

Vastgesteld d.d.  
30 juni 2022

**Openbaar verslag van de 1000<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 31 maart 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
03-08-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
21-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.b, 7.d, 7.f, 7.g, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.i, 10.j, 13.7.b en de actiepuntenlijst. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.a.	2

- 1**                    **Opening**
- 2**                    **Belangenconflicten**
- 3**                    **Vaststellen agenda**
- 4**                    **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5**                    **Collegeverslagen**
- 5.a                  Conceptverslag van 995<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 19 januari 2022
- 5.b                  Conceptverslag van 996<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 3 februari 2022
- 6**                    **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1**                **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2**                **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7**                    **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a                  Canesten skin  
clomitrazol  
Dermatologie / Infectieziekten
- 7.b                  Esbriet  
pirfenidon  
Luchtwegen
- 7.c                  Hydrocortison ACE 10 mg/g vaselinecrème  
hydrocortison  
Dermatologie
- 7.d                  Paracetamol Hualan



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

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

7.e	paracetamol Pijn Xenpozyme olipudase alfa
7.f	Stofwisseling Ibuprofen Strides ibuprofen Pijn
7.g	Pantoprazol Ametas pantoprazol Gastro-intestinaal
<b>8</b>	<b>Bezwaarschriften</b>
<b>9</b>	<b>Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)</b>
9.a	Actualisatie Klachtenregeling
<b>10</b>	<b>Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS</b>
10.a	Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met <i>mirabegron</i> als werkzaam bestanddeel en ATC code G04BD12, waarmee deze valt onder de klasse <i>urologicals</i> . Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
10.b	Briumvi ublituximab Neurologie
10.c	Evrysdi risdiplam Neurologie
10.d	Hyftor sirolimus Oncologie
10.e	Imjudo tremelimumab Oncologie
10.f	Lyumjev insuline lispro Diabetes mellitus
10.g	Parsaclisib parsaclisib Oncologie
10.h	Rinvoq upadacitinib Immunologie
10.i	Skyrizi risankizumab Gastro-intestinaal
10.j	Xofluza baloxavir marboxil Infectieziekten
<b>11</b>	<b><i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i></b>

- 
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
12.a CMHP-verslag 21-24 maart 2022  
12.b CMDh-verslag 22-23 maart 2022  
12.c PRAC-agenda 4-7 april 2022  
12.d COMP-verslag 15-17 maart 2022
- 13** **Zaken ter informatie**  
**13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**  
13.3.a Juridisch overzicht 31 maart 2022
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**  
13.7.a Notulen Commissie Wetenschap  
13.7.b Ruxolitinib  
ruxolitinib  
Dermatologie
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
13.8.a CAT-verslag 16-18 maart 2022
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

## Agendapunt 1

### Opening

De voorzitter opent de 1000<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Voordat de vergadering werd geopend is er op feestelijke wijze aandacht gegeven aan het feit dat dit de 1000<sup>e</sup> Collegevergadering is. De aanwezigen worden toegesproken door dhr. De Boer (Collegevoorzitter) en mevr. Loekemeijer (directeur aCBG), waarin wordt teruggekeken op de geschiedenis van het aCBG. Ook is een video getoond die speciaal voor dit moment is gemaakt, waarin het werk van het College nog eens wordt uiteengezet, onder meer door Collegevoorzitter De Boer en zijn twee voorgangers, oud-voorzitters Leufkens en Lekkerkerker.

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

Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Plasmeijer, lid van het Jong College.

## Agendapunt 2

### Belangenconflicten

Collegelid Nurmohamed meldt ten aanzien van agendapunt 10.h dat hij in het verleden consultancy-werkzaamheden heeft uitgevoerd voor deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict.

Collegelid Nurmohamed mag 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 volgen de agendapunten 12, 7.e, 7.b, 10.d, 10.e, 10.g en 10.b, 7.d, 7.a, 7.c, 10.a, 10.c, 10.f, 10.h, 10.i, 10.j, 7.f, 7.g, 9.a en 5. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

## Agendapunt 4

### Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

#### Reorganisatie aCBG

In de 981<sup>e</sup> Collegevergadering (1 juli 2021) werd het College bijgepraat over de reorganisatie van het aCBG, waarbij wordt overgestapt op het divisiemodel. De eerste fase van de reorganisatie is inmiddels afgerond. Het voornemen is de werving voor twee divisiehoofden binnenkort te starten.

#### Uitbreiding mandaat Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA)

In de 998<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 maart 2022) werd een terugkoppeling gegeven over de mandaatuitbreiding van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) die per 1 maart jl. is ingegaan. Dit houdt in dat het EMA in geval van gezondheids crises, zoals de huidige COVID-19 pandemie, een verdergaand mandaat heeft dan eerder het geval was. In dit kader wordt opgemerkt dat inmiddels een bestuurlijke groep is opgericht; de *Medicines Shortages Steering Group* (MSSG). Bij situaties waarin tekorten van geneesmiddelen dreigen te ontstaan heeft deze groep een coördinerende rol. Het aCBG neemt namens Nederland deel aan deze groep. Op 24 maart jl. was er een eerste bijeenkomst. Daar is o.a. gesproken over mogelijke tekorten ten gevolge van de oorlog in Oekraïne, enerzijds vanwege

leveringsproblemen, anderzijds door de instroom van vluchtelingen. Op 24 maart werden er binnen de EU nog geen kritische tekorten geconstateerd.

**Onderzoek naar effecten van terugroepacties**

In een promotietraject gaat een ziekenhuisapotheker in opleiding onderzoek doen naar het effect van terugroepacties op patiëntniveau. Over dit onderwerp is veel gediscussieerd in het College. Het promotietraject wordt gesubsidieerd door het aCBG en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

**Agendapunt 5**                      **Collegeverslagen**

**Agendapunt 5.a**                      **Conceptverslag van 995<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 19 januari 2022**

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

**Agendapunt 5.b**                      **Conceptverslag van 996<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 3 februari 2022**

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

**Agendapunt 6**                      **Geneesmiddelenbewaking**

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

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

**Agendapunt 6.2**                      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Canesten skin

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

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de nationale procedure. De variatie behelst een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV).

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 987<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van de aangevraagde de AV-afleverstatus voor dit geneesmiddel. Er wordt niet voldaan aan de criteria van de Geneesmiddelenwet die worden gesteld aan een geneesmiddel ingedeeld in de AV-categorie."

De belangrijkste redenen om in de vorige ronde negatief te zijn hadden betrekking op met name de criteria (van de Geneesmiddelenwet) 'bij het gebruik van het geneesmiddel is het risico op schade verwaarloosbaar', en 'de beschikbaarheid van mondeling advies van een drogist of apotheker is niet noodzakelijk'. In de onderhavige ronde komt het College echter tot een ander inzicht.

Bij huidinfecties ligt het stellen van de juiste diagnose bij de arts en niet bij de drogist. Indien het advies van een arts noodzakelijk wordt geacht, dan pleit dit voor de Uitsluitend Recept (UR) afleverstatus. Canesten crème is inmiddels sinds 1995 zonder recept in de handel, en er zijn geen *postmarketing* signalen die een heroverweging van de afleverstatus van UAD naar UR noodzakelijk maken. De meerwaarde van de tussenkomst van een drogist is dat, in geval van twijfel bij de patiënt, de drogist de patiënt kan adviseren contact op te nemen met de arts. Met deze overwegingen in het achterhoofd wordt vastgesteld dat de *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd geen weigeringsgrond (voor de AV-afleverstatus) kan vormen voor een geneesmiddel dat al de UAD-afleverstatus heeft. Dit aangezien de noodzaak voor tussenkomst van een arts in de diagnosestelling een UR-criterium is. Hoewel dit argument in het verleden wel is gebruikt om AV-afleverstatus niet te accepteren (Daktarin, Lamisil), kan dit niet blijven standhouden.

In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat de aandoeningen waarmee een schimmelinfectie kan worden verward veelal een indolent beloop kennen. In die zin vormt enige vertraging in de diagnosestelling (door 'onterecht' gebruik van deze crème omdat de aandoening werd aangezien voor een schimmelinfectie) geen groot risico. In dat kader wordt ook nog opgemerkt dat in de productinformatie omschreven staat hoe een schimmelinfectie eruitziet, om de gebruiker te helpen bij de zelfdiagnose. Blaasjes worden genoemd als één van de kenmerken. Bij blaasjes in het gelaat kan echter ook sprake kan zijn van herpes zoster, hetgeen een absolute contra-indicatie

---

van behandeling is waarbij de eerdergenoemde vertraging in diagnosestelling wel een risico kan vormen. De bijsluiter dient in dit opzicht te worden aangepast.

**Conclusie**

Het College **besluit** dit geneesmiddel de AV-aflieverstatus toe te kennen.

Agendapunt 7.b

Esbriet

Productnaam	Esbriet
Werkzaam bestanddeel	pirfenidon
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 267 mg filmomhulde tabletten: 267 mg, 534 mg, 801 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	L04AX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	107369, 119252, 119253, 119254
Zaaknummer	935766

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Esbriet is indicated in adults for the treatment of mild to moderate idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).*”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een post-hoc analyse van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. Twee eindpunten zijn geselecteerd om de werkzaamheid bij patiënten met niet-gevorderde IPF te vergelijken met de werkzaamheid bij patiënten met gevorderde IPF. Het gaat hier om de eindpunten ‘*Forced Vital Capacity (FVC) daling na 52 weken behandeling*’, en *All-Cause Mortality (ACM)*. De gepoolde data wijzen op een significant lagere FVC daling (na 52 weken) bij patiënten die zijn behandeld met pirfenidon ten opzichte van de patiënten in de placebogroep. Dit wordt gezien bij zowel de patiënten met gevorderde IPF als bij de patiënten met niet-gevorderde IPF. De ACM is 4.4% (bij gevorderde IPF) en 3.4% (bij niet-gevorderde IPF) voor de groep behandeld met pirfenidon versus 15.0% (bij gevorderde IPF) en 5.5% (bij niet-gevorderde IPF) in de placebogroep. Verder worden bij de groep patiënten met gevorderde IPF geen nieuwe veiligheidssignalen gezien.

- Op basis van deze resultaten is voldoende aangetoond dat de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met gevorderde IPF op zijn minst vergelijkbaar zijn met die bij de groep met niet-gevorderde IPF. Vanuit het College wordt opgemerkt dat het onderscheid tussen gevorderde en niet-gevorderde IPF niet wordt gemaakt in de behandelrichtlijnen. Hierop wordt toegelicht dat er bij de huidige goedgekeurde indicatie voor is gekozen om de termen ‘*mild to moderate*’ op te nemen, en dit werd destijds acceptabel bevonden. Hier volgt uit dat er ook een groep is met gevorderde IPF, waarbij een effect moet worden aangetoond, wil men de indicatie kunnen uitbreiden door ‘*mild to moderate*’ uit de huidige goedgekeurde indicatie te verwijderen.
- Opgemerkt wordt dat in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is opgenomen dat bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder geen dosisaanpassing nodig is, waarbij wordt verwezen naar rubriek 5.2 (farmacokinetische eigenschappen). Uit rubriek 5.2 wordt niet duidelijk waarom een dosisaanpassing bij de genoemde groep niet nodig is en daarmee is de verwijzing (naar rubriek 5.2) in rubriek 4.2 arbitrair. Dit wordt vaker



gezien. Besloten wordt dit aan te kaarten bij het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Dit is een actiepoint.

- Er wordt naar aanvullende analyses gevraagd, zowel op gebied van werkzaamheid als veiligheid. Voorgesteld wordt dit te beperken tot een analyse over de mogelijke verschillen in *drug-related* bijwerkingen tussen de groep met gevorderde en de groep met niet-gevorderde IPF. Aanleiding hiervoor is het verschil in ziektelast tussen gevorderde IPF en niet-gevorderde IPF, hetgeen ook een verschil in bijwerkingen tussen beide groepen kan veroorzaken.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is voldoende aangetoond dat de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met gevorderde IPF op zijn minst vergelijkbaar zijn met die bij de groep met niet-gevorderde IPF.

Agendapunt 7.c

Hydrocortison ACE 10 mg/g vaselinecrème

Productnaam	Hydrocortison ACE 10 mg/g vaselinecrème
Werkzaam bestanddeel	hydrocortison
Farmaceutische vorm en sterkte	crème: 10 mg/g,
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D07AA02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	127739
Zaaknummer	850380

Betreft een zienswijzprocedure volgend op een nationale aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Hydrocortison ACE 10 mg/g vaselinecrème is geïndiceerd voor de behandeling van:

Oppervlakkige, niet door micro-organismen veroorzaakte huidaandoeningen (ten einde maskeren hiervan te voorkomen) welke gevoelig zijn voor corticosteroiden, zoals:

- Eczema (dermatitis) van verschillende oorsprong (atopisch eczema, ortho-ergische contactdermatitis, seborroïsch eczema, varikeus eczema)
- Gelokaliseerde vormen van pruritus (bijvoorbeeld pruritus ani)
- Gelokaliseerde vormen van prurigo
- Sommige gevallen van chronische discoïde lupus erythematoses (CDLE)

Na- of onderhoudsbehandeling van dermatoses die tevoren met een sterker product zijn onderdrukt."

Dit is een hybride aanvraag met Hydrocortison-vaselinecrème DMB 1% FNA, crème 10 mg/g als referentiegeneesmiddel. Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een *bridging* deel en een hybride deel. In het *bridging* deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel worden bediscussieerd.

**Kwaliteit en Klinische onderzoeken**

Gedurende de aanvraagprocedure zijn vijf *major objections* geformuleerd, waarna een voornemen tot weigering is uitgestuurd. De firma is de mogelijkheid van een hoorzitting aangeboden. Na het indienen van de zienswijze door de firma zijn twee van vijf *major objections* opgelost. De drie nog resterende *major objections* betreffen de (1) farmaceutische en therapeutische equivalentie tussen Hydrocortison ACE en het referentiegeneesmiddel, (2) de niet acceptabele referentie naar niet geregistreerde producten voor de procesvalidatie data en (3) onvoldoende stabiliteitsdata. Voor *major objections* 1 en 3 lijkt de firma de vereiste data te kunnen aanleveren vóór het afronden van de procedure. Dit is niet het geval voor *major objection* 2.

Verder was de naamgeving een punt van discussie, aangezien 'vaselinecrème' geen EDQM term is. De officiële benaming is paraffine. De firma beargumenteert het referentiegeneesmiddel te volgen (Hydrocortison-vaselinecrème DMB 1% FNA, crème 10 mg/g) en wil graag benadrukken dat het gaat om een vette crème. Inmiddels is

---

duidelijk dat deze benaming geaccepteerd kan worden op grond van het precedenten en bekendheid in de praktijk.

**Conclusie**

Het College **besluit** de aanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren, aangezien er drie *major objections* resteren.

Agendapunt 7.d

Paracetamol Hualan

Productnaam	Paracetamol Hualan
Werkzaam bestanddeel	paracetamol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 650 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02BE01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	126001
Zaaknummer	775379

Het product is goedgekeurd via de decentrale procedure. Het betreft hier de vaststelling van de afleverstatus via de nationale procedure.

Op de Nederlandse markt zijn geen 650 mg tabletten paracetamol (*immediate release*) verkrijgbaar. Het gebruik van paracetamol als pijnstiller is bekend in het Nederlandse zelfzorgkanaal. Paracetamol 500 mg tabletten is hierbij een gangbare formulering, verkrijgbaar in de 'Algemene Verkoop' (AV), in een maximale dagdosering van 6 eenheden per dag (= 3000 mg per dag).

De aanvrager heeft uitsluitend apotheek en drogist (UAD) afleverstatus voorgesteld voor de 650 mg tabletten, zonder verdere onderbouwing. De UAD-afleverstatus is echter niet acceptabel voor dit geneesmiddel. Er is sprake van mogelijke verwarring met de gangbare 500 mg sterkte en dit brengt een risico op medicatiefouten met zich mee.

- De hoeveelheid paracetamol is per tablet 150 mg meer dan bij de gebruikelijke sterkte van paracetamol (500 mg). Voor een patiënt is het ondoenlijk om in te schatten of er behoefte is aan 500 mg of 650 mg paracetamol voor de behandeling van milde tot matige pijn of koorts.
- Het is in Nederland gebruikelijk om 1 à 2 tabletten 500 mg per keer in te nemen, met een maximum van 6 tabletten (=3000 mg) per dag. Wanneer een patiënt 650 mg tabletten inneemt en dezelfde dosering aanhoudt, leidt dit tot een dagdosering van 3900 mg. Een dagelijkse hoeveelheid van 4000 mg paracetamol is uitsluitend toegestaan onder behandeling van een arts (Afleverstatus Uitsluitend Recept, UR) bij paracetamol 1000 mg registraties met de indicatie "lichte tot middelmatige pijn geassocieerd met artrose van heup en knie".
- Patiënten met een verminderde nierfunctie dienen de dosering te reduceren tot 500 mg per 6/8uur. Patiënten met een verminderende leverfunctie mogen niet meer dan 2000 mg per dag innemen. In de product informatie voor paracetamol 650 mg staat beschreven dat deze sterkte niet geschikt is voor patiënten met een verminderde nierfunctie en patiënten met verminderde leverfunctie. Voor beide groepen is een tablet van 500 mg geschikter om dit doseringsadvies uit te voeren. Voor deze specifieke groep is dan advies van een apotheek (medewerker) nodig.
- De goedgekeurde indicatie van paracetamol 650 mg is bij adolescenten vanaf 15 jaar (>55kg). Reguliere paracetamol 500 mg is geïndiceerd vanaf 9 jaar oud. Dit kan ook tot verwarring leiden. Om de patiënt te wijzen op de risico's van doseerfouten en aan te geven dat er geschikte alternatieven voorhanden zijn om tot een juiste aangepaste posologie te komen, is tussenkomst van een apotheker aangewezen.

---

Op basis van deze overwegingen is Uitsluitend Apotheek (UA) de aangewezen afleverstatus voor dit geneesmiddel in deze sterkte.

**Conclusie**

Het College **besluit** dit geneesmiddel de UA-afleverstatus toe te kennen.

Agendapunt 7.e

Xenpozyme

Productnaam	Xenpozyme
Werkzaam bestanddeel	olipudase alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg
Indicatiegebied	Stofwisseling
ATC-code	Nog niet toegekend (03-08-2022: tussentijds gewijzigd in A16AB25)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	129165
Zaaknummer	916709

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “Xenpozyme (~~olipudase alfa~~) is indicated as a ~~disease-modifying~~ enzyme replacement therapy for the ~~longterm~~ treatment of non-Central Nervous System (CNS) manifestations of Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) in paediatric and adult patients with type A/B or type B.” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. ASMD is naar ernst onder te verdelen in drie typen (afnemend in ernst): typ A, type A/B en type B.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 995<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 19 januari 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren over de indicatie, en over het aangetoonde effect op de primaire eindpunten dat zich niet lijkt te vertalen naar een verbetering in dyspneu en QoL.”

**Kwaliteit**

De eerder geformuleerde *major objection* over de controle van *potency* in het werkzame bestanddeel en in het eindproduct is ten dele opgelost. De firma dient twee specifieke specificaties verder aan te scherpen, in lijn met de batches die zijn gebruikt in de klinische studies. Dit om voldoende activiteit te garanderen.

De *major objections* ten aanzien van:

- *Good Manufacturing Practice* (GMP)
- de risico-evaluatie met betrekking tot de vorming van mogelijke nitrosamine-onzuiverheden, en;
- de *New Active Substance* (NAS) status zijn opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De firma heeft de ASMD type A patiënten verwijderd uit de aangevraagde indicatie. Daarmee is de *major objection* die hierover in de vorige ronde werd geformuleerd opgelost.
- In de vorige ronde werd de firma verzocht te bediscussieren waarom de aangetoonde effecten zich niet vertalen naar een verbetering in dyspneu en de *Quality of Life* (QoL) van de patiënt. Inmiddels heeft de firma voldoende

---

aangetoond dat het farmacodynamische (PD) effect en de klinische effecten van behandeling met olidupase alfa resulteren in een klinisch voordeel voor de patiënt.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn grotendeels opgelost. Wel dient op gebied van kwaliteit nog een aantal specificaties te worden aangescherpt om activiteit te kunnen garanderen.

Agendapunt 7.f

Ibuprofen Strides

Productnaam	Ibuprofen Strides
Werkzaam bestanddeel	ibuprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 200 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	M01A E01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126671, 126672
Zaaknummer	800516

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Nurofen tabletten als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Nurofen zijn goedgekeurd: *“Short-term symptomatic treatment of*

- *mild to moderate pain,*
- *acute migraine headaches with or without aura,*
- *fever.*
- *pain associated with the common cold.”*

**Klinische onderzoeken**

De onderbouwing bestaat uit een bio-equivalentiestudie met de hoogste sterkte (400 mg) en een rechtvaardiging voor een biowaiver voor de 200 mg sterkte. Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de biowaiver, aangezien additionele dissolutietests vereist waren bij een specifieke pH. Inmiddels zijn deze tests gedaan, maar de resultaten blijken niet valide te zijn. Indien deze kwestie 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 inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.



Agendapunt 7.g

Pantoprazol Ametas

Productnaam	Pantoprazol Ametas
Werkzaam bestanddeel	pantoprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	maagsapresistente tabletten: 20 mg en 40 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BC02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125968, 125969
Zaaknummer	774997

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale. Dit is een generieke aanvraag met Pantozol (Takeda) als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd.

**Kwaliteit & Klinische onderzoeken**

Eerder in de procedure zijn de volgende *major objections* geformuleerd.

20 mg:

- Het is onvoldoende aangetoond dat de *in-vitro* dissolutie van de biobatch en de batches geproduceerd middels een aangepast productieproces vergelijkbaar zijn.
- Er is geen vergelijkbaarheid van *in-vitro* dissolutie aangetoond tussen de biobatch en een specifieke batch van het referentiegeneesmiddel.

40 mg:

- De uitkomst van de bio-equivalentiestudie is niet representatief voor het productieproces van één fabrikant. Batches van dit productieproces zijn niet equivalent aan de biobatch. Deze fabrikant dient uit het dossier te worden verwijderd.

Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost. Elk van deze *major objections* vormt een weigeringsgrond (voor de sterkte waarop deze van toepassing is) indien deze niet voor het afronden van de procedure is opgelost.

**Conclusie**

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

- 
- Agendapunt 8**      **Bezwaarschriften**  
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9**      **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- Agendapunt 9.a**      **Actualisatie Klachtenregeling**  
Dit betreft een update van de Klachtenregeling 2015, vastgesteld door het College op 2 juli 2015. De versie Klachtenregeling 2022 betreft een update van de eerdere versie met niet ingrijpende wijzigingen. Het College stelt de klachtenregeling vast.

---

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

**Agendapunt 10.a**      *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.b

Briumvi

Productnaam	Briumvi
Werkzaam bestanddeel	ublituximab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA57
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	129295
Zaaknummer	922807

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features (see section 5.1).”*

**Kwaliteit**

De Rapporteur formuleert vijf *major objections*. Het College steunt alleen de *major objection* over de *Good Manufacturing Practice (GMP) compliance* van een aantal fabricagelocaties. De rest van de bezwaren vindt het College *other concerns*. Verder is het College het met de Co-Rapporteur eens dat de geclaimde *New Active Substance (NAS)* status beter moet worden onderbouwd. Dit is een *major objection*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van ublituximab vergeleken met die van teriflunomide. De studies zijn uitgevoerd bij patiënten met RMS (1089 in totaal, waarvan 20 met *Active Secondary Progressive MS [SPMS]*). Voor beide studies is het primaire eindpunt *Annualized Rate of confirmed Relapses (ARR)* op basis van de *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*. Het secundaire eindpunt is *time to disability worsening*. De resultaten wijzen uit dat ublituximab een significant betere verlaging in ARR geeft dan teriflunomide. Het effect op *time to disability worsening* verschilt niet significant tussen ublituximab en teriflunomide.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. Het aantal geïncludeerde patiënten met SPMS is klein, en volgens de Rapporteur kan niet worden geëxtrapoleerd van RRMS naar SPMS omdat op het secundaire eindpunt geen significant verschil is aangetoond tussen ublituximab en teriflunomide. Het College deelt deze mening niet. De SPMS patiënten in de studies hadden op dat moment actieve ziekte, ze voldeden immers aan de inclusiecriteria. In de indicatie is ook opgenomen dat sprake moet zijn van actieve ziekte. In die setting valt te verwachten dat ublituximab werkzaam is bij zowel RRMS als SPMS. Wel moet in geval van SPMS worden geverifieerd dat sprake is van een actieve inflammatoire component. Hierover is een *other concern* geformuleerd. Verder wordt opgemerkt dat het niet onverwacht is dat geen effect is aangetoond op het secundaire eindpunt. Dit aangezien 40-50% van de patiënten in de studies nog niet eerder

waren behandeld, hetgeen suggereert dat zij een vroege, weinig actieve vorm van MS hadden.

- De Co-Rapporteur formuleert *major objections* over de ongeregistreerde teriflunomide die is gebruikt in Oekraïne, en over de studieresultaten die niet zouden kunnen worden gegeneraliseerd omdat de meeste patiënten in de studies afkomstig zijn uit Oost-Europa. Het College steunt deze *major objections* niet. De bio-equivalentie kwestie is hooguit een *other concern*. Als de comparator uit Oekraïne minder werkzaam zou zijn dan is dit niet van invloed op de resultaten, aangezien het effect van ublituximab dan alleen maar sterker zou contrasteren met dat van teriflunomide. Over de Oost-Europese patiëntenpopulatie wordt opgemerkt dat er inderdaad sprake zou kunnen zijn van regionale verschillen, maar op zichzelf is dat geen *major objection*.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aan van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de aangevraagde, brede indicatie voldoende onderbouwd. Een *major objection* op gebied van kwaliteit verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.c

Evrysdi

Productnaam	Evrysdi
Werkzaam bestanddeel	risdiplam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oraal gebruik: 0,75mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend (ATC-code is tussentijds gewijzigd in M09AX10)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	126017
Zaaknummer	928685

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Evrysdi is indicated for the treatment of 5q spinal muscular atrophy (SMA) in patients ~~2 months of age and older~~, with a clinical diagnosis of SMA Type 1, Type 2 or Type 3 or with one to four SMN2 copies.”*

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Kwaliteit & Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een lopende, open-label, eenarmige studie. Hierin worden de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van risdiplam onderzocht bij presymptomatische patiënten (in de leeftijd van geboorte tot 6 weken) met genetisch gediagnosticeerde SMA. Het primaire eindpunt is het percentage zuigelingen dat na 12 maanden behandeling zonder ondersteuning kan zitten. Dit wordt beoordeeld op basis van de *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID III) Gross Motor Scale*. Aangezien deze primaire analyse pas wordt uitgevoerd zodra de patiënt die het laatst in de studie is opgenomen 12 maanden is behandeld, zijn er op dit moment voor dit eindpunt nog geen data beschikbaar. De resultaten die wel beschikbaar zijn, betreffen een interimanalyse op basis van twee afkappunten. Het eerste afkappunt betreft werkzaamheidsdata, veiligheidsdata en PD-data voor 7 patiënten die ten minste 12 maanden zijn behandeld. Het tweede afkappunt betreft PK data voor 14 patiënten. Met deze PK resultaten is een populatie PK (popPK) modellering gedaan om een schatting te kunnen doen van de individuele blootstelling. Alle 7 patiënten waarvoor PD-resultaten beschikbaar zijn, zijn nog in leven en zijn niet afhankelijk van permanente beademing. Verder kunnen deze patiënten 12 maanden na behandeling zonder ondersteuning zitten, 6 van de 7 patiënten kunnen rollen, 5 van de 7 patiënten kan staan zonder ondersteuning en 3 patiënten kunnen zelfstandig lopen. Dit zijn indrukwekkende resultaten voor deze groep patiënten, zeker voor een orale behandeling.

Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans positief is indien de nog openstaande vragen voldoende worden beantwoord. De voorlopige resultaten wijzen op een substantieel effect en het veiligheidsprofiel is in lijn met het veiligheidsprofiel bij de huidige goedgekeurde indicatie. De Co-Rapporteur formuleert een multidisciplinaire *major objection*. Het College erkent dat de zaken die hierin worden aangekaart moeten worden opgehelderd, maar vindt dat deze als *other*

*concerns* moeten worden opgevoerd. Gelet op het aangetoonde effect bij deze jonge patiëntenpopulatie zouden deze zaken een goedkeuring niet in de weg mogen staan. Het gaat om de volgende kwesties.

- Het richtsnoer van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) over hulpstoffen stelt dat de concentratie antimicrobiële hulpstoffen in een geneesmiddel een zo laag mogelijk niveau moet hebben. Risdiplam bevat de hulpstof natriumbenzoaat, waarvan bekend is dat het bij vroeg geborenen en voldragen pasgeborenen in de leeftijd tot 8 weken kan accumuleren door de nog immature metabole enzymen. Dit kan bijdragen aan het ontstaan van hyperbilirubinemie, wat bij pasgeborenen met geelzucht ernstige complicaties kan veroorzaken. Vanuit dit oogpunt dient de veiligheid van de onderhavige formulering voor deze pasgeborenen verder te worden bediscussieerd. Opgemerkt wordt dat de firma ten tijde van de goedkeuring van de huidige goedgekeurde indicatie aangaf te gaan onderzoeken of een formulering met een lager gehalte natriumbenzoaat tot de mogelijkheden behoort. De firma wordt verzocht een update te geven van de stand van zaken op dit gebied.
- De voorgestelde dosering van 0.2 mg/kg bij patiënten <2 maanden moet beter worden gerechtvaardigd. Een kwart van de patiënten had een AUC-waarde boven de maximale waarde die in het *Paediatric Investigation Plan* (PIP) was opgenomen. De firma dient te bediscussiëren of de hogere AUC-waarden van invloed zijn op de veiligheid.
- Er zijn geen data beschikbaar over de voorgestelde 0.2 mg/kg dosering bij patiënten jonger dan 20 dagen. Hierdoor kan niet worden uitgesloten dat een immatuur *Flavin-Containing Monooxygenase* (FMO) enzym van invloed is op de blootstelling. Tot slot is de bewoording van de voorgestelde indicatie niet in lijn met de studiepopulatie, en het College vindt dit een *major objection*. De indicatie stelt dat risdiplam kan worden toegepast bij patiënten met een klinische SMA diagnose. De term klinische diagnose impliceert dat er symptomen zijn, maar in de klinische studie waren ook asymptomatische patiënten opgenomen. De aangevraagde indicatie dient hierop te worden aangepast.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt aangepast zoals voorgesteld. Verder dienen de resterende *other concerns* voldoende te worden beantwoord.

Agendapunt 10.d

Hyftor

Productnaam	Hyftor
Werkzaam bestanddeel	sirolimus
Farmaceutische vorm en sterkte	gel: 2 mg/g
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	129328
Zaaknummer	923619

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex in adults and children.”*

Dit is een hybride aanvraag met Rapamune tabletten als referentiegeneesmiddel. Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een *bridging* deel en een hybride deel. In het *bridging* deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel worden bediscussieerd. In dit geval is het verschil dat het aangevraagde geneesmiddel een gel is, terwijl het referentiegeneesmiddel tabletten als farmaceutische vorm heeft.

**Kwaliteit**

Er is geen connectie tussen de batches in het kwaliteitsdossier en de batches in de klinische studies. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of de batches in de studies representatief zijn voor de batches in het kwaliteitsdossier. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd door de Rapporteur.

Daarnaast is een *major objection* geformuleerd over de houdbaarheidstermijn, die op basis van de huidige beschikbare stabiliteitsdata niet kan worden geaccepteerd. Ook deze *major objection* wordt door het College gesteund.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Het klinische datapakket bestaat uit een pivotal klinische studie (NPC-12G-1), een studie naar de lange termijn veiligheid en een *dose finding* studie.

In studie NPC-12G-1 is de werkzaamheid van sirolimus vergeleken met placebo bij 62 patiënten met angiofibroom (AF). Het primaire eindpunt is de *improvement rate in AF*. De resultaten wijzen uit dat behandeling met sirolimus een betere *improvement rate* geeft dan placebo. Wel worden in de sirolimus groep meer (milde) bijwerkingen gezien.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt gevraagd te beargumenteren waarom in de indicatie geen afkappunten voor leeftijd zijn opgenomen. De firma dient tevens in de indicatie te vermelden dat gelijktijdig



gebruik van gebruik van *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR)-remmers niet is toegestaan. Het College steunt deze punten, maar stelt voor om van het verzoek met betrekking tot de mTOR-remmers een separate *major objection* te maken. Dit vereist namelijk meer dan alleen een aanpassing van de indicatie. Het is onduidelijk of de topicale toediening van een mTOR-remmer effectief is tegen AF in het gezicht, wanneer deze laesies mogelijk ook al reageren op behandeling met een systemische mTOR-remmer. Ook is niet duidelijk wat de impact is van gecombineerde behandeling (systemische + topicale mTOR-remmer) op de veiligheid. De firma dient te bediscussiëren hoe de *benefit/risk* balans van Hyftor monotherapie zich verhoudt tot die van een gelijktijdige systemische toepassing van mTOR-remmers.

- De Rapporteur formuleert een *other concern* over de onduidelijke klinische relevantie van het effect dat is aangetoond op het primaire eindpunt. Het College vindt dit een *major objection*. Naast de onduidelijke klinische relevantie wordt tevens geconstateerd dat de schaal op basis waarvan de score op het primaire eindpunt wordt bepaald niet is gevalideerd. Ook zijn de resultaten van de onafhankelijke herbeoordeling op basis van het *alternative Index for Facial Angiofibroma scoring system* niet consistent met de resultaten van de primaire beoordeling. Dit tezamen maakt dat het College vindt dat dit als *major objection* moet worden opgevoerd.
- De Rapporteur stelt dat Hyftor *non-similar* is aan Votubia en Epidyolex. Het College vindt dat dit onvoldoende is beargumenteerd, en wijst erop dat de aangevraagde indicatie van Hyftor deels overlapt met de indicaties van Votubia en Epidyolex. Er moet beter worden beargumenteerd waarom sprake zou zijn van *non-similarity*.
- Pancreatitis en een aantal andere systemische bijwerkingen worden aangemerkt als zijnde gerelateerd aan behandeling met Hyftor. Hierover wordt opgemerkt dat de systemische blootstelling na lokale toediening gemiddeld veel lager is dan na orale toediening. Voordat wordt besloten of deze systemische bijwerkingen moeten worden opgenomen in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC), dient de firma eerst de rationale / causale relatie achter deze systemische bijwerkingen te bespreken. Dit is een *other concern*.

*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 over de indicatie, over de *benefit/risk* balans van monotherapie versus die van een gelijktijdige systemische toepassing van mTOR-remmers, en de klinische relevantie van het aangetoonde effect. Daarnaast resteren er nog twee *major objections* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.e

Imjudo

Productnaam	Imjudo
Werkzaam bestanddeel	tremelimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/mL
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01FX</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	129297
Zaaknummer	922812

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“IMJUDO in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adults with metastatic NSCLC with no sensitising epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumour aberrations.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de POSEIDON studie. Dit is een gerandomiseerde, open-label vergelijkende fase-III studie. Hierin is de werkzaamheid van durvalumab + tremelimumab + *Standard of Care* (SoC) platina gebaseerde chemotherapie vergeleken met die van alleen SoC, en met die van Durvalumab + SoC. De studie is uitgevoerd bij patiënten met uitgezaaide NSCLC in de eerstelijnssetting. De primaire eindpunten zijn de *Progression Free Survival* (PFS) in de vergelijking D+SoC vs SoC, en de *Overall Survival* (OS) in de vergelijking D+SoC vs SoC. De vergelijking D+SoC vs SoC wijst uit dat de toevoeging van D resulteert in een statistisch significante verbetering in PFS (ten opzichte van SoC). Hier wordt echter geen statistisch significante verbetering in OS gezien. In de T+D+SoC-arm wordt ten opzichte van alleen SoC een statistisch significante verbetering gezien op zowel PFS als OS.

- Opgemerkt wordt dat D+SoC geen goedgekeurde behandeling is voor NSCLC, en de bijdrage van T aan D+SCO in termen van werkzaamheid lijkt beperkt te zijn. Desalniettemin is alleen voor de combinatie T+D+SoC een statistisch en klinisch relevante verbetering aangetoond ten opzichte van SoC. Regulator gezien biedt dit voldoende basis voor een positieve *benefit/risk* balans van de triple therapie.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie, die wordt gesteund door het College. De firma wordt verzocht de indicatie in lijn te brengen met de eerder goedgekeurde NSCLC-indicaties van Keytruda (pembrolizumab).

*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 indicatie in lijn wordt gebracht met eerder goedgekeurde NSCLC-indicaties van Keytruda.

Agendapunt 10.f

Lyumjev

Productnaam	Lyumjev
Werkzaam bestanddeel	insuline lispro
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in vial oplossing voor injectie in cartridge KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde spuit Junior KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen Tempo Pen oplossing voor injectie in voorgevulde pen 100 units/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AB04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland
RVG-nummer	124663, 124664, 124665, 124666, 124667
Zaaknummer	930687

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De variatie wordt onderbouwd met een *pivotal* gerandomiseerde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Lyumjev vergeleken met die van Humalog. De studie is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten met type 1 diabetes mellitus die een regime voor meervoudige dagelijkse injectie (MDI) gebruiken. Het primaire eindpunt is de verandering in HbA1c vanaf baseline tot week 26. De resultaten wijzen uit dat Lyumjev op basis van het primaire eindpunt niet-inferieur is aan Humalog. Verder zijn ter ondersteuning data ingediend van een studie die eerder werd ingediend voor een andere variatie. In deze studie zijn de PK en glucodynamiek van Lyumjev vergeleken met Humalog bij kinderen, adolescenten en volwassenen met type 1 diabetes mellitus. De nu overlegde data betreffen PK/PD modelleringsdata die laten zien dat Lyumjev na één dosering sneller wordt geabsorbeerd dan Humalog.

- Het veiligheidsprofiel voor kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen. In de leeftijdsgroep van 3 tot < 6 jaar wordt echter een hogere incidentie van hypoglycemie gezien ten opzichte van Humalog. Ook zijn er geen data beschikbaar voor de groep kinderen < 3 jaar. De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt verzocht te onderbouwen waarom de *benefit/risk* balans positief is voor de groep kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar.
- Volgens de firma geeft Lyumjev een significant klinisch voordeel ten opzichte van de al bestaande therapieën voor deze indicatie. Op basis daarvan wil de firma aanspraak maken op een extra jaar marktbescherming. De Rapporteur vindt dat deze claim onvoldoende is onderbouwd en het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.
- In dit indicatiegebied is ook het weesgeneesmiddel Amglidia geregistreerd. De aangevraagde indicatie voor Lyumjev overlapt niet met de indicatie van Amglidia, en vanuit dit oogpunt vormt de weesgeneesmiddelenstatus van Amglidia geen

belemmering voor de goedkeuring van de aangevraagde indicatie-uitbreiding voor Lyumjev. Opgemerkt wordt dat er 10 pagina's zijn gewijd aan de bediscussiëring van de vergelijkbaarheid. Volgens het College is dat onnodig uitvoerig, mede gelet op de rechttoe rechtaan conclusie die eruit voortkomt.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren o.a. over de *benefit/risk* balans bij de groep in de leeftijd van 1 tot 6 jaar.

Agendapunt 10.g

Parsaclisib

Productnaam	Parsaclisib
Werkzaam bestanddeel	parsaclisib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EMXX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	129276
Zaaknummer	922252

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Parsaclisib monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL).*”

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een lopende open-label fase-II studie. In deze studie zijn twee cohorten opgenomen: een cohort bestaande uit patiënten die eerder zijn behandeld met ibrutinib (een anti-CD20 antilichaam) (cohort 1), en een cohort patiënten die niet eerder zijn behandeld met een Bruton’s tyrosinekinaseremmer (BTK) (cohort 2). Bij deze cohorten is de werkzaamheid van parsaclisib onderzocht op basis van twee doseringsregiems. Het primaire eindpunt is de *Objective Response Rate* (ORR). Secundaire eindpunten zijn de *Duration of Response* (DoR), *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS). Voor cohort 1 wijzen de resultaten (bij de beoogde posologie voor de klinische praktijk) op een ORR van 59.7%, waarbij de *Best Overall Response* (BOR) voor 5.6% van de patiënten een *Complete Response* (CR) is, en voor 54.2% van de patiënten een *Partial Response* (PR).

Als *specific obligation* (SOB, in het kader van de CMA) stelt de firma voor een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde fase-III studie uit te voeren in dezelfde setting als de studie hierboven.

Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Er zijn een aantal bezwaren.

- De klinische relevantie van de aangetoonde anti-ziekteactiviteit is bedenkelijk. De respons die parsaclisib teweegbrengt is met name partieel van aard, en de duur van de respons valt niet vast te stellen aangezien MZL een indolente ziekte is. Verder is sprake van substantiële toxiciteit, hetgeen de *benefit/risk* balans doet omslaan naar negatief. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert. Volgens het College moet in de bewoording van de *major objection* wel meer de nadruk komen te liggen op de vereiste bediscussie van de *benefit/risk* balans.
- Voor de sterktes van 5 mg tot en met 20 mg is dosisproportionaliteit voldoende aangetoond. Voor de sterktes van 1 mg tot 5 mg is het niet duidelijk of de farmacokinetiek (PK) proportioneel is. In de klinische studies zijn de twee laagste sterktes ook niet meegenomen. Ook is op dit moment nog onvoldoende onderbouwd dat de sterktes onderling uitwisselbaar zijn. Over deze kwesties

formuleert de Co-Rapporteur een overkoepelende *major objection*. Het College steunt deze *major objection*.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de aanvraag op dit moment niet voldoet aan de vereisten van een CMA. Dit is een *major objection*. Een CMA voor parsaclisib zal van negatieve invloed zijn op de *enrollment* voor deze studie. Dit roept de vraag op of de vereiste *comprehensive* data binnen een acceptabele termijn kunnen worden gegenereerd. Het College is het niet eens met de vraag van de Rapporteur om verdere onderbouwing van de *unmet medical need*. Volgens het College is in een eerder afgegeven wetenschappelijk advies al erkend dat bij patiënten met MZL sprake is van een *unmet medical need*.
- Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur waarin de firma wordt verzocht in de indicatie te specificeren dat patiënten vooraf moeten zijn behandeld met ten minste één voorafgaande behandeling, inclusief een anti-CD20 antilichaam.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de onderhoudsdosering die beter moet worden gerechtvaardigd. Het College vindt dit een *other concern*.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het aangetoonde effect, de posologie, de CMA en de indicatie.

Agendapunt 10.h

Rinvoq

Productnaam	Rinvoq
Werkzaam bestanddeel	upadacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 15 mg en 30 mg
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	L04AA44
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	124367, 127466, 128952
Zaaknummer	930711

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) in adult patients with objective signs of inflammation who have responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).”* De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Reumatoïde Artritis (RA), Psoriatische Artritis (PsA), Ankyloserende Spondylitis (AS), en Atopische Dermatitis (AD).”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib gedurende 52 weken vergeleken met placebo, gevolgd door een 52 weken durende open-label, *long-term* extensieperiode. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met actieve nr-axSPA. Deze patiënten hebben verhoogde C-reactief proteïne (CRP) waarden en/of MRI-bevestigde sacroiliitis met onvoldoende respons op ten minste twee niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of een intolerantie of contra-indicatie voor NSAID's. De studie loopt nog. De firma heeft werkzaamheidsdata overlegd voor een periode tot 14 weken, en veiligheidsdata zijn beschikbaar tot de afkapdatum (augustus 2021). Tevens zijn ondersteunende data aangeleverd over het behoud van werkzaamheid en veiligheid. Deze zijn afkomstig van een studie waarin AS patiënten gedurende 52 weken zijn behandeld met upadacitinib. Het primaire eindpunt is de *Assessment in SpondyloArthritis international Society* 40% (ASAS40) na 14 weken behandeling. Van de patiënten behandeld met upadacitinib behaalde 45% dit eindpunt, versus 23% van de patiënten in de placebogroep. Dit is een statistisch significant effect.

Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans positief is voor de aangevraagde indicatie. De resultaten zijn in lijn met eerder behaalde resultaten bij AS, en er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen gezien. Opgemerkt wordt dat de onderbouwing nu gebaseerd is op een beperkte follow-upperiode van 14 weken. Deze benadering werd acceptabel bevonden in een eerder door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) afgegeven advies. Met dit in het achterhoofd, en met de constatering dat er geen aanwijzingen zijn voor nieuwe veiligheidssignalen steunt het College de vraag om bijgewerkte veiligheidsdata (uit de ondersteunende studie) in de vorm van een *other concern*.



Wel is er een *major objection* geformuleerd over de indicatie. Deze dient in lijn te worden gebracht met de indicatie van andere *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDS) die zijn goedgekeurd voor de behandeling van nr-axSpA.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt aangepast in lijn met de bewoordingen van andere DMARDS die zijn goedgekeurd voor de behandeling van nr-axSpA.

Agendapunt 10.i

Skyrizi

Productnaam	Skyrizi
Werkzaam bestanddeel	risankizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 600 mg oplossing voor injectie in cartridge ( <i>pre-filled cartridge</i> , PFC): 360 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	129323, 129324
Zaaknummer	923528

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Plaque Psoriasis - Skyrizi is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.*

*Psoriatic Arthritis - Skyrizi, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).*

*Skyrizi is indicated for the treatment of patients 16 years and older with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to, lost response to, or were intolerant to conventional therapy or a biologic therapy, or if such therapies are not advisable.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee studies in de inductie-setting en een studie in de onderhoudssetting. De twee inductiestudies zijn gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. In deze studies is de werkzaamheid en veiligheid van 600 mg risankizumab intraveneus onderzocht bij patiënten in de leeftijd van 16 jaar en ouder met een matige tot ernstige actieve vorm van de ziekte van Crohn (CD). In één van de studies betrof het patiënten die een inadequate respons hadden op of intolerant waren voor een goedgekeurd biologisch middel (Bio-IR). In de andere studie waren zowel Bio-IR als non-Bio-IR patiënten geïncludeerd. De onderhoudsstudie is een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van risankizumab subcutaan zijn onderzocht bij patiënten met een matige tot ernstige actieve vorm van CD. De co-primaire eindpunten zijn in overeenstemming met eerder afgegeven wetenschappelijk advies, en worden representatief bevonden voor symptomatische, klinische en endoscopische response bij een behandeling over langere termijn. De Rapporteur is ook van mening dat de resultaten van de inductiestudies niet wijzen op werkzaamheid. De resultaten van de onderhoudsstudies lenen zich om statistische redenen niet voor het trekken van conclusies over de werkzaamheid in deze setting. Het veiligheidsprofiel is volgens de

Rapporteur in lijn met het al bekende veiligheidsprofiel bij de huidige goedgekeurde indicaties.

- De PFC gaat vergezeld van een *On Body Delivery System* (OBDS). De OBDS is niet meegenomen in de onderhoudsstudies; daarin is de voorgevulde spuit gebruikt. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of de OBDS bio-equivalent is aan de voorgevulde spuit. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Deze wordt gesteund door het College.
- Het College is het eens met de Rapporteur dat de onderzoeksresultaten wijzen op effectiviteit van risankizumab 600 mg intraveneus voor inductie. De co-primaire eindpunten voor klinische remissie en endoscopische respons wijzen op statistische significantie voor de subcutane 360 mg dosering. Voor de subcutane 180 mg dosering is geen statistisch significante verbetering aangetoond in termen van klinische remissie. Het statistische analyseplan stelt dat voor beide co-primaire eindpunten en beide doseringen statistische significantie moet worden aangetoond, voordat de secundaire eindpunten kunnen worden getest. Aangezien dit criterium niet is behaald kunnen de secundaire eindpunten louter als ondersteunend worden beschouwd voor beide doseringen. Voor de subcutane onderhoudsdosering van 360 mg zijn statistisch significante effecten aangetoond op beide co-primaire eindpunten. Dit effect wordt nominaal ondersteund door de secundaire eindpunten, en het acceptabele veiligheidsprofiel maakt dat het College positief zou kunnen zijn over deze onderhoudsdosering, mits de klinische relevantie van het effect beter wordt bediscussieerd. Het College steunt de voorgestelde *major objection* van de Rapporteur.
- De indicatie moet worden beperkt tot patiënten in de leeftijd van  $\geq 18$  aangezien in de studies een beperkt aantal patiënten in de leeftijd van 16-18 jaar waren meegenomen. Dit is een *major objection* die gesteund wordt door het College.
- Voorgesteld wordt een aantal additionele *other concerns* te formuleren over de definitie van het co-primaire eindpunt, over de mogelijke afhouwing van gelijktijdig corticosteroïdgebruik, en over de evaluatie van de respons op de behandeling en wat men moet doen indien de respons op risankizumab onvoldoende is. Het College ondersteunt de additionele *other concerns*.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het College steunt de positie van de Rapporteur dat voor de subcutane 180 mg en 360 mg risankizumab onderhoudsdosering geen statistisch significante verbetering is aangetoond in termen van klinische remissie. Het College steunt de voorgestelde *major objections* van de Rapporteur over de indicatie, de bio-equivalentie tussen de voorgevulde spuit en de OBDS, en de klinische relevantie van de subcutane 360 mg risankizumab onderhoudsdosering. Het College ondersteunt tevens de voorgestelde additionele *other concerns*.

Agendapunt 10.j

Xofluza

Productnaam	Xofluza
Werkzaam bestanddeel	baloxavir marboxil
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – filmomhulde tabletten: 290 mg en 40 mg Aangevraagd - granulaat voor orale suspensie: 2 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J0X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	129329, 125918, 125919
Zaaknummer	923720

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie voor een nieuwe sterkte + farmaceutische vorm, en een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Treatment of influenza - Xofluza is indicated for the treatment of uncomplicated influenza in patients aged 12 year and above.

*Post-exposure prophylaxis of influenza - Xofluza is indicated for post-exposure prophylaxis of influenza in individuals aged 12 year and above. Xofluza should be used in accordance with official recommendations.”*

**Kwaliteit**

Over de geschiktheid van de nieuwe formulering voor de beoogde jongere leeftijdsgroep wordt opgemerkt dat in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) een bovenlimiet moet worden opgenomen voor lichaamsgewicht (bijvoorbeeld 20 – < 80 kg in plaats van ‘20 kg meer’). Dit is een *other concern*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met één pivotal studie en drie ondersteunende studies. De pivotal studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek (PK) van baloxavir marboxil zijn vergeleken met die van Tamiflu (oseltamivir). De studie is uitgevoerd bij gezonde kinderen in de leeftijd van 1 tot < 12 jaar met influenza-achtige symptomen. De drie ondersteunende studies zijn open-label, niet-gecontroleerde studies met gezonde kinderen. Verder is er een relatieve biobeschikbaarheidsstudie uitgevoerd met de tabletten en de suspensie, en is er een bio-equivalentiestudie gedaan met de tabletten en de granules. Tevens is een populatie PK (popPK) analyse gedaan met gepoolde resultaten van studies met zowel volwassenen als kinderen. De studieresultaten wijzen uit dat sprake is van een klinisch relevant effect vergelijkbaar met oseltamivir. De incidentie van influenza-gerelateerde complicaties is laag en vergelijkbaar in beide studiepopulaties. Ook voor de PEP-indicatie is effectiviteit aangetoond voor de groep onder de 12 jaar. De Rapporteur formuleert geen *major objections*, maar stelt wel een aantal belangrijke vragen en is van mening dat de *benefit/risk* balans voor deze indicatie-uitbreiding op dit moment negatief is. Het College steunt dit en formuleert een aantal additionele vragen.

- Er zijn beperkte data voor patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 10 kg) en het *European Public Assessment Report* (EPAR) vermeldt een lagere dosering voor deze

groep dan in de klinisch studies is toegepast. Erkend wordt dat de meerderheid van de kinderen rond de 1 jaar iets minder dan 10 kg wegen, maar de posologie voor kinderen < 10 kg moet wel beter worden onderbouwd. Voorgesteld wordt de *other concern* van de Rapporteur over PK aan te passen, zodat beter kan worden beoordeeld of er sprake is van verschillen tussen de verschillende gewichtscategorieën (<10 kg, 10-20 kg, >20 kg). Verder is de enige studie waarin de 2 mg/kg is onderzocht bij kinderen <10 kg niet meegenomen in de popPK analyse. De firma wordt verzocht het popPK zodanig te valideren dat er vanuit kan worden gegaan dat deze ook de PK voor de gewichtsklasse <10 kg voldoende beschrijft.

- In de pivotal klinische studie is paracetamol gebruikt als rescuemedicatie. Aangezien paracetamol mogelijk de symptomen van de aandoening kan verlichten, kan het gebruik ervan leiden tot *confounding* van het effect in de studie. De firma wordt om nadere informatie gevraagd over het gebruik van paracetamol in beide studie-armen en wordt tevens gevraagd een sensitiviteitsanalyse uit te voeren.
- Voor de PEP-setting wordt de firma verzocht een regressieanalyse uit te voeren met betrekking tot de leeftijd, en er moet worden aangetoond dat de impact van de blootstelling aan baloxavir marboxil niet leeftijdsafhankelijk is. Opgemerkt wordt dat gezien de populatieomvang geen lineair leeftijdseffect wordt verwacht, en daarom wordt voorgesteld een subgroep analyse uit te laten voeren met relevante afkappunten voor leeftijd.
- In de pivotal studie lukte het twee patiënten niet om de suspensie door te slikken, en het is niet bekend of braken (op de dag na inname) een bijwerking is. De firma wordt verzocht meer informatie aan te leveren, zodat de geschiktheid van de orale suspensie voor de jongere leeftijdsgroep beter kan worden beoordeeld.

Tot slot wordt opgemerkt dat de studies met gezonde patiënten zijn uitgevoerd, terwijl dit geneesmiddel vooral zal worden ingezet bij patiënten met onderliggende aandoeningen. In reactie hierop wordt toegelicht dat het gangbaar is om in klinische studies gezonde patiënten op te nemen. Van daaruit kan worden geëxtrapoleerd naar patiënten met onderliggende aandoeningen.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie en farmaceutische vorm voor dit geneesmiddel. Hoewel er geen *major objections* zijn geformuleerd, resteren er een aantal vragen die moeten worden beantwoord om beter inzicht te krijgen in o.a. de dosering, mogelijke confounding in de pivotal studie, en de geschiktheid van de orale suspensie voor de jongere leeftijdsgroep.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 12.a** **CMHP-verslag 21-24 maart 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 22-23 maart 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 4-7 april 2022**  
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 openbare agenda op de website van de PRAC.
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 15-17 maart 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de COMP.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.

- 
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a**    **Juridisch overzicht 31 maart 2022**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- Agendapunt 13.6**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a**    **Notulen Commissie Wetenschap**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b**    **Ruxolitinib**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8**      **CAT-verslag 16-18 maart 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CAT.
- Agendapunt 14**        **Rondvraag**  
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15**        **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Actiepuntenlijst**

<b>Actiepunt</b>	<b>Agendapunt</b>	<b>Beschrijving te ondernemen actie</b>
1000/01	7.b	Bij het EMA inbrengen dat het regelmatig voorkomt dat in rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen wordt verwezen naar rubriek 5.2, waarna in rubriek 5.2 de informatie over dosisaanpassingen blijkt te ontbreken.



---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Dr. S. Kersting

Prof. dr. R.J. van Marum

Prof. dr. M.T. Nurmohamed

Mw. dr. J.M.L. van Rensen

Prof. dr. F.G.M. Russel

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma