

Vastgesteld d.d.  
27 juli 2023

## Openbaar verslag van de 1031<sup>e</sup> vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 29 juni 2023 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
31-08-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
27-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.d, 7.e, 7.f, 10.a, 12.a en 12.b. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.c, 10.b, 10.c.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a Vitamine D Teva  
cholecalciferol  
Vitamine D deficiëntie
  - 7.b Agendapunt vervallen
  - 7.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *prilocaine en lidocaine* als werkzame bestanddelen en ATC code N01BB20, waarmee deze vallen onder de klasse *anesthetics, local*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
  - 7.d Nurofen retard  
ibuprofen  
Pijn

- 7.e Lidocata  
lidocaïne  
Pijn
- 7.f Metformine HCl Focus  
metformine  
Diabetes mellitus
- 7.g Pantoprazol Amarox  
pantoprazol  
Gastro-intestinaal
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Deflazacort Vital Pharma Nordic  
deflazacort  
Neurologie
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *bimatoprost* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01EE03, waarmee deze valt onder de klasse *antiglaucoma preparations and miotics*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *serplulimab* als werkzaam en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 19-22 juni 2023
- 12.b CMDh-verslag 20-21 juni 2023
- 12.c PRAC-agenda 3-6 juli 2023
- 12.d COMP-verslag 13-15 juni 2023
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- 13.3.a Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 29 juni 2023
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**

- 
- 13.8**                    **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
13.8.a                CAT-verslag 15 juni 2023
- 14**                    **Rondvraag**
- 15**                    **Sluiting**

- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 1031<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. Collegelid De Graeff is deze Collegevergadering voorzitter.  
*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.e, 10.a, 7.a, 7.c, 7.d, 10.b, 10.c, 7.f en 7.g. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 7.b (Duvensys, progesteron) is vervallen. Dit betreft een generieke aanvraag via de decentrale procedure. Tijdens de procedure zijn zorgen geuit over betrouwbaarheid van de resultaten van de bio-equivalentiestudie, uitgevoerd door CRO VerGo Pharma Research Pvt. Ltd. De handelsvergunningaanvraag is inmiddels door de firma ingetrokken.  
Er wordt op Europees niveau gekeken naar andere lopende handelsvergunningaanvragen waarin deze CRO een rol heeft. Aanvullende analyses zullen worden uitgevoerd, waarna gekeken wordt of verdere actie noodzakelijk is.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**  
Collegelid Sonke is verhinderd.
- Laatste Collegevergadering mevr. Herberts**  
Mevr. Herberts gaat het CBG verlaten. Mevrouw Herberts is *Committee for Advanced Therapies* (CAT) lid en klinisch beoordelaar. Na jaren van loyale en toegewijde dienst, heeft zij ervoor gekozen om een nieuw avontuur aan te gaan buiten het aCBG. Het College bedankt mevr. Herberts voor haar inzet en wenst haar alle succes en geluk toe in haar nieuwe functie.
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a**      **Conceptverslag 1027<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 4 mei 2023**  
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

- 
- Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn 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

Vitamine D Teva

Productnaam	Vitamine D Teva
Werkzaam bestanddeel	cholecalciferol
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 5600 IE
Indicatiegebied	Vitamine D deficiëntie
ATC-code	A11CC05
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	130096
Zaaknummer	959128

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *~~“Prophylaxis and treatment of vitamin D deficiency in adults and adolescents with an identified risk.~~*

*~~In addition to specific osteoporosis treatment of patients who are at risk of vitamin D deficiency, preferably in combination with calcium. In all individuals diagnosed with osteoporosis, used as part of the treatment.”~~*

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

In Nederland is dit het eerste cholecalciferol product met deze sterkte en farmaceutische vorm waarvoor de NR-afleverstatus wordt aangevraagd.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1016<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 24 november 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van de NR-afleverstatus voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt beperkt tot de preventie van vitamine D deficiëntie. Ook dient de informatie in rubriek 4.2 van de SmPC te worden aangepast overeenkomstig het commentaar van het College. In de nationale fase van de procedure wordt besloten welk NR-kanaal (Uitsluitend Apotheek [UA], Uitsluitend Apotheek en Drogist [UAD] of AV) kan worden toegekend.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Inmiddels zijn de posologie en de verpakkingsgrootte aangepast in lijn met het commentaar van het College uit de vorige ronde. Ook is de indicatie inmiddels beperkt tot de preventie-setting, waarmee ook een ander belangrijk bezwaar uit de vorige ronde is weggenomen.
- De firma geeft aan de osteoporose-indicatie te willen behouden. De firma verwijst daarbij naar het product Devaron 400 IU, dat in Nederland sinds 1983 in het *Over The Counter* (OTC) kanaal beschikbaar is met de volgende osteoporose-indicatie: “Alle personen bij wie osteoporose is vastgesteld, als onderdeel van de behandeling.” In de vorige ronde gaf het College aan dat een osteoporose-indicatie niet verenigbaar is met een Niet-Receptplichtige (NR) afleverstatus, aangezien de tussenkomst van een arts noodzakelijk is om de diagnose te stellen. In de

onderhavige ronde wordt dit standpunt bijgesteld. Het College zou de osteoporose-indicatie acceptabel kunnen vinden, alleen niet in de vorm van de indicatie voor Devaron, die sterk verouderd is. De indicatie dient als volgt te worden verwoord (*major objection*): “As an adjuvant to the specific therapy for osteoporosis in adult patients who are at risk of vitamin D deficiency.” Een belangrijke overweging om minder negatief te zijn over een osteoporose-indicatie is het argument dat het voor patiënten waarbij osteoporose is gediagnosticeerd nuttig is dat dit geneesmiddel ook zonder recept beschikbaar is, en dat de osteoporose-indicatie in feite al deel uitmaakt van de algemene preventie-indicatie. Daar komt nog bij dat de risico’s van dit geneesmiddel in het NR-kanaal gering zijn, en dat medische controle tijdens gebruik niet noodzakelijk is.

- Het indicatievoorstel voor osteoporose bevat niet langer het deel ‘*preferably in combination with calcium*’, aangezien er aanwijzingen zijn dat dit mogelijk een verhoogd cardiovasculair risico met zich meebrengt.
- Tot slot wordt opgemerkt dat het belangrijk is erop te letten dat wanneer de afleverstatus wordt vastgesteld, deze gelijk moet zijn voor alle cholecalciferol-producten met dezelfde indicatie.

### **Conclusie**

Indien de indicatie wordt aangepast in lijn met het commentaar van het College, dan is het College **positief** over de NR-afleverstatus voor dit geneesmiddel.

**Agendapunt 7.c**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.d

**Nurofen retard**

Productnaam	Nurofen retard
Werkzaam bestanddeel	Ibuprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met gereguleerde afgifte: 300 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	M01AE01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	128689 128675
Zaaknummer	893513, 893828

Dit geneesmiddel is goedgekeurd via de decentrale procedure. Die procedure is eerder besproken in o.a. 1023<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 9 maart 2023).

De huidige goedgekeurde indicatie is: "Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte is voor een kortdurende behandeling van lichte tot matige pijn die naar verwachting langer dan 6-8 uur zal werken voor, onder andere rugpijn, spierpijn, gewrichtspijn, menstratiepijn en tandpijn. Nurofen Retard 300 mg tabletten met verlengde afgifte is geïndiceerd voor alleen volwassenen."

Het betreft hier de vaststelling van de afleverstatus via de nationale procedure.

De aanvrager beargumenteert met name waarom een UR-afleverstatus niet noodzakelijk zou zijn. Dit wordt ondersteund. Diagnosestelling door een arts wordt niet noodzakelijk geacht. Als symptomen aanhouden of verergeren, of als het product langer dan vier dagen wordt gebruikt, wordt de patiënt in de productinformatie geïnstrueerd om contact op te nemen met een arts. Dit beperkt mogelijke schadelijke gevolgen van eventuele misdiagnose/onjuist gebruik.

Van de beschikbare NR-subcategorieën wordt voor het onderhavige geneesmiddel de Uitsluitend Apotheek (UA)-afleverstatus het meest geschikt geacht. De maximale dagdosering voor Nurofen Retard 300 is 1200 mg, dit is gelijk aan de maximale dagdosering voor reeds geregistreerde 200 en 400 mg tabletten in het NR-kanaal. Het doseringsschema is echter anders: de startdosis is twee tabletten (2 x 300 mg ibuprofen). Zo nodig kan na 12 uur nog een dosis van twee tabletten (2 x 300 mg ibuprofen) worden ingenomen. Hierdoor bestaat het risico dat deze 300 mg tabletten worden ingenomen volgens het doseringsschema van reeds geregistreerde ibuprofen tabletten, aangezien patiënten gewend zijn aan dit doseringsschema. Dit kan leiden tot een (onbedoelde) overdosering (>1200 mg/dag) gedurende een aantal dagen met een dagelijkse dosis tot 1800 mg/dag (6 tabletten van 300 mg) wat het risico op het optreden van bijwerkingen verhoogt. Om de patiënt te wijzen op de risico's van overdosering en om aan te geven dat er geschikte alternatieven voorhanden zijn, is tussenkomst van een apotheker aangewezen.

**Conclusie**

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

Agendapunt 7.e

**Lidocata**

Productnaam	Lidocata
Werkzaam bestanddeel	lidocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	pleister: 700 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N01BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128732
Zaaknummer	897897

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “Voor de symptomatische verlichting van neuropathische pijn die gerelateerd is aan een eerdere herpes zoster-infectie (postherpetische neuralgie, PHN) bij volwassenen.”

Dit is een hybride aanvraag met Versatis 700 mg *medicated plaster* als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd.

Lidocata bevat een aantal andere hulpstoffen dan het referentiegeneesmiddel.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Eerder in de procedure werd op basis van een bio-equivalentiestudie geconstateerd dat Lidocata een 34% hogere AUC<sub>0-t</sub>, en een 40% hogere C<sub>max</sub> heeft dan het referentiegeneesmiddel. Dit betekent dat bio-equivalentie niet is aangetoond. Naar aanleiding hiervan is door de firma een farmacodynamiek (PD) studie gedaan. De resultaten hiervan wijzen uit dat Lidocata en het referentiegeneesmiddel therapeutisch gezien equivalent zijn. Hiermee is het bezwaar ten aanzien van de niet aangetoonde bio-equivalentie voldoende weggenomen.
- Op dit moment in de procedure resteert er een *major objection* over het cumulatieve irritatiepotentieel. Dit aspect is onvoldoende onderzocht, waardoor niet wordt voldaan aan de vereisten zoals gesteld in het richtsnoer van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, ‘*guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*’). Het is belangrijk dat dit aspect alsnog wordt onderzocht, aangezien er tussen Lidocata en het referentiegeneesmiddel verschillen zijn in adhesie (van de pleister) en in de doorlaatbaarheid (in de huid) van lidocaïne. Beiden zijn hoger bij Lidocata. De firma dient aan te tonen dat deze verschillende niet leiden tot een verschillend veiligheidsprofiel (met name in termen van irritatiepotentieel). Er is in dit opzicht wel een studie gedaan door de firma, maar deze is niet adequaat uitgevoerd. In die studie zijn de pleisters elke twee á drie dagen vervangen. De EMA-richtlijn stelt echter dat in een dergelijke studie de pleisters dagelijks moeten worden vervangen (*‘enhanced condition*’). Dit om te constateren of sprake is van een vergelijkbaar irritatiepotentieel, ongeacht de posologie. De *major objection* die hierover resteert vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost.

- Vanuit het College wordt aangevuld dat bij pleisters in het algemeen aangeraden wordt deze telkens op een andere plek aan te brengen om irritatie te voorkomen. De onderhavige pleisters moeten echter telkens op dezelfde plek op het lichaam worden aangebracht. Dit maakt de kans op irritatie groter, en dus is het extra belangrijk dat onderzocht wordt of er op dit gebied verschillen zijn tussen Lidocata en het referentiegeneesmiddel.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgrond, die van toepassing wordt wanneer de resterende *major objection* niet wordt opgelost. De firma heeft onvoldoende aangetoond dat de verschillen tussen Lidocata en het referentiegeneesmiddel niet leiden tot verschillende veiligheidsprofielen.

Agendapunt 7.f

Metformine HCl Focus

Productnaam	Metformine HCl Focus
Werkzaam bestanddeel	metformine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 500 en 750 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10BA02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	129513, 129515
Zaaknummer	931686

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Behandeling van type-2-diabetes mellitus bij volwassenen, in het bijzonder bij patiënten met overgewicht, wanneer de bloedglucosespiegel met alleen dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd. Metformine HCl Focus kan als monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica of insuline gebruikt worden."

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Eerder in de procedure is een voornemen tot weigering uitgestuurd, aangezien er een aantal *major objections* resteerden. In reactie hierop is door de firma een schriftelijke zienswijze ingediend. Hiermee is de *major objection* op gebied van kwaliteit opgelost. De klinische *major objection* blijft echter onopgelost. Deze betreft de 750 mg sterkte, waarvoor in *de single dose* bio-equivalentie onder gevoede omstandigheden geen bio-equivalentie kan worden aangetoond. Bio-equivalentie kan niet worden bewezen voor de partiële AUCs. Hierdoor kan een *waiver* voor een *multiple dose study* niet worden ondersteund. De resterende *major objection* vormt een weigeringsgrond voor deze aanvraag.

**Conclusie**

Het College **besluit** de aanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren. De eerder in de procedure geformuleerde klinische *major objection* is niet opgelost.

Agendapunt 7.g

**Pantoprazol Amarox**

Productnaam	Pantoprazol Amarox
Werkzaam bestanddeel	pantoprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - maagsapresistente tabletten: 40 mg Aangevraagd - maagsapresistente tabletten: 20 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BC02
Procedure	Decentrale procedure: RMS= Nederland
RVG-nummer	130150
Zaaknummer	961897

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Pantoprazol Amarox is indicated for use in adults and adolescents 12 years of age and above for:*

- *Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease.*
- *Long-term management and prevention of relapse in reflux oesophagitis.*

*Pantoprazol Amarox is indicated for use in adults for:*

- *Prevention of gastroduodenal ulcers induced by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients at risk with a need for continuous NSAID treatment (see section 4.4).”*

Dit is een generieke aanvraag met Pantozol 20 mg *gastro-resistant tablets* als referentiegeneesmiddel.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Kwaliteit & Klinische onderzoeken**

De firma heeft het productieproces van de 20 mg tablet aangepast, waardoor er sprake is van een nieuwe 20 mg tablet. Deze tablet is niet dezelfde als die gebruikt is in de bio-equivalentiestudie. Dit betekent dat de uitkomst van de bio-equivalentiestudie niet langer representatief is, aangezien de 20 mg tablet in die studie niet representatief is voor de nieuwe 20 mg tablet, en het op dit moment niet uitgesloten is dat de wijzigingen in de dimensies van de tablet van invloed zijn op de farmacokinetiek (PK). Een nieuwe bio-equivalentiestudie is vereist. Eerder in de procedure is hierover een *major objection* opgesteld. In samenhang hiermee werd tevens een *major objection* opgesteld over de dissolutielimieten.

Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost. Beiden vormen een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure worden opgelost.

**Conclusie**

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

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

**Agendapunt 9**

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

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

**Agendapunt 10.a Deflazacort Vital Pharma Nordic**

Productnaam	Deflazacort Vital Pharma Nordic
Werkzaam bestanddeel	deflazacort
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 6 mg en 30 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	H02AB13
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	124416, 124419
Zaaknummer	1006280

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Rheumatic and collagen diseases - Treatment intensification and/or maintenance therapy of the rheumatoid arthritis and of psoriatic arthritis when conservative treatments have proved to be ineffective; polymyalgia rheumatica; acute rheumatic fever; systemic lupus erythematosus; dermatomyositis severe; polyarteritis nodosa and cranial arteritis. Dermatologic diseases - Generalised exfoliative dermatitis; severe multiform erythema and erythema nodosum. Allergic diseases - Anaphylaxis, asthma, severe hypersensitivity reactions. Lung diseases - Extrinsic allergic alveolitis (pneumoconiosis due to organic powder). Ocular pathology - Choroiditis; choroidoretinitis; iritis and iridocyclitis. Hepatic and gastrointestinal pathology - Ulcerative colitis; Crohn’s disease and chronic active hepatitis. Kidney diseases - Nephrotic syndrome. Peripheral Nervous System Diseases – e.g. Duchenne Muscular Dystrophy, Becker Muscular Dystrophy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit**

Er worden vraagtekens gezet bij de mate waarin deze farmaceutische vorm geschikt is voor adequate dosering bij DMD. De tabletten van beide sterktes kunnen niet worden verdeeld in gelijke helften, waardoor de mogelijkheden met betrekking tot dosisaanpassingen (gedurende behandeling en bij afbouwen van behandeling) beperkt zijn. Door de aard van de aandoening en het beoogde langdurige gebruik gedurende stijgende levensjaren waarin verschillende veranderingen optreden, zijn precieze dosisaanpassingen noodzakelijk. Besloten wordt hierover een additionele *major objection* op te stellen.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De werkzaamheid en veiligheid van deflazacort bij de aangevraagde indicatie wordt onderbouwd met 23 literatuurverwijzingen. De verwijzing naar twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies (met in totaal 224 patiënten met DMD) wordt als pivotaal beschouwd. Er zijn een aantal bezwaren.

- De RMS vindt de indicatie te breed. De literatuurverwijzingen gaan alleen over patiënten met DMD, en niet over ‘*Peripheral Nervous System Diseases*’ in bredere zin. De RMS stelt de volgende indicatiebewoording voor: “*Dystrophinopathies – for treatment of Duchenne Muscular Dystrophy*”. Het College is het met de RMS eens dat de indicatie te breed is. DMD is een spierziekte, en niet een ziekte van het perifere zenuwstelsel. Het indicatievoorstel van de RMS wordt echter niet gesteund. Er wordt op gewezen dat deflazacort, en corticosteroiden in het algemeen, niet zijn geïndiceerd voor alle dystrofinopathieën. Het uitgangspunt voor de indicatiebewoording moet zijn “*Duchenne Muscular Dystrophy*”.
- Zowel de firma als de RMS spreken over *Well-Established Use* (WEU) als legale basis voor deze variatie. Vanuit dit oogpunt doet de RMS het verzoek aan de firma om aan te tonen dat deflazacort al minstens 10 jaar binnen de EU wordt toegepast bij de nu aangevraagde indicatie. Volgens het College is dit bezwaar hier echter niet van toepassing, aangezien een variatie geen eigen legale basis heeft. Er hoeft dus ook niet te worden voldaan aan de vereisten van een WEU-aanvraag. Wel dient de firma nog op te helderen of de literatuur waarnaar verwezen wordt nog onder data-exclusiviteit valt. Ook dient de firma aan te tonen dat op basis van farmacokinetiek (PK) kan worden gebridget van de producten in de literatuur naar het onderhavige geneesmiddel. De RMS formuleert hierover een *other concern*, maar volgens het College is dit een *major objection* omdat dit essentieel is voor de goedkeuring van de indicatie.
- Het College steunt de *other concern* van de RMS over de dosering. Er is meer informatie nodig over de mogelijkheden omtrent het verhogen van de dosering, over de maximale dagelijkse dosering en over de stopcriteria.
- In de indicatie moet een afkapwaarde (ondergrens) voor leeftijd worden opgenomen. Opgemerkt wordt dat in de studies alleen kinderen zijn opgenomen van 5 jaar en ouder. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat dit geneesmiddel veelal voorgeschreven wordt op het moment dat sprake is van ziekteprogressie. Daarbij hoeft in principe geen leeftijdsgebonden benadering te worden gehanteerd.

*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 dit moment is de *benefit/risk* balans bij deze indicatie negatief. *Major objections* resteren over de geschiktheid van de farmaceutische vorm, de indicatie, en over de *bridging* tussen de literatuur en het onderhavige product.

---

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

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

- 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 19-22 juni 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 van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Krazati (adagrasib)**  
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 1012<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d.22 september 2022). Het betreft een aanvraag voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Krazati lijkt sterk op Lumykras (sotorasib), en het ontwikkelingsprogramma van deze geneesmiddelen is ook vergelijkbaar (tweedelijns, *confirmatory data*). Eerder werd al bekend dat de *confirmatory data* van Lumykras minder goed zijn dan verwacht. Dit heeft ook geleid tot een *major objection* over de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) van Krazati, aangezien op basis van de *confirmatory data* van Lumykras het ook voor Krazati niet aannemelijk wordt geacht dat activiteit in termen van *Overall Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR) zich vertaalt in een MTA. Uiteindelijk is deze *major objection* niet opgelost. Voor zover bekend is dit de eerste keer dat op basis van de *confirmatory data* van een 'first in class' geneesmiddel, een negatief standpunt wordt ingenomen voor een vergelijkbaar tweede geneesmiddel.
- Veozza (fezolinetant)**  
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 1028<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 15 mei 2023). Toen is uitvoerig gediscussieerd over de indicatiebewoording, en over het al dan niet beperken van de indicatie tot menopauzale vrouwen. In de klinische studie zijn geen perimenopauzale vrouwen opgenomen, en de mogelijkheid van een extrapolatie is onvoldoende bediscussieerd door de firma. Uiteindelijk heeft Nederland hierover een *major objection* opgesteld. De CHMP bleek echter van mening te zijn dat zowel de werkzaamheid als de veiligheid kunnen worden geëxtrapolerd van menopauzale vrouwen naar perimenopauzale vrouwen, en dat er geen extra waarschuwingen nodig zijn. Wel wordt in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) een beschrijving van de studiepopulatie opgenomen. In een later stadium wordt gekeken of Nederland een divergente opinie aantekent.

**Agendapunt 12.b**

**CMDh-verslag 20-21 juni 2023**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de CMDh-website.

**Optimalisatie proces voor limietstelling nitrosamines**

Er worden steeds meer nitrosamine-onzuiverheden ontdekt. Het gaat dan met name om *active substance (API)-derived* nitrosamines. Dit zorgt voor een flinke belasting van het Europese regulatoire netwerk, aangezien per onzuiverheid een acceptabele limiet moet worden vastgesteld. Daar gaat vaak enige tijd overheen, en de tijdelijke interim-limieten zijn vaak niet haalbaar voor fabrikanten. Dit geeft een groot risico op tekorten voor geregistreerde geneesmiddelen.

Inmiddels is er op Europees niveau, in nauwe samenwerking met internationale autoriteiten, gewerkt aan een nieuwe benadering voor het vaststellen van limieten voor nitrosamines. Daaruit zijn twee belangrijke punten naar voren gekomen. De eerste is de *carcinogenic potency categorisation approach* die op korte termijn wordt geïmplementeerd. Daarbij wordt een nitrosamine onzuiverheid op basis van diens moleculaire structuur geplaatst in een van de vier vooraf gedefinieerde *potency categories*, waardoor op een pragmatische en wetenschappelijk onderbouwde manier een internationaal afgestemde limiet kan worden vastgesteld.

De tweede is een discussie over het mogelijk accepteren van een negatieve Ames-test als bewijs dat een nitrosamine-onzuiverheid niet mutageen is. Tot op heden was dat niet mogelijk, maar inmiddels is er samen met internationale autoriteiten vastgesteld aan welke criteria het protocol moet voldoen, zodat dit kan worden gebruikt in regulatoire besluitvorming. Over deze twee zaken worden op korte termijn gepubliceerd. Dan wordt tevens een groot aantal limieten gepubliceerd.

Verder vindt er midden juli een bijeenkomst plaats van de *Nitrosamine Implementation Oversight Group* (NIOG), waarin wordt gekeken naar aanvullende mogelijkheden voor het tijdelijk hanteren van een hogere limiet indien de vastgestelde limiet wordt overschreden.

Opgemerkt wordt dat men inmiddels heeft geaccepteerd dat het ontstaan van *API-derived* nitrosamines vaak onvermijdelijk is. Volledige vermindering (zowel van nitrosamine-vorming als van de bijkomende risico's) is simpelweg niet mogelijk. Het is belangrijk dit ook mee te nemen in de communicatie over dit onderwerp. Toegelicht wordt dat gekozen is voor een reactieve communicatie over dit onderwerp, waarbij de communicatie op Europees niveau leidend is.

**Agendapunt 12.c**

**PRAC-agenda 3-6 juli 2023**

Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

**Agendapunt 12.d**

**COMP-verslag 13-15 juni 2023**

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

<b>Agendapunt 13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>Agendapunt 13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b> <i>Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.</i>
<b>Agendapunt 13.2</b>	<b>Actiepuntenlijst</b> Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.3</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken</b>
<b>Agendapunt 13.3.a</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 29 juni 2023</b> Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
<b>Agendapunt 13.4</b>	<b>Overzicht perscontacten</b> Er is geen overzicht geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.5</b>	<b>Wetenschappelijke adviezen</b> <i>Tien adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.</i>
<b>Agendapunt 13.6</b>	<b>Pediatrische onderzoeksplannen</b> Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.7</b>	<b>Overige zaken</b> Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.8</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie</b>
<b>Agendapunt 13.8.a</b>	<b>CAT-verslag 15 juni 2023</b> Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de <i>Committee for Advanced Therapies (CAT)</i> en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
<b>Agendapunt 14</b>	<b>Rondvraag</b> Er zijn geen punten voor de rondvraag.

---

**Agendapunt 15**

**Sluiting**

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

**Actiepuntenlijst**

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

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

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma