde 5,5 mediane PFS winst ten opzichte van monotherapie wordt als klinisch relevant beschouwd. Wel dient nog te worden aangetoond dat geen sprake is van een negatief effect op OS. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht updated OS data te overleggen. Ook is een update van de PFS data vereist om tot een meer robuuste inschatting te komen van de PFS-winst. Op basis van deze data dient de firma verder te onderbouwen dat sprake is van een klinisch voordeel voor de *overall* patiëntenpopulatie en voor de relevante subgroepen. In dit kader wordt nog opgemerkt dat het effect minder groot is in de subgroep patiënten met een hoge PD-L1-expressie.

- Uiteindelijk zijn er geen adolescenten geïnccludeerd in de studie. De firma onderbouwt de indicatie voor adolescenten met een extrapolatie vanuit volwassenen op basis van blootstellingswaarden voor relatimab en nivolumab. Ook wordt opgevoerd dat de aandoening vergelijkbaar is bij volwassenen en adolescenten, en op basis hiervan is de verwachting dat de uitkomst van behandeling met Opdualag ook vergelijkbaar is. Deze benadering wordt acceptabel geacht. Vanuit het College wordt nog wel gevraagd of dit betekent dat voor vergelijkbare immunoglobulines een adolescentenindicatie kan worden geregistreerd zonder enige farmacokinetiek (PK) beschikbaar te hebben van het te registreren product. Hierop wordt toegelicht dat daarvoor in elk geval PK data van volwassenen vereist zijn. Deze zijn in dit geval ook beschikbaar.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over het klinische voordeel dat op basis van additionele PFS en OS data verder moet worden bestendigd.

Agendapunt 7.g

Tisseel

Productnaam	Tisseel
Werkzame bestanddelen	aprotinine, factor XIII, fibrinogeen, humaan, thrombine, humaan, calciumchloride
Farmaceutische vorm en sterkte	weefsellijm
Indicatiegebied	Weefsellijm
ATC-code	B02BC30
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	35050, 35051, 35052
Zaaknummer	765514

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Ondersteunende behandeling wanneer chirurgische standaardtechnieken onvoldoende zijn:

- ter bevordering van hemostase;
- ter ondersteuning van hechtingen bij vasculaire chirurgie;
- ~~ter bevordering van adhesie en fixatie van implantaten aan weefsel.~~ Ter fixatie van een subcutaan geïmplanteerde macroporeuze (lightweight) mesh.”

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

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 964<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 22 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is het klinische voordeel onvoldoende onderbouwd.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Het indicatievoorstel is in de onderhavige ronde ingeperkt. Ter ondersteuning zijn zes publicaties aangeleverd, waarvan er drie zijn geaccepteerd als bewijs. De studies zijn klein van opzet, maar tonen voldoende aan dat het gebruik van tisseel/*mesh* leidt tot een reductie in wondinfecties/seroom. Daarnaast is een uitgebreide literatuursearch gedaan. Op basis van een meta-analyse van 15 gerandomiseerde, gecontroleerde studies (2100 patiënten in totaal) wordt geconcludeerd dat *mesh*-fixatie de incidentie van chronische postoperatieve liespijn en hematomen lijkt te verminderen ten opzichte van mechanische fixatie. Er worden geen veiligheidsproblemen gezien. Om duidelijk te maken waarop de indicatie-uitbreiding is gebaseerd wordt besloten de firma te verzoeken om in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) informatie op te nemen over de PRIMA studie. Hier kan kort worden weergegeven dat de werkzaamheid van Tisseel bij de nu aangevraagde indicatie is aangetoond. Ook dient te worden opgenomen dat na twee jaar follow-up 13% van de patiënten een incisie hernia hadden.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Voor de ingeperkte indicatie zijn de werkzaamheid en veiligheid voldoende aangetoond.

Agendapunt 7.h

Amice

Productnaam	Amice
Werkzaam bestanddeel	amisulpride
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AL05
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	127100, 127101
Zaaknummer	822537, 822540

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Behandeling van schizofrenie bij volwassenen, inclusief patiënten met overwegend negatieve symptomen."

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

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Eerder in de procedure werd duidelijk dat er onvoldoende data was aangeleverd om te kunnen *bridgen* van de producten zoals beschreven in de aangeleverde literatuur naar Amice. Amice zou vergelijkbaar zijn met Solian, het product waar de aangeleverde literatuur met name over gaat. Het is echter niet evident dat het product in de literatuur daadwerkelijk Solian betreft, en zelfs wanneer dat het geval zou zijn, dan blijkt uit de aangeleverde dissolutiedata dat er een verschil is in oplosbaarheid tussen Amice en Solian. Over deze zaken werden *major objections* geformuleerd. In de zienswijzeprocedure bleef er een principiële verschil van inzicht bestaan over de *bridging*. De firma heeft niet aannemelijk gemaakt dat de verschillen in dissolutiedata tussen Amice en Solian niet leiden tot farmacokinetische (PK) verschillen, noch een overzicht verstrekt welke andere formuleringen in de literatuur gebruikt zijn.

De firma voerde op dat er ten onrechte de bio-equivalentie-vereisten voor generieken worden toegepast op deze WEU aanvraag, maar dit argument leidt niet tot een ander oordeel, waarbij ook wordt verwezen naar Europese richtlijnen. Ook bij een WEU aanvraag moet de *bridging* voldoende zijn en dat is hier (naar Europese maatstaven) niet het geval. Dit punt is niet opgelost, en indien dit zo blijft dan vormt dit een weigeringsgrond.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.i

Lenacapavir Gilead

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

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 990<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 november 2021). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

Inmiddels is de eerste beoordeling van de Rapporteur beschikbaar gekomen. De commentaren van de Rapporteur zijn in lijn met het eerder ingenomen Collegestandpunt. Op gebied van kwaliteit formuleert de Rapporteur wel een additionele *major objection* over de nitrosamine-evaluatie. De Co-Rapporteur vindt niet dat dit per se een *major objection* moet zijn. Verder heeft de Rapporteur net als de Co-Rapporteur een *major objection* geformuleerd over de bewoording van de indicatie die in lijn moeten worden gebracht met die van andere HIV-remmers in deze behandellijn.

Agendapunt 7.j

Loperamide

Productnaam	Loperamide
Werkzaam bestanddeel	loperamide
Farmaceutische vorm en sterkte	orodispersible tablets: 2 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A07DA03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126619, 126622
Zaaknummer	799690

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Symptomatic treatment of acute diarrhoea in adults and children aged 12 years and over.”*

Dit is een hybride aanvraag met Imodium 2 mg, harde capsules als referentiegeneesmiddel.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In lijn met de vereisten in het richtsnoer is voor het aantonen van therapeutische equivalentie voor *locally applied, locally acting products* een *fasted* bio-equivalentiestudie en een *fed* bio-equivalentiestudie nodig. In het geval van loperamide, dat een hoge mate van absorptie kent, kan een *fed* studie worden gewaived. Dit op voorwaarde dat is aangetoond dat geen sprake is van een verschil in voedselinteractie tussen Loperamide en het referentiegeneesmiddel. Hieraan heeft de firma tot op heden niet voldaan. Indien dit niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

Inmiddels heeft ook een *break out* sessie plaatsgevonden. Deze heeft niet geleid tot nieuwe inzichten.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van dit geneesmiddel.

Agendapunt 7.k

Megapar codeïne

Productnaam	Megapar codeïne
Werkzame bestanddelen	paracetamol, codeïne, coffeïne
Farmaceutische vorm en sterkte	bruistabletten: 500 mg / 8 mg / 30 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02BE51
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	123900, 123901, 123902
Zaaknummer	687011

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Paracetamol/Codeine/Caffeine is indicated in patients older than 12 years of age for the treatment of acute moderate pain which is not considered to be relieved by other analgesics for moderate pain.”*

**Kwaliteit**

De *in-use stability* studies voor de polypropyleentubes zijn niet acceptabel, waardoor geen *in-use* houdbaarheidstermijn kan worden toegekend. Hierover is eerder in de procedure een *major objection* geformuleerd. Tot op heden is deze niet opgelost. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Er is onvoldoende aangetoond dat twee specifieke bestanddelen niet van invloed zijn absorptie van codeïne. Hierdoor wordt niet voldaan aan de criteria van het ICH M09 en kan geen biowaiver worden toegekend. Hierover is eerder in de procedure een *major objection* geformuleerd. Tot op heden is deze niet opgelost. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van dit geneesmiddel.



Agendapunt 7.1

Megapar Plus

Productnaam	Megapar Plus
Werkzame bestanddelen	paracetamol, codeïne, coffeïne
Farmaceutische vorm en sterkte	bruistabletten: 500 mg / 8 mg / 30 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02AJ06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125418
Zaaknummer	750729

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Paracetamol/Codeine/Caffeine is indicated in patients older than 12 years of age for the treatment of acute moderate pain which is not considered to be relieved by other analgesics for moderate pain.”*

**Kwaliteit**

De *in-use stability* voor de polypropyleentubes zijn niet acceptabel, waardoor geen *in-use* houdbaarheidstermijn kan worden toegekend. Hierover is eerder in de procedure een *major objection* geformuleerd. Tot op heden is deze niet opgelost. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Er is onvoldoende aangetoond dat twee specifieke bestanddelen niet van invloed zijn absorptie van codeïne. Hierdoor wordt niet voldaan aan de criteria van het ICH M09 en kan geen biowaiver worden toegekend. Hierover is eerder in de procedure een *major objection* geformuleerd. Tot op heden is deze niet opgelost. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van dit geneesmiddel.

Agendapunt 7.m

Monofree Fenil

Productnaam	Monofree Fenil
Werkzaam bestanddeel	fenylefrine
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing in een verpakking voor éénmalig gebruik: 5%
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01FB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126856
Zaaknummer	810945

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Monofree Fenil 5% eye drops are used as a mydriatic agent.”*

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

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken & Kwaliteit**

Bij een aanvraag op basis van WEU dient de firma aannemelijk te maken dat de compositie en vrijgiftetekarakteristieken van de producten in de literatuur waarnaar verwezen wordt, vergelijkbaar zijn met die van het aangevraagde product. Eerder in de procedure werd al geconstateerd dat Monofree Fenil EDTA bevat. Dit in tegenstelling tot de producten in de literatuur. De firma heeft onvoldoende aangetoond dat de aanwezigheid van EDTA in Monofree Fenil niet van invloed is op de corneale absorptie van fenylephrine. Hierdoor kan niet worden gebridget van de producten in de literatuur naar Monofree Fenil. Hierover is een *major objection* geformuleerd, die een weigeringsgrond vormt indien deze niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De firma heeft onvoldoende aangetoond dat de aanwezigheid van EDTA in Monofree Fenil niet van invloed is op de corneale absorptie van fenylephrine. Hierdoor kan niet worden gebridget van de producten in de literatuur naar Monofree Fenil. Indien dit niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost dan is het College akkoord met het uitsturen van een voornemen tot weigeren.

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

**Agendapunt 9**

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

**Agendapunt 9.a**

**Voorstel aanscherping lakbeleid**

Dit betreft een voorstel voor een aanscherping van het lakbeleid omtrent gepseudonimiseerde gegevens n.a.v. de bezwaarprocedure over het Wob-verzoek Implanon. Het gaat hier onder meer om gepseudonimiseerde gegevens van proefpersonen. Dit zijn gegevens die in samenhang met aanvullende gegevens herleidbaar kunnen zijn tot een natuurlijke persoon. Daarnaast is in de Implanon-zaak ook een aantal aanvullende gegevens gelakt om de herleidbaarheid tot een persoon weg te nemen. Het CBG is verplicht om tot personen herleidbare gegevens weg te laten bij openbaarmaking van informatie.

Het herziene lakbeleid brengt met zich mee dat meer elementen in een registratiedossier als vertrouwelijk worden aangemerkt om te voorkomen dat een inbreuk op de persoonlijke levenssfeer zou kunnen worden gemaakt. Concreet wordt voorgesteld om in geval van proefpersonen en onderzoekers aansluiting te zoeken bij de '*identifiers*' van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Het College gaat akkoord met dit voorstel.

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

*Gedurende de bespreking van agendapunt 10.a is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege afwezigheid van dhr. De Boer.*

**Agendapunt 10.a Kymriah**

Productnaam	Kymriah
Werkzaam bestanddeel	<i>autologous T cells genetically modified using a lentiviral vector encoding an anti CD19 chimeric antigen receptor (CAR)</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	1.2 x 10 <sup>6</sup> – 6 x 10 <sup>8</sup> cellsdispersie voor infusie
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX71
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	122176
Zaaknummer	905052

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Kymriah is indicated for the treatment of:*

- *Paediatric and young adult patients up to and including 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.*
- *Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.*
- *Adult patients with follicular lymphoma (FL) after two or more lines of therapy who are refractory, or relapsed during or within 6 months after completion of anti-CD20 antibody maintenance, or relapsed after autologous haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

***Klinische onderzoeken***

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een lopende, eenarmige, open-label fase II studie. De studie wordt uitgevoerd bij 94 volwassen patiënten met *relapsing of remitting* folliculair lymfoom (FL). Om de resultaten van deze studie in context te kunnen plaatsen heeft de firma twee analyses met *real-world* data (ReCORD and Flatiron) en een literatuurreview uitgevoerd.

De interim resultaten wijzen op een *Complete Response Rate* (CRR) van 65,4%. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat al bekend is van de huidige goedgekeurde indicaties.

- Volgens de Rapporteur is de *benefit/risk* balans positief en het College steunt dit. De werkzaamheidsresultaten wegen op tegen het veiligheidsprofiel en tegen de onzekerheden die gepaard gaan met de eenarmige studie-opzet.
- Het College is het ook eens met de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de indicatie. De indicatie moet worden vereenvoudigd. Bij het voorstel van de Rapporteur worden echter een aantal kanttekeningen geplaatst.

- De Rapporteur stelt voor de ziektecriteria, op basis waarvan de hoog risico patiënten voor de studie werden geselecteerd, op te nemen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Het College merkt op dat aan de indicatie “(...) *with high risk disease (see section 5.1)*” moet worden toegevoegd, om te voorkomen dat dit geneesmiddel ook wordt ingezet bij patiënten die geen hoog risico hebben.
- Het College is het niet met de Rapporteur eens dat in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de SmPC moet worden opgenomen dat patiënten met stadium 3b FL werden geëxcludeerd. Volgens het College is het opnemen van die informatie niet nodig, aangezien deze patiënten dezelfde behandeling ondergaan als patiënten met Diffuus Grootcellig B-cel Lymfoom (DGBCL), waarvoor Kymriah ook goedgekeurd is.
- Opgemerkt wordt dat de mate van bewijsvoering voor deze indicatie-uitbreiding vergelijkbaar is met die van het vergelijkbare geneesmiddel Yescarta (axicabtagene ciloleucel). De indicatie van Yescarta vermeld echter: “(...) *after three line of systemic therapy*”, in tegenstelling tot de aangevraagde indicatie voor Kymriah, die leest: “(...) *at least two lines of prior systemic therapy*”. Volgens het College moet zowel in de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) als in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) worden besproken of harmonisatie van deze indicaties op dit gebied gewenst is. Dit geldt ook voor de hierboven genoemde voorgestelde toevoeging van “(...) *with high risk disease (see section 5.1)*” aan de aangevraagde indicatie.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende aangetoond, maar een *major objection* over de indicatiebewoording verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.b

**Mycopssa**

Productnaam	Mycopssa
Werkzaam bestanddeel	octreotide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde gastro-resistente capsules: 20 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	H01CB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128608
Zaaknummer	891907

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Long-term maintenance treatment in patients with acromegaly who have responded to and tolerated treatment with somatostatin analogues.*”

Dit is een hybride (want nieuwe toedieningsroute) aanvraag met Sandostatin als referentiegeneesmiddel.

**Kwaliteit**

- In de specificatie van het eindproduct moet een test en een limiet worden opgenomen voor een specifieke hulpstof die van invloed is op de biobeschikbaarheid van het werkzame bestanddeel. Dit is een *major objection*.
- Het College is het niet met de Rapporteur eens dat er geen nieuwe hulpstoffen aanwezig zijn in dit geneesmiddel. De firma wordt verzocht de ‘*novel-status*’ te bespreken voor twee specifieke hulpstoffen.
- Tot slot is de specificatie van een specifieke hulpstof onvoldoende gerechtvaardigd. Hierover is een *other concern* gesteld.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met drie studies, te weten een gerandomiseerde open-label, actief gecontroleerde studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie en een eenarmige open-label studie.

- De Rapporteur formuleert een aantal *major objections*. De Rapporteur wijst o.a. op de hoge mate van uitval (26%) na de ‘*run-in*’ periode waardoor een nieuwe analyse vereist zou zijn. Verder is in de studies geswitcht naar de capsules. De Rapporteur merkt op dat de werkzaamheid vóór de switch naar capsules ook moet worden vastgesteld, en dat alle uitgevallen patiënten ook moeten worden meegenomen in de uiteindelijke werkzaamheidsanalyse. Verder zou de indicatie te breed zijn, aangezien door de studie-opzet de resultaten niet generaliseerbaar zijn naar de gehele patiëntenpopulatie die onderhoudsbehandeling met een *Soluble Leptin Receptor* (SLR) onderging. Tot slot zou het veiligheidsprofiel inferieur zijn aan dat van het referentiegeneesmiddel.
- Het College steunt de negatieve beoordeling van de Rapporteur niet. Er was inderdaad veel uitval van patiënten na de switch naar de capsules, maar er is nog steeds een grote groep patiënten die de orale behandeling wel goed verdraagt. Verder wijzen de studieresultaten uit dat ook in de onderhoudsfase non-

inferioriteit is aangetoond. Het bezwaar ten aanzien van de indicatie wordt niet gesteund aangezien de indicatie een goede afspiegeling is van de studiepopulatie. Tot slot is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van het referentiegeneesmiddel, mede door het ontbreken van injectie-gerelateerde bijwerkingen voor de orale vorm. Volgens het College is deze orale toedieningsvorm een welkom alternatief voor deze patiënten, waarvoor op dit moment alleen intraveneuze toedieningsvormen beschikbaar zijn.

- Besloten wordt een *other concern* te formuleren over de effecten van deze orale formulering op de absorptie van andere gelijktijdig toegediende medicijnen. De firma dient deze effecten en de achterliggende werkingsmechanismen te bediscussiëren.

*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 en de veiligheid is vergelijkbaar met die van het referentiegeneesmiddel, maar op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*.

Agendapunt 10.c

Produodopa

Productnaam	Produodopa
Werkzame bestanddelen	foslevodopa en foscarbidopa
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 240 mg/ml + 12 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N04BA
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	128752
Zaaknummer	899933

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: *“Treatment of advanced levodopa-responsive Parkinson’s disease with severe motor fluctuations and hyperkinesia or dyskinesia when available combinations of Parkinson medicinal products have not given satisfactory results.”* Dit is een *line extension* van het reed goedgekeurde product Duodopa *intestinal gel* (Duodopa is een gelsuspensie voor continue intestinale toediening). Produodopa is een andere formulering (oplossing voor infusie), nieuwe sterkte en nieuw werkzaam bestanddeel.

**Kwaliteit**

Het pompje waarmee dit geneesmiddel moet worden toegediend heeft nog geen CE markering. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De onderbouwing bestaat hoofdzakelijk uit een farmacokinetiek (PK) vergelijking tussen Produodopa en Duodopa. Verder lopen er twee eenarmige, open-label fase III studies waarin de veiligheid en verdraagbaarheid van Produodopa wordt onderzocht. De PK vergelijking wijst uit dat de PK tussen deze geneesmiddelen voldoende vergelijkbaar is om de werkzaamheid en veiligheid die is aangetoond voor Duodopa te kunnen extrapoleren naar Produodopa. Op basis hiervan wordt geconcludeerd dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Opgemerkt wordt dat de open-label studies staan omschreven in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Het is de vraag of dit nodig is, aangezien de werkzaamheid wordt onderbouwd met een PK-vergelijking, en niet met de open-label studies. Het College is het ermee eens dat de informatie over de studies nu te uitgebreid omschreven staat in rubriek 5.1.

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



---

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In principe zijn de werkzaamheid en veiligheid op basis van de huidige beschikbare data voldoende onderbouwd, maar op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.d is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege afwezigheid van dhr. De Boer.

**Agendapunt 10.d**      **RoActemra**

Productnaam	RoActemra
Werkzaam bestanddeel	tocilizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	L04AC07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	101781
Zaaknummer	899576

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Tocilizumab is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized adults who are receiving systemic corticosteroids and require supplemental oxygen or mechanical ventilation.”* Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie. Het doorgestreepte deel is in de onderhavige ronde uit het indicatievoorstel verwijderd. De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 988<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Een *major objection* resteert op het gebied van werkzaamheid.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd de firma verzocht te bediscussiëren waarom het effect op mortaliteit inconsistent is tussen de verschillende studies. Inmiddels zijn er meta-analyses gedaan, onder ander door de *World Health Organisation* (WHO) die uitwijzen dat het effect op mortaliteit overeind blijft wanneer de studie met het meest uitgesproken effect op mortaliteit (RECOVERY) niet wordt meegenomen in de analyse. Het College is het met de Rapporteurs eens dat het effect op mortaliteit nu voldoende aangetoond is. Wel dient in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te worden opgenomen dat in de klinische studies geen patiënten waren opgenomen met een C-reactief proteïne (CRP) van <75 mg/ml.
- Vanuit het College wordt nog opgemerkt dat het effect het meest uitgesproken is bij de patiënten met een hoog risico op overlijden. In de klinische praktijk wordt dit middel echter ook al ingezet bij patiënten met een milder ziektebeeld. Dit leidt tot bevoorradingsproblemen.
- Verder wordt opgemerkt dat er in de praktijk een *fixed dose* van 600 mg wordt gegeven, in plaats van een dosering van 8 mg/kg lichaamsgewicht (zoals gebruikt in de studies). Dit is mede gebaseerd op een farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) studie. Er is dus een discrepantie tussen de dosering in de productinformatie en de dosering in de klinische praktijk. Dit is ongewenst. Besloten wordt dit aan te kaarten tijdens de Europese discussie.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond.

Agendapunt 10.e

Vyvgart

Productnaam	Vyvgart
Werkzaam bestanddeel	efgartigimod alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 400 mg
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (15-08-2023: ATC-code is tussentijds gewijzigd in L04AA58)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	128778
Zaaknummer	899922

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “For the treatment of generalized Myasthenia Gravis (gMG) (see section 5.1).”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, *multicentre*, dubbelblinde studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van efgartigimod vergeleken met placebo bij 167 volwassen patiënten met gMG. Het primaire eindpunt is de fractie AChR – antilichaam (Ab) seropositieve patiënten met een minimaal klinisch relevante reductie in de *Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale* (MG-ADL) in de eerste behandelcyclus. 77% van de patiënten was AChR-Ab seropositief. 67,7% van de patiënten die waren behandeld met efgartigimod behaalde het primaire eindpunt versus 29,7% in de placebogroep.

- De Rapporteur formuleert twee *major objections* over de extrapolatie van de patiënten in de studie naar de bredere doelpopulatie in de indicatie. De studiepopulatie was AChR-Ab seropositief en had een relatief milde vorm van gMG, aangezien patiënten met een ernstigere vorm werden uitgesloten van de studie. De Rapporteur vraagt de firma beter te onderbouwen waarom de effectiviteit en veiligheid geëxtrapoleerd kunnen worden naar de ernstigere patiëntenpopulatie, en verzoekt de firma tevens de indicatie aan te passen. Het College stelt voor de twee *major objections* samen te voegen tot één *major objection* over de extrapolatie, waarbij allereerst de vraag beantwoord moet worden of de aangevraagde, brede indicatie op basis van extrapolatie kan worden gerechtvaardigd. Pas daarna komt een eventuele aanpassing van de indicatie in beeld.
- Het College formuleert een additionele *other concern* over het de criteria voor herbehandeling die beter moeten worden gerechtvaardigd.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond maar de indicatie is breder dan de onderzochte patiëntenpopulatie en dit is onvoldoende gerechtvaardigd.

**Agendapunt 11**

**Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**

*De bespreking van twee wetenschappelijke zaken blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.*

**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.*

*Gedurende de bespreking van agendapunt 12.a is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege afwezigheid van dhr. De Boer.*

**Agendapunt 12.a**

**CHMP-verslag 8-11 november 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 van de CHMP op de website van de CHMP.

**Tepmetko (tepotinib)**

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 990<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 november 2021). Toen was het College van mening dat de *benefit/risk* balans voor de eerste lijn negatief was en dat er een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) nodig was. Voor de tweedelijns plus indicatie waren de meningen verdeeld. Een deel van het College gaf aan de *benefit/risk* balans positief te vinden en akkoord te zijn met een *full approval*. Anderzijds werd ook gesteld dat ook voor de tweede lijn plus een RCT noodzakelijk is, aangezien er tot op heden slechts een eenarmige studie is ingediend, die gepaard gaat met aanzienlijke onzekerheden.

Toegelicht wordt dat een meerderheid van de CHMP inmiddels positief is over een *full approval* voor de tweedelijnsindicatie. Doorslaggevend hierin is dat data uit de tweede lijn beschikbaar zijn met ondersteunende data uit de eerste lijn, en dat er *post-approval* veiligheidsdata zijn uit de Verenigde Staten (VS). Dit leidt tot een werkzaamheidsdatabase van meer dan 200 patiënten en een veiligheidsdatabase van meer dan 400 patiënten met voldoende follow-up. Hierdoor vindt men de resultaten zodanig dat over de onzekerheden die gepaard gaan met de eenarmige studie-opzet heen kan worden gestapt. De eerstelijnsindicatie werd zonder RCT niet acceptabel bevonden, en daarmee wordt een belangrijk signaal afgegeven. Welke factoren de haalbaarheid van een bevestigende RCT na een *conditional approval* bepalen zal worden onderzocht.

**Agendapunt 12.b**

**CMDh-verslag 9-11 november 2021**

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

Gedurende de bespreking van agendapunten 12.c, d en e is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege afwezigheid van dhr. De Boer.

**Agendapunt 12.c**

**PRAC-agenda 29 november – 2 december 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.

**Xeljanz (tofacitinib)**

Voor dit geneesmiddel zijn de resultaten van een afgeronde *Post-Approval Safety Study* (PASS) beschikbaar gekomen. Dit is een grote studie bij reumapatiënten met TNF-remmers ter vergelijking. Eerder werden in deze studie al veiligheidssignalen gezien, waaronder trombose, myocardinfarct en maligniteiten. Na beoordeling van deze signalen is de productinformatie aangepast.

Nu alle data van de studie beschikbaar zijn wordt geconcludeerd dat Xeljanz op alle fronten een slechter veiligheidsprofiel heeft dan de TNF-remmers. De huidige goedgekeurde indicatie van Xeljanz zou moeten worden beperkt tot patiënten waarbij behandeling met TNF-remmers geen optie is. Dit is niet alleen van toepassing op de reuma-indicatie, maar ook op de andere goedgekeurde indicaties van Xeljanz. Voor de aanpassing van de andere indicaties wordt eerst aanvullende analyse gevraagd van de firma en deze zal in de volgende ronde beoordeeld worden. Deze Nederlandse beoordeling wordt gesteund door de andere lidstaten. Dit onderwerp wordt in de komende PRAC-vergadering besproken.

Gevraagd wordt of dit ook gevolgen heeft voor andere Janus Kinase (JAK)-remmers. Toegelicht wordt dat die kans aanwezig is. Dit zal worden beoordeeld in aparte procedures voor andere JAK-remmers.

**Agendapunt 12.d**

**COMP-verslag 3-5 november 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 verslag van de COMP op de website van de COMP.

**Agendapunt 13**

**Zaken ter informatie**

**Agendapunt 13.1**

**Zaken door voorzitter afgehandeld**

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

**Agendapunt 13.2**

**Actiepuntenlijst**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

- 
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a**    **Juridisch overzicht 25 november 2021**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Zeven adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- Agendapunt 13.6**      **Pediatische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a**    **Notulen Commissie Wetenschap d.d. 21 okt. 2021 / Regulatory Science  
maandbericht oktober 2021**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b**    ***ICH 30th anniversary publication***  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8**      **CAT-verslag 3-5 november 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag van de CAT op de website van de CAT.
- Agendapunt 14**        **Rondvraag**  
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15**        **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.
-

---

**Presentielijst**

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

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma



Bijlage 1

Verslag ingelaste bespreking indicatie-uitbreiding Comirnaty d.d. 19 november 2021

Productnaam	Comirnaty (voorheen: BioNTech/Pfizer-vaccin)
Werkzaam bestanddeel	tozinameran
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor dispersie voor injectie: 10 microgram/dosis
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	---
Zaaknummer	913885

Het betreft een variatie via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (10 microgram/dosis) met de indicatie: “*Comirnaty is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in children aged 5 to 11 years.*” Het onderstreepte deel is de voorgestelde uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie.

**Conclusie**

Het College oordeelt wisselend over de *benefit/risk* balans voor de 6-11 jarigen. De vraag is of de *benefit/risk* balans niet teveel ‘*undetermined*’ is om tot een positief oordeel te kunnen komen. Dit aangezien de klinische voordelen ten opzichte van volwassenen een stuk kleiner zijn omdat er bij kinderen vrijwel geen ernstige COVID-19 optreedt. Dus de “*number needed to vaccinate*” is erg groot. Verder is er ook onvoldoende informatie over onder andere het ontstaan van myocarditis/pericarditis na vaccinatie bij deze groep en mogelijk zijn er nog andere onbekende zeldzame bijwerkingen. Echter, het risico op e.g. myocarditis/pericarditis/immuun-gemedieerde complicaties na vaccinatie lijkt kleiner dan na een COVID-19 infectie, hoewel de data hiervoor niet robuust genoeg zijn. Vanuit regulatorisch oogpunt zou het niet consistent zijn om de uitbreiding niet goed te keuren, bijvoorbeeld t.a.v. de besluitvorming voor Comirnaty (kinderen vanaf 12 jaar) en het bijvoorbeeld (*live attenuated*) griepvaccin, wat op soortgelijke data is goedgekeurd. Het College is het eens dat er een kinderopopulatie is (hoogrisico patiënten) die waarschijnlijk baat heeft bij dit vaccin. Echter, door het vaccin niet te registreren wordt het moeilijk om deze kinderen te vaccineren. Dit is niet wenselijk.

Het College vindt dat een positief besluit gepaard moet gaan met transparantie over de (missende) data en onzekerheden. Dit dient duidelijk in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC)) aangegeven te worden. Daarnaast dient in het *European Public Assessment Report* (EPAR) een genuanceerde discussie over de *benefit/risk* balans in de verschillende (leeftijd)groepen te worden opgenomen met verwijzing naar de beschikbare cijfers. Nederland zal zich daar binnen de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) voor inzetten. Verwachting is dat de andere lidstaten positief zullen zijn over de *benefit/risk* balans.

Daarnaast dient op communicatief vlak een genuanceerde boodschap te worden opgesteld waarin duidelijk wordt meegenomen op basis waarvan deze uitbreiding wordt goedgekeurd (extrapolatie) en op basis van welke data normaal gesproken dergelijke vaccins goedgekeurd worden. Het College ondersteunt verder de beoordeling dat het etiket verduidelijkt dient te worden om doseringsfouten te voorkomen.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Dr. S. Kersting (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Prof. Dr. M. Nurmohamed (telefonisch)