

Vastgesteld d.d.
6 maart 2025

**Openbaar verslag van de 1067^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 2 december 2024 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
08-05-2025	Eerste versie openbaar verslag	1

- 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**
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Bosulif
bosutinib
Oncologie
- 10.b Calquence
acalabrutinib
Oncologie
- 10.c Calquence



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

www.cbg-meb.nl

- 10.d acalabrutinib
Oncologie
Duvyzat
givinostat
Spierziekten
- 10.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *florbetaben (18F)* als werkzaam bestanddeel en ATC-code V09AX06, waarmee deze valt onder de klasse *central nervous system*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product *nirogacestat* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *eltrombopagolamine* als werkzaam bestanddeel en ATC-code B02BX05, waarmee deze valt onder de klasse *vitamin k and other hemostatics*. Deze variatie verloopt via centrale procedure.
- 10.h Ryjunea
atropine
Oogheelkunde
- 11 *Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
12.a CHMP-agenda 9-12 december 2024
12.b CMDh-agenda 10-11 december 2024
- 13 *Zaken ter informatie***
- 13.1 *Zaken door voorzitter afgehandeld***
- 13.2 *Actiepuntenlijst***
- 13.3 *Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken***
- 13.4 *Overzicht perscontacten***
- 13.5 *Wetenschappelijke adviezen***
- 13.6 *Pediatische onderzoeksplannen***
- 13.7 *Overige zaken***
- 13.8 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie***
- 14 *Rondvraag***
- 15 *Sluiting***

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1067^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Daarna volgen agendapunten 10.a, 10.b, 10.c, 10.f, 10.d, 10.h, 10.e en 10.g. 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**
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

-
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **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**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- 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 Bosulif

Productnaam	Bosulif
Werkzaam bestanddeel	bosutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Geregistreerd</i> – filmomhulde tabletten: 100 mg, 400 mg en 500 mg <i>Aangevraagd</i> - harde capsules: 50 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	133187, 133188, 110509, 110510, 121740
Zaaknummer	1070638

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Bosulif is indicated for the treatment of adult patients with:*

- *Adult and paediatric patients aged 1 year and older with newly-diagnosed (ND) chronic phase (CP) Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia (Ph+ CML).*
- *Adult and paediatric patients aged 1 year and older with CP Ph+ CML previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitor(s) [TKI(s)] and for whom imatinib, nilotinib and dasatinib are not considered appropriate treatment options.*
- *Adult patients with accelerated phase (AP), and blast phase (BP) Ph+ CML previously treated with one or more tyrosine kinase inhibitor(s) [TKI(s)] and for whom imatinib, nilotinib and dasatinib are not considered appropriate treatment options.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De firma vraagt tevens twee nieuwe sterktes aan: 50 mg en 100 mg capsules.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op interim data van de BCHILD-studie. Dit is een lopende, fase IB/II, eenarmige, open-label studie waarin primair gekeken wordt naar *dose-finding*. De beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid is secundair. De studie wordt uitgevoerd bij kinderen met ND CMD en met CML die voorafgaand aan de studie waren behandeld met ten minste één tyrosinekinaseremmer (TKI).

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de werkzaamheid en veiligheid voldoende zijn aangetoond bij zowel de ND patiënten als bij patiënten die eerder waren behandeld met één of twee TKI's. Een belangrijke voorwaarde is dat later in de procedure bijgewerkte werkzaamheidsdata worden aangeleverd.
- Besloten wordt een *major objection* op te voeren over de dosering voor kinderen. Die is nu gebaseerd op *Body-Surface-Area* (BSA). Het is de vraag of dit acceptabel is, aangezien de beschikbare populatie farmacokinetiek (popPK) analyse wijst op duidelijke verschillen in de PK van bosutinib tussen kinderen en volwassenen. Het is van belang dat vergelijkbare blootstelling wordt aangetoond, aangezien er een

directe relatie is tussen de blootstelling en de veiligheid en werkzaamheid. De firma wordt verzocht de verschillen in blootstelling tussen kinderen en volwassenen in de volledige dataset te kwantificeren, en aan te tonen dat op basis daarvan een BSA-dosering geschikt is.

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. Bij zowel de ND patiënten als bij patiënten die eerder waren behandeld met één of twee TKI's zijn de werkzaamheid en veiligheid voldoende aangetoond. Echter, een *major objection* over de voorgestelde BSA-dosering verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.b

Calquence

Productnaam	Calquence
Werkzaam bestanddeel	acalabrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules / filmomhulde tabletten: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EL02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	125768, 129105
Zaaknummer	1099324

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Calquence as monotherapy or in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).*

Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.

Calquence in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL).”

Op basis van deze indicatie-uitbreiding vraagt de firma tevens om een extra jaar marktbescherming.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de ECHO-studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin de combinatie acalabrutinib-bendamustine-rituximab (ABR) is vergeleken met combinatie placebo-bendamustine-rituximab (PBR). De studie is uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder met onbehandelde MCL, die ongeschikt zijn voor behandeling met *dose intensified* chemotherapie inclusief autologe stamceltransplantatie (ASCT). Na 6 cycli acalabrutinib of placebo in combinatie met BR werden de patiënten die de behandeling goed verdroegen en bij wie de ziekte geen progressie vertoonde behandeld met monotherapie acalabrutinib of placebo. Daarbij werden patiënten bij wie een respons werd gezien om de andere cyclus behandeld met rituximab (op dag 1 van de cyclus), met een maximum van 12 additionele doses. Doel van de studie was het aantonen van superioriteit van ABR versus PBR, op basis van *Independant Review Committee (IRC)-assessed Progression Free Survival (PFS)* in de *full analysis population (FAS)*. Onder de secundaire eindpunten zijn *Objective Response Rate (ORR, per IRC)* en *Overall Survival (OS)*. De mediane PFS werd bereikt. Deze is 66.4 maanden in de ABR-groep versus 49.6 maanden in de PBR-groep. Dit is een statistisch significant verschil. De ORR is 91% in de ABR-groep en 88% in de PBR-groep. Dit is geen statistisch significant verschil. Ten tijde van de PFS-analyse was de mediane OS nog niet bereikt.

Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Er zijn een aantal bezwaren.

- Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur over de indicatiebewoording. In de bewoording moet worden gespecificeerd dat het gaat om patiënten die niet in aanmerking komen voor een ASCT.

- Een PFS-voordeel is aangetoond. De vraag is echter hoe groot de niche van patiënten is die geen ASCT kunnen ondergaan, maar wél fit genoeg zijn om voordeel te kunnen ervaren van de toevoeging van acalabrutinib aan BR (ondanks de bijkomende toxiciteit). Voorgesteld wordt deze overweging toe te voegen aan de discussie over de *benefit/risk* balans. Aangeraden wordt daar ook de eerdere discussie over een vergelijkbare indicatie-uitbreiding voor het vergelijkbare geneesmiddel Imbruvica (ibrutinib) in mee te nemen. Daar werd de *benefit/risk* balans negatief geacht.
- De controle-arm bevat placebo plus de huidige *Standard of Care* (SoC), en deze draagt ook bij aan het PFS-effect dat wordt gezien. Door de opzet van de studie valt niet op te maken welke invloed de separate monocomponenten hebben in termen van werkzaamheid en veiligheid. Het College steunt het verzoek van de Rapporteur om geüpdatete OS-data (*other concern*). In dit kader wordt nog opgemerkt dat het erop lijkt dat voor een OS-*detriment* niet altijd dezelfde definitie wordt gehanteerd. Als de puntschatter onder de 1 valt dan wordt gesteld dat er geen aanwijzingen zijn voor een *detriment*. Dit kan echter ook worden geconcludeerd wanneer de puntschatter wél boven de 1 ligt maar er een breed betrouwbaarheidsinterval is. Dit vraagt om een scherpere definitie van een OS-*detriment*.
- De toevoeging van acalabrutinib aan de standaardbehandeling met BR resulteert in een verhoogde toxiciteit voor deze kwetsbare patiëntenpopulatie. De Rapporteur formuleert een aantal *other concerns* waarin de firma wordt verzocht adequate voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen te specificeren in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Het College steunt deze *other concerns*.
- Het College steunt de formele *major objection* van de Rapporteur over het geclaimde extra jaar marktbescherming. Deze claim is op dit moment onvoldoende onderbouwd.

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 de *benefit/risk* balans negatief. *Major objections* resteren over de indicatiebepoording en over het geclaimde extra jaar marktbescherming.

Agendapunt 10.c

Calquence

Productnaam	Calquence
Werkzaam bestanddeel	acalabrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules / filmomhulde tabletten: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EL02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	125768, 129105
Zaaknummer	1099481

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Calquence as monotherapy or in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).*

Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.

Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op een eenarmige fase-II studie (ACE-LY-004) bij 124 patiënten met *relapsed/refractory* MCL, met *investigator-assessed Overall Response Rate* (ORR) als primaire eindpunt.

Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Er zijn een aantal bezwaren.

- In eerder wetenschappelijk advies richting de firma is duidelijk gemaakt dat een studie als ACE-LY-004 onvoldoende bewijsvoering genereert, aangezien in de studie geen comparator is opgenomen. De Rapporteur vindt de studie acceptabel omdat de goedkeuring van de huidige *Standard of Care* (SoC) ibrutinib ook is gebaseerd op een eenarmige studie. Het College deelt deze mening van de Rapporteur niet. Ten tijde van de goedkeuring van ibrutinib was er nog geen SoC. Toen de ACE-LY-004-studie startte was deze er wel (ibrutinib). Verder is de positieve *benefit/risk* balans van ibrutinib na de initiële goedkeuring (op basis van een eenarmige studie) bevestigd in een gerandomiseerde fase-III studie. Bij acalabrutinib is de firma niet voornemens een dergelijke studie te doen. Geconcludeerd wordt dat op basis van de huidige beschikbare data niet kan worden vastgesteld hoe de werkzaamheid van acalabrutinib zich verhoudt tot die van de huidige SoC. Dit is een *major objection*. De firma wordt verzocht te bediscussiëren hoe de resultaten van de eenarmige studie gecontextualiseerd zouden moeten worden, in afwezigheid van een gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Voor ondersteunende data verwijst de firma naar de ECHO-studie van een parallelle variatieprocedure (zie agendapunt 10.b). Die studie is echter uitgevoerd in een andere setting, in combinatie met andere geneesmiddelen en in die variatieprocedure wordt de *benefit/risk* balans als negatief beschouwd.

- In een *major objection* stelt de Rapporteur dat de indicatie niet in lijn is met eerder goedgekeurde indicaties in deze therapeutische niche. Verder dienen patiënten die eerder met zijn behandeld met Bruton's Tyrosine Kinase remmers (BTKi) te worden uitgesloten van behandeling. Het College steunt deze *major objection* van de Rapporteur, en voegt daaraan toe dat ook patiënten die eerder waren behandeld met een BCL-2-remmer niet in de studie zijn opgenomen. De firma dient te onderbouwen of kan worden geëxtrapoleerd naar de groep met *relapsed/refractory* MCL bij wie de ziekte progressie vertoonde na behandeling met BCL-2-remmers. Als dat niet lukt, dan dient de indicatie overeenkomstig te worden aangepast.

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. *Major objections* resteren ten aanzien van de studieopzet, en over de indicatiebewoording.

Agendapunt 10.d

Duvyzat

Productnaam	Duvyzat
Werkzaam bestanddeel	givinostat
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 8,86 mg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	M09AX14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	131847
Zaaknummer	1027719

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Duvyzat is indicated for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in ambulant patients, aged 6 years and older, and with concomitant corticosteroid treatment. Patients who become non ambulant during treatment with Duvyzat should continue treatment.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 2^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1061^e Collegevergadering (d.d. 9 september 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het effect, de benefit/risk balans en de indicatie. Daarnaast zijn er vier *major objections* geformuleerd op het gebied van kwaliteit.”

Kwaliteit

In de vorige ronde werd een *other concern* geformuleerd omdat de firma had besloten slechts 1 spuit van 5 ml met een gradering van 0.5 ml toe te voegen en de 10 ml spuit weg te laten. Het College vond dat de 10 ml niet kan worden weggelaten. In de onderhavige ronde blijft de firma bij het voornemen om alleen een 5 ml spuit toe te voegen, op basis van de argumentatie dat deze ook is gebruikt in de klinische studies. Het College vindt nog steeds dat het weglaten van de 10 ml spuit niet acceptabel is. De verwijzing naar de klinische studies gaat niet op, aangezien dat een uiterst gecontroleerde setting is die niet vergelijkbaar is met de wijze waarop de spuit in de klinische praktijk zal worden gebruikt. Wanneer alleen een 5 ml spuit voorhanden is dan zijn voor de dosering van 6 ml twee doseringsstappen nodig. Dit zorgt voor een onnodige belasting voor patiënten en verzorgers. Ook verhoogt dit het risico op medicatiefouten. Tot slot wordt nog verwezen naar de ‘*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*’, waarin staat vermeld dat ‘*multiple step procedures should generally be avoided as they introduce an increased risk for dosing errors*’. Besloten wordt de noodzaak voor een 10 ml spuit opnieuw op te voeren, dit keer als *major objection*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De eerder geformuleerde *major objection* over de robuustheid van de werkzaamheidsresultaten blijft staan. Net als bij het vergelijkbare geneesmiddel

Translarna (ataluren) is er een tendens voor een verschil in behandelings-effect (ten opzichte van placebo) in het voordeel van givinostat. Echter, de onzekerheid omtrent de daadwerkelijke effectgrootte en de klinische relevantie ervan is aanzienlijk. Om hier beter inzicht te krijgen is een tweede klinische studie noodzakelijk. Daar komt bij dat het veiligheidsprofiel van givinostat ongunstiger is dan dat van Translarna, waardoor het onwaarschijnlijk wordt geacht dat de *benefit/risk* balans givinostat positief kan worden.

- In deze ronde heeft de firma de indicatie aangepast, zodat nu ook duidelijk is dat behandeling alleen mag worden gestart bij ambulante patiënten. Tevens is gelijktijdig gebruik van corticosteroiden in de indicatie opgenomen. In de vorige ronde gaf het College aan dit niet nodig te vinden, aangezien corticosteroiden tot de standaardbehandeling behoren bij DMD en daarom geen specifieke formulering in de indicatie behoeft. Tegen het alsnog opnemen van gelijktijdig gebruik van corticosteroiden in de indicatie heeft het College echter geen grote bezwaren.
- Het opnemen van de zin *'Patients who become non-ambulant during treatment with Duvyvat might continue treatment at the discretion of the treating physician'* is niet acceptabel. De zin is niet in lijn met het vigerende SmPC-richtsnoer en met de *'Guide for Assessors of Centralised Applications on the wording of the therapeutic indication'*. De zin dient uit de indicatie te worden verwijderd (*major objection*). Om dezelfde redenen is deze zin ook verwijderd uit de SmPC van Translarna. Voorts is het continueren van behandeling in de niet-ambulante fase onvoldoende onderbouwd met data.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De eerder geformuleerde *major objection* over de robuustheid van de werkzaamheidsdata blijft staan. Daarnaast zijn er nieuwe *major objections* geformuleerd over de indicatie en op gebied van kwaliteit.

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

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

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

Agendapunt 10.h

Ryjunea

Productnaam	Ryjunea
Werkzaam bestanddeel	atropine
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 0,1 mg/ml en 0,3 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01FA01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	133164, 133165
Zaaknummer	1070526, 1070528

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Atropin-POS[®] 0.5% als referentiegeneesmiddel. De volgende indicatie wordt aangevraagd: *“RYJUNEA is indicated as a treatment for slowing the progression of myopia in patients aged 3 years and older, with myopia of -0.50 diopters (D) to -6.0D. Ryjunea (atropine sulfate 0.1mg/mL (0.01%) and 0.3mg/mL (0.03%)) eye drops are indicated for the treatment of progression of myopia in children aged 3 to 18 years.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie uit de vorige ronde zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1056^e Collegevergadering (d.d. 4 juli 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn bezwaren met betrekking tot de klinische relevantie van het effect en de effectgrootte, de bewoording van de indicatie, de beperkte data in bepaalde leeftijdsgroepen, de behandelduur, en over de toepassing bij personen waarbij de myopie snelle progressie vertoont.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

Het College is het met de Rapporteurs eens dat de *benefit/risk* balans negatief blijft. De Rapporteur formuleert een aantal aangepaste *major objections*. Voorgesteld wordt deze te herstructureren en het College steunt dit. Het gaat om de volgende bewaren.

- De aangevraagde indicatie is aangepast. De Rapporteurs zijn het niet eens met het verwijderen van de bovengrens voor leeftijd. Bij randomisatie waren alle patiënten jonger dan 15 jaar, en bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 14 jaar is het effect erg klein. Bovendien werd over het algemeen een afnemend effect waargenomen met toenemende leeftijd. Dat is plausibel, aangezien de ooggroei over het algemeen stabiliseert rond een leeftijd van 15 jaar. In de een *major objection* stellen de Rapporteurs dat de firma dient te onderbouwen waarom de indicatie niet zou moeten worden beperkt tot patiënten ≤12 jaar. De Rapporteurs zijn het wel eens met het includeren van de groep patiënten in de leeftijd van 3-6 jaar. Het College stelt echter voor om in de *major objection* een verzoek op te nemen voor rechtvaardiging van de toepassing bij deze specifieke leeftijdsgroep. Het effect bij deze subgroep is niet sterk onderbouwd, aangezien er maar een klein aantal patiënten uit deze groep was opgenomen in de studie. Daarbij heeft de firma geen bewijs aangeleverd op basis waarvan kan worden uitgesloten dat het effect bij deze subgroep veroorzaakt wordt door het vaker optreden van emmetropisatie in de

Ryjunea-groepen. Aangevuld wordt dat deze kans op emmetropisatie voor het Nederlands Oogheekundig Gezelschap aanleiding was om de toepassing van atropine te contra-indiceren bij kinderen <6 jaar.

- De Rapporteurs voeren opnieuw op dat de 0.03% dosering geen additioneel voordeel geeft ten opzichte van de 0.01% dosering, maar wel meer bijwerkingen geeft. In een *major objection* verzoeken de Rapporteurs de firma te bediscussiëren waarom de *benefit/risk* balans voor de 0.03% dosering positief zou zijn. Het College steunt dit en stelt voor aan deze *major objection* toe te voegen dat de werkzaamheidsresultaten voor de 0.01% dosering ook niet overtuigend zijn.
- De Rapporteurs voeren (opnieuw) een *major objection* op over het gebrek aan data omtrent mogelijke rebound-effecten. De noodzaak voor langere termijn veiligheids- en werkzaamheidsdata blijft bestaan. Het College steunt dit.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde blijven grotendeels van toepassing. In deze ronde richten de *major objections* zich op de indicatie, de *benefit/risk* balans van de 0.03% dosering, en op de noodzaak voor langere termijn werkzaamheid- en veiligheidsdata.

-
- 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**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 9-12 december 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).
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 10-11 december 2024**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda 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 de openbare agenda van de CMDh op de CMDh-website.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
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 (digitaal)

Prof dr. A.M. Bosch (digitaal)

Prof. dr. ir. H. Boersma (digitaal)

Prof. dr. M.L. Bouvy (digitaal)

Prof. Dr. F.G.M. Russel (digitaal)

Prof. dr. G.S. Sonke (digitaal)

Dr. A.M.E. Walenkamp (digitaal)

Prof. dr. J.L. Hillege (digitaal)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma