

Vastgesteld d.d.  
28 juli 2022

**Openbaar verslag van de 1003<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 11 mei 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-08-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
24-07-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 10.a, 10.b 10.e.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegereverslagen**
- 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 *Altivity (De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Elucirem)*  
gadopiclenol  
Diagnosticum
  - 7.b Sitagliptine  
sitagliptine  
Diabetes mellitus
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**



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

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

- 
- 10.a Exkivity  
mobocertinib  
Oncologie
- 10.b Ilaris  
canakinumab  
Dermatologie
- 10.c Lupkynis  
voclosporine  
Immunosuppressie
- 10.d Tezspire  
tezepelumab  
Luchtwegen
- 10.e Veklury  
remdesivir  
Infectieziekten
- 11 *Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a CHMP-agenda 16-19 mei 2022
- 12.b CMDh-agenda 17-19 mei 2022
- 12.c PRAC-verslag 2-5 mei 2022
- 13 *Zaken ter informatie***
- 14 *Rondvraag***
- 15 *Sluiting***

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 1003<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. Collegelid De Graeff is deze Collegevergadering voorzitter.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd.  
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 10.a, 10.d, 10.e, 10.b, 10.c, 7.a en 7.b. 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**
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**  
  
**Afmeldingen**  
Collegelid Van Rensen is verhinderd.
- Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a

Altivity

Productnaam	Altivity ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Elucirem</i> )
Werkzaam bestanddeel	gadopiclenol
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 0.5 mmol/ml
Indicatiegebied	Diagnostiek
ATC-code	V08CA12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	129586
Zaaknummer	935781

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“This medicinal product is for diagnostic use only. Altivity is indicated in adults and children aged 2 years and older for contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) to improve detection, visualization and assist in characterization of lesions in the central nervous system and in other body regions (including breast, liver and prostate). It should be used only when diagnostic information is essential and not available with unenhanced MRI.”*

Gadopiclenol is een contrastmiddel met een verhoogde signaalintensiteit.

**Kwaliteit**

Het uitgangsmateriaal is niet acceptabel, de *New Active Substance (NAS)* claim is onvoldoende onderbouwd, er is geen risico-evaluatie gedaan met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, en de voorgevulde spuiten bevatten geen schaalverdeling. Over deze kwesties zijn *major objections* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met twee fase-III, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van gadopiclenol zijn vergeleken met die van gadobutrol. De resultaten wijzen uit dat gadopiclenol-enhanced MRI superieur is aan *unenanced* MRI, en gadopiclenol blijkt non-inferieur te zijn aan gadobutrol. Bij kinderen is gadobutrol wat minder werkzaam. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van andere reeds geregistreerde *Gadolinium-based Contrast Agents (GBCA)s*. Er zijn een aantal methodologische tekortkomingen in de studies. Dit zijn *other concerns*. Aangegeven wordt dat de wijze waarop de effectschatting wordt gepresenteerd niet erg kwantitatief is. Dit is op een ongebruikelijke wijze gedaan. Intern wordt uitgezocht op welke wijze dit het beste op Europees niveau ter discussie kan worden gesteld.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De effectiviteit is voldoende aangetoond, maar op gebied van kwaliteit resteren vier *major objections*.

Agendapunt 7.b

Sitagliptine

Productnaam	Sitagliptine
Werkzaam bestanddeel	sitagliptine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg, 50 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10BH01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128345, 128347, 128348, 128352, 128353, 128354
Zaaknummer	880436

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“For adult patients with type 2 diabetes mellitus, <Invented name> is indicated to improve glycaemic control:*

*As monotherapy:*

- *In patients inadequately controlled by diet and exercise alone and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance.*

*As dual oral therapy in combination with:*

- *Metformin when diet and exercise plus metformin alone do not provide adequate glycaemic control.*
- *A sulphonylurea when diet and exercise plus maximal tolerated dose of a sulphonylurea alone do not provide adequate glycaemic control and when metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance.*
- *A peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonist (i.e. a thiazolidinedione) when use of a PPAR $\gamma$  agonist is appropriate and when diet and exercise plus the PPAR $\gamma$  agonist alone do not provide adequate glycaemic control.*

*As triple oral therapy in combination with:*

- *A sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these medicinal products do not provide adequate glycaemic control.*
- *A PPAR $\gamma$  agonist and metformin when use of a PPAR $\gamma$  agonist is appropriate and when diet and exercise plus dual therapy with these medicinal products do not provide adequate glycaemic control.*

*<Invented name> is also indicated as add-on to insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.”*

**Kwaliteit**

Gedurende de procedure is bij de evaluatie van het risico op nitrosaminevorming een nieuwe nitrosamine ontdekt in zowel het eindproduct als het werkzame bestanddeel. De voorgestelde controlestrategie voor deze nitrosamine kon niet worden geaccepteerd, omdat op basis hiervan de op dat moment geldende, klasse-specifieke limiet van maximaal 0.18  $\mu\text{g/g}$  werd overschreden. Hierover is toen een *major objection* geformuleerd. De firma werd tevens verzocht bijgewerkte data aan te leveren, zodat kan worden beoordeeld of de nitrosamine-onzuiverheid toeneemt gedurende de houdbaarheidstermijn. Indien de firma niet voor het afronden van deze procedure een adequate controlestrategie heeft geïmplementeerd dan vormt dit een weigeringsgrond.

Toegelicht wordt dat op Europees niveau inmiddels een limit van 0.37 µg/g is vastgesteld voor deze specifieke nitrosamine-onzuiverheid. Het lijkt erop dat de batches van dit product onder deze limiet uitkomen, maar dit staat niet vast. In een later stadium van de procedure wordt beoordeeld of de *major objection* is opgelost.

***Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken***

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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

***Conclusie***

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit.

**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

Exkivity

Productnaam	Exkivity
Werkzaam bestanddeel	mobocertinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 40 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland , Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	128613
Zaaknummer	891932

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “EXKIVITY as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutation-positive ~~locally~~ advanced ~~or metastatic~~ non-small cell lung cancer (NSCLC), who have received prior platinum-based chemotherapy.” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 989<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 21 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op dit moment is de effectgrootte niet groot genoeg om op te kunnen wegen tegen de onzekerheden die gepaard gaan met de studieopzet. Ook wordt niet voldaan aan de vereisten voor een CMA, en de indicatie moet worden aangepast. Dit zijn *major objections*.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie is aangepast, en daarmee is de eerder geformuleerde *major objection* over de indicatie opgelost. Het College deelt de mening van de Rapporteurs dat de *benefit/risk* balans nog steeds negatief is, en dat de *major objections* ten aanzien van de werkzaamheid en de *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) niet opgelost zijn. Volgens het College dient de discussie in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) zich te richten op de verschillen tussen de aanvragen voor mobocertinib, en die voor Rybrevant (amivantamab). Rybrevant is een vergelijkbaar geneesmiddel dat recent is goedgekeurd op basis van een CMA. De focus zou dan met name moeten liggen op de onzekerheid betreffende de klinische relevantie van de *Overall Response Rate* (ORR) in combinatie met de *Duration of Response* (DoR) zoals aangetoond voor mobocertinib. In bredere zin zou moeten worden bediscussieerd welke ORR en DoR-resultaten vereist zijn om tot een positieve *benefit/risk* balans te komen bij tweedelijns, *targeted* behandeling van gevorderde NSCLC.

Over de CMA wordt opnieuw opgemerkt dat niet wordt voldaan aan de vereisten. De werkzaamheid is niet substantieel en het is de vraag of de *Specific Obligation* (SOB) (een lopende fase-III studie) leidt tot de vereiste *comprehensive data*. Het is tevens de vraag of er sprake is van een *Major Therapeutic Advantage* (MTA) ten opzichte van

reeds goedgekeurde behandelingen. De orale toedieningsvorm zou nog kunnen worden beschouwd als voordeel ten opzichte van de andere behandelingen die als infusie worden toegediend. Daar staat tegenover dat de bijwerkingen voor de orale toedieningsvorm ernstiger lijken te zijn.

*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 *major objection* over de indicatie is opgelost, maar de *major objections* over de werkzaamheid en de CMA blijven staan.

Agendapunt 10.b

Ilaris

Productnaam	Ilaris
Werkzaam bestanddeel	canakinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 150 mg oplossing voor injectie: 150 mg/ml
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	--
Zaaknummer	898721

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Schnitzler syndrome - Ilaris is indicated for the treatment of adult patients with Schnitzler syndrome.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 989<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 21 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er zijn *major objections* geformuleerd die met name betrekking hebben op de methodologie van de studie. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De Rapporteur concludeert dat de *benefit/risk* balans nog steeds negatief is, aangezien de drie eerder geformuleerde *major objections* niet zijn opgelost. Opgemerkt wordt dat de reactie van de firma op de vragen met betrekking tot *Good Clinical Practice* (GCP) en de gehanteerde randomisatieprocedure leidt tot nog meer bedenkingen ten aanzien van de studie en studieresultaten. Er dient een GCP inspectie te worden uitgevoerd.

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De eerder geformuleerde *major objections* zijn niet opgelost.

Agendapunt 10.c

Lupkynis

Productnaam	Lupkynis
Werkzaam bestanddeel	voclosporine
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 7.9 mg
Indicatiegebied	Immunosuppressie
ATC-code	L04AD03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	128601
Zaaknummer	891812

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Lupkynis is indicated in combination with background immunosuppressive therapies for the treatment of adult patients with class III, IV or V (including mixed class III/V and IV/V) lupus nephritis (LN).”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 989<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 21 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de indicatie en over de niertoxiciteit.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De Rapporteurs zijn van mening dat de *major objection* met betrekking tot de mogelijke niertoxiciteit grotendeels is opgelost. Het College steunt dit. Er is geen bewijs voor een chronisch nefrotoxisch effect. Het eventuele risico op acuut nierfalen is te monitoren middels de eGFR (*Glomerular Filtration Rate*), en de dosering is hierop aan te passen.
- De *major objection* over de indicatie is niet opgelost. Gezien het mogelijke verhoogde risico op infecties en niertoxiciteit bij gelijktijdig gebruik met andere immunosuppressiva, moet de indicatie beperkt worden tot uitsluitend in combinatie met MMF. Hierover wordt nog opgemerkt dat in de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) richtlijn alleen de combinatie met MMF en voclosporine expliciet benoemd staan.

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* ten aanzien van de indicatie is niet opgelost.

Agendapunt 10.d Tezspire

Productnaam	Tezspire
Werkzaam bestanddeel	tezepelumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 110 mg/ml
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03DX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128439
Zaaknummer	884280

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Indicated as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma who are inadequately controlled despite high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1<sup>e</sup> ronde werd aangevraagd zijn onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 987<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar *major objections* resteren over de indicatie en op gebied van kwaliteit.

Tezspire is indicated as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie is inmiddels aangepast, en daarmee is de eerder *geformuleerde major objection* over de indicatie opgelost.

In de 2<sup>e</sup> ronde heeft de firma een aangepast veiligheidsrapport ingediend betreffende de lopende *long term extension* van de DESTINATION-studie. Hierin wordt melding gedaan van een numerieke disbalans in overlijdensgevallen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen tussen tezepelumab en placebo. Hierover werd een *major objection* geformuleerd. De firma is gevraagd het veiligheidsprofiel van tezelumab nader te beargumenteren en risico's te identificeren voor patiënten met onderliggende cardiovasculaire problematiek. Ook moest gekeken worden naar eventuele aanpassingen in het *Risk Management Plan (RMP)*. De firma heeft echter geen nadere studies voorgesteld of een specifiek cohort van risicopatiënten geïdentificeerd. Noch zijn er waarschuwingen voorgesteld voor de productinformatie / het RMP. De Rapporteurs zijn van mening dat de *major objection* blijft staan. Het College deelt deze mening. Er is geen duidelijk rationale voor de waargenomen onbalans in overlijdensgevallen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. De onbalans is echter onmiskenbaar. Opgemerkt wordt dat de incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen vergelijkbaar is met de incidentie die wordt gezien bij een aantal andere *biologicals* die recent zijn goedgekeurd met een indicatie voor deze doelpopulatie.

Daar werd echter geen disbalans gezien in cardiovasculair-gerelateerd overlijden. Het risicoprofiel moet verder in kaart worden gebracht, zodat patiënten met een verhoogd risico op de genoemde bijwerkingen kunnen worden geïdentificeerd. Vervolgens kan op basis daarvan worden gekeken of er passende risicominimaliserende maatregelen kunnen worden getroffen.

De *major objection* van de Rapporteur bevat ook de vraag aan de firma waarom de indicatie niet zou moeten worden beperkt tot patiënten met een *unmet medical need*. Het College steunt deze vraag niet. Een dergelijke inperking van de indicatie zou zijn gebaseerd op een post-hoc gedefinieerde populatie, met een groot risico dat dit een kansbevinding is. Daarbij is de studie niet opgezet voor het includeren van een patiëntenpopulatie die niet fit genoeg is om in aanmerking te komen voor behandeling met andere, reeds goedgekeurde *biologicals*.

*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 werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar de *major objection* op gebied van veiligheid is niet opgelost.

Agendapunt 10.e

Veklury

Productnaam	Veklury
Werkzaam bestanddeel	remdesivir
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AB16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	126777
Zaaknummer	937911

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Remdesivir (RDV) is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in:*

- *adults and paediatric patients (at least 4 weeks of age and weighing at least 3 kg) with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high-flow oxygen or other non-invasive ventilation at start of treatment)*
- *adults and paediatric patients (weighing at least 40 kg) who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19 (see section 5.1).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De uitbreiding achter de eerste bullet van de indicatie wordt onderbouwd met een lopende, ongecontroleerde, open-label, eenarmige studie (5823). Hierin worden de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en werkzaamheid van remdesivir onderzocht bij 53 kinderen die qua leeftijd variëren van pasgeboren tot < 18 jaar en een gewicht van  $\geq 3$  kg met COVID-19 infectie. Het gaat hier om kinderen met een pneumonie die extra zuurstof nodig hebben.

De uitbreiding achter de tweede bullet van de indicatie wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie (9012). Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van remdesivir vergeleken met placebo bij kinderen in de leeftijd van >12 jaar en een gewicht van ten minste 40 kg. Deze kinderen hadden COVID-19 met een verhoogd risico op een ernstig beloop, maar hadden geen extra zuurstof nodig. In deze studie waren in totaal 8 adolescenten opgenomen.

De voorgestelde dosering bij kinderen is gebaseerd op een populatie PK (popPK) model. De resultaten van studie 5823 wijzen uit dat de voorgestelde dosering bij kinderen ouder dan 4 weken en een gewicht van minimaal 3.5 kg leidt tot een blootstelling die tweemaal hoger ligt dan bij volwassenen. De impact hiervan op de veiligheid en werkzaamheid is niet bekend. Ook kan hierdoor niet worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd door de Rapporteur. Op een aantal aspecten worden aanvullingen voorgesteld.

- Op basis van een aangepast popPK dient te worden vastgesteld welke dosering voor kinderen wél leidt tot een blootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling

bij volwassenen. Benadrukt wordt dat een eventuele nieuwe doseringsstrategie opnieuw moet worden gevalideerd met bevestigende klinische data.

- De veiligheidsdatabase voor kinderen is beperkt. Voorgesteld wordt dit meer te benadrukken in de *major objection*. Verder wordt in het kader van de veiligheid gevraagd om een analyse van de plasmaconcentraties voor de hulpstof sulfobutylether-b-cyclodextrin (SBECD), met name bij kinderen jonger dan twee jaar. De firma wordt tevens verzocht de mogelijke causale relatie tussen de gevallen van *acute kidney injury* en plasmaconcentraties van SBECD te bediscussiëren. Ook dienen de plasmaconcentraties van SBECD te worden vergeleken tussen volwassenen en kinderen die zijn behandeld met remdesivir.
- Over de uitbreiding achter de tweede bullet van de indicatie wordt opgemerkt dat de voorgestelde dosering al is goedgekeurd voor adolescenten >40 kg die extra zuurstof nodig hebben. Indien de blootstelling bij deze groep vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen, dan zou de voorgestelde indicatie voor deze groep acceptabel zijn.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel. Over de PK en veiligheid is een *major objection* geformuleerd. Op basis van het huidige pop PK kunnen de werkzaamheid en veiligheid niet worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen. Verder is de database voor kinderen beperkt en zijn nadere analyses vereist van de plasmaconcentraties voor de hulpstof sulfobutylether-b-cyclodextrin (SBECD), met name bij kinderen jonger dan twee jaar.



- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 16-19 mei 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* met de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CMHP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 17-19 mei 2022**  
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 op de website van de CMHP.
- Diclofenac**  
Een lidstaat heeft voorgesteld om de productinformatie van alle in de EU geregistreerde diclofenac bevattende geneesmiddelen voor cutaan gebruik te updaten met instructies om het terechtkomen van diclofenac in het milieu waar mogelijk te beperken. Vanuit het College wordt gevraagd of er een richtlijn is die bepaalt welke geneesmiddelen voor dit soort maatregelen in aanmerking komen, mede gelet op de mogelijke precedentwerking die hiervan uitgaat. Hierop wordt toegelicht dat er niet veel geneesmiddelen zijn die bij normaal gebruik een *Environmental Risk Assessment (ERA)* gerelateerd risico hebben. Opgemerkt wordt dat vooraf zou moeten worden gekeken welke criteria gevolgd moeten worden, om te voorkomen dat dit achteraf gebeurt.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 2-5 mei 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* met de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de PRAC.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.

- 
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob 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**      **Pediatische 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**

Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (voorzitter)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma