

Vastgesteld d.d.
4 mei 2023

**Openbaar verslag van de 1023^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 9 maart 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-06-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
27-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e, 7.g, 7.h, 10.a, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i, 10.j, 10.k, 10.l en 12.a. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 10.b en 12.b.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 1017^e Collegevergadering d.d. 5 december 2022
 - 5.b Conceptverslag 1018^e Collegevergadering d.d. 22 december 2022
 - 5.c Conceptverslag 1019^e Collegevergadering d.d. 5 januari 2023
 - 5.d Conceptverslag 1020^e Collegevergadering d.d. 16 januari 2023
- 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 Aiomir inhalator
Salbutamol
Luchtwegen
 - 7.b Akeega
niraparib en abirateron
Oncologie
 - 7.c Carbamazepine Focus Care

	carbamazepine Neurologie
7.d	Enhertu trastuzumab deruxtecan Oncologie
7.e	Nurofen Longlasting ibuprofen Pijn
7.f	Jesduvroq daprodustat Nefrologie
7.g	Kaftrio ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor Luchtwegen / Gastro-intestinaal
7.h	Kinharto omecamtiv mecarbil Cardiovasculair
8	Bezwaarschriften
8.a	Beslissing op bezwaar - Rectificatieverzoek Junior Coronacollege
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
9.a	<i>Compassionate Use</i> Programma (CUP) - Beleid
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Arpraziquantel arpraziquantel Schistosomiasis
10.b	Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met <i>aumolertnib</i> als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
10.c	Neoatrimon dopamine Hematologie
10.d	Omjjara momelotinib Oncologie
10.e	Qalsody tofersen Spierziekten
10.f	Rystiggo rozanolixizumab Spierziekten
10.g	Takhzyro lanadelumab Hereditair angio-oedeem
10.h	Tecentriq atezolizumab Oncologie
10.i	Toripalimab TMC (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Loqtorzi</i>) toripalimab

10.j	Oncologie Uzpruvo ustekinumab Dermatologie / Gastro-intestinaal/ Reumatologie
10.k	Veltassa patiromer Elektrolytstoornissen
10.l	Yorvipath palopegteriparitide Endocrinologie
11	<i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i>
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.a	CHMP-verslag 20-23 februari 2023
12.b	CMDh-verslag 21-22 februari 2023
12.c	PRAC-agenda 13-16 maart 2023
12.d	COMP-verslag 14-16 februari 2023
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 9 maart 2023
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.7.a	Regulatory science maandbericht december 2022/ januari 2023 en februari 2023
13.7.b	Notulen Commissie Wetenschap, 9 november 2022, 12 januari 2023, besluitenlijst
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
13.8.a	CAT-verslag 15-16 februari 2023
13.8.b	Agendapunt vervallen
13.8.c	Agendapunt vervallen
13.8.d	Agendapunt vervallen
13.8.e	PDCO-verslag 21-24 februari 2023
14	Rondvraag
15	Sluiting

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1023^e 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 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.d, 10.b, 10.d, 10.h, 10.i, 7.a, 7.g, 7.e, 10.e, 10.f, 10.j, 7.f, 10.k, 8.a, 7.b, 9.a, 10.a, 7.h, 10.g, 10.c, 10.l, 7.c 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**
- Afmeldingen**
Collegelid Bosch is verhinderd.
- Rapportage Meldpunt Geneesmiddeltekorten en -defecten 2022**
Dit document is onlangs gepubliceerd. Hierin wordt ook de rol van het CBG in de tekortenproblematiek duidelijk gemaakt. Er is bewust gekozen om te spreken van ‘meldingen van voorziene leveringsonderbrekingen’ aangezien niet elke melding in de praktijk leidt tot een tekort. Benadrukt dat voor veel leveringsproblemen in Nederland een alternatief medicijn beschikbaar is. Verder wordt opgemerkt dat het (tijdig) verkrijgen van het alternatief de apotheek en patiënt extra tijd en inspanning kost. De patiënt moet mogelijk op een later moment terugkomen en de patiënt kan last hebben van het wisselen naar een ander geneesmiddel.
- Actiepunt uit vorige Collegevergadering**
In Collegevergadering 1022 (d.d. 13 februari 2023) leidde een productbespreking, waarbij het veiligheidsprofiel als ‘*managable*’ werd getypeerd, tot een bredere discussie over de vraag of deze term recht doet aan de ernst van de bijwerkingen, en in hoeverre bijwerkingen ertoe kunnen leiden dat een *benefit/risk* balans negatief wordt. Inmiddels is besloten in een komende Collegevergadering dieper op dit onderwerp in te gaan.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 1017^e Collegevergadering d.d. 5 december 2022**
Er is een aantal een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

-
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 1018^e Collegevergadering d.d. 22 december 2022**
Er is een aantal een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.c** **Conceptverslag 1019^e Collegevergadering d.d. 5 januari 2023**
Er is een aantal een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.d** **Conceptverslag 1020^e Collegevergadering d.d. 16 januari 2023**
Er is een aantal 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 in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **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 Airomir inhalator

Productnaam	Airomir inhalator
Werkzaam bestanddeel	salbutamol
Farmaceutische vorm en sterkte	aerosool: 100 microgram/dosis
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AC02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	18353
Zaaknummer	954544

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Airomir inhalator is bestemd voor het opheffen van reversibele luchtwegobstructie bij astma bronchiale, chronische bronchitis en emfyseem. Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar."

Daarnaast behelst deze variatie de toevoeging van een voor kinderen geschikte voorzetkamer (de OptiChamber Diamond), de toevoeging van een dosisteller (de CountAir Dose indicator) en de toevoeging van een masker voor kinderen <6 jaar (Lite Touch face mask).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma wil de indicatie verbreden naar kinderen ≤ 6 jaar en de voorzetkamer invoegen op basis van bibliografische data, waarbij op *in-vitro* data equivalentie wordt geclaimd tussen de Amerikaanse ProAir *pressurised Metered Dose Inhaler* (pMDI) met OptiChamber Diamond voorzetkamer, en de ProAir pMDI met Aerochamber Zstat voorzetkamer.

Deze aanpak levert de volgende discussiepunten op.

- Er wordt getracht *in-vitro* gelijkheid aangetoond met het 'eigen' product ProAir pMDI en niet met de originator als referentieproduct. Het originele referentieproduct, Ventolin CFK, is niet meer beschikbaar.
- Het is onduidelijk of het Amerikaanse product ProAir pMDI hetzelfde product is als het onderhavige Airomir pMDI. Als het Amerikaanse ProAir hetzelfde product is het onderhavige Airomir, dan zou het gebruik van Airomir als referentieproduct geaccepteerd kunnen worden waardoor in principe ook de OptiChamber Diamond in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) kan worden opgenomen. In een *major objection* wordt de firma verzocht aan te tonen dat het Amerikaanse ProAir pMDI hetzelfde product is als het onderhavige Airomir pMDI.
- De aanvraag voor de toepassing bij kinderen ≤ 6 jaar kan niet worden gehonoreerd omdat het nu gebruikte referentieproduct Airomir een indicatie heeft voor kinderen ≥ 6 jaar. Dit is een *major objection*.
- De firma stelt in de SmPC dat voor jongere kinderen de LiteTouch masker moet worden gebruikt. Het is onduidelijk of het gezichtsmasker een relevantie

hoeveelheid van het actieve bestanddeel adsorbeert, en het is onzeker of dit de werking van het geneesmiddel beïnvloedt. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Indien de indicatie voor kinderen ≤ 6 jaar vervalt, dan is de vraag met betrekking tot absorptie van het gezichtsmasker minder van belang omdat de SmPC het gebruik van een masker alleen voorstelt bij leeftijd ≤ 6 jaar.

Het toevoegen van de Count-Air in de SmPC is akkoord. De Count-Air *device* is een extern apparaatje dat aan de Airomir pMDI kan worden gekoppeld en het aantal doseringen telt dat door de pMDI is afgegeven. Het heeft geen invloed op de drug depositie en is eerder ook al geaccepteerd voor inclusie in de SmPC van QVAR

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze variatie. Alleen de toevoeging van de dosisteller kan op dit moment akkoord worden bevonden. Over de toe te voegen voorzetkamer, het masker, en de indicatie voor kinderen ≤ 6 jaar resteren *major objections*.

Agendapunt 7.b

Akeega

Productnaam	Akeega
Werkzame bestanddelen	niraparib en abirateron
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg/500 mg/mg, filmomhulde tabletten: 100 mg/500 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	-
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	130001, 130002
Zaaknummer	971023

Het betreft een aanvraag voor een *Compassionate Use Programma* (CUP). Middels een CUP kunnen bij uitzondering niet geregistreerde geneesmiddelen voor worden geschreven. Het gaat dan om een specifieke situatie, waarin beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor meerdere patiënten (cohort) noodzakelijk wordt gevonden, voordat een handelsvergunning wordt toegekend.

Voor het uitvoeren van een CUP dient door de firma een verzoek ingediend te worden bij het aCBG. Dit verzoek moet aangeven hoe de cohort van patiënten zal worden gedefinieerd en welke patiënten hieronder vallen. In dit geval betreft het patiënten die voldoen aan de volgende indicatie: *“Indicated with prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with prostate cancer, who have progressed to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), and are positive for homologous recombination repair (HRR) gene alterations (germline and/or somatic) (see section 5.1).”*

Onlangs heeft de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) een positieve opinie afgegeven voor de centrale aanvraag voor dit product met de volgende indicatie: *“Akeega is indicated with prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and BRCA 1/2 mutations (germline and/or somatic) in whom chemotherapy is not clinically indicated.”*

Monocomponent niraparib is onder merknaam Zeluja goedgekeurd voor de onderhoudsbehandeling van eierstokkanker. Monocomponent abirateron is onder merknaam Zytiga goedgekeurd voor de behandeling van prostaatkanker in diverse settings, in combinatie met prednison of prednisolon.

Een CUP kan worden toegekend als aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. Het onderhavige combinatiegeneesmiddel voldoet niet aan de volgende twee voorwaarden:

- *‘Er is geen geregistreerd alternatief’* - er zijn andere geneesmiddelen geregistreerd voor de indicatie zoals het aangevraagde cohort en er zijn géén (sterke) aanwijzingen dat de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel beter is.
- *‘Voor ernstige aandoeningen (ziekte met dodelijke afloop of progressief verloop) en in schrijnende gevallen’* – het betreft weliswaar een ernstige aandoening met uiteindelijk meest waarschijnlijk een dodelijke afloop, maar niet per se een schrijnende situatie, omdat voor deze patiënten momenteel meerdere (standaard)behandelingen beschikbaar zijn die (ook) worden aanbevolen in de huidige klinische richtlijnen.

Op basis van deze overwegingen is de firma eerder al op de hoogte gebracht van het voornemen tot weigeren van de CUP aanvraag, waarna de firma de mogelijkheid heeft gekregen om tijdens een online bijeenkomst zijn standpunt nader toe te lichten. Tijdens deze bijeenkomst heeft de firma verschillende zaken toegelicht maar dit heeft niet geleid tot nieuwe inzichten.

Conclusie

Het College **besluit** de aanvraag voor de CUP aanvraag te weigeren, op basis van de eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.c

Carbamazepine Focus Care

Productnaam	Carbamazepine Focus Care
Werkzaam bestanddeel	carbamazepine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 100 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AF01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	129005, 129006
Zaaknummer	910153

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Tegretol als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: *“Epilepsy - generalised tonic-clonic and partial seizures. Carbamazepine Focus Care is indicated in newly diagnosed patients with epilepsy and in those patients who are uncontrolled or unable to tolerate their current 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 & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Eerder in de procedure zijn er een aantal *major objection* geformuleerd. Eén daarvan betreft de biowaiver die is aangevraagd voor de 100 mg en 200 mg sterkte, omdat de bio-equivalentie is uitgevoerd met de 400 mg sterkte. De reden dat de biowaiver niet kan worden toegekend is dat de uitgevoerde dissolutiestudies niet zijn uitgevoerd in lijn met de *guideline on bioequivalence* van het Europees medicijnagentschap EMA. Eerder in de procedure vormde dit al aanleiding voor het uitsturen van een voornemen tot weigering van dit geneesmiddel. Tot op heden is de *major objection* niet opgelost, en daarom wordt de voorgenomen weigering omgezet in een definitieve weigering.

Conclusie

Het College **besluit** de handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren.

Agendapunt 7.d

Enhertu

Productnaam	Enhertu
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab deruxtecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126828
Zaaknummer	991266

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic NSCLC whose tumours have activating HER2 (ERBB2) mutations and who have received a prior systemic therapy.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Treatment of adult patients with:*

- *with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.*
- *with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy*
- *with advanced HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde studie waarin werkzaamheid en veiligheid van de hoogste ((6.4 mg/kg q3w) en de laagste dosering (5.4 mg/kg q3w) met elkaar worden vergeleken. De huidige aanvraag is voor de laagste dosering. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met HER2- gemuteerde NSCLC. De interimresultaten wijzen op een *Overall Resonse Rate (ORR)* van ~54%, zowel voor de hoge dosering als voor de lage dosering. De mediane *Duration of Response (DoR)* is nog niet bekend voor de aangevraagde, laagste dosering en is 9.9 maanden voor de hoogste dosering. Het veiligheidsprofiel is in lijn met de ervaringen bij de huidige goedgekeurde indicaties met een beter veiligheidsprofiel voor laagste dosering t.o.v. de hoogste dosering. De data zijn nog niet volledig waardoor de *benefit/risk* balans nog niet kan worden opgemaakt. In de volgende beoordelingsronde komen additionele data beschikbaar.

- Opgemerkt wordt dat de data wijzen op een positieve trend, die als klinisch betekenisvol zou kunnen worden beschouwd, ook gelet op historische controles waarbij een ORR in de richting van 0 tot 18% wordt gerapporteerd bij deze patiëntenpopulatie. De ORR en DoR resultaten zijn tevens in lijn met eerder gerapporteerde resultaten die werden gezien in eenarmige studies in de setting van tweede- en verderelijns gevorderde NSCLC.

- Het werkingsmechanisme is een belangrijk punt van discussie. Het is niet duidelijk op basis van welk werkingsmechanisme het onderhavige geneesmiddel wordt verondersteld te werken bij NSCLC patiënten met activerende HER2-mutaties, temeer omdat bij patiënten met HER-2 overexpressie NSCLC veel lagere werkzaamheid werd gezien. Bij een aantal mutaties wordt een verhoogde opname (internalisatie) van trastuzumab deruxtecan gezien die de werkzaamheid zou kunnen verklaren. Mogelijk kan hier meer opheldering over gegeven worden door de mutaties te correleren aan non-klinische bevindingen. Het valt te verwachten dat een meerderheid van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) uiteindelijk positief zal zijn over deze indicatie voor dit geneesmiddel. Met dit in het achterhoofd wordt besloten de nadruk niet te veel te leggen op de onzekerheden omtrent het werkingsmechanisme, maar meer in te zetten op de (reeds geformuleerde) kritische vragen. In dit kader wordt nog opgemerkt dat er ook al een eerstelijns *Randomized Controlled Trial* (RCT, versus *standard of care*) is gestart, die mogelijk ook als *Specific Obligation* (SOB) kan worden ingezet bij een eventuele goedkeuring van de onderhavige indicatie, in het kader van de huidige *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) van dit geneesmiddel.
- Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie als volgt aan te passen, zodat deze in lijn is met de onderzochte patiëntenpopulatie: “*Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced unresectable or metastatic NSCLC whose tumours have activating HER2 (ERBB2) mutations and who have progressed after at least platinum based chemotherapy have received a prior systemic therapy.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie. De beschikbare data wijzen op een klinische relevant effect, maar additionele data zijn vereist om tot een adequate weging van de *benefit/risk* balans te komen. Verder is over de indicatie *een major objection* geformuleerd.

Agendapunt 7.e

Nurofen Longlasting

Productnaam	Nurofen Longlasting
Werkzaam bestanddeel	ibuprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met gereguleerde afgifte: 300 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	M01AE01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128689 128675
Zaaknummer	893513, 893828

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Nurofen 200 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. Voor Nurofen Longlasting wordt de volgende indicatie aangevraagd: “<Product name> is indicated for the short-term relief of mild to moderate pain expected to last longer than 6-8 hours, such as backache, muscular pain, joint pain, period pain, and dental pain. Product name> is indicated in adults only.”

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1008^e Collegevergadering (d.d. 28 juli 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De VA-formulering is niet acceptabel voor de aangevraagde indicatie waarin een kortdurende setting wordt geschetst. De klinische studie wijst uit dat de VA-formulering in die setting minder werkzaam is dan de reeds geregistreerde DA-formulering.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In zijn reactie op de bezwaren stelt de firma dat het verschil in werkzaamheid tussen de tabletten met Verlengde Afgifte (VA) en de Directe Afgifte (DA) tabletten, dat met name wordt gezien gedurende de eerste 1 tot 5 uur na inname, niet klinisch relevant is. En verder wijst de firma erop VA-tabletten is dat deze minder vaak hoeven te worden ingenomen, en dit zou met name een voordeel zijn bij pijn die langer aanhoudt.

Het College kan zich vinden in de argumentatie dat het verschil in werkzaamheid waarschijnlijk niet klinisch relevant is, maar blijft sceptisch over de inzet van VA-tabletten voor de korte termijn behandeling van acute pijn. Er worden veel nadelen gezien wanneer dit geneesmiddel een *over the counter* afleverstatus zou krijgen. Ervaringen uit de praktijk leren dat patiënten zich vaak niet houden aan doseringsvoorschriften. Met name bij acute pijn is men geneigd de pijnmedicatie vaker in te nemen dan toegestaan. Dit brengt ernstige gezondheidsrisico's met zich mee. De discussie over de afleverstatus zal echter op een later moment plaatsvinden. Bij correct gebruik (in lijn met de productinformatie) kan op basis van de huidige beschikbare data niet worden gesproken van een negatieve *benefit/risk* balans.

Eén van de *Concerned Member States* (CMS) voerde in de vorige ronde een *major objection* op over het veiligheidsprofiel van de VA-tabletten dat onvoldoende vergelijkbaar zou zijn met dat van de DA-tabletten. Deze *major objection* is inmiddels opgelost, aangezien er op basis van de farmacokinetiek geen klinisch relevante verschillen zijn tussen deze tabletten. In de klinische studies werden voor de VA-tabletten minder bijwerkingen gezien dan bij de DA-tabletten.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* ten aanzien van het verschil in werkzaamheid tussen de VA-tabletten en de DA-tabletten is opgelost. Hoewel het College sceptisch blijft over de inzet van VA-tabletten voor de korte termijn behandeling van acute pijn, is er in principe geen reden om uit te gaan van een negatieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 7.f

Jesduvroq

Productnaam	Jesduvroq
Werkzaam bestanddeel	daprodustat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg en 8 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	B03XA07
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur Zweden PRAC-Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	129648, 129649, 129650, 129651, 129652
Zaaknummer	937544

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adults.*” Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie.

De 2^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 1013^e Collegevergadering (d.d.3 oktober 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is duidelijk aangetoond, zowel bij de D-groep als de ND-groep, maar de *major objections* over het veiligheidsprofiel voor de ND-groep zijn niet opgelost. Het is nog steeds niet duidelijk waarom er, in tegenstelling tot de D-groep, een verhoogd risico op MACE wordt gezien bij de ND-patiënten die zijn behandeld met daprodustat. Daarnaast resteren er nog twee *major objections* op gebied van kwaliteit.”

Kwaliteit

De eerder geformuleerde *major objections* over het ‘*continuous manufacturing process*’ en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, zijn opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *major objection* over het veiligheidsprofiel voor de *non-dialysis* (ND-) groep is niet opgelost. De nieuwe data die zijn gepresenteerd, *on-treatment* data die de ITT-analyse zouden moeten ondersteunen, geven niet de vereiste opheldering. Met name de MACE-events die na de *on-treatment* periode optreden, en waarbij een onbalans is te zien tussen daprodustat en de comparator (ESA-therapie), blijven onverklaard. Besloten wordt dat de indicatie moet worden beperkt tot *dialysis* (D-) patiënten. Dit is ook in het lijn met de recent afgesloten aanvraagprocedure voor het vergelijkbare geneesmiddel Vafseo (vadadustat). Ook daar werd de indicatie beperkt tot D-patiënten.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt beperkt tot de groep D-patiënten. Voor de ND-groep zorgt het

onverklaarde, negatieve cardiovasculaire veiligheidsprofiel voor een negatieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 7.g

Kaftrio

Productnaam	Kaftrio
Werkzame bestanddelen	ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – film-omhulde tabletten: 37.5 mg/25 mg/50 mg en 75 mg/50 mg/100 mg Aangevraagd - granulaat in sachet: 60 mg/40 mg/80 mg en 75 mg/50 mg/100 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen / Gastro-intestinaal
ATC-code	R07AX32
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	130819, 131088
Zaaknummer	989316

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Kaftrio granules are indicated in a combination regimen with ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis (CF) in paediatric patients aged 2 to less than ~~aged~~ 6 years who have at least one F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene (see section 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Bij deze indicatie-uitbreiding naar jongere kinderen wordt tevens een nieuwe farmaceutische vorm aangevraagd in twee sterktes.

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie (*fixed dose combination*, FDC) van drie bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit

De leeftijdsgeschiktheid van de nieuwe farmaceutische vorm is voldoende onderbouwd. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label, eenarmige fase-III studie. In deze studie zijn de farmacokinetiek (primair), veiligheid en verdraagbaarheid (secundair) van Kaftrio onderzocht bij CF-patiënten in de leeftijd van 2 tot 5 jaar met ten minste één F508del-mutatie. De resultaten wijzen op een verbetering in *Sweat Chloride* (SwCl). Deze verbetering is vergelijkbaar met de verbetering die wordt gezien bij de oudere leeftijdsgroepen.

Op non-klinisch gebied is er een belangrijk discussiepunt. Voor de onderhavige aanvraag zijn geen non-klinische data ingediend. Er zijn echter wel een aantal vragen, die gebaseerd zijn op de beoordeling van een *juvenile toxicity study* en de *Dose Range Finding studies* (DRFs) die zijn beoordeeld in het kader van een *renewal procedure* voor Symkevi (tezacaftor en ivacaftor). In één van de DRFs wordt gezien dat bij een dosis boven de *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), met een 4x veiligheidsmarge voor humane blootstelling, mortaliteit optreedt bij jonge ratten die qua ontwikkelingsstadium kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder representeren. De vraag is nu in hoeverre dit relevant is voor de toepassing bij jongere kinderen. De resultaten van de klinische studie laten geen verhoogde mortaliteit zien. Dit suggereert dat de gehanteerde veiligheidsmarge (4x) voldoende is. De studie is echter relatief klein in opzet.

In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is opgenomen dat tezacaftor en bijkomende metabooliet (M1-TEZ) substraat zijn voor P-glycoproteïne (PGP). Bij jonge ratten zorgen lagere gehalten aan PGP in het brein voor hogere blootstelling aan tezacaftor en M1-TEZ. Bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar zijn de PGP-gehalten in het brein vergelijkbaar met de gehalten bij volwassenen. Vanuit het College wordt opgemerkt dat PGP zich al ontwikkeld bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 6 maanden. In die zin valt te verwachten dat in kinderen vanaf 2 jaar de verhoogde tezacaftor en M1-TEZ concentratie in het brein geen rol speelt, en de mortaliteit die wordt gezien in de DRFs studie waarschijnlijk niet van toepassing is voor kinderen. Op basis van deze overwegingen wordt besloten de vraag aan de firma, om de relevantie van de mortaliteit die wordt gezien in de DRFs te bediscussiëren, in te zetten als *other concern*.

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. De werkzaamheid en veiligheid zijn in principe voldoende aangetoond. Op non-klinisch gebied zijn er nog wel vragen omtrent de waargenomen mortaliteit in jonge ratten. Dit wordt echter niet gezien als *blocking issue*.

Agendapunt 7.h

Kinharto

Productnaam	Kinharto
Werkzaam bestanddeel	omecamtiv mecarbil
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 25 mg, 37.5 mg, 50 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01EB
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Estland, Co-Rapporteur = Spanje PRAC-Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	130824, 130825, 130826
Zaaknummer	989574

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with symptomatic chronic heart failure and reduced ejection fraction less than 30% (see section 5.1).”*

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, en over de dissolutie van het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met een pivotal fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van omeamtiv mecarbil (OM) vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 8.256 patiënten met symptomatisch hartfalen met een Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF) \leq 35% die op dat moment waren gehospitaliseerd of dat in het voorafgaande jaar waren geweest, en die werden behandeld met *Standard of Care* (SoC). Het primaire eindpunt is samengesteld uit de tijd tot cardiovasculaire dood of tot het eerste hartfalen-event (gedefinieerd als een hospitalisatie of bezoek aan de spoedeisende hulp). De resultaten wijzen uit dat behandeling met OM leidt tot een 8% relatieve *hazard reduction* op basis van het samengestelde primaire eindpunt. Dit is een klein effect en de individuele componenten van het primaire eindpunt bereikten in de *Full Analysis Set* (FAS) geen significantie. Ook is er sprake van heterogeniciteit in het effect, afhankelijk van boezemfibrilleren/flutter bij baseline. Bij patiënten zonder boezemfibrilleren/flutter bij baseline is de *Hazard Ratio* (HR) voor cardiovasculaire dood 0.90, versus 1.26 bij de groep mét boezemfibrilleren/flutter bij baseline. Volgens de firma concentreert het risico op cardiovasculaire dood zich met name op de groep die gelijktijdig digoxine gebruikt, maar ook bij de groep die niet gelijktijdig digoxine gebruikt is de HR voor cardiovasculaire dood in het voordeel van de placebogroep.

Verder geeft de firma aan dat een subgroepanalyse laat zien dat LVEF de sterkste *effect modifier* is. De analyses zouden uitwijzen dat het behandel-effect toeneemt bij een afnemende baseline LVEF. Dit ook de reden dat in de indicatie *‘and reduced ejection fraction less than 30%’* is opgenomen.

Er zijn een aantal bezwaren.

- Het is onvoldoende aangetoond dat de subgroep op basis van LVEF voldoende 'credible' is. De firma wordt gevraagd om te laten zien dat ze voldoen aan de criteria gespecificeerd in EMA/CHMP/539146/2013
- De firma zet in op de subgroep LVEF <30% omdat de resultaten voor de bredere groep onvoldoende overtuigend zijn. De resultaten voor deze subgroep worden echter ook onvoldoende overtuigend bevonden. De data hierover zijn incompleet waardoor geen adequate *benefit/risk* balans kan worden opgemaakt. Zo is de analyse voor de subgroep LVEF <30% niet in lijn met het Statistische Analyseplan (SAP) voor de FAS, zijn er additionele vragen over het waargenomen verhoogde risico op cardiovasculaire dood voor de subgroep LVEF<30% met boezemfibrilleren/flutter, en er zijn vragen over de veiligheidsanalyses voor de *randomization setting*. Over deze kwesties is een *major objection* geformuleerd.
- Vanuit het College wordt opgemerkt dat er meer nadruk zou mogen liggen op de vraag wat deze behandeling de patiënt oplevert. Er wordt nauwelijks effect gezien op cardiovasculaire dood. Het effect vertaalt zich met name in een verminderde kans op hospitalisatie, waarbij het de vraag is hoe klinisch relevant dit is. Verder is het de vraag welke specifieke patiënten zouden moeten worden behandeld met dit geneesmiddel (externe validiteit van de resultaten). Al met al zijn er nog veel onzekerheden, zowel over de gunstige effecten als over de ongunstige effecten.
- De voorgestelde posologie is niet acceptabel en dit is een *major objection*. De posologie is een *forced titration* richting 50 mg, in tegenstelling tot de posologie in de studie, waarin een farmacokinetiek (PK-) *guided* dosistitratie werd toegepast. Tevens is onduidelijk wat het optimale bereik is qua OM spiegel, aangezien analyses tussen OM concentratie en klinische uitkomsten niet gedetailleerd genoeg zijn uitgevoerd. De firma wordt gevraagd om een PK-*guided* dosering te implementeren en om middels aanvullende analyses het optimale OM spiegel bereik te bepalen.
- Bij geen van de patiënten in de studie overschreed het plasmagehalte voor OM de vooraf gedefinieerd afkapwaarde voor een verhoogd risico op *ischemic events* (≥ 1200 ng/ml). In de studie werd echter een verhoogd risico op angina pectoris gezien, zowel in de gehele studiestudiepopulatie als in de subgroep met LVEF <30% . Dit suggereert dat de daadwerkelijke afkapwaarde lager ligt dan de nu gehanteerde ≥ 1200 ng/ml. In dit kader wordt tevens opgemerkt dat de bovenlimiet van de *target predose* mogelijk aan de hoge kant is, aangezien deze leidt tot een blootstelling die in de buurt komt van ≥ 1200 ng/ml. Over deze kwesties is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De resultaten voor de subgroep <30% zijn onvoldoende overtuigend. De data voor deze groep zijn incompleet waardoor geen adequate *benefit/risk* balans kan worden opgemaakt. Ook is de klinische relevantie van de aangetoonde afname in hospitalisaties niet evident. Dit is een *major objection*. Verder zijn er *major objections* geformuleerd over de posologie, de veiligheid en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Beslissing op bezwaar - Rectificatieverzoek Junior Coronacollege

De Stichting De Menselijke Maat (hierna: de Stichting) heeft bezwaar gemaakt tegen het CBG besluit van 28 juni 2022. Dit besluit betrof een afwijzing van het verzoek om rectificatie en verwijdering van, in de ogen van de stichting, onjuiste informatie over coronavaccins voor jongeren. Het rectificatieverzoek van de Stichting heeft betrekking op de video 'Junior coronacollege: vragen over vaccins' op het YouTube-kanaal van het CBG.

De Stichting is bij de afwijzing geïnformeerd dat de uitzending is gemaakt met de kennis en ontwikkelingen van die tijd, en dat de video vanuit dat perspectief bekeken dient te worden. Volledigheidshalve is een disclaimer bij de video geplaatst waarbij voor de meest actuele informatie over coronavaccins naar de website wordt verwezen.

Op 22 juli 2022 heeft de Stichting een klacht ingediend bij het CBG tegen het besluit tot afwijzing van het rectificatieverzoek. Het CBG heeft deze klacht aangemerkt als bezwaarschrift. Op 13 december 2022 heeft een hoorzitting plaatsgevonden, waar de Stichting haar bezwaren heeft toegelicht en vragen van de (interne) Adviescommissie voor de bezwaarschriften CBG heeft beantwoord. De stichting meent – kort samengevat - dat het CBG wist of redelijkerwijs had behoren te weten dat de informatie die verstrekt is in het Junior Coronacollege in strijd is met de stand van de wetenschap van dat moment.

De Adviescommissie is van mening dat, alles afwegende, de uitspraken die zijn gedaan tijdens het CBG Junior Coronacollege in lijn kunnen worden gebracht met de wetenschappelijke kennis die bekend was ten tijde van de uitzending. Een rectificatie of onpublicatie wordt daarom niet nodig geacht. Om de kijker te waarschuwen is er op het YouTube-kanaal van het College, waarop de uitzending van het College is te aanschouwen, naar aanleiding van het verzoek van de Stichting, een waarschuwing geplaatst waarin de kijker erop gewezen wordt dat het een oude uitzending betreft en de informatie die wordt gegeven niet langer de laatste stand van wetenschap en kennis over het Coronavirus en vaccin weergeeft. Er wordt verwezen naar een plek op het internet waar de meest actuele informatie hierover kan worden ingezien. Gelet op het bovenstaande adviseert de Adviescommissie om niet op het verzoek van de Stichting in te gaan. De betreffende video van het CBG Junior Coronacollege hoeft niet van het platform YouTube verwijderd te worden, noch te worden gerectificeerd.

Dit onderwerp leidt tot een uitvoerige Collegediscussie. Voor een aantal punten die de Stichting opvoert blijkt enige sympathie te bestaan. Dit betreft met name de vraag of het wenselijk is om de betreffende video op de CBG-website te laten staan. Opgemerkt wordt dat dit, los van de onderhavige bezwaarprocedure, al langer een punt van discussie is. Dit geldt overigens niet alleen voor deze video – op de CBG-website is meer informatie te vinden die op het moment van publiceren de laatste stand van wetenschap en kennis over het Coronavirus weerspiegelden, maar waarvoor dat nu mogelijk niet meer geldt. Daarbij speelt tevens de vraag in hoeverre het CBG verantwoordelijk is voor de statements die (door het CBG uitgenodigde) experts doen in video's en artikelen van het CBG. Dit onderwerp behoeft nadere bediscussiëring, en besloten wordt daar op een later moment op terug te komen.

Het College neemt het advies van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar **ongegrond**.

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

Agendapunt 9.a ***Compassionate Use Programma (CUP) - Beleid***

Het CBG kan toestemming verlenen voor het in de handel brengen van een (nog) niet geregistreerd geneesmiddel in schrijnende gevallen, ook wel *compassionate use* programma genaamd. Een fabrikant kan deze geneesmiddelen voor de patiëntengroep beschikbaar stellen. Het CBG keurt een CUP goed indien vastgesteld kan worden dat er een positieve *benefit/risk* balans zal zijn voor een geneesmiddel. Vrijwel altijd betreft het hier geneesmiddelen die nog in aanvraag zijn bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Een CUP wordt tot nog toe afgegeven voor de periode van 1 jaar met de mogelijkheid deze te verlengen, totdat het geneesmiddel beschikbaar komt na het afronden van het vergoedingstraject.

Probleem in het huidige beleid is dat deze verlengingen ook worden aangevraagd/goedgekeurd nadat het geneesmiddel al een handelsvergunning heeft. Het CBG is nu tot de conclusie gekomen dat CUP beleid niet van toepassing kan zijn op geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verleend. Dit heeft gevolgen voor de looptijd van de CUP. Waar tot nog toe als beleid werd gesteld dat de CUP loopt totdat het geneesmiddel vergoed in de handel wordt gebracht, wordt hier niet langer een goede wettelijke basis én rol van het CBG meer voor gezien. Het ontbreken van een wettelijke basis na afgifte handelsvergunning, vormde dan ook een probleem bij het goedkeuren van een verlengingsaanvraag na afgifte van deze handelsvergunning.

Naar aanleiding hiervan is het beleid zo aangepast dat er geen verlenging meer hoeft te worden aangevraagd, waarbij expliciet wordt gesteld dat het geneesmiddel beschikbaar moet blijven, ook na afgifte van de handelsvergunning. Dit is gebaseerd op de bestaande regelgeving. Ook is expliciet in het beleid opgenomen dat de fabrikant het CBG moet informeren wanneer er een heroverweging van de *benefit/risk* balans nodig is, terwijl de CUP nog loopt. Voorts is het beleid explicieter opgesteld, middels toelichtingen, omdat het CBG al jarenlang vragen om verduidelijking van het beleid ontvangt. Deze voorgenomen beleidswijziging is afgestemd met de stakeholders.

Het College geeft aan akkoord te kunnen gaan met deze beleidswijziging. Aangevuld wordt dat veel geneesmiddelen die bij de EMA in aanvraag zijn mogelijk in aanmerking kunnen komen voor een CUP. Het is de vraag waarom firma's dat niet doen. Dit gaat worden onderzocht. Mogelijk dat een groot deel via artsenverklaring beschikbaar wordt gesteld. Dat is ook een valide route.

Een ander belangrijk aandachtspunt is het implementeren van door de EMA opgelegde risicominimaliserende maatregelen voor producten in een CUP waarvoor een handelsvergunning is afgegeven, maar die in Nederland nog niet op de markt zijn. Hier wordt intern nog naar gekeken.

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

Agendapunt 10.a Arpraziquantel

Productnaam	Arpraziquantel
Werkzaam bestanddeel	arpraziquantel
Farmaceutische vorm en sterkte	orodispergeerbare tabletten: 150 mg
Indicatiegebied	Schistosomiasis
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	N/A
Zaaknummer	988245

Het betreft de 1^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 58 via de centrale procedure. Dit betreft een artikel 58 *World Health Organisation* (WHO) procedure, waarbij de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) bij een positieve *benefit/risk* conclusie een wetenschappelijke opinie afgeeft, in samenwerking met de WHO. Deze opinie kan worden gebruikt voor registratie en/of gebruik in ontwikkelingslanden.

De voorgestelde indicatie is: "*Treatment of schistosomiasis (Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium) in children aged 3 months to 6 years and weighing at least 5 kg.*"

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over de nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct, en over de *Good Manufacturing Practice* (GMP) documentatie voor een specifieke fabricagelocatie voor het eindproduct. Deze *major objections* worden gesteund door het College.

Verder is de geschiktheid van de kinderformulering onvoldoende bediscussieerd door de firma. Besloten wordt hierover een aantal additionele *other concerns* te stellen.

Non-klinische onderzoeken

Er is een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de evaluatie van een specifieke nitrosamine. Het College steunt deze *major objection*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van arpraziquantel onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar met een schistosomiasis infectie. Verder is arpraziquantel vergeleken met praziquantel bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 6 jaar die waren geïnfecteerd met *S.mansoni*. De studie bevatte tevens een cohort niet-randomiseerde patiënten, betreffende kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar die waren geïnfecteerd met *S. haematobium*. Zij werden behandeld met arpraziquantel. Het primaire eindpunt is de *Cure Rate* (CR) 17-21 dagen na behandeling bij een infectie veroorzaakt door *S. mansoni/S.haematobium*, en 35 dagen na behandeling bij een infectie veroorzaakt door *S.haematobium*. Patiënten werden als *responder* aangemerkt

wanner er geen eitjes van de parasiet meer werden aangetroffen in de ontlasting (*S.mansoni*) of in de urine (*S.haematobium*).

De resultaten wijzen op een CR van $\geq 87\%$ bij kinderen geïnfecteerd met *S.mansoni*, en een CR van 86.2% voor de kinderen geïnfecteerd met *S.haematobium*. Het veiligheidsprofiel voor kinderen van 3 maanden tot 6 jaar en een lichaamsgewicht van minimaal 5 kg is vergelijkbaar met dat van praziquantel. Wel zijn de beschikbare veiligheidsdata voor de groep <2 jaar beperkt te noemen. Hierover zijn een aantal *other concerns* gesteld.

Op basis van de huidige beschikbare data wordt de *benefit/risk* balans vanuit klinisch oogpunt als positief beschouwd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Vanuit klinisch oogpunt is de *benefit/risk* balans positief, maar *major objections* op de dossierdelen non-klinisch en kwaliteit verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.b

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.c

Neoatrimon

Productnaam	Neoatrimon
Werkzaam bestanddeel	dopamine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 1,5 mg/ml; 4,5 mg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	C01CA04
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	130407, 130408
Zaaknummer	973227

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of hypotension in neonates including the extremely low gestational newborns. Treatment of hypotension in infants and children.”*

Kwaliteit

Gelet op de extreme kwetsbaarheid van de beoogde patiëntengroep, dient de voorgestelde toedieningsvorm beter te worden gerechtvaardigd. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een systematisch literatuur-review en een klinische studie. Het betreft een gerandomiseerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van dopamine zijn vergeleken met placebo bij neonaten met een zwangerschapsduur bij de geboorte van minder dan 28 voltooide weken. In de studie is gekeken of dopamine bij deze kinderen leidt tot een verbeterde overleving zonder neurologische ontwikkelingsstoornis op de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar, en of het leidt tot overleving zonder significant hersenletsel na een zwangerschapsduur van 36 weken. De resultaten wijzen niet op een statistisch significant verschil in effect tussen de dopamine-arm en de placebo-arm. Verder stelt de firma voor een *Post Approval Efficacy Study* (PAES) uit te voeren, waarin de timing van de behandeling van hypotensie verder wordt onderzocht, alsmede de impact van dopamine op cerebrale hypoxie. Volgens de Rapporteur is de *benefit/risk* balans negatief. In termen van klinische uitkomsten is er, buiten een effect op de bloeddruk, geen effect aangetoond, en er zijn signalen die wijzen op een verhoogde mortaliteit. De Rapporteur formuleert een vijftal *major objections* over de *benefit/risk* balans bij vijf specifieke subgroepen. Naar verwachting zal de voorgenomen PAES-studie niet leiden tot andere inzichten over de *benefit/risk* balans, mede gelet op de verhoogde mortaliteit. Het College deelt de zienswijze van de Rapporteur.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief, en hierover zijn een aantal *major objections* geformuleerd. Daarnaast resteert er op gebied van kwaliteit een *major objection* over de geschiktheid van de toedieningsvorm.

Agendapunt 10.d

Omjjara

Productnaam	Omjjara
Werkzaam bestanddeel	momelotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg, 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	130773, 130774 ,130775
Zaaknummer	987621

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of disease-related splenomegaly or symptoms, and anaemia in adult patients with primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis who are Janus Associated Kinase (JAK) inhibitor naïve or have been treated with a JAK inhibitor.”*

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur waarin de firma wordt verzocht een contra-indicatie voor zwangerschap op te nemen. Alle Janus Kinase (JAK-) remmers hebben deze contra-indicatie, omdat in *embryofetal development studies* ernstige effecten worden gezien voor deze klasse geneesmiddelen. Voorgesteld wordt de *major objection* uit te breiden met een verzoek om een contra-indicatie voor lactatie. Dit is in lijn met de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) van Jakavi, een andere JAK-remmer die ook een indicatie heeft voor myelofibrosis. Daar komt nog bij dat zuigelingen via de moedermelk kunnen worden blootgesteld aan momelotinib.

Klinische onderzoeken

De indicatie voor patiënten die eerder zijn behandeld met een JAK-remmer wordt onderbouwd met de MOMENTUM-studie en de SIMPLIFY-2 studie. De indicatie voor patiënten die nog niet eerder zijn behandeld met een JAK-remmer wordt onderbouwd met de SIMPLIFY-1 studie.

De MOMENTUM studie is een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (versus danazol), bestaande uit een dubbelblinde periode van 24 weken gevolgd door een 24-weekse periode waarin *cross-over* werd toegestaan. De primaire eindpunten zijn *Total Symptom Score (TSS)* en *Transfusion Independence (TI)*.

In de SIMPLIFY-2 studie werd gedurende 24 weken gerandomiseerd en open-label behandeld (momelotinib versus ruxolitinib), waarop een open-label *extended treatment* fase volgde met optioneel momelotinib monotherapie voor beide behandelarmen.

In de SIMPLIFY-1 studie werd gedurende 24 weken gerandomiseerd en dubbelblind behandeld (momelotinib versus *best available therapy*), waarop een open-label *extended treatment* fase volgde met optioneel momelotinib monotherapie voor beide

behandelarmen. Voor de SIMPLIFY studies is het primaire eindpunt de *Splenic Response Ratio* (SRR).

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. Er wordt een effect gezien op de symptomen die worden geassocieerd met myelofibrose, maar er zijn een aantal belangrijke deficiënties waardoor op dit moment geen uitspraken kunnen worden gedaan over de effecten op splenomegalie, symptomen en anemie. Dit geldt zowel voor de groep die eerder is behandeld met een JAK-remmer als voor de groep die niet eerder is behandeld. De deficiënties hebben o.a. betrekking op ontbrekende data en de statistische teststrategie. Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur hierover. Voorgesteld wordt daar een aantal van de *other concerns*, die tevens van invloed zijn op de *benefit/risk* balans, aan toe te voegen.
- De patiëntenpopulatie in de indicatie komt onvoldoende overeen met de patiëntenpopulatie in de klinische studies. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt het verzoek om de indicatie in lijn te brengen met de studiepopulatie. Hierbij wordt wel benadrukt dat er eerst meer inzicht moet komen in de *benefit/risk* balans.
- Vanuit het College wordt opgemerkt dat de firma lijkt in te zetten op het effect op anemie. Het is bekend dat de comparator in de SIMPLIFY-2 studie (ruxolitinib) aan het begin van de behandeling anemie kan veroorzaken, en dat dit op termijn moment weer herstelt. Dit is van invloed op de effectschatting wanneer momelotinib wordt vergeleken met ruxolitinib. Het kan er bijvoorbeeld voor zorgen dat het effect van momelotinib significanter lijkt dan het eigenlijk is.

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 met betrekking tot de *benefit/risk* balans, de indicatie en de contra-indicaties.

Agendapunt 10.e

Qalsody

Productnaam	Qalsody
Werkzaam bestanddeel	tofersen
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: N07XX22</i>)
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	130725
Zaaknummer	985321

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), associated with a mutation in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde parallelgroep superioriteitsstudie waarin de werkzaamheid en veiligheid van tofersen worden vergeleken met placebo. Deze studie gaat over in een *open-label* extensiefase. Het primaire eindpunt is *‘change from baseline in ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R) at week 28’*. De resultaten wijzen uit dat er op basis van het primaire eindpunt geen statistisch relevant verschil is in effect tussen tofersen en placebo. Op de biomarkers *Cerebrospinal Fluid (CSF) Superoxide Dismutase (SOD1)* eiwit en *Neurofilament light chain (NfL)* worden statistisch significante, nominale verschillen gezien tussen tofersen en placebo. Dit wordt gezien zowel bij de *faster-progressing* subgroep als bij de *slower-progressing* subgroep. Deze subgroepen waren vooraf gedefinieerd.

Er zijn een aantal bezwaren. De *benefit/risk* balans is negatief.

- De Rapporteur vindt de werkzaamheid onvoldoende aangetoond en formuleert hierover een *major objection*. Een significant effect op het primaire eindpunt blijft uit en ook op de secundaire eindpunten worden geen overtuigende effecten gezien. Verder is de analyse van de gepoolde data (initiële studie + *open-label* extensiefase) moeilijk door de aard van de resultaten. Het College deelt deze zienswijze. Voorgesteld wordt wel om de *major objection* scherper in te steken, gelet op het gebrek aan bewijs voor werkzaamheid.
- Volgens de Rapporteur is het veiligheidsprofiel acceptabel. Op dit gebied zijn daarom louter *other concerns* gesteld. Het College is het hier niet geheel mee eens. De noodzaak voor herhaaldelijke intrathecale toedieningen maken de behandeling belastend voor de patiënt. Ook wordt de patiënt door deze toedieningsvorm blootgesteld aan de ernstige risico's die ermee gepaard gaan. Dit moet beter worden bediscussieerd door de firma.
- Het College onderstreept nog eens hoe negatief het is over dit geneesmiddel op basis van deze aanpak (farmacodynamiek ([PD] parameter). Bij het geneesmiddel

aducanumab, waarvoor eenzelfde aanpak werd gevolgd, werd hetzelfde standpunt ingenomen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is werkzaamheid onvoldoende aangetoond en dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.f

Rystiggo

Productnaam	Rystiggo
Werkzaam bestanddeel	rozanolixizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 140 mg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: L04AG16</i>)
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	130751
Zaaknummer	986367

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For the treatment of generalised myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) or anti-muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody positive and require therapy in addition to corticosteroids or non-steroidal immunosuppressants”*.

Kwaliteit

Het College steunt de vier *major objections* van de Rapporteur. Voorgesteld wordt daar een *major objection* over de *New Active Substance* (NAS) status aan toe te voegen. De firma claimt de NAS-status op basis van een vergelijking met Vyvgart (efgartigimod). Efgartigimod is ook een *Fc receptor for IgG* (FcRn) antagonist. Deze aanpak is echter niet in lijn met de *Notice to Applicants* (NtA). De firma dient een bredere vergelijking uit te voeren versus andere monoclonalen uit de IgG4-klasse, op basis van de *core* structuur (bijvoorbeeld de aminozuursequentie) van het werkzame bestanddeel.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van rozanolixizumab vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met gMG met een *MG Activities of Daily Living* (MG-ADL) score van ≥ 3 punten, en een *Quantitatieve Myasthenia Gravis* (QMG) score van ≥ 11 . Het betrof patiënten die al werden behandeld met een standaard gMG behandeling. De verbetering in de MD-ADL score na 6 weken behandeling was 3.370 punten voor de ≈ 7 mg/kg dosis, 3.403 punten voor de ≈ 10 mg/kg dosis en 0.784 punten voor de placebogroep. Er zijn een aantal bezwaren.

- Het voorgestelde doseringsregiem bestaat uit een dosering van 420 mg (bij een lichaamsgewicht van ≥ 35 tot < 50 kg) en een dosering van 560 mg (bij een lichaamsgewicht van ≥ 50 kg). Dit is niet in lijn met de wijze waarop is gedoseerd in de klinische studies, en dit roept vragen op over werkzaamheid en veiligheid bij de lichtste en de zwaarste patiënten. Bij de voorgestelde twee vaste doseringen komt het er op neer dat de hoogste op gewicht gebaseerde dosering (≈ 10 mg/kg) wordt toegepast bij patiënten met het laagste lichaamsgewicht (≥ 35 tot < 70 kg), en dat de laagste op gewicht gebaseerde dosering (≈ 7 mg/kg) wordt toegepast bij

patiënten ≥ 100 kg. Deze aanpak wordt niet acceptabel geacht, aangezien de ≈ 7 mg/kg dosering en de ≈ 10 mg/kg dosering een verschillende *benefit/risk* balans lijken te hebben. Voorts is het College het met de Rapporteur eens dat extrapolatie van de werkzaamheid naar de groep ≥ 100 kg die wordt behandeld met ≈ 7 mg/kg (op basis van farmacokinetiek/farmacodynamiek [PK/PD] modellering) onvoldoende is onderbouwd. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de posologie.

- De aangevraagde indicatie is breder dan de patiëntenpopulatie in de klinische studie. Volgens de Rapporteur moet voor 'For the treatment of (...)' worden ingevoegd: 'As an add-on to standard therapy (...)'. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt dit. Met deze aanpassing is de indicatie in lijn met die van Vyvgart en Ultomiris (ravulizumab).
- De Rapporteur stelt ter discussie of de resultaten in 'moderate gMG' geëxtrapoleerd kunnen worden naar *mild* en *severe* gMG. Het College vindt dit geen *blocking issue*. Opgemerkt wordt dat het aantal patiënten in de studie met *mild* gMG (39%) en *severe* gMG (4%) vergelijkbaar is met het aantal dat in andere studies bij gMG (met efgartigimod, eculizumab, ravulizumab) acceptabel en representatief werd bevonden. Ook daar werd een brede gMG-indicatie geaccepteerd.
- In een *major objection* verzoekt de Rapporteur de firma om de resultaten voor de MuSK-Ab seropositieve subgroep te bediscussiëren, alsmede de betrouwbaarheid van de resultaten voor deze subgroep. Aanleiding voor dit verzoek is o.a. het kleine aantal patiënten, het risico op *bias* en het gebrek aan bewijs voor een correlatie tussen het totaal aan IgG en anti-MuSK auto-antilichamen. Het College is minder negatief over deze subgroep, en vindt dat op basis van de beschikbare data en het werkingsmechanisme een indicatie voor deze subgroep niet ondenkbaar is. In dit kader wordt nog opgemerkt dat bij Vyvgart, dat hetzelfde werkingsmechanisme heeft, de indicatie is beperkt tot AChR Ab-positieve patiënten. Daar was de analyse van de anti-MuSK-positieve subgroep gebaseerd op een post-hoc analyse. Voor Rystiggo was deze analyse vooraf gedefinieerd.

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, de posologie, en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.g

Takhzyro

Productnaam	Takhzyro
Werkzaam bestanddeel	lanadelumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 150 mg
Indicatiegebied	Hereditair angio-oedeem
ATC-code	B06AC05
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	130772
Zaaknummer	987250

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*For routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients aged ~~12~~2 years and older.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label studie waarin de veiligheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en klinische uitkomsten (in termen van HAE-preventie) van lanadelumab zijn onderzocht bij 21 kinderen in de leeftijd van 2 tot <12 jaar. Dit wordt ondersteund door een extrapolatie vanuit de initiële resultaten van de *pivotal* studie met volwassenen en adolescenten. Op basis van deze resultaten is de werkzaamheid voldoende onderbouwd. Opgemerkt wordt dat de onderbouwing van de werkzaamheid met name leunt op de extrapolatie, aangezien het aantal patiënten dat in de studie is behandeld met lanadelumab klein is. In dit geval is dat acceptabel. Wel zijn er nog vragen gesteld met betrekking tot de *exposure matching* tussen volwassenen en kinderen. Ook zijn er vragen met betrekking tot de beslissing om de behandeling te starten voor het afronden van de vierweekse run-in periode. Dit kan hebben geleid tot een overschatting van de baseline HAE *attack rate*, en daarmee tot een overschatting van het effect van lanadelumab. Het veiligheidsprofiel is in lijn met wat bekend is over de veiligheid bij volwassenen. Wel is de veiligheidsdatabase voor kinderen beperkt, met name voor de groep jonger dan 6 jaar. De firma wordt verzocht extrapolatie van de veiligheid vanuit volwassenen en adolescenten naar kinderen beter te onderbouwen. Er zijn geen *major objections* geformuleerd. De bovengenoemde kwesties worden ingezet als *other concerns*.

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van deze indicatie voor dit geneesmiddel. In principe is werkzaamheid voldoende aangetoond, maar er zijn nog een aantal zaken die moeten worden opgehelderd, met name op gebied van PK en veiligheid.

Agendapunt 10.h

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Geregistreerd</i> - concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg en 1200 mg <i>Aangevraagd</i> – oplossing voor subcutane injectie: 1875 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC32
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310, 123815
Zaaknummer	987997

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een *line-extension*. Deze behelst het toevoegen van een oplossing voor subcutane injectie (1875 mg, eens per 3 weken, Q3W) aan de huidige goedgekeurde indicaties waarbij Tecentriq tot nu toe intraveneus wordt toegediend.

De huidige goedgekeurde indicaties zijn (verkorte weergave): “*Treatment of several solid tumors (monotherapy and combination with chemotherapy) including locally advanced or metastatic NSCLC, urothelial carcinoma (UC), SCLC, and triple-negative breast cancer (TNBC) and metastatic NSCLC.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De variatie is gebaseerd op een gerandomiseerde fase-Ib/III studie waarin hoofdzakelijk de farmacokinetiek (PK) van atezolizumab subcutaan (SC) is vergeleken met die van atezolizumab intraveneus (IV). De studie is uitgevoerd bij patiënten met uitgezaaide NSCLC die eerder waren behandeld. De resultaten van het fase-Ib-deel wijzen op een vergelijkbare PK voor de SC en de IV toedieningsvorm. De resultaten van het fase-II deel wijzen uit dat de SC toedieningsvorm op gebied van PK (C_{through} en *model predicted AUC_{0-21d}*) non-inferieur is aan de IV toedieningsvorm. Dit eindpunt (non-inferioriteit op gebied van PK) is in lijn met eerder afgegeven wetenschappelijk advies. De werkzaamheid (*Overall Response Rate [ORR]*, *Duration of Response [DoR]*, *Progression Free Survival [PFS]* en *Overall Survival [OS]*) en veiligheid waren secundaire eindpunten.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de studiepopulatie. Deze populatie heeft een korte levensverwachting en een verwachte PFS van minder dan 3 maanden. Hierdoor is de blootstelling aan atezolizumab in deze populatie ook van korte duur. Volgens de Rapporteur bemoeilijkt dit de extrapolatie van de werkzaamheid en veiligheid naar de andere indicaties, waarbij de patiënten langer leven en dus langer worden behandeld. Het College steunt deze *major objection* niet. Opgemerkt wordt dat deze studiepopulatie en PK-non-inferioriteitsaanpak akkoord zijn bevonden in eerder afgegeven wetenschappelijk advies. Voorwaarde voor de PK-non-inferioriteitsaanpak (en extrapolatie) was dat er geen klinisch relevante impact mag zijn van de *Anti-Drug Antibodies (ADA)* op PK en werkzaamheid. Aan die voorwaarde is voldaan. Volgens het College kan deze kwestie daarom worden gedowngraded tot een *other concern*.

- Numeriek is er sprake van een hoger aantal overlijdensgevallen in de SC-groep dan in de IV-groep. De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de firma op basis van bijgewerkte werkzaamheidsdata beter moet onderbouwen dat atezolizumab SC minstens zo werkzaam is als atezolizumab IV. Het College steunt deze *major objection* niet. De non-inferioriteitsstudie is niet opgezet voor non-inferioriteit op gebied van werkzaamheid en veiligheid. Hierdoor kunnen op dit gebied geen conclusies worden getrokken ten aanzien van het waargenomen hogere aantal overlijdensgevallen. Volgens het College kan ook deze kwestie worden gedowngraded tot een *other concern*.
- Vanuit het College wordt gevraagd of deze benadering (PK non-inferioriteit als primair eindpunt, zonder vergelijkende effectiviteitsstudie) vanaf nu de standaard wordt. Er wordt nu immers een precedent geschapt. Dit is een onderwerp waarover op Europees niveau een standpunt zal moeten worden ingenomen. Aanvullend wordt opgemerkt dat in het onderhavige geval is aangetoond dat de blootstelling bij atezolizumab SC hoger ligt dan bij atezolizumab IV, op basis waarvan redelijkerwijs kan worden aangenomen dat atezolizumab SC minstens even werkzaam is als atezolizumab IV. Daarbij blijven de PK-parameters voor atezolizumab SC binnen de vooraf gestelde marges voor veiligheid.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze *line-extension*. Op basis van de vergelijkbare PK kan redelijkerwijs kan worden aangenomen dat atezolizumab SC minstens even werkzaam is als atezolizumab IV, bij een acceptabel veiligheidsprofiel.

Agendapunt 10.i Toripalimab TMC

Productnaam	Toripalimab TMC (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Loqtorzi</i>)
Werkzaam bestanddeel	toripalimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 240 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: L01FF13</i>)
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	130789
Zaaknummer	987964

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Toripalimab TMC, in combination with cisplatin and gemcitabine, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent, locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC).*

Toripalimab TMC, in combination with platinum-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCC).”

Kwaliteit

Het College steunt de *major objection* over het ontbreken van een *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaat voor een aantal productielocaties.

Non-klinische onderzoeken

Het College steunt de *major objection* die is geformuleerd over *Good Laboratory Practice* (GLP).

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met twee studies, één voor de NPC-indicatie en één voor de OSCC indicatie. De eerste (JUPITER-02) is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 289 patiënten met uitgezaaide of terugkerende NPC die daarvoor niet eerder waren behandeld met systemische chemotherapie. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van toripalimab vergeleken met placebo. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival* (PFS). De resultaten wijzen op een mediane PFS van 11.7 maanden in de toripalimab groep versus 8.0 maanden in de placebogroep. De data bijgewerkt tot een recenter afkappunt wijzen op mediane PFS van 21.4 maanden versus 8.2 maanden voor de placebogroep.

De tweede studie (JUPITER-06) is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 514 patiënten met uitgezaaide of terugkerende, lokaal gevorderde OSCC die daarvoor niet eerder waren behandeld met systemische chemotherapie. Hier zijn de co-primaire eindpunten *Overall Survival* (OS) en PFS. De resultaten wijzen op een mediane OS van 17.0 maanden en een mediane PFS van 5.7 maanden voor de toripalimab groep versus 11.0 maanden en respectievelijk 5.5 maanden in de placebogroep

Het veiligheidsprofiel In beide studies is in lijn met wat al bekend is over toripalimab. Er zijn een aantal bezwaren.

NPC-indicatie:

- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de voorgestelde indicatie niet in lijn is met de inclusiecriteria van de studie. De firma moet onderbouwen waarom '*locally advanced*' is opgenomen in de indicatie, óf dient deze passage te verwijderen uit de indicatie. Het College steunt dit.
- Er is sprake van een groot aantal *protocol deviations*, hetgeen zorgt voor twijfels over de *Good Clinical Practice (GCP) compliance*. Het College steunt het voorstel om in een *major objection* te vragen om een GCP-inspectie.

OSCC-indicatie:

- Volgens de Rapporteur moet de indicatie beter in lijn worden gebracht met de inclusiecriteria van de studie, waarin ook patiënten met '*unresectable advanced ESCC*' waren opgenomen. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.
- De Rapporteur stelt dat de in de studie toegepaste combinatie met paclitaxel en cisplatin chemotherapie in Europa niet de standaard eerstelijnsbehandeling is bij OSCC. Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur, en steunt ook het voorstel om de firma tevens te vragen om te bediscussiëren of er verschillen zijn (in termen van veiligheid en werkzaamheid) tussen de chemotherapieregimes. In dit kader wordt vanuit het College opgemerkt dat dit verschil in chemotherapie backbone de beoordeling van het effect van de onderhavige immunotherapie in principe niet in de weg hoeft te staan. Dit aangezien de immunotherapie en de chemotherapie backbone geen synergistische werking hebben; beiden hebben een eigen werkingsmechanisme. Wel kan het zo zijn dat de immunotherapie bij een minder werkzame chemotherapie backbone een betere aanvullende werkzaamheid kan hebben.
- Volgens de Rapporteur kan geen superioriteit ten opzichte van placebo worden geclaimd, aangezien niet op beide componenten van het co-primaire eindpunt klinische significantie is bereikt. Voor de Rapporteur is dit een *major objection*. Het College deelt deze zienswijze niet, en wijst erop dat een klinisch relevant effect op één van de co-primaire eindpunten voldoende is om superioriteit te claimen.
- De puntschattingen van de OS *hazard ratios* suggereren dat het effect tussen de subgroepen met verschillende *Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)*-expressie vergelijkbaar is. Dit is opmerkelijk, aangezien in een recente publicatie (Obermannová *et al.* Ann Oncol. 2022). wordt gesuggereerd dat de werkzaamheid van *Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)* therapie sterker is bij subgroepen met verhoogde PD-L1-expressie. Dit behoeft nadere discussie. Hierover is door de Co-Rapporteur een *other concern* geformuleerd die wordt gesteund door het College.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op alle drie de dossierdelen zijn *major objections* geformuleerd. Op klinisch gebied hebben deze betrekking op beide indicaties, *GCP compliance*, en de chemotherapie *backbone*.

Agendapunt 10.j

Uzpruvo

Productnaam	Uzpruvo
Werkzaam bestanddeel	ustekinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 45 mg en 90 mg
Indicatiegebied	Dermatologie / Gastro-intestinaal/ Reumatologie
ATC-code	L04AC05
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Slowakije
RVG-nummer	130691, 130692
Zaaknummer	983363, 983364

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Stelara (ustekinumab) als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Stelara zijn goedgekeurd: *“Plaque psoriasis - Treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate (MTX) or PUVA (psoralen and ultraviolet A) (see section 5.1). Paediatric plaque psoriasis - Treatment of moderate to severe plaque psoriasis in children and adolescent patients from the age of 6 years and older, who are inadequately controlled by, or are intolerant to, other systemic therapies or phototherapies (see section 5.1).*

Psoriatic arthritis (PsA) - UZPRUVO, alone or in combination with MTX, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous non-biological disease-modifying anti rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate (see section 5.1).

Crohn’s Disease - Treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn’s disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF α antagonist or have medical contraindications to such therapies.

Ulcerative colitis - Treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic or have medical contraindications to such therapies (see section 5.1).”

Het referentiegeneesmiddel heeft zowel de subcutane als de intraveneuze toedieningsvorm. Voor Uzpruvo wordt alleen de subcutane toedieningsvorm aangevraagd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Op deze dossierdelen is *biosimilarity* voldoende aangetoond. De kleine verschillen die worden gezien op gebied van kwaliteit zijn voldoende geadresseerd/verklaard.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt ondersteund met een fase-III studie waarin de werkzaamheid van Uzpruvo is vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel. De studie is gedurende 52 weken uitgevoerd bij 581 volwassen patiënten chronische, stabiele matige tot ernstige Plaque Psoriasis (PsO). Het primaire eindpunt is de verbetering in *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* van baseline tot week 12. De resultaten wijzen op vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid.

Additionele veiligheids- en immunogeniciteitsdata zijn afkomstig van een *single dose* fase-I farmacokinetiek (PK) studie waarin gezonde vrijwilligers Uzpruvo of het referentiegeneesmiddel toegediend kregen en 92 dagen werden opgevolgd.

Op gebied van PK is geen *biosimilarity* aangetoond, en de immunogeniciteitsresultaten wijzen uit dat behandeling met Uzpruvo leidt tot minder antilichamvorming dan behandeling met het referentiegeneesmiddel.

- Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de PK. De waarden voor parameter AUC_{0-inf} zijn onvoldoende vergelijkbaar. Behandeling met Uzpruvo leidt tot hogere blootstelling aan ustekinumab dan behandeling met het referentiegeneesmiddel. Er is door de firma geswitcht naar een analyse waarin wordt gecorrigeerd voor *protein content* maar dat is niet acceptabel, aangezien deze alleen was gedefinieerd in het kader van sensitiviteitsanalyse, en de criteria en details omtrent deze analyse waren niet vooraf gedefinieerd.
- Opgemerkt wordt dat een mogelijke verklaring voor de hogere blootstelling bij Uzpruvo ligt in het verschil in antilichamvorming dat wordt gezien tussen Uzpruvo en het referentiegeneesmiddel. Door de lagere immunogeniciteit van Uzpruvo wordt er minder ustekinumab weggevangen door antilichamen, hetgeen leidt tot een hogere blootstelling. Voorts zijn er aanwijzingen dat de blootstelling in de *Antidrug Antibody* (ADA) negatieve populatie wel vergelijkbaar is, en dit ondersteunt deze hypothese. Voorgesteld wordt in de *major objection* het verzoek op te nemen om deze mogelijkheid te bediscussiëren. Aangevuld wordt dat het nog hogere verschil in blootstelling dat wordt gezien bij de subgroep patiënten met een lichaamsgewicht >80 kg niet ondersteunend is aan deze hypothese.
- De Co-Rapporteur wil de PK *major objection* uitbreiden met een verzoek aan de firma om de klinische relevantie van de PK-verschillen te bediscussiëren in het licht van de bevindingen op gebied van kwaliteit en non-klinisch, en in het licht van de resultaten van de fase-III studie. Het College steunt dit voorstel niet, aangezien de klinische studie onvoldoende sensitief is om verschillen tussen Uzpruvo en het referentiegeneesmiddel te kunnen detecteren.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op dit moment is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond. De data op dossierdelen kwaliteit en non-klinisch wijzen op *biosimilarity*. Op gebied van PK wordt echter een verschil in blootstelling gezien dat opheldering behoeft. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 10.k

Veltassa

Productnaam	Veltassa
Werkzaam bestanddeel	patiromer
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Geregistreerd</i> – poeder voor orale suspensie: 8.4 g, 16.8 g en 25.2 g <i>Aangevraagd</i> - poeder voor orale suspensie: 1 g
Indicatiegebied	Elektrolytstoornissen
ATC-code	V03AE09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	130767
Zaaknummer	987439

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Veltassa is indicated for the treatment of hyperkalaemia (HK) in adults and children of 6 years of age and older.*” Toe te voegen tekst is onderstreept. Er wordt tevens een nieuwe sterkte (1 g) aangevraagd (*line-extension*).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label *multiple-dose* fase-II studie, in lijn met het *Pediatric Investigation Plan* (PIP). Hierin zijn de farmacodynamiek (PD), veiligheid en verdraagbaarheid van patiromer onderzocht bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot <18 jaar met *Chronic Kidney Disease* (CKD) en hyperkaliëmie. De resultaten worden onderverdeeld in twee leeftijdscohorten. Bij cohort 1 (14 patiënten in de leeftijd van 12-18 jaar) zijn de startdoseringen 4.2 gram, .8.4 gram en 16.8 gram/dag. Bij cohort 2 (9 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 12 jaar) zijn de startdoseringen 2.0 gram, 4.0 gram en 8.0 gram/dag. De doseringen konden worden aangepast om een optimaal kaliumgehalte te bereiken en te behouden. Het primaire eindpunt is de kaliumreductie van *baseline* tot dag 14.

De resultaten wijzen op een significante kaliumreductie bij cohort 1 (12-18 jaar). Dit effect hield aan tot het eind van de studie (26 weken). Een meerderheid van deze patiënten (82%) kon worden aangemerkt als *responder*. De kaliumreductie bij de jongere groep (cohort 2) was niet significant. Van deze groep was 22% geclassificeerd als *responder*.

- Volgens de Rapporteur zijn er *follow-up* maatregelen nodig om de langere termijn veiligheid van cohort 1 beter in kaart te brengen. Het College steunt deze *major objection* van de Rapporteur niet. Opgemerkt wordt dat de studie in lijn is met de PIP, en dat in de PIP geen additionele langere termijn veiligheidsdata worden gevraagd. Verder is het zo dat het veiligheidsprofiel bij kinderen in lijn is met het veiligheidsprofiel van volwassenen.
- In een *major objection* verzoekt de Rapporteur de firma te verklaren waarom een verschil in werkzaamheid wordt gezien tussen beide leeftijdscohorten. Dit aangezien op basis van het werkingsmechanisme de verwachting is dat dit geneesmiddel bij beide groepen even goed werkt. Ook vindt de Rapporteur het aantal geïncludeerde patiënten in de leeftijd van 6-<12 jaar te beperkt. Het College

steunt deze *major objection* niet. Volgens het College is er mede op basis van het eenvoudige, lokale werkingsmechanisme geen reden om aan te nemen dat dit geneesmiddel niet ook werkt bij het jongste leeftijdscohort. En daarbij wijzen de werkzaamheidsresultaten over langere termijn op een effect (bij cohort 2) dat vergelijkbaar is met dat bij cohort 1.

- Voorgesteld wordt een *major objection* te formuleren over de dosisaanbevelingen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Deze dient beter te worden onderbouwd op basis van de beschikbare klinische data en modelleringen. Het gaat dan met name om de aanbeveling om bij cohort 2 te starten met 4 g. Ook is er voor beide cohorten geen beperking opgenomen voor de dosisverhoging. Dit is in de klinische studie wel gedaan.
- Besloten wordt een additionele *other concern* te formuleren waarin de firma wordt verzocht de variabiliteit in effect te bediscussiëren die wordt gezien in cohort 2.

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. Op basis van de huidige beschikbare data is het College voldoende overtuigd van de veiligheid en werkzaamheid bij deze indicatie, maar een *major objection* over de dosisaanbevelingen verhindert voorsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.1

Yorvipath

Productnaam	Yorvipath
Werkzaam bestanddeel	palopegteriparitide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 168 microgram/0.56 ml, 294 microgram/0.98 ml, 420 microgram/1.4 ml
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: H05AA</i>)
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	130783, 130784, 130785
Zaaknummer	987873

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Yorvipath, a prodrug providing sustained release of parathyroid hormone (PTH(1-34)), is a PTH replacement therapy indicated for the treatment of hypoparathyroidism (HP) in adults.”*

Kwaliteit

Er zijn *major objections* geformuleerd over het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel, en over de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden die onvoldoende is.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met een lopende gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin worden de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van palopegteriparatide vergeleken met placebo. De studie wordt uitgevoerd bij volwassen patiënten met HP. De studie bestaat uit een geblindeerde periode van 26 weken, gevolgd door een open-label extensieperiode (OLE) van 156 weken. De huidige beschikbare data bestrijken de periode tot aan de datum dat de laatste patiënt 26 weken was behandeld en overging naar de OLE. Het primaire eindpunt is een composiet van het effect op serum calciumgehalten en op therapeutische doseringen van actief vitamine D en calcium na 26 weken behandeling. De resultaten wijzen op een klinisch significant effect ten opzichte van placebo. Er wordt tevens een verbetering gezien op gebied van *Quality of Life*. Het bijwerkingenprofiel is acceptabel. Het College is het met de Rapporteur eens dat vanuit klinisch oogpunt de *benefit/risk* balans positief is.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Vanuit klinisch oogpunt is de *benefit/risk* balans positief, maar *major objections* op gebied van kwaliteit 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-verslag 20-23 februari 2023**
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 op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Opdivo (nivolumab)**
Dit onderwerp is eerder besproken in de 1005^e Collegevergadering (d.d. 15 juni 2022). Het betreft een variatie voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie naar neo-adjuvante behandeling van lokaal gevorderde longkanker in combinatie met chemotherapie. Een meerderheid van de CHMP blijkt niet voor een *all comer* indicatie. Dit betekent dat de indicatie hoogstwaarschijnlijk beperkt wordt tot de PD-L1-positieve patiëntenpopulatie.
Opgemerkt wordt dat patiënten in de neo-adjuvante setting veelal niet worden gediagnosticeerd op basis van grote weefselbiopten. Een inperking tot de de neo-adjuvante PD-L1-positieve patiëntenpopulatie zou inhouden dat alsnog biopten moeten worden genomen om de PD-L1 expressie te kunnen bepalen. Dit bezwaar vond echter weinig weerklank in de CHMP. De vraag aan het College is nu of Nederland een divergente opinie moet aantekenen, aangezien een meerderheid van de CHMP positief lijkt te zijn over een indicatie die is beperkt tot de PD-L1-positieve patiëntenpopulatie. Het College beveelt aan om dit niet te doen. In de klinische praktijk worden deze patiënten niet vaak in de neo-adjuvante setting chemotherapeutisch behandeld, en daarmee zal men ook niet snel geneigd zijn de patiënt neoadjuvant te behandelen met een combinatie van chemotherapie en nivolumab.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 21-22 februari 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Co-ordination 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 op de CMDh-website.
- De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*
- De bespreking van één onderwerpen blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 13-16 maart 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 op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 14-16 februari 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 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 Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 9 maart 2023**
 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**
- Agendapunt 13.7.a** **Regulatory science maandbericht december 2022/ januari 2023 en februari 2023**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

-
- Agendapunt 13.7.b** **Notulen Commissie Wetenschap, 9 november 2022, 12 januari 2023, besluitenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag 15-16 februari 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 op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 13.8.e** **PDCO-verslag 21-24 februari 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 op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- 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

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
1023/01	8.a	Bediscussiëren in hoeverre het CBG verantwoordelijk is voor de statements die (door het CBG uitgenodigde) experts doen in video's en artikelen van het CBG.

Presentielijst

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

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma