

Vastgesteld d.d.  
6 april 2023

**Openbaar verslag van de 1021<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 2 februari 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-05-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
15-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.d, 10.a, 10.b, 10.c en 10.e. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.a, 10.d en 12.e.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 1014<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 20 oktober 2022
  - 5.b Conceptverslag 1015<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 31 oktober 2022
  - 5.c Conceptverslag 1016<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 23 november 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 Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *flucloxacilline* als werkzaam bestanddeel en ATC code J01CF05, waarmee deze valt onder de klasse *beta-lactam antibacterials, penicillins*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
  - 7.b Lidocaïne ACE  
lidocaïne  
Pijn en jeuk
  - 7.c Consultatie voor een aanvraag/wijziging van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
  - 7.d Povidon Jodium Geda (15-08-2024: *De productnaam is tussentijds gewijzigd in Povidon*



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

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

*Jodium Alfa Intes)*  
povidon  
Infectieziekten

**8 Bezwaarschriften**

8.a Concept-beslissing op bezwaar van Regenboog Apotheek Bavel B.V.

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

9.a Biosimilar profiel ranibizumab

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

10.a Agamree

vamorolone

Spierziekten

10.b Apretude

cabotegravir

Infectieziekten

10.c Ebglyss

lebrikizumab

Dermatologie

10.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *adrenaline* als werkzaam bestanddeel en ATC code C01CA24, waarmee deze valt onder de klasse *cardiac stimulants excl. cardiac glycosides*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.

10.e Rimmyrah

ranibizumab

Oogheelkunde

**11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**

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

12.a CHMP-agenda 20-23 februari 2023

12.b CMDh-verslag 24-26 januari 2023

12.c PRAC-agenda 6-9 februari 2023

12.d COMP-verslag 17-19 januari 2023

12.e PDCO-verslag 17-20 januari 2023

**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 Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 2 februari 2023

**13.4 Overzicht perscontacten**

**13.5 Wetenschappelijke adviezen**

**13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**

- 
- 13.7**                    **Overige zaken**  
13.7.a                Verslag Raad van Advies 13 december 2021
- 13.8**                    **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
13.8.a                CAT -verslag 18-1 januari 2023
- 14**                     **Rondvraag**
- 15**                     **Sluiting**

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 1021<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**

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgende de agendapunten 7.a, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 9.a, 7.b, 7.d, 8.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**

**Update Innogenerics**

Op 13 december 2022 vroeg de firma Innogenerics faillissement aan en heeft de rechtbank een curator aangesteld. Deze heeft onderhandeld met meerdere partijen om een doorstart te maken, maar op 17 januari is de productie stilgelegd. Het CBG is sinds november betrokken bij de dagelijkse overleggen met de overheidspartijen. Een dag na het stopzetten van de productie ontving de overheid het bericht dat er toch mogelijkheden bleken te zijn voor een doorstart, en inmiddels is duidelijk geworden dat Innogenerics wordt overgenomen door Ofichem Groep, een leverancier van grondstoffen voor medicijnen.

Door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) is een inspectieteam samengesteld, aangezien moet worden beoordeeld of een nieuwe fabrikantenvergunning kan worden afgegeven. Ofichem heeft aangegeven dat de meeste werknemers zullen blijven, en ook de meeste klanten blijven. Het is nu aan het CBG om steeds de actuele voorraadstatus van de medicijnen die door Innogenerics worden geproduceerd te ontvangen van de desbetreffende handelsvergunninghouders. Ook moeten, zodra er een fabrikantenvergunning is, alle wijzigingen in de desbetreffende dossiers worden beoordeeld en doorgevoerd worden.

**Nieuwe organisatiestructuur CBG officieel ingegaan**

De Secretaris-Generaal (SG) van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport (VWS) gaf afgelopen december goedkeuring aan het Organisatie & Formatierapport (O&F) en de laatste stap van de reorganisatie van het CBG. Dat betekent dat het CBG vanaf 1 februari officieel is gaan werken volgens de nieuwe organisatiestructuur.

Met de reorganisatie kwamen ook enkele functies voor afdelingshoofden vrij. Hiervoor zijn vacatures opgesteld.

**Jaarrapportage tekorten**

Het meldpunt geneesmiddelen tekorten maakt jaarlijks een rapportage. Dit meldpunt wordt in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gecoördineerd door het CBG en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Het

overzicht wordt op 23 februari gepubliceerd. Dit jaar is de boodschap anders dan in de voorgaande jaren. In 2021 stabiliseerde het aantal meldingen en was er in alle gevallen een passende oplossing voor de patiënt. In 2022 wordt echter een forse toename gezien in het aantal meldingen. Dit wordt deels veroorzaakt doordat bedrijven eerder melding doen omdat boetes kunnen worden opgelegd voor het niet tijdig melden. Hierdoor is het totaal aantal meldingen van 2022 minder goed te duiden. De boodschap is nu dat er een toename is in ernstige en langdurige tekorten.

### Europese ontwikkelingen

- *Tekorten* – De stuurgroep tekorten van het Europees Medicijnagentschap (EMA) heeft na de coronacrisis een mandaatuitbreiding gekregen voor een meer coördinerende rol op Europees niveau, in geval van *public health emergencies of major events*. Momenteel wordt getracht duidelijkheid te krijgen over wat deze laatste twee begrippen precies inhouden. Wat wel duidelijk is, is dat dit een duidelijk en dwingend juridisch instrument is om data op te vragen uit de gehele keten, en dus niet alleen uit de industrie. *Draft guidance* is in ontwikkeling. Het CBG en VWS zijn daarbij betrokken.
- *Fee regulation* – De *Fee Regulation* is 13 december jl. gepubliceerd. Het gaat hier om de vergoedingen die de nationale geneesmiddelenautoriteiten ontvangen voor hun werkzaamheden op centrale procedures. De eerste indruk van deze nieuwe *fee regulation* is dat er over de gehele linie sprake is van een vermindering in vergoedingen. Hierover is ook gesproken in de *Heads of Medicines Agencies (HMA)*, waar duidelijk werd dat de vergoedingen voor de meeste lidstaten niet voldoende dekkend zijn. Naar aanleiding hiervan is een gezamenlijke brief opgesteld richting de Europese Commissie (EC). Inmiddels zijn de onderhandelingen hierover gestart. Het idee is om met een tegenvoorstel te komen, waarin o.a. duidelijk wordt gemaakt welke kosten er door de autoriteiten worden gemaakt.
- *Herziening Europese wetgeving geneesmiddelen* – Officieel wordt de herziening van deze wetgeving 14 maart gepubliceerd, maar de afgelopen week zijn er online documenten gelekt waardoor er nu al inzicht is in de contouren. Er komt 1 *directive* en 1 *regulation*. Dit komt ook terug in de voorgestelde structuur voor de verschillende comités. De *Committee for Advanced Therapies (CAT)*, *Paediatric Committee (PDCO)*, *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* en *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)* worden omgezet naar *Working Parties*. Dit zou leiden tot meer efficiëntie van het EMA, en hierdoor zou capaciteit vrijkomen voor andere zaken. Verder wordt de dataexclusiviteit van dossiers met 2 jaar verminderd. Met verschillende *incentives* kunnen deze vervolgens worden 'terugverdiend'.

### Update discussie Veegwet

Enige tijd geleden heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een verzamelwet ingediend. Dit wetsvoorstel heeft als doel om in een aantal wetten op het terrein van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ontstane misslagen te verbeteren en ontdekte omissies weg te nemen. Er worden echter ook zaken toegevoegd, en één daarvan is dat drogisten ook op afstand (middels digitale communicatiemiddelen) bereikbaar mogen zijn voor advies over zelfzorgmiddelen. Dit punt heeft tot veel discussie geleid, zowel in de Tweede Kamer als bij diverse organisaties. Op 18 januari is hierover gesproken in de Tweede Kamer, waarna door VWS op 20 januari een aanvullend stuk met toelichting is uitgestuurd. Aan het CBG is gevraagd om een actuele zienswijze op de indeling van de verschillende zelfzorgmiddelen (NSAID's, melatonine, laxeremiddelen en xylometazoline). Hierin

dient te worden meegenomen eventueel verkeerd gebruik en misbruik van deze middelen en wat de verdere digitalisering van de zorg betekent voor de afleverstatus van deze middelen. De reactie van het CBG wordt binnen 3 tot 6 maanden verwacht. Inmiddels is hiervoor een plan van aanpak opgesteld.

**Agendapunt 5**                      **Collegeverslagen**

**Agendapunt 5.a**                      **Conceptverslag 1014<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 20 oktober 2022**

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

**Agendapunt 5.b**                      **Conceptverslag 1015<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 31 oktober 2022**

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

**Agendapunt 5.c**                      **Conceptverslag 1016<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 23 november 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**      *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.b

Lidocaïne ACE

Productnaam	Lidocaïne ACE
Werkzaam bestanddeel	lidocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	vaselinecrème: 30 mg/g
Indicatiegebied	Pijn en jeuk
ATC-code	C05AD01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	127437
Zaaknummer	837835

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Lidocaine vaselinecreme 3% FNA als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Lidocaine vaselinecreme is goedgekeurd: "Plaatselijke pijn en jeuk in en rond de anus, zoals bij aambeien en anale fissuren."

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd. Er wordt gebruik gemaakt van *in-vitro* studies waarmee kwantitatieve en kwalitatieve samenstelling van het product wordt vergeleken met het referentieproduct. Data van drie geanalyseerde batches zijn ingediend maar de resultaten van een aantal tests vallen niet binnen de limieten van het referentieproduct. Verder is er gebruik gemaakt van twee additionele batches van het referentieproduct die de houdbaarheidstermijn zijn gepasseerd. De bruikbaarheid van deze batches wordt dan ook in twijfel getrokken. Over deze kwesties zijn eerder in de procedure *major objections* geformuleerd, en richting de firma is het voornemen om de handelsvergunning te weigeren kenbaar gemaakt. Vervolgens is door de firma een schriftelijke zienswijze ingediend. De volgende *major objections* blijven onopgelost:

- Door de gebrekkige *in-vitro* vergelijking kan farmaceutische equivalentie niet worden vastgesteld.
- De validatiedata van het productieproces zijn onvolledig. Validatiedata van een derde batch zijn vereist aangezien het productieproces wordt gezien als niet-standaard. De ingediende data van de derde batch zijn incompleet.
- De stabiliteitsdata zijn onvolledig. Hierdoor kan geen houdbaarheidstermijn worden vastgesteld.

**Conclusie**

Het College **besluit** de handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren. De eerder geformuleerde *major objections* zijn niet opgelost.



**Agendapunt 7.c**

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

Agendapunt 7.d

Povidon Jodium Geda

Productnaam	Povidon Jodium Geda ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Povidon Jodium Alfa Intes</i> )
Werkzaam bestanddeel	povidon
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	S01AX18
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128281
Zaaknummer	879050

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: "*For cutaneous peri-ocular (including the eyebrows margins) and conjunctival/corneal antisepsis prior to ocular surgery and/or intravitreal injection to support post-procedural infection control.*"

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

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Kwaliteit & Klinische onderzoeken**

Eerder in de procedure zijn er een aantal *major objections* geformuleerd.

- Er wordt niet voldaan aan de voorwaarden van WEU, aangezien niet aangetoond is dat het onderhavige product farmaceutisch (*major objections* op fysisch-chemisch en analytisch gebied) en therapeutisch equivalent is met producten uit de literatuur waarnaar verwezen wordt.
- De firma is verzocht te bediscussiëren of de aanwezigheid van twee specifieke hulpstoffen in het eindproduct van invloed is de werkzaamheid, veiligheid en lokale verdraagbaarheid van dit geneesmiddel. Deze hulpstoffen zijn namelijk niet aanwezig in andere oplossingen voor oogheelkundige toepassingen.
- De firma is verzocht de volgende contra-indicatie op te nemen: "*In preterm newborn infants, in particular those with a very low birth weight (VLBW) and that are small for gestational age (SGA).*"

Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost.

Elk van deze *major objections* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure worden opgelost.

**Conclusie**

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

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

**Agendapunt 8.a**

**Concept-beslissing op bezwaar van Regenboog Apotheek Bavel B.V.**

Regenboog Apotheek Bavel B.V. (hierna: Regenboog) heeft bezwaar gemaakt tegen het besluit van het CBG van 10 juni 2022 op haar informatieverzoek over (de definitie van) geneesmiddelentekorten. Regenboog Apotheek is oneens met de (gedeeltelijke) openbaarmaking van de documenten die onder het bestreden besluit vallen. Naar de mening van Regenboog Apotheek had er méér geopenbaard moeten worden. Op de hoorzitting in de bezwaarprocedure heeft Regenboog aangegeven op zoek te zijn naar de definitie van geneesmiddelentekort en hoe die definitie tot stand is gekomen.

Drie van de vier bezwaaronderdelen (betreffende een administratieve fout, een technisch verschijnsel, en de motivering van informatie die buiten het besluit valt) worden (gedeeltelijk) **gegrond** geacht, en het vierde bezwaaronderdeel (betreffende de integrale weigering van conceptversies van documenten) wordt **ongegrond** geacht. De bezwaren worden gedeeltelijk gegrond en gedeeltelijk ongegrond verklaard maar het bestreden besluit wordt met een aangevulde motivering in stand gelaten.

**Agendapunt 9**

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

**Agendapunt 9.a**

**Biosimilar profiel ranibizumab**

Dit betreft de afstemming van het biosimilar profiel voor ranibizumab. Inmiddels is ruime ervaring opgebouwd met biosimilars van Lucentis (ranibizumab), en om die reden is nu een stof-specifiek profiel opgesteld voor ranibizumab. In dit profiel wordt aan de hand van eerdere beoordelingen van biosimilars een overzicht opgesteld van de belangrijkste aandachtspunten per beoordelingsdiscipline.

Het College geeft aan akkoord te kunnen met dit profiel voor ranibizumab.

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

**Agendapunt 10.a Agamree**

Productnaam	Agamree
Werkzaam bestanddeel	vamorolon
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor oraal gebruik: 40 mg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: H02AB18</i> )
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	130593
Zaaknummer	979872

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in patients aged 2 years and older.”*

**Kwaliteit**

De stabiliteitsdata zijn incompleet, waardoor op dit moment nog geen houdbaarheidstermijn kan worden toegekend. Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur.

**Non-klinische onderzoeken**

In aanvulling op de beoordeling van de Rapporteur zijn een aantal additionele *other concerns* geformuleerd over de mogelijke *drug-drug* interacties, met vamorolone als ‘victim’ en met vamorolone als ‘perpetrator’.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met een pivotal gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroepstudie. Hierin is gedurende 24 weken de werkzaamheid en veiligheid van vamorolone vergeleken met die van placebo en actieve controle prednisolon. De studie is uitgevoerd bij 121 DMD patiënten in de leeftijd van 4 - <7 jaar. Het primaire eindpunt is de verandering in *Time to Stand Test* (TTSTAND) *velocity* na 24 weken behandeling. Het voornaamste secundaire eindpunt is de verandering in de *6 Minute Walk Test* (6MWT). Na 24 weken behandeling volgde een open-label extensiefase van 24 weken waarin alle patiënten werden behandeld met vamorolone. De resultaten wijzen op een effect versus placebo. De actieve controle prednisolon heeft echter een groter effect op de 6MWT. De toepassing van prednisolon bij deze indicatie is off-label.

Er zijn een aantal bezwaren.

- In de studie zijn alleen kinderen in de leeftijd van 4 - <7 jaar opgenomen. In de indicatie is echter een afkappunt van ‘2 years and older’ opgenomen. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*, en stelt dat de extrapolatie naar de jongere groep kinderen beter moet worden onderbouwd. In principe steunt het College dit, hoewel deze kwestie volgens het College oplosbaar is. Vamorolone is een synthetische steroïde die valt in de klasse van corticosteroïden.

Conventionele corticosteroiden zijn de huidige *Standard of Care* (SoC) bij deze indicatie en worden toegepast bij een brede leeftijdsgroep. Op basis van deze analogie wordt verwacht dat de voornoemde extrapolatie naar de jongere leeftijdsgroep gedaan kan worden.

- Aanvankelijk wordt voorgesteld de firma te verzoeken om de indicatie te wijzigen van 'treatment' naar 'symptomatic treatment', omdat niet zou zijn aangetoond dat de vamorolone van invloed is op de onderliggende aandoening. Uiteindelijk wordt besloten wordt dit verzoek niet te doen. Hoewel een direct effect op de onderliggende aandoening niet is aangetoond, wordt dit wel waarschijnlijk geacht op basis van de ontstekingsremmende eigenschappen van vamorolone. Daar komt bij dat een effect op symptomen niet kan worden geclaimd, aangezien er geen onderzoek is gedaan naar *Patient Reported Outcomes* (PRO).
- De firma claimt dat vamorolone een ander werkingsmechanisme heeft dan conventionele corticosteroiden, en dat deze daardoor ook een ander veiligheidsprofiel heeft waardoor vamorolone van meerwaarde is. Deze claim is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende onderbouwd. Het bijwerkingenpatroon van vamorolone is niet anders dan dat van conventionele corticosteroiden, hetgeen doet vermoeden dat het werkingsmechanisme ook niet anders is. Verder is de periode waarin de veiligheid van vamorolone is vergeleken met prednisolon relatief kort, waardoor geen uitspraken kunnen worden gedaan over de veiligheid over langere termijn. Het College zou graag in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) bediscussieerd zien of een *Post Approval Safety Study* (PASS) vereist is om meer inzicht te krijgen in de langere termijn veiligheid.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resterend op gebied van kwaliteit en over de indicatie. Daarbij is de claim dat vamorolone een ander werkingsmechanisme heeft dan conventionele corticosteroiden onvoldoende onderbouwd, en is de veiligheid over langere termijn onvoldoende in kaart gebracht.

Agendapunt 10.b

**Apretude**

Productnaam	Apretude
Werkzaam bestanddeel	cabotegravir
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 30 mg Suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 600 mg/ 3 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AJ04
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	130183, 130184
Zaaknummer	963410

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Apretude is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in at-risk individuals weighing at least 35 kg (see sections 4.2 and 5.1).*

*Apretude tablets may be used as:*

- *oral lead-in to assess tolerability of [TRADENAME] prior to administration of long acting cabotegravir injection.*
- *oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for individuals who will miss planned dosing with cabotegravir injection.*

*Apretude injections are indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in at-risk individuals weighing at least 35 kg (see sections 4.2 and 5.1).”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met resultaten van twee lopende studies. De eerste (083) is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-IIb/III non-inferioriteitsstudie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van cabotegravir vergeleken met die van TDF/FTC (Tenofovir Disoproxil Fumaraat/ Emtricitabine). Het onderzoek vindt plaats in de *pre-exposure prophylaxis* (PrEP) setting bij niet-HIV geïnfecteerde cisgender mannen en transgender vrouwen die seks hebben met mannen. Het gaat hier om personen met een verhoogd risico op een HIV-infectie. De geïncludeerde personen zijn  $\geq 18$  jaar. Het primaire eindpunt is verlaging van de HIV-incidentie.

De tweede studie (084) is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III superioriteitsstudie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van cabotegravir vergeleken met die van TDF/FTC in de setting van PrEP bij niet-HIV-geïnfecteerde cisgender vrouwen in de leeftijd van 18 tot 45 jaar. Het gaat hier om personen met een verhoogd risico op een HIV-infectie. Ook hier is verlaging van de HIV-incidentie het primaire eindpunt.

De resultaten van studie 083 wijzen op een 66.0% reductie in HIV-infecties in de cabotegravir ten opzichte van de groep die werd behandeld met TDF/FTC. De resultaten van studie 084 wijzen uit dat in termen van HIV-reductie de tweemaandelijke injecties met cabotegravir superieur zijn aan dagelijkse orale toediening van TDF/FTC. Op basis hiervan wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid

van cabotegravir voldoende is aangetoond. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van TDF/FTC.

Er zijn een aantal bezwaren.

- Het populatie farmacokinetiek (pop-PK) model voorspelt dat de blootstelling bij adolescenten 30% hoger ligt dan bij volwassenen. Hierdoor kan het veiligheidsprofiel van volwassenen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar adolescenten. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Deze extrapolatie moet beter worden onderbouwd door de firma, in het licht van de hogere blootstelling bij adolescenten.
- In een *major objection* stelt de Rapporteur dat in de indicatie een leeftijdsgrens van <12 jaar moet worden opgenomen. Het College vindt dat in plaats van een leeftijdsgrens, 'in adolescents' moet worden opgenomen in de indicatie. Dit is in lijn met de indicatie van Truvada (emtricitabine en tenofovir). Het College vindt het afkappunt van <12 jaar niet gepast, aangezien op Europees niveau is vastgesteld dat pas vanaf de leeftijd van 14 jaar *sexual consent* kan worden gegeven. Verder heeft het de voorkeur van het College om het afkappunt voor gewicht uit de indicatie te verwijderen, en te verplaatsen naar de posologie sectie in de productinformatie.

#### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar *major objections* resteren over de hogere blootstelling bij adolescenten en over de indicatie.

Agendapunt 10.c

Ebglyss

Productnaam	Ebglyss
Werkzaam bestanddeel	lebrikizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen: 250 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: D11AH10</i> )
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	130619, 130621
Zaaknummer	980717

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years of age and older who are candidates for systemic therapy.”*

**Kwaliteit**

Voor de autoinjector is geen *notified body opinion* beschikbaar. Deze is vereist om te waarborgen dat wordt voldaan aan de *General Safety and Performance Requirements (GSPRs)*. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt gesteund door het College.

Besloten wordt ook een *major objection* te formuleren over de *New Active Substance (NAS)* status die wordt geclaimd maar onvoldoende is onderbouwd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn meer dierstudies uitgevoerd dan noodzakelijk. Dit is onwenselijk. Het College is van mening dat onnodige dierstudies voorkomen dienen te worden.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met drie fase-III studies die worden opgevolgd door een open-label extensiestudie. In de studies is de werkzaamheid veiligheid van lebrikizumab (in 1 studie als monotherapie en in 1 studie in combinatie met topicale corticosteroiden [TCS]) vergeleken met placebo. De studies zijn uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van  $\geq 12$  tot  $< 18$  jaar met een gewicht van  $\geq 40$  kg en een *Eczema Area and Severity Index (EASI)*  $\geq 16$ , *Investigator’s Global Assessment (IGA)*  $\geq 3$  en *Body Surface Area (BSA)*  $\geq 10\%$  die onvoldoende reageerden op of gecontra-indiceerd waren voor topicale behandelingen. De co-primaire eindpunten zijn het percentage patiënten met een IGA van 0,1 en een EASI-75 ( $\geq 75\%$  reductie vanaf baseline in EASI score) op week 16. De resultaten wijzen op een klinisch relevant effect, zowel in de inductiefase als in de onderhoudsfase. Het veiligheidsprofiel is in lijn met dat van andere interleukine 13 (IL13) remmers. Er zijn een aantal bezwaren.

- In de studies waren alleen patiënten van  $\geq 40$  kg opgenomen. Dit komt niet terug in de indicatie. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* en die wordt gesteund door het College.
- Bij patiënten  $> 100$  kg lijkt het effect van de eens per 4 weken doseringsfrequentie kleiner dan dat van de eens per 2 weken doseringsfrequentie. Dit pleit voor het beperken van de doseringsfrequentie tot alleen eens per 2 weken. Het College steunt de *other concern* die hierover is geformuleerd.



- Eén van de bijwerkingen is conjunctivitis. Dit is opmerkelijk, aangezien deze bijwerking niet is gezien in de dierstudies en ook niet in de studies met astmapatiënten. Voorgesteld wordt hierover een *other concern* te formuleren.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een effect aangetoond en het veiligheidsprofiel is acceptabel. Echter, vooralsnog verhinderen *major objections* op gebied van kwaliteit en over de indicatie een positief oordeel.

**Agendapunt 10.d**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.e

Rimmyrah

Productnaam	Rimmyrah
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	130624
Zaaknummer	980757

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Lucentis als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Lucentis zijn goedgekeurd: “*Rimmyrah is indicated in adults for:*

- *The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)*
- *The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME)*
- *The treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR)*
- *The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO).*
- *The treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV)*

*Rimmyrah is indicated in preterm infants for:*

- *The treatment of retinopathy of prematurity (ROP) with zone I (stage 1+, 2+, 3 or 3+), zone II (stage 3+) or AP-ROP (aggressive posterior ROP) disease.”*

**Kwaliteit**

- Op de locaties waar het werkzame bestanddeel en het eindproduct gemaakt en getest worden moeten *Good Manufacturing Practice (GMP)* inspecties worden uitgevoerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Een geschikt *device* voor adequate toediening bij jonge kinderen ontbreekt. Voor deze doelgroep is een spuit met een laag volume en hoge nauwkeurigheid vereist. Dit is een *major objection*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In een gerandomiseerde, dubbelblinde parallelgroepstudie zijn de werkzaamheid, veiligheid, en immunogeniciteit van Rimmyrah vergeleken met die van referentiegeneesmiddel Lucentis. De studie is gedurende 52 weken uitgevoerd bij volwassen personen met leeftijdsgebonden neovasculaire maculadegeneratie. De resultaten voor werkzaamheid, veiligheid, en immunogeniciteit vallen binnen de vooraf gedefinieerde marges voor vergelijkbaarheid.
- Over de veiligheid is een formele *major objection* geformuleerd. Aanleiding hiervoor is dat er geen veiligheidsdata beschikbaar zijn voor de volledige periode van 52 weken. Deze waren vooraf wel toegezegd en moeten nog worden opgeleverd.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat voor de ROP-indicatie op basis van het werkingsmechanisme kan worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar zuigelingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De data wijzen op *biosimilarity*, maar *major objections* op gebied van kwaliteit en over de langere termijn veiligheid verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

- 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** **CHMP-agenda 20-23 februari 2023**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for medicinal products for human use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Mysimba (naltrexon en bupropion)**  
Bij dit geneesmiddel voor gewichtsvermindering waren er ten tijde van goedkeuring aanwijzingen voor een mogelijk ongunstig langere termijn cardiovasculair risicoprofiel. De firma zou een studie doen om dit verder te onderzoeken. Dit geneesmiddel is inmiddels overgenomen door een andere firma, waarbij de lopende cardiovasculaire uitkomststudie werd stopgezet. De nieuwe firma gaf aan een nieuwe cardiovasculaire uitkomststudie te gaan uitvoeren. Aangezien dit niet is gedaan is door de CHMP besloten de behandelduur met dit geneesmiddel te beperken tot 1 jaar. Vanuit het College wordt opgemerkt dat dit geneesmiddel van de markt gehaald zou moeten worden, aangezien niet wordt voldaan aan een belangrijke bindende voorwaarde, en er inmiddels andere, beter behandelopties zijn (bijvoorbeeld de GLP-1 analogen).
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 24-26 januari 2023**  
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).
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 6-9 februari 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 17-19 januari 2023**  
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 12.e**      **PDCO-verslag 17-20 januari 2023**  
 Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Paediatric Committee (PDCO)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PDCO op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- De bespreking van een onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 13**      **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1**      **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 13.2**      **Actiepuntenlijst**  
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a**      **Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 2 februari 2023**  
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Vijf 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**      **Verslag Raad van Advies 13 december 2021**  
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

**Agendapunt 13.8.a**      **CAT -verslag 18-1 januari 2023**

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

**Agendapunt 14**      **Rondvraag**

**Problemen door ongewenst wisselen**

Ingebracht wordt dat er in de klinische praktijk veel problemen zijn door het ongewenst wisselen van geneesmiddelen op aangeven van verzekeringsmaatschappijen. Als voorbeeld wordt genoemd dat reeds ingebrachte spiraaltjes door huisartsen moeten worden vervangen door goedkopere varianten, met complicaties tot gevolg. Ook insulinemiddelen worden gewisseld op aangeven van verzekeringsmaatschappijen. Gevraagd wordt of het College hier nog een rol in zou kunnen hebben. In reactie hierop wordt toegelicht dat door het CBG eerder is gepoogd samen met de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), de koepelorganisaties van patiënten, voorschrijvers en zorgverzekeraars overeenstemming te bereiken over een lijst van medicijnen waarbij wisselen, in het belang van de patiënt, niet wenselijk is. Destijds strandde deze poging. Inmiddels zijn er wel lijsten beschikbaar. Deze zijn zonder betrokkenheid van het CBG tot stand gekomen. Het is aan de praktijk om hier iets mee te doen. Er wordt geen rol gezien voor het CBG.

**Agendapunt 15**      **Sluiting**

De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Actiepuntenlijst**

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma  
Dr. A.M. Bosch  
Prof. dr. M.L. Bouvy  
Prof. dr. O.M. Dekkers  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff  
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