

Vastgesteld d.d.  
9 maart 2023

**Openbaar verslag van de 1018<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 22 december 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
31-03-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
13-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.e, 7.f en 12.a.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a  
Arexvy  
recombinant, *adjuvanted* RSVPreF31 antigeen  
Infectieziekten
  - 7.b  
Carbamazepine Retard Focus Care  
carbamazepine  
Neurologie
  - 7.c  
Dolten  
tapentadol  
Pijn
  - 7.d  
Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
  - 7.e  
Translarna  
ataluren  
Spierziekten
  - 7.f  
Ztalmy



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

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

- 
- ganaxolone  
Neurologie
- 8** **Bezwaarschriften**
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
12.a CHMP-verslag 11-14 december 2022  
12.b CMDh-verslag 13-14 december  
12.c PRAC-agenda 9-12 januari 2023  
12.d COMP-verslag 6-8 december 2022
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**  
13.3.a Juridisch overzicht 22 december 2022
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
13.8.a CAT -verslag 7-9 december 2022
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

#### Agendapunt 1

##### Opening

De voorzitter opent de 1018<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *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.*

#### Agendapunt 2

##### Belangenconflicten

Collegelid Guchelaar meldt ten aanzien van agendapunt 12.d dat hij betrokken is bij een specifiek product dat ook in het COMP-verslag is vermeld. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Guchelaar mag niet deelnemen aan de eventuele discussie over dit agendapunt.

#### Agendapunt 3

##### Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 7.a, 7.d, 7.e, 7.f, 11.a, 7.b en 7.c. 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

##### Mevr. Van Hennik vertrekt bij het CBG

Na 10 jaar trouw dienstverband heeft mevr. Van Hennik aangegeven het CBG per 1 februari 2023 te zullen verlaten. Sinds haar komst naar het CBG in 2012 heeft zij, eerst in de rol van klinisch beoordelaar en sinds 2016 als alternate CHMP-lid, een indrukwekkende bijdrage geleverd aan de beoordeling van geneesmiddelen in Europa en Nederland. Het College, agentschap en het Europese netwerk zullen haar kunde, kennis en ervaring zeer gaan missen.

Mevr. Herberts (CAT-lid en klinisch beoordelaar) en dhr. Van Gils (klinisch beoordelaar) zullen mevr. Van Hennik tijdelijk vervangen in de CHMP-vergaderingen namens Nederland.

##### Synchron

Onlangs werden bij de *Contract Research Organisation* (CRO) Synchron een aantal *Good Clinical Practice* (GCP) bevindingen gedaan. Dit heeft tot gevolg dat bio-equivalentiestudies die door deze CRO zijn uitgevoerd niet meer als valide kunnen worden beschouwd. Een aantal handelsvergunningen van producten met een bio-equivalentiestudie van Synchron wordt daarom geschorst. Het gaat om producten waarvoor geen adequate (nieuwe) bio-equivalentiedata zijn overlegd. Twee producten (Clobazam en Clonazepam) zijn door het CBG als kritisch bestempeld en daarom vrijgesteld van schorsing. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) stelt voor geen marktacties te doen, en vindt een distributiestop als gevolg van de schorsing voldoende. De stakeholders zijn geïnformeerd en er is een nieuwsbericht op de CBG-website geplaatst.

Door een aantal handelsvergunninghouders is inmiddels een nieuwe bio-equivalentiestudie ingediend, en een aantal hebben aangegeven dat een nieuwe bio-

equivalentiestudie gepland staat. De verwachting is dan ook dat de schorsing van een meerderheid van de producten op termijn weer zal worden opgeheven.

#### **Medicijnfabriek Innogenics**

Innogenics is failliet verklaard. De afgelopen en komende week worden door de aangestelde curator de mogelijke opties voor een doorstart verkend. Hiertoe worden gesprekken gevoerd met diverse overnamekandidaten. De curator heeft VWS gevraagd om tijdens deze twee weken een overbruggingskrediet te verstrekken, en dit is gehonoreerd. Dit krediet is nodig om de productie gaande te houden. Verwacht wordt dat er geen tekorten zullen ontstaan voor geneesmiddelen die door Innogenics worden geproduceerd. Vanuit verschillende patiëntenverenigingen zijn vragen ontvangen. Deze zijn door het CBG beantwoord.

In reactie op een vraag vanuit het College wordt opgemerkt dat de beschikbare voorraden voortdurend worden gemonitord. Dit gebeurt mede op basis van de cijfers die worden aangeleverd door Aurobindo, één van de grootste afnemers van Innogenics.

#### **Signaal aan VWS over beschikbaarheid medicijnen in Nederland**

Gezien de toename in het aantal meldingen van problemen op gebied van de beschikbaarheid van geneesmiddelen, onder andere ten gevolge van een toename van meldingen op het gebied van *Good Manufacturing Practice* (GMP) en *Good Clinical Practice* (GCP), het doorhalen van registraties en het uit de handel halen van geneesmiddelen ten gevolge van nationaal en Europees beleid, beleidswijzigingen van verzekeraars en om bedrijfseconomische redenen, is besloten een signaal af te geven aan het beleidsdepartement Geneesmiddelen en Medische Technologie (GMT) van VWS. Een dergelijk signaal is ook afgegeven door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Aangegeven wordt dat de huidige beschikbaarheidsproblematiek wordt veroorzaakt door diverse nationale en internationale factoren, waaronder ook beleidskeuzes die nu en ook in het verleden gemaakt zijn.

De tekortenproblematiek wordt door het College bevestigd met het benoemen van een aantal voorbeelden uit de klinische praktijk. Men is dan ook blij dat dit signaal is afgegeven.

Daarnaast zal het (a)CBG vanaf komend voorjaar gaan rapporteren over de uitvoeringspraktijk in de vorm van de Stand van de Uitvoering. Het onderhavige signaal zal daar onderdeel van uitmaken.

#### **Agendapunt 5**

##### **Collegeverslagen**

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

---

**Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**

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

**Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Arexvy

Productnaam	Arexvy
Werkzaam bestanddeel	recombinant, <i>adjuvanted</i> RSVPreF31 antigeen
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 120 microgram
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	130589
Zaaknummer	979849

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For active immunisation for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus RSV-A and RSV-B subtypes in adults 60 years of age and older.”*

**Kwaliteit**

Er zijn *major objections* geformuleerd ten aanzien van de steriliteit van de verpakking en over de *New Active Substance* (NAS) claim die onvoldoende is onderbouwd. Verder is er een *other concern* geformuleerd over de mogelijke aanwezigheid van povidon in het vaccin. De firma wordt specifiek verzocht aan te geven of povidon aanwezig is in de saponine die wordt gebruikt voor de bereiding van een specifieke component. Povidon wordt gebruikt in het isolatieproces van saponines. Aanleiding voor deze vraag is een signaal vanuit de diergeneesmiddelen. Daar wordt een toename gezien in het aantal gevallen van anafylactische shock na blootstelling aan geneesmiddelen die povidon bevatten. Er lijkt een verband te zijn met eerdere vaccinatie met vaccins die saponines bevatten. Bij die vaccins is ook povidon gebruikt om saponines te isoleren, en in dit proces lijkt povidon als onzuiverheid in het vaccin terecht te zijn gekomen. De aanwezigheid van povidon in deze vaccins kan het immuunsysteem triggeren, waardoor er bij een latere blootstelling aan povidon (d.m.v. geneesmiddelen die povidon bevatten) een anafylactische shock kan ontstaan. Mogelijk speelt dit ook bij vaccins die bij mensen worden toegepast.

**Non-klinische onderzoeken**

- De immunogeniciteit is onderzocht in studies met muizen. Ook is er een muizenstudie gedaan ter rechtvaardiging van de toepassing van adjuvanten in het vaccin. Deze studies kunnen echter niet als ondersteunend worden gezien, aangezien er een aanzienlijk verschil is in de antigeen:adjuvant ratio (ten opzichte van de vaccins in de klinische studies) en het is niet duidelijk in hoeverre de non-klinische batches van het vaccin representatief zijn voor de batches die worden gebruikt in de klinische praktijk.
- De toxicologische studies met konijnen wijzen niet op onverwachte veiligheidsproblemen.
- Er zou een *Development And Reproductive Toxicology* (DART) studie beschikbaar zijn. De firma wordt verzocht de resultaten hiervan te overleggen, gelet op de

potentiële off-label toepassing van dit vaccin bij zwangere vrouwen, en gelet op de veiligheidsbevindingen die zijn gedaan in het maternale vaccinatieprogramma. Alle vragen die over dit dossierdeel zijn geformuleerd zijn *other concerns*.

#### **Klinische onderzoeken**

De aanvraag is gebaseerd op de pivotal ADJ-006 studie. Dit is een lopende gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin de effectiviteit van dit vaccin wordt onderzocht bij 12.471 gezonde volwassenen van 60 jaar en ouder. Het primaire doel van de studie is het aantonen van *vaccine efficacy* (VE) in de preventie van RSV-bevestigde *Lower Respiratory Tract Disease* (LRTD). De resultaten van een interim analyse wijzen op een VE van ruim 80%, met een bescherming die ruim 6 maanden aanhoudt. Het vaccin werd goed verdragen. Het veiligheidsprofiel kenmerkt zich met name door milde tot matige reactogeniciteitsreacties. Geconcludeerd wordt dat de effectiviteit en veiligheid van dit vaccin voldoende zijn onderbouwd. Opgemerkt wordt dat een aantal belangrijke groepen ondervertegenwoordigd zijn in de studie. Gedacht wordt aan 80-plussers en immuungecompromitteerden. In reactie hierop wordt toegelicht dat er een postmarketing studie gepland staat waarin immuungecompromitteerde patiënten ook worden meegenomen.

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

#### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit vaccin. De effectiviteit en veiligheid zijn voldoende aangetoond, maar *major objections* op gebied van kwaliteit verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 7.b

Carbamazepine Retard Focus Care

Productnaam	Carbamazepine Retard Focus Care
Werkzaam bestanddeel	carbamazepine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met gereguleerde afgifte: 200 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AF01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	128678, 128680
Zaaknummer	893588

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Tegretol CR als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als is goedgekeurd voor het referentiegeneesmiddel: *“Epilepsy - generalised tonic-clonic and partial seizures. Carbamazepine Retard Focus Care is indicated in newly diagnosed patients with epilepsy and in those patients who are uncontrolled or unable to tolerate their current anti-convulsant therapy.*

*Note: Carbamazepine is not usually effective in absences (petit mal) and myoclonic seizures.*

*The paroxysmal pain of trigeminal neuralgia.*

*For the prophylaxis of manic-depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy.”*

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure werden *major objections* geformuleerd over de functionaliteit van de breukstreep op de tabletten, over de voorgestelde specificatielimieten voor de dissolutietests met het eindproduct, en ten aanzien van de dissolutieprofielen voor de *biowaiver of strength* voor de 200 mg sterkte.

De *major objections* over de functionaliteit van de breukstreep en specificatielimieten voor de dissolutietests zijn inmiddels opgelost. De *major objection* over de dissolutieprofielen voor de *biowaiver of strength* voor de 200 mg sterkte is niet opgelost, waardoor deze sterkte niet kan worden goedgekeurd. Op basis hiervan is eerder een voornemen tot weigeren uitgestuurd. Deze wordt nu omgezet in een definitieve weigering.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de 400 mg sterkte van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de openstaande *other concern* (verwijderen van houdbaarheidstermijn tijdens gebruik uit productinformatie) wordt opgelost.

Het College **besluit** de aanvraag voor de 200 mg sterkte te weigeren. De *biowaiver of strength* voor deze sterkte kan niet worden toegekend.



Agendapunt 7.c

**Dolten**

Productnaam	Dolten
Werkzaam bestanddeel	tapentadol
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 75 mg, 100 mg,
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02AX06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129332, 129334, 129335
Zaaknummer	923766, 923768, 923769

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Palexia als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: *“Dolten is indicated for the relief of moderate to severe acute pain in adults, which can be adequately managed only with opioid analgesics.”*

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure zijn twee *major objections* geformuleerd over het werkzame bestanddeel afkomstig van een specifieke *Active Substance Master File* (ASMF) houder. De *major objections* betreffen de controlestrategie voor genotoxische onzuiverheden en niet gerechtvaardigde wijzigingen aan de syntheseroute van het uitgangsmateriaal. Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost. Deze *major objections* vormen elk een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure worden opgelost.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgronden, die van toepassing worden wanneer de resterende *major objections* niet worden opgelost.

**Agendapunt 7.d**

*Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.*

Agendapunt 7.e

Translarna

Productnaam	Translarna
Werkzaam bestanddeel	ataluren
Farmaceutische vorm en sterkte	granules voor orale suspensie: 125 mg, 250 mg en 1000 mg
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	M09AX03
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	112903, 112904, 112905
Zaaknummer	979607

Dit geneesmiddel is goedgekeurd via de centrale procedure. De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Treatment of Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene, in ambulatory patients aged 2 years and older”*. Het geneesmiddel is in 2014 goedgekeurd in het kader van een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*. In dit proces van goedkeuring is door Nederland twee keer een divergente opinie aangetekend, in lijn met het negatieve Collegestandpunt. Uiteindelijk was een meerderheid van de CHMP positief over een goedkeuring op basis van een CMA. Wat nu voorligt is de vraag of deze CMA kan worden omgezet in een *Full Approval (FA)*.

Hierna volgt een uitgebreidere voorgeschiedenis.

- In 2014 werd dit geneesmiddel op basis van studie 007 goedgekeurd (CMA) voor behandeling van ambulante patiënten in de leeftijd vanaf 5 jaar, met als *Specific Obligation (SOB)* studie 020, waarin de werkzaamheid bevestigd zou moeten worden.
- In 2016 komen de resultaten van studie 020 beschikbaar. Deze wijzen op een gefaalde studie. De werkzaamheid die werd gezien in studie 007 wordt niet gezien in studie 020. De CMA werd echter wel hernieuwd, aangezien er mogelijk een gunstig effect zou zijn in een subgroep en er geen bezwaren waren op gebied van veiligheid. Als nieuwe SOB wordt een nieuwe studie opgelegd (041)
- In 2018 wordt een uitbreiding van de indicatie naar kinderen vanaf 2 jaar goedgekeurd, op basis van een vergelijkbare blootstellingsdata.
- In 2019 een aanvraag voor een uitbreiding van de indicatie naar niet-ambulante patiënten afgewezen. Reden hiervoor was dat de data niet wezen op een functioneel klinisch voordeel voor deze patiënten.

Inmiddels zijn de data van studie 041 beschikbaar gekomen. Deze liggen ten grondslag aan de vraag of de CMA kan worden omgezet in een FA.

**Klinische onderzoeken**

Studie 041 is opgezet om de positieve resultaten, die in studie 020 werden gezien bij een specifieke subgroep, te bevestigen. Deze subgroep betrof patiënten met een baseline *6-Minute Walk Distance (6MWD)* <350 meter. Bij deze groep werd in studie 020 een 68 meter verbetering in 6MWD gezien ten opzichte van placebo. Dit is een klinisch relevante verbetering.

Studie 041 is uitgevoerd bij 360 patiënten in de leeftijd van 5 tot 14 jaar. De primaire analyse van de groep patiënten met een baseline 6MWD <350 meter wijst hier op een niet klinisch relevante 8.26 meter winst in 6MWD ten opzichte van placebo. Het effect dat in studie 020 werd gezien bij deze subgroep is dus niet bevestigd. Wel wordt in de

overall populatie van studie 041 een statistisch significante 14.4 meter winst in 6MWD gezien ten opzichte van placebo.

Geconcludeerd wordt dat studie 041 in feite een gefaalde studie is. Hoewel er enig (numeriek) effect zichtbaar is, is de klinische relevantie van dit effect niet evident. De vraag wat dit betekent voor de *benefit/risk* balans, en voor de omzetting van de CMA in een FA, leidt tot een uitvoerige Collegediscussie.

- Het College ziet zijn eerder ingenomen negatieve standpunt bevestigd. De additionele studies wijzen niet op een relevant effect. Het effect blijkt nog minder te zijn dan op eerder op basis van studie 007 werd geconcludeerd. Er zijn wel bijwerkingen, en op basis hiervan zou de *benefit/risk* balans als negatief kunnen worden beschouwd. Daar wordt tegenover gezet dat niet kan worden gesteld dat er helemaal geen effect is, en dat er geen grote veiligheidsproblemen zijn. Vanuit dat oogpunt zou de *benefit/risk* balans als positief kunnen worden beschouwd. Het College neigt echter naar het standpunt dat de *benefit/risk* balans niet positief is. De vraag is nu, hoe nu verder. De CMA kan niet behouden blijven, aangezien er geen SOB kan worden geformuleerd die zou leiden tot een beter inzicht in de *benefit/risk* balans. Het College vindt echter ook dat de CMA niet kan worden omgezet in een FA, aangezien het niet voldoende overtuigd is van een positieve *benefit/risk* balans.
- Vanuit regulator oogpunt wordt erop gewezen dat een meerderheid van de CHMP bij het afgeven van de CMA vond dat de *benefit/risk* balans positief is (zonder een positieve *benefit/risk* balans kan geen CMA worden afgegeven). Het valt te verwachten dat de meerderheid van de CHMP dit standpunt behoudt, op basis van de redenering dat het totaal aan studiedata de *benefit/risk* balans niet negatief maakt (want er is een effect en er zijn geen grote veiligheidsproblemen). Het College is zich hier bewust van, maar ziet toch graag zijn eerdergenoemde standpunt ingebracht worden in de CHMP. Of er een divergente opinie wordt aangetekend wordt zoals gebruikelijk overgelaten aan de Nederlandse vertegenwoordiger in de CHMP.
- Vanuit het College wordt aangegeven dat er behoefte is aan een separate discussie over de criteria een op basis waarvan een CMA wordt toegestaan, en welke gevolgen het heeft wanneer de uitkomst van een SOB de *benefit/risk* balans in een ander daglicht plaatst.
- Tot slot wordt nog opgemerkt dat de door de firma aangeleverde *pooled analyses* (van de verschillende studies) niet adequaat is. Een gedegen meta-analyse is vereist om de resultaten van de verschillende studies op gedegen, neutrale en gebalanceerde wijze weer te geven in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het College vindt dat op basis van het totaal aan beschikbare data niet kan worden geconcludeerd dat de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel positief is.

Agendapunt 7.f

Ztalmy

Productnaam	Ztalmy
Werkzaam bestanddeel	ganaxolone
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 50mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	129092
Zaaknummer	913268

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “ZTALMY is indicated for the adjunctive treatment of epileptic seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder (CDD) in patients 2 years of age and older”.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 993<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 december 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Er is een groot aantal *major objections* geformuleerd over de diverse dossierdelen. De kwaliteit van het dossier is niet goed, en dit leidt o.a. tot zorgen over de kwaliteit van de data.”

**Kwaliteit**

De eerder geformuleerde *major objections* ten aanzien van de conserveermiddelen in de formulering en over het productieproces zijn opgelost. De *major objections* over het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel en over de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden zijn niet opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

De vragen (*major objections*) die in de vorige ronde werden gesteld over de zeer lange halfwaardetijd van een aantal metabolieten, en over de potentiële genotoxiciteit van één van de metabolieten, zijn voldoende beantwoord. Hierover resteren nu enkel nog *other concerns*. Deze *other concerns* betreffen met name de verdere karakterisering van de metabolieten.

Verder wordt opgemerkt dat de non-klinische data wijzen op een vertraging in seksuele maturatie en groei. Dit moet worden opgenomen als important *potential risk* in de *safety specifications*.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd de firma middels een *major objection* verzocht om een grondige evaluatie van de farmacodynamische (PD) interacties tussen ganaxolone en andere klinisch relevante co-medicatie (bijvoorbeeld andere anti-epilepsiemiddelen). In de onderhavige ronde wordt deze *major objection* als opgelost beschouwd, op basis van een aantal aanpassingen in rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.5 (interacties met andere medicijnen en andere vormen van interacties) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Er resteren enkel nog *other concerns* over deze voorgestelde wijzigingen. Verder wordt de firma nog gevraagd om een discussie over de effectmodificatie die wordt gezien bij gelijktijdig gebruik van

valproaat/clobazam/vigabatrine. Aanvankelijk is het idee om dit als *major objection* op te voeren, maar het College vindt een *other concern* geschikter aangezien dit geen *blocking issue* is. Mede naar aanleiding hiervan wordt nog opgemerkt dat het interessant zou zijn om te onderzoeken of bij patiënten die meerdere anti-epileptische middelen gebruiken, één van deze middelen zou kunnen worden afgebouwd zonder verlies van effect. Indien dat het geval blijkt dan kan voorkomen worden dat patiënten onnodig met meerdere middelen worden behandeld.

- In de vorige ronde werd geconstateerd dat invloed van de in de studie toegepaste rescuemedicatie op de effectschatting niet kan worden vastgesteld. Hierover werd een *major objection* geformuleerd, die in de onderhavige ronde als opgelost wordt beschouwd. De firma heeft additionele analyses gedaan waaruit blijkt dat de impact van de rescuemedicatie op de effectschatting beperkt is.
- In de aangevraagde indicatie zijn ook volwassenen geïnccludeerd, terwijl deze nauwelijks vertegenwoordigd waren in de klinische studie. Hierover werd in de vorige ronde een *major objection* geformuleerd en dit is ook in de onderhavige rond een punt van discussie. Besloten wordt nu meer in te zetten op een vraag aan de firma in hoeverre kan worden geëxtrapoleerd van kinderen naar volwassenen. Het zonder meer schrappen van volwassenen uit de indicatie is niet wenselijk, aangezien dit betekent dat kinderen wanneer kinderen die worden behandeld met ganaxolone de volwassen leeftijd bereiken, deze niet meer met dit geneesmiddel zouden mogen worden behandeld. Gedacht kan worden aan het opnemen van een 'vanaf' leeftijd in de indicatie waarop de behandeling mag worden gestart.

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

### **Conclusie**

Het College blijft negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. Een aantal van de eerder geformuleerde *major objections* is opgelost. Dit betreft alle drie de dossierdelen. De *major objections* over de indicatie en over twee specifieke kwaliteitszaken blijven echter staan.

- 
- Agendapunt 8**      **Bezwaarschriften**  
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9**      **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**  
Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.
- Agendapunt 10**      **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
*De bespreking van één wetenschappelijke zaak 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.*
- Agendapunt 12.a** **CHMP-verslag 11-14 december 2022**  
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 het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Zejula (niraparib)**  
Dit onderwerp is eerder besproken in de 1017<sup>e</sup> Collegevergadering (5 december 2022) Toen zijn de *Overall Survival (OS)* data besproken die beschikbaar waren gekomen voor de verschillende BRCA en *Homologous Recombination Deficiency (HRD)* subgroepen. Het College was uiteindelijk niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans van deze geneesmiddelen voor de groep patiënten zonder BRCA-mutatie. Toen werd ook aangegeven dat het onderwerp op korte termijn zou worden besproken in de *Scientific Advisory Group - Oncology (SAG-O)*. De SAG-O zou specifiek worden gevraagd of de 5.4 maanden PFS-winst voldoende is voor een positieve *benefit/risk balans*, of dat de OS resultaten (met puntschatting 1.06) hier een negatieve invloed hebben. Inmiddels is de SAG-O vergadering geweest. De experts en patiëntenvertegenwoordigers in de SAG-O gaven aan de PFS-op zichzelf al relevant te vinden in deze setting. Zij vinden dat de verlenging van de progressievrije periode opweegt tegen de bijwerkingen in die periode. Ook vonden zij dat de OS-resultaten niet wijzen op een detriment bij de groep patiënten zonder BRCA-mutatie. Volgens de SAG-O is de *benefit/risk* balans voor deze groep ook positief. Dit is overgenomen door de CHMP.  
In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat de *Food And Drug Administration (FDA)* op basis van de puntschatting voor de OS resultaten negatief was. De handelsvergunning voor dit geneesmiddel is daarom ook teruggetrokken in de Verenigde Staten.
- Wegovy (semaglutide)**  
Deze variatie voor een uitbreiding van de indicatie is eerder besproken in de 1015<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 31 oktober 2022). Toegelicht wordt dat na discussiëring in de CHMP een aanvullende *major objection* is uitgestuurd. Deze bedenking gaat over de beperkte data die beschikbaar zijn voor de subgroep met overgewicht.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 13-14 december**  
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 het Europees Medicijn Agentschap (EMA).



### Titaandioxide

Eerder werd bekend dat onderzoek van de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) ertoe heeft geleid dat titaandioxide niet langer mag worden gebruikt als additief in voedingsmiddelen vanwege onzekerheden over mutageniciteit. Dit onderwerp is eerder toegelicht in de o.a. de 1006<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 30 juni 2022).

In dit kader wordt het College op de hoogte gebracht van een recente uitspraak van het Europese Hof (<https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2022-11/cp220190en.pdf>). Op Europees niveau buigt men zich over de gevolgen van deze uitspraak voor de lopende discussie over het gebruik van titaandioxide in geneesmiddelen.

### Agendapunt 12.c

#### PRAC-agenda 9-12 januari 2023

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 van de PRAC op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).

### Agendapunt 12.d

#### COMP-verslag 6-8 december 2022

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

### 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 Woo-verzoeken

### Agendapunt 13.3.a

#### Juridisch overzicht 22 december 2022

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**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**  
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 13.8.a**      **CAT -verslag 7-9 december 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van *Committee for Advanced Therapies* (CAT) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 14**              **Rondvraag**
- Nadroparine**  
Het doseeradvies van dit geneesmiddel is aangepast (naar dosering op basis van lichaamsgewicht. In het veld blijkt hier wat onrust over te zijn, met name bij de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en de Nederlandse Internistenvereniging (NIV). Redenen hiervoor zijn de onderbouwing die niet duidelijk lijkt te zijn, en praktische overwegingen, zoals het ontbreken van maatstreepjes op de 1 ml spuit.
- Agendapunt 15**              **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

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

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma