

Vastgesteld d.d.

9 januari 2025

Openbaar verslag van de 1062^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 26 september 2024 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
03-03-2025	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 1055^e Collegevergadering d.d. 17 juni 2024
 - 5.b Conceptverslag 1056^e Collegevergadering d.d. 4 juli 2024
- 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 Variatie voor een wijziging van de afleverstatus voor een product met *bifonazol* als werkzaam bestanddeel en ATC-code D01AC10, waarmee deze valt onder de *antifungals for topical use*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
 - 7.b Voorstel tot aanpassing AV-lijst nicotine bevattende producten.
 - 7.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *paracetamol en ibuprofen* als werkzame bestanddelen en ATC-code N02BE51, waarmee deze valt onder de klasse *other analgesics and antipyretics*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
 - 7.d Oxycodon HCl Labomed
oxycodon



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

www.cbg-meb.nl

- 7.e Pijn
Variatie voor een wijziging van de afleverstatus voor een product met *paracetamol* en *ibuprofen* als werkzame bestanddelen en ATC-code N02BE51, waarmee deze valt onder de *other analgesics and antipyretics*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Wijziging pictogrammenbeleid in beleidsdocumenten Bijsluiter en Etikettering
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *l-acetylleucine* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend.
Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Bridion
sugammadex
Neurologie
- 10.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *delandistrogene moxeparvovec* als werkzaam bestanddeel en ATC-code M09AX15, waarmee deze valt onder de klasse *other drugs for disorders of the musculo-skeletal system*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Mounjaro
tirzepatide
Slaap
- 10.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *nivolumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01CX17, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *upadacitinib* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AF03, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Sivextro
tedizolid
Infectieziekten
- 10.h Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ustekinumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC05, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.i Utrogestan
progesteron
Gynaecologie
- 10.j Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *beremagene geperpavec* als werkzaam bestanddeel en ATC-code D03AX16, waarmee deze valt onder de klasse *cicatrizants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.k Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *zanidatamab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FD07, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. 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-agenda 16-19 september 2024
12.b CMDh-verslag 17-18 september 2024
12.c PRAC-agenda 30 september – 3 oktober 2024
12.d COMP-verslag 10-12 september 2024
- 13** **Zaken ter informatie**
13.1 **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
13.3.a Juridisch overzicht 26 september
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a Roulatieschema Gemandateerde Collegevergadering 2025
13.7.b Regulatory science maandberichten mei, juni, juli en augustus 2024
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 1062^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Voorafgaand aan de Collegevergadering was er een bijscholingsbijeenkomst over het onderwerp '(Non-)klinische aspecten rondom *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP's)'. Onder ATMP's vallen producten voor weefselmanipulatie, gen- en somatische celtherapie.

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 de agendapunten 10.q, 10.d, 7.a, 7.c, 7.e, 7.b, 10.c, 10.h, 10.a, 10.b, 10.f, 10.j, 10.i, 10.e, 10.k, 7.d 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

De Collegeleden Russel, Nurmohamed en Pittens zijn verhinderd.

Nieuwe voorzitter *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP)

In de CHMP-vergadering van september is Bruno Sepodes unaniem verkozen tot voorzitter. Zijn driejarige termijn gaan op 21 september in. Dhr. Sepodes volgt Harald Enzmann op, die het maximum van twee termijnen CHMP-voorzitter was.

Topra symposium 2024 '*Improving health outcomes through regulatory excellence*'

Op 30 oktober start het Topra Symposium 2024 in het WTC/Postilion Hotel in Rotterdam. Tijdens dit drie dagen durende symposium komen 60 sprekers uit 13 landen aan het woord. Ook diverse CBG-collega's staan op het podium. Topra is een internationale beroepsvereniging van *regulatory affairs* professionals. Het jaarlijkse symposium vindt elk jaar in een ander land plaats. Dit jaar was Nederland aan de beurt en trad het CBG op als mede-organisator.

Dhr. Torqui verkozen als lid HMA *Management Group*

Dhr. Torqui (Divisiehoofd Europa, Geneesmiddelengebruik & Veterinair bij het aCBG) is benoemd tot lid van de Management Group van de *Heads of Medicines Agencies* (HMA). Deze rol vervult hij sinds 12 september 2024 naast zijn rol als divisiehoofd bij het CBG. De *Management Group* is het dagelijkse bestuur van de HMA. De voornaamste taken zijn het coördineren en ondersteunen van de werking van de HMA. Ook houdt de *Management Group* het toezicht op en beheren ze het HMA *Permanent Secretariat*. Dit omvat onder andere de afstemming en strategische uitvoering van het beleid binnen het Europese netwerk.

Overheidsbeleid m.b.t. ICT-middelen

De Collegeleden worden gewezen op dit beleid omtrent de omgang met ICT-middelen (van het CBG) bij reizen naar het buitenland. Daarbij wordt onderscheid gemaakt in EU-lidstaten, niet-EU-lidstaten en staten die op een rode lijst staan. Afhankelijk van de classificatie van de reisbestemming zijn er beschermende maatregelen die moeten worden genomen met betrekking tot ICT-middelen.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 1055^e Collegevergadering d.d. 17 juni 2024

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 1056^e Collegevergadering d.d. 4 juli 2024

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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.b

Voorstel tot aanpassing AV-lijst nicotine bevattende producten

Productnaam	Diversen
Werkzaam bestanddeel	nicotine
Farmaceutische vorm en sterkte	Diversen
Indicatiegebied	<i>Nicotine Replacement Therapy (NRT)</i>
ATC-code	N07BA01
Procedure	Overig
RVG-nummer	Diversen
Zaaknummer	1071332

Het betreft een intern verzoek voor aanpassing van de Algemene Verkoop (AV-)lijst voor nicotine bevattende producten met de indicatie: “Verlichting van nicotineontweningsverschijnselen, bij nicotineafhankelijkheid, als hulpmiddel om te stoppen met roken. Counseling en ondersteuning van de patiënten verbeteren doorgaans de slaagkans.”

Concreet is het voorstel om de statement in de AV-lijst als volgt aan te passen:

“Uitsluitend pleisters, kauwgom, zuigtabletten, orodispergeerbare film, sublinguale tabletten en spray voor oromucosaal gebruik.

Voor pleisters is de maximale verpakkingsgrootte beperkt tot 6 weken gebruik.

Voor kauwgom, zuigtabletten, orodispergeerbare film en sublinguale tabletten is de maximale verpakkingsgrootte beperkt tot 3 weken gebruik uitgaande van de maximale dagdosering. Voorbeeld: voor kauwgom komt dit uit op een maximum van 504 stuks per verpakking.

Voor spray voor oromucosaal gebruik is de maximale verpakkingsgrootte beperkt tot 2 dagen gebruik uitgaande van de maximale dagdosering.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Dit voorstel is gebaseerd op geregistreerde en eerder geregistreerde vormen van NRT, en betreft een update van de AV-lijst met nieuw geregistreerde vormen van NRT en verpakkingsgroottes.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met de voorgestelde aanpassing van de AV-lijst.

Agendapunt 7.c

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.d

Oxycodon HCl Labomed

Productnaam	Oxycodon HCl Labomed
Werkzaam bestanddeel	oxycodon
Farmaceutische vorm en sterkte	drank in sachet: 5 mg, 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02AA05
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	131429, 131430, 131431
Zaaknummer	1014058

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. De aanvraag voor de 5 mg sachets is een generieke aanvraag. De aanvraag voor de 10 mg en 20 mg sachets is een hybride aanvraag. Het referentiegeneesmiddel is Oxynorm 1 mg/ml en 10 mg/ml *multidose product in bottles*. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: “*Oxycodone HCl Labomed 5mg/10 mg/20 mg oral solution in sachet is indicated for the treatment of severe pain requiring the use of a strong opioid in adults and children over 12 years.*”

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de overlegde informatie betreffende de sachets. Gedurende de procedure is er conflicterende informatie gegeven over het uiterlijk en de functionaliteit van de sachets. Tot op heden zijn de onduidelijkheden hieromtrent nog niet opgelost door de firma, en daarmee blijft deze *major objection* van kracht. Deze *major objection* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure is opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Conclusie

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

Agendapunt 7.e

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Wijziging pictogrammenbeleid in beleidsdocumenten Bijsluiter en Etikettering

Uit onderzoek is gebleken dat veel mensen medicijninformatie niet goed lezen en/of begrijpen, terwijl zij wel behoefte hebben aan betrouwbare, begrijpelijke en volledige informatie over geneesmiddelen. Pictogrammen blijken een belangrijke factor in het vergroten van de begrijpelijkheid van medicijninformatie, met name voor personen met beperkte gezondheidsvaardigheden en laaggeletterden. Het College heeft daarom in 2017 gevraagd om de mogelijkheid voor het opnemen van pictogrammen in productinformatie te onderzoeken. Na een eerste onderzoek door het aCBG is in 2021 een beleidswijziging geaccordeerd van het etiketteringsbeleid voor het toestaan van het gebruik van vier waarschuwingspictogrammen en vier verbodspictogrammen op verpakkingen van medicijnen met daarbij vastgestelde begeleidende teksten. Op dit moment staat CBG-beleid pictogrammen of andere afbeeldingen niet toe in de bijsluiter, anders dan ter verduidelijking van instructie voor gebruik van het betreffende medicijn. In vervolg hierop is het aCBG in 2021 samen met 16 andere partijen met een verkenning gestart naar het gebruik van pictogrammen bij medicijninformatie in het project Samen naar Duidelijke Medicijn-pictogrammen (SDM-project).

Het SDM-project heeft geleid tot de ontwikkeling van pictogrammen voor 40 onderwerpen. Deze pictogrammen-set is getest op begrijpelijkheid door Pharos in samenspraak met andere partijen, zoals het Nivel. Het is de intentie van alle partijen van het SDM-project om de pictogrammen toe te passen in hun medicijninformatie, zoals in voorlichtingsmateriaal of animaties. Hierdoor zal het bereik van de pictogrammen groot zijn in Nederland, wat een positief effect zal hebben op het begrip van de pictogrammen: hoe vaker personen eenzelfde pictogram hebben gezien, hoe sneller zij de betekenis van het pictogram zullen herkennen.

Voorgesteld wordt nu om deze pictogrammen toe te staan in zowel de bijsluiter als op de verpakking van medicijnen. Hiervoor is een beleidswijziging nodig. Het voorstel is om de bepalingen die nu al in het pictogrammenbeleid staan, over te nemen in het MEB 5 beleid, toegespitst op bijsluiters. Voorwaarde voor opnemen van pictogrammen is dat deze niet de verplichte tekst mogen vervangen en dat de leesbaarheid van verpakking en bijsluiter niet in het gedrang mag komen. Hiervoor wordt in het beleid expliciet verwezen naar de *'Guideline on Readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use'*. Voor accordering leveren handelsvergunninghouders digitale mock-ups aan, d.w.z. een bijsluiter of verpakking op ware grootte. De mock-ups worden case-by-case beoordeeld.

Met het nieuw voorgestelde beleid zal de huidige Positieve lijst met 8 pictogrammen worden vervangen door de aangepaste Positieve lijst met 40 pictogrammen in de vastgelegde nieuwe lay-out en verplichte bijhorende tekst per pictogram. Deze aangepaste Positieve lijst zal de huidige lijst op de CBG-website vervangen en in beide beleidsdocumenten zal een link naar deze Positieve lijst worden opgenomen.

Het College gaat akkoord met de voorgestelde beleidswijzigingen. Vanuit het College worden complimenten gemaakt voor het werk dat op dit gebied is verzet.

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

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

Agendapunt 10.b

Bridion

Productnaam	Bridion
Werkzaam bestanddeel	sugammadex
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	V03AB35
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	1090578

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium or vecuronium in adults.*

For the paediatric population: sugammadex is only recommended for routine reversal of rocuronium induced blockade in ~~children and adolescents aged 2 to 17 years.~~ paediatric patients from birth to 17 years.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op een open-label farmacokinetiek (PK) studie (deel A) met daaropvolgend een gerandomiseerde, gecontroleerde dubbelblinde fase (deel B). In deel A werd de PK geëvalueerd bij 47 kinderen in de leeftijd van <2 jaar, om te kunnen bevestigen dat de dosering die in deel B wordt gebruikt voor sugammadex, de meest geschikte is. In deel B zijn de werkzaamheid en veiligheid van sugammadex 2 mg/kg, sugammadex 4 mg/kg en neostigmine onderling met elkaar vergeleken. Sugammadex 2 mg/kg en neostigmine werden toegediend in de setting van matige neuromusculaire block. Sugammadex 4 mg/kg werd toegediend in de setting van diepe neuromusculaire block. Het primaire eindpunt is de *median time to neuromuscular recovery* (TTNMR) in deel B. De resultaten wijzen op een TTNMR van 1.4 minuten voor sugammadex 2 mg/kg en 4.4 minuten voor neostigmine. Verder wijzen de PK resultaten uit dat de blootstelling bij kinderen <2 jaar 30-50% lager ligt dan in een eerdere studie werd gezien bij volwassenen. Desondanks is de werkzaamheid voldoende aangetoond. Het veiligheidsprofiel bij kinderen <2 jaar is vergelijkbaar met dat van oudere kinderen en volwassenen. Het College is het met de Rapporteur eens dat op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief is. Op gebied van PK resteert alleen nog een *other concern* over de bio-analytische methode.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief bij deze indicatie.

Agendapunt 10.c

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.d

Mounjaro

Productnaam	Mounjaro
Werkzaam bestanddeel	tirzepatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / oplossing voor injectie in vial / KwikPe oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 2.5 mg; 5 mg; 7.5 mg; 10 mg; 12,5 mg; 15 mg
Indicatiegebied	Slaap
ATC-code	A10BX16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	1091447

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Obstructive sleep apnoea - Mounjaro is indicated, as an adjunct to diet and exercise, for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnoea (OSA) in adults with obesity.”*

Mounjaro is reeds goedgekeurd voor de behandeling van type II diabetes mellitus en overgewicht. Voor de volledige huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde fase-III studies. In beide studies is gedurende 52 weken de werkzaamheid en veiligheid van tirzepatide vergeleken met placebo bij patiënten met matig tot ernstige OSA en obesitas. De deelnemers in studie 1 waren niet in staat of niet bereid om *Positive Airway Pressure* (PAP-)therapie te ondergaan. De deelnemers in studie 2 ondergingen gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de studie PAP-therapie, en continueerden dit gedurende de studie. In beide studies zijn dezelfde primaire en secundaire eindpunten gehanteerd, met focus op de verbetering in termen van apnoeïsche, resp. hypopneuïsche *events* gedurende de slaap. De resultaten van beide studies wijzen op een consistente verbetering op alle slaapgerelateerde eindpunten met betrekking tot ademhalingsstoornissen. De effecten van tirzepatide op OSA-symptomen (op basis van *Patient Reported Outcomes*, PRO) zijn minder duidelijk. Het veiligheidsprofiel is in lijn met de ervaringen bij de huidige goedgekeurde indicaties.

De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin wordt gesteld dat het opnemen van een separate OSA-indicatie niet acceptabel is, omdat dit al valt onder bestaande indicatie *‘weight management’*. Erkend wordt dat bij de OSA-subgroep een effect is aangetoond, en in die zin vindt men het acceptabel om in rubriek 4.1 (therapeutische indicaties) een verwijzing op te nemen naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) waarin wordt gerefereerd aan de onderhavige studiedata. De Rapporteur stelt voor de volgende zin aan rubriek 4.1 toe te voegen: *“For trial results with respect to the use of tirzepatide in obese adults with moderate to severe obstructive sleep apnea, see section 5.1.”*

Het College deelt de mening van de Rapporteur dat een separate OSA-indicatie niet gerechtvaardigd is en steunt de *major objection*. De door de Rapporteur voorgestelde zin voor rubriek 4.1 wordt echter niet in deze vorm gesteund. Erkend wordt dat dit voorstel in lijn is met de recente discussies over het geneesmiddel Wegovy (semaglutide) waar een separate cardiovasculaire indicatie (naast de al goedgekeurde indicatie voor gewichtsverlies) niet acceptabel werd bevonden, en waar in rubriek 4.1 een verwijzing werd opgenomen naar de resultaten van de SELECT-studie die in rubriek 5.1 zijn opgenomen. Het College stelt echter voor de toe te voegen zin in rubriek 4.1 algemener te maken, om te voorkomen dat daarin later ook een lange lijst van andere effecten (bijvoorbeeld op nierfalen, leverziekten, hartfalen e.d.) wordt opgenomen. Ook draagt veralgemenisering eraan bij dat de zin minder op een indicatie lijkt. De exacte bewoording van deze zin behoeft echter nog nadere bediscussiëring in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Een separate OSA-indicatie is niet gerechtvaardigd, aangezien dit al valt onder bestaande indicatie 'weight management'. Wel kan in rubriek 4.1 een zin worden opgenomen waarin wordt gerefereerd aan de onderhavige studiedata. De bewoording van deze zin is echter nog onderwerp van discussie.

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

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

Agendapunt 10.g

Sivextro

Productnaam	Sivextro
Werkzaam bestanddeel	tedizolid
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01XX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	115097, 115098
Zaaknummer	1091411

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie van de tabletten: “*Sivextro tablets is are indicated for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSI) in adult patients and paediatric patients weighing at least 35 kg adolescents 12 years of age and older (see sections 4.4 and 5.1).*” Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt dezelfde indicatie-uitbreiding aangevraagd, maar dan zonder de toevoeging van het afkappunt voor lichaamsgewicht.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de farmacokinetiek (PK) evaluaties van twee fase-I studies en een fase-III studie. De PK is geëvalueerd met een populatiePK (popPK) model met daarbij nog twee additionele klinische studies bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot <18 jaar. In het model zijn alle data opgenomen afkomstig van in totaal 1191 *plasma concentration records* afkomstig van 249 patiënten in de leeftijd van <18 jaar.

Op basis van de resultaten kan worden geconcludeerd dat de blootstelling bij kinderen vergelijkbaar is met die bij volwassenen. Het voorgestelde doseringsregiem voor kinderen leidt niet tot klinisch relevante verschillen in de dispositie van tedizolid tussen de kinderpopulatie en de volwassenenpopulatie. Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans positief is.

Middels een *other concern* wordt de firma nog verzocht de PK data voor neonaten beter op te nemen in het popPK model.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.h

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.i

Utrogestan

Productnaam	Utrogestan
Werkzaam bestanddeel	progesteron
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules voor vaginaal gebruik: 400 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	G03DA04
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	133335
Zaaknummer	1074894

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: *“For the prevention of miscarriage in women presenting with bleeding in the first trimester of pregnancy and have a history of recurrent miscarriages (see sections 4.2 and 5.1).”*

Dit is een *repeat-use* procedure. Dit betekent dat dit geneesmiddel al is goedgekeurd in een aantal lidstaten, en dat de firma nu aan een aantal andere *Concerned Member States* (CMS) vraagt of zij de goedkeuring op basis van het oorspronkelijke dossier kunnen overnemen. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat geen aanpassingen aan de productinformatie kunnen worden gedaan.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De firma verwijst naar gepubliceerde studies. De belangrijkste zijn de PRISM-studie en de PROMISE-studie. De PRISM-studie wijst uit dat behandeling met progesteron supplementen gedurende het eerste trimester resulteert in (niet-significante) 45 additionele levendgeborenen in vergelijking met de placebogroep. Subgroepanalyses wijzen op een betere werkzaamheid bij vrouwen met een voorgeschiedenis van miskramen. Het effect is het grootst bij vrouwen die drie of meer miskramen hadden gehad.

In de PROMISE-studie werd geen significant effect gezien van behandeling met progesteron supplementen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Wel wordt in een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van de PROMISE-studie een trend gezien in de richting van een groter voordeel bij de groep met meer voorafgaande miskramen. Dit subgroep-effect werd ook gezien in de PRISM-studie. Verder wordt aangedragen dat het UK *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) richtsnoer stelt dat er voldoende bewijs is dat 400 mg tweemaal daags gemicroniseerd vaginaal progesteron het aantal levendgeborenen verhoogt bij vrouwen met vroege zwangerschapsbloedingen en een eerdere miskraam. Een dergelijk effect wordt niet gezien bij vrouwen met vroege zwangerschapsbloedingen zonder eerdere miskramen, en ook niet bij vrouwen die eerder een miskraam hadden maar geen vroege zwangerschapsbloedingen hebben in de huidige zwangerschap. Het veiligheidsprofiel van Utrogestan is mild en goed gekarakteriseerd. De firma heeft een samenvatting gemaakt van gepubliceerde literatuur betreffende de veiligheid van blootstelling aan progesteron gedurende de zwangerschap. Er is geen bewijs van schade aan de moeder of baby door het gebruik van progesteron.

Het College is het met de RMS eens dat de *benefit/risk* balans positief is. Wel wordt opgemerkt dat het effect klein te noemen is, gelet op het grote aantal deelnemers in de PRISM-studie.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

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

Agendapunt 10.k *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-agenda 16-19 september 2024**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 17-18 september 2024**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CMDh op de CMDh-website.

Arbitrageprocedure metamizol
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 1061^e Collegevergadering (9 september 2024). Toen werd toegelicht dat een meerderheid van de PRAC vond dat de *benefit/risk* balans positief bleef. Wel vond men dat aanpassingen moeten worden gedaan aan de productinformatie en de *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC). Nederland tekende een divergente opinie aan. Volgens Nederland is de *benefit/risk* balans alleen positief in de setting van het huidige *controlled access programme*. Dit onderwerp is nu ook besproken in de CMDh. Ook hier blijkt de meerderheid positief, en ook hier heeft Nederland een divergente opinie aangetekend. Omdat er geen consensus is bereikt is de procedure nu doorgestuurd naar de Europese Commissie voor een besluit.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 30 september – 3 oktober 2024**
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 de *European Medicines Agency* (EMA).

Artikel 31 arbitrageprocedure finasteride en dutasteride bevattende geneesmiddelen
Aanleiding voor deze arbitrageprocedure zijn meldingen van suïcidale gedachten en gedrag die worden geassocieerd met deze geneesmiddelen. In deze arbitrageprocedure wordt de beschikbare data omtrent deze vermeende associatie beoordeeld, alsmede de potentiële impact ervan op de *benefit/risk* balans van deze geneesmiddelen.
Finasteride 1 mg tabletten worden bij (jonge, gezonde) mannen ingezet ter behandeling van de vroege stadia van androgene alopecia. De 5 mg finasteride

tabletten en de capsules die 0.5 mg dutasteride bevatten worden ingezet bij mannen ter behandeling van goedaardige prostaathyperplasie.

Het is bekend dat orale finasteride en dutasteride een risico geven op psychiatrische bijwerkingen, inclusief depressie. Onlangs zijn suïcidale gedachten als mogelijke bijwerking opgenomen in de productinformatie van Propecia en Proscar, de twee eerste finasteride bevattende geneesmiddelen die zijn goedgekeurd in een aantal Europese lidstaten. Er zijn in dit opzicht al diverse risico minimaliserende maatregelen getroffen.

- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 10-12 september 2024**
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).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 26 september**
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** **Roulatieschema Gemandateerde Collegevergadering 2025**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Regulatory science maandberichten mei, juni, juli en augustus 2024**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.c** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 13.7.d** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- 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**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Em. prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. V.H.M. Deneer

Dr. S. Kersting

Dr. C. van Nieuwkoop

Dr. R. Ruiter

Prof. dr. G.S. Sonke

Dr. A. de Goede

Dr. A.M.E. Walenkamp

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma