

Vastgesteld d.d.
2 juli 2020

**Openbaar verslag van de 952^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 7 mei 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
20-07-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
27-10-2022	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.c, 7.g, 7.i, 10.a, 10.b, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i, 10.j, 10.k en 10.l.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 948^e Collegevergadering d.d. 5 maart 2020
 - 5.b Conceptverslag 949^e Collegevergadering d.d. 18 maart 2020
- 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 Estetrol/Drospirenone Estetra en Esteretta (*De productnamen zijn tussentijds gewijzigd in Lydisilka en Drovelis*)
estetrol en drospirenon
Anticonceptie
 - 7.b Heparine Eureco-Pharma
heparine
Hematologie
 - 7.c Inrebic
fedratinib
Oncologie
 - 7.d Levodopa/Carbidopa/Entacapone
levodopa, carbidopa en entacapone

7.e	Neurologie Naproxavi naproxen Orthopedie / Pijn
7.f	Naproxennatrium Disphar naproxen Pijn en koorts
7.g	Ozawave pitolisant Slaap /Luchtwegen
7.h	Rennie Deflatine calciumcarbonaat, magnesiumcarbonaat en simethicon Gastro-intestinaal
7.i	Fingolimod AmaroX fingolimod Neurologie
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
9.a	Aanpassing Gedragscode en Integriteitsbeleid CBG
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Doptelet avatrombopag Hematologie
10.b	Dorianex (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Okedi</i>) risperidon Psychiatrie
10.c	Fibryga humaan fibrinogeen Hematologie
10.d	KTE-X19 (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Tecartus</i>) getransduceerde T-cellen Oncologie
10.e	Lymptimzia (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Leqvio</i>) inclisiran Cardiovasculair
10.f	Ofatumumab Novartis (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Kesimpta</i>) ofatumumab Neurologie
10.g	Pertuzumab en Trastuzumab (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Phesgo</i>) pertuzumab en trastuzumab Oncologie
10.h	Tivicay dolutegravir Infectieziekten
10.i	Tukysa tucatinib Oncologie
10.j	Upstaza

	<i>vector genomes of eladocagene exuparvocec</i>
10.k	Enzymdeficiëntie Zektayos-Hepjuvo obeticholzuur
10.l	Hepatologie Zyrtec cetirizine Allergie
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC-agenda 11-14 mei 2020
13	Zaken ter informatie
13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld
13.2	Actiepuntenlijst
13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken
13.3.a	Juridisch Overzicht
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatische onderzoeksplannen
14	Rondvraag
15	Sluiting

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 952^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek aanwezig in de vergaderzaal. Een speciaal welkom is er voor mevr. Fiebrich-Westra en mevr. Crombag, beiden lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunten 10.g en 10.i dat hij betrokken is bij studies met een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over deze agendapunten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgende de agendapunten 10.k, 10.h, 7.a, 10.a, 10.c en 10.e. Daarna volgen de agendapunten 7.g, 10.b, 10.f, 10.j, 10.d, 7.c, 10.g, 10.i 10.l, 7.h, 7.d, 7.i, 7.b, 7.e, 7.f, 9.a, 5, waarna vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde wordt gevolgd. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

COVID-19 – verdeling van schaars beschikbare middelen

Op Europees niveau wordt gesproken over de mogelijkheden ten aanzien van de verdeling van geneesmiddelen die worden ingezet bij COVID-19, maar schaars beschikbaar zijn. Vanuit de koepels van de farmaceutische industrie is een initiatief ontstaan, om met de gegevens die bekend zijn bij de firma's een model te maken op basis waarvan zou kunnen worden besloten waar de schaars beschikbare middelen het best kunnen worden ingezet. Dit model is gepresenteerd aan de EU *Executive Steering Group on Shortages of Medicines Caused by Major Events*. De industrie heeft tevens een oproep gedaan aan de verschillende overheden om data over de reële vraag naar geneesmiddelen beschikbaar te stellen, zodat vraag en aanbod gematcht kunnen worden. De lidstaten, de Europese Commissie en de *European Medicines Agency* (EMA) zijn het erover eens dat matching van vraag en aanbod noodzakelijk is om de schaars beschikbare middelen adequaat te kunnen verdelen, maar de wijze waarop dit moet gebeuren is nog onderwerp van discussie.

COVID-19 – Regulatorie flexibiliteit van uit het perspectief van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)*

De afgelopen weken zijn er veel activiteiten geweest in het kader van het opstellen van richtlijnen voor regulatorie flexibiliteit voor geneesmiddelen voor humaan gebruik tijdens de COVID-19 pandemie. Door de *Heads of Medicines Agencies (HMA)/CMDh*, de *European Medicines Agency (EMA)* en de Europese Commissie zijn in gezamenlijk overleg Q&A's voorbereid, waarvan er een aantal inmiddels ook is gepubliceerd. De Q&A's gaan o.a. over het gebruik van *Exceptional Change Management Proces (ECMP)* voor het snel wijzigen van een fabrikant om levering van een cruciaal geneesmiddel voor behandeling van COVID-19 patiënten te waarborgen. ECMP houdt in dat een nieuwe fabrikant kan worden geïmplementeerd voordat de daartoe noodzakelijke

variatie door de firma is ingediend. In aanvulling op de Q&A's heeft de CMDh een *practical guidance* uitgewerkt, waarin wordt aangegeven hoe deze zaken bij *National Competent Authorities* (NCA) moeten worden ingediend.

Vertrouwelijke informatie weggelaten. Het betreft informatie waarvan openbaarmaking de internationale betrekkingen van Nederland schaadt.

COVID-19 – Beschikbaarheid van geneesmiddelen

Dit onderwerp is eerder besproken in de 950^e Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Er wordt een update gegeven van de huidige stand van zaken. Opgemerkt wordt dat de samenwerkingsvormen die in de 950^e Collegevergadering werden toegelicht (Meldpunt Geneesmiddelentekorten en –defecten, Coronaberaad beschikbaarheid geneesmiddelen en Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen) er mede toe hebben geleid dat de beschikbaarheid van geneesmiddelen, die essentieel zijn voor coronapatiënten op de Intensive Care (IC), gewaarborgd is gebleven.

Inmiddels is ook onderzocht of de beschikbaarheid van COVID19 gerelateerde geneesmiddelen gebruikt in de eerste lijn beter kan worden gewaarborgd. Hierover is de afgelopen weken veel overlegd. Daarbij is men tot een overeenkomst en een systeem gekomen. Een monitor wordt opgezet voor de beschikbaarheid van geneesmiddelen die buiten de IC worden gebruikt. In de eerste maand wordt bij wijze van proef gestart met een lijst van circa 25 geneesmiddelen om de monitor 'in te regelen'. De monitor signaleert vroegtijdig een mogelijke mismatch tussen vraag en aanbod. Wanneer er aanleiding is tot preventieve actie, dan is het uitgangspunt dat partijen zelf, binnen hun eigen verantwoordelijkheid, maatregelen nemen om de situatie te verbeteren (bijvoorbeeld door het versterken van de voorraad of het inkopen van alternatieven). Een schematische weergave van de monitor wordt aan het College gepresenteerd.

Vanuit het College wordt aangevuld dat bij het bepalen van actuele voorraadstatus niet alleen de firma's (fabrikanten en groothandels) maar ook (ziekenhuis)apotheken betrokken zouden moeten worden, aangezien daar veelal het grootste deel (90%) van de actuele voorraad aanwezig is.

COVID-19 – stand van zaken Remdesivir

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 951^e Collegevergadering (22 april 2020). Het College wordt op de hoogte gebracht van de nieuwe ontwikkelingen. Deze update gaat met name over de ontwikkelingen omtrent de onderzoeken met het geneesmiddel Remdesivir.

De klinische data die op dit moment beschikbaar zijn voor Remdesivir zijn afkomstig van vier verschillende bronnen: het *Compassionate use* programma (CUP) en drie gerandomiseerde studies.

- In de CUP is geen controlegroep opgenomen, waardoor deze data slechts in beperkte mate kunnen worden gebruikt voor de onderbouwing van de werkzaamheid en veiligheid bij COVID-19.
- De *SIMPLE Study* wordt uitgevoerd door de firma Gilead. In deze open-label studie met ruim 400 patiënten wordt tien dagen behandeling vergeleken met vijf dagen behandeling, bij patiënten met een ernstig ziektebeeld. De studie bevat geen placebo-arm. Het primaire eindpunt is de klinische status van patiënten gebaseerd op de '7-point ordinal scale' op dag 14. De resultaten wijzen uit dat 10 dagen behandelen geen toegevoegde waarde heeft ten opzichte van 5 dagen behandelen. Er zijn aanwijzingen dat 10 dagen behandeling juist minder goed is.

- De Chinese ‘*China Severe*’ studie is recent gepubliceerd in The Lancet. Dit is een gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studie die is uitgevoerd in 10 ziekenhuizen in China. Gedurende 10 dagen werd de veiligheid en werkzaamheid van Remdesivir onderzocht bij 237 patiënten met een ernstig ziektebeeld. Het primaire eindpunt was de tijd tot klinische verbetering op een ‘6-point ordinal scale’. De resultaten wijzen uit dat de tijd tot klinische verbetering 21 dagen was voor patiënten behandeld met Remdesivir, versus 23 dagen voor patiënten in de placebogroep. Dit verschil is niet statistisch significant. Verder was de *all cause mortality* hoger in de Remdesivir groep, maar ook dit is niet statistisch significant.
- De NIAID ACTT studie is een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie bij ruim 1.000 patiënten met een mild tot matig/ernstig ziektebeeld. De studie wordt uitgevoerd in diverse studiecentra in de Verenigde Staten, Europa en Azië. Patiënten worden gedurende 10 dagen behandeld met Remdesivir of placebo. Het primaire eindpunt is de tijd tot klinische verbetering, gebaseerd op de ‘7-point ordinal scale’. Van deze studie zijn interim-resultaten beschikbaar gekomen. Een belangrijke kanttekening is dat in de placebogroep patiënten met een ernstiger baseline ziektebeeld waren opgenomen. Dit is van belang omdat de baseline status van een patiënt van invloed is op het beloop van de ziekte. De resultaten wijzen uit dat de tijd tot klinische verbetering gemiddeld 11 dagen was voor patiënten behandeld met Remdesivir, versus 15 dagen voor patiënten in de placebogroep. Dit is een statistisch significant verschil met ook klinische relevantie. Wanneer alleen gekeken wordt naar patiënten met een baseline mild ziektebeeld (dit waren er relatief weinig) dan wordt geen verschil gezien tussen Remdesivir en placebo. De voorlopige *all cause mortality* data wijzen vooralsnog op een (niet-significant) gunstiger beeld voor de Remdesivir groep. Er zijn geen virologische data beschikbaar. Monsters zijn afgenomen, maar op de betreffende locaties zijn nog geen assays beschikbaar om de monsters te analyseren. Dit betekent dat er op korte termijn geen inzicht komt in de virologische effecten.
- Samenvattend wordt op basis van de huidige beschikbare data geconcludeerd dat de effectiviteit van Remdesivir gunstig lijkt te zijn. Tot op heden zijn er geen ernstige veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Verder worden de tijdslijnen voor het beschikbaar komen van additionele data uit de genoemde studies aan het College gepresenteerd. Ook de laatste stand van zaken betreffende de *rolling submission plans* voor Remdesivir worden uiteengezet.

Vanuit het College worden een aantal aanvullende opmerkingen gemaakt.

- Het belang van een wetenschappelijke discussie over de waargenomen verschillen tussen de genoemde studies wordt benadrukt.
- Het is belangrijk dat wordt gecorrigeerd voor de *baseline* verschillen in ziektebeeld tussen de placebogroep en de Remdesivir groep (NIAID ACTT studie).
- Het belang van virologische data wordt onderstreept. Op basis daarvan kan worden beoordeeld of het positieve effect van Remdesivir geen ‘toevalstreffer’ is.
- Er is internationaal veel politieke druk omtrent autorisatie van Remdesivir voor de behandeling van COVID-19. Het niet inzetten van Remdesivir bij COVID-19 patiënten wordt veelal als onethisch gezien. Dit is zorgelijk, aangezien een te brede toepassing van Remdesivir, in dit stadium, ertoe kan leiden dat er later geen placebogroepen meer voorhanden zijn. Dit komt de kwaliteit van de nog te genereren klinische data niet ten goede, en verhindert een adequate beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Remdesivir bij COVID-19.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen t.b.v. intern beraad.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 948^e Collegevergadering d.d. 5 maart 2020

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 949^e Collegevergadering d.d. 18 maart 2020

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

-
- 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.a

Estetrol/Drospirenone Estetra en Esteretta

Productnamen	Estetrol/Drospirenone Estetra en Esteretta (<i>De productnamen zijn tussentijds gewijzigd in Lydisilka en Drovelis</i>)
Werkzame bestanddelen	estetrol en drospirenon
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 14,2 mg/3 mg
Indicatiegebied	Anticonceptie
ATC-code	G03AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126270, 126278
Zaaknummer	786756, 787374

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Oral contraception. The decision to prescribe {(Invented) name} should take into consideration the individual woman’s current risk factors, particularly those for venous thromboembolism (VTE), and how the risk of VTE with {(Invented) name} compares with other combined hormonal contraceptives (CHCs) (see sections 4.3 and 4.4).”* Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van een bekend werkzaam bestanddeel (drospirenon) en een nieuw werkzaam bestanddeel (estetrol).

Kwaliteit

Een aantal *major objections* resteren, waaronder een over de *New Active Substance Status* (NAS) van estetrol die nog onvoldoende is onderbouwd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met de resultaten van twee grote fase III studies, waarvan er één is uitgevoerd in Europa en één in de Verenigde Staten (VS). Er is een groot verschil in uitkomst tussen deze studies. In de Europese studie wordt een *Pearl Index* (PI) van <1 gezien. Dit is in lijn met de vereisten in de *European Medicines Agency* (EMA) richtlijn voor orale contraceptie. In de Amerikaanse studie wordt een PI gezien van 2,65. Opgemerkt wordt dat dit aan de hoge kant is, maar niet ongebruikelijk is in vergelijking met voorgaande aanvragen voor anticonceptiepillen. De Amerikaanse studieresultaten voldoen echter wel aan de criteria die de *Food and Drug Administration* (FDA) stelt op gebied van PI. In principe wordt de Europese studie als leidend gezien. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid voldoende onderbouwd.

De firma claimt in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) dat het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) niet hoger is dan bij levonorgestrel bevattende anticonceptiepillen. Van de anticonceptiva geven Levonorgestrel bevattende anticonceptiepillen het laagste risico op VTE. De firma baseert deze claim op de resultaten van een fase II farmacodynamiek (PD) studie, waarin Estetrol/Drospirenone op basis van verschillende homeostaseparameters is vergeleken met levonorgestrel en microgynon. Deze homeostaseparameters zijn echter geen gevalideerde surrogaatparameters voor VTE. Hoewel het risico op VTE is opgenomen in het *Risk*

Management Plan (RMP), ziet het College het daadwerkelijke VTE risico in relatie tot andere anticonceptiva graag beter onderbouwd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In principe is de werkzaamheid voldoende aangetoond, maar *major objections* op gebied van kwaliteit verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 7.b

Heparine Eureco-Pharma

Productnaam	Heparine Eureco-Pharma
Werkzaam bestanddeel	heparine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 5.000 I.E./ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B01AB01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	123704
Zaaknummer	679997

Het betreft een parallel registratieaanvraag voor het product Heparine Eureco-Pharma uit Duitsland. Het Nederlandse referentieproduct is Heparine Leo. Bij de afhandeling van een parallelaanvraag beoordeelt het College of het parallel in te voeren product als gelijk dan wel nagenoeg gelijk beschouwd kan worden ten opzichte van het Nederlandse referentieproduct. Het parallel in te voeren geneesmiddel dient op een correcte en veilige manier gebruikt te kunnen worden op basis van de productinformatie van het Nederlandse referentie product.

Kwaliteit

In een eerder stadium is een voornemen tot weigering uitgestuurd naar de firma. Heparine natrium is een complexe biologische actieve stof, waarvan de kwaliteitskenmerken verbonden zijn aan een specifiek productieproces. Ten gevolge van de EU wetgeving wordt een biologische actieve stof gedefinieerd door één enkel fabricageproces. Geneesmiddelen die op een vergelijkbare manier, maar door een andere fabrikant en met een (iets) ander productieproces worden bereid, kunnen daarom niet als gelijk of nagenoeg gelijk worden beschouwd. Deze parallel registratieaanvraag, waarbij de heparine een andere herkomst heeft dan de heparine in het referentiegeneesmiddel, kan daarom niet worden geaccepteerd.

De firma heeft in januari 2020 een schriftelijke zienswijze ingediend, met bedenkingen tegen de voorgenomen weigering. Eureco Pharma voert o.a. op dat heparine in de Europese Farmacopee vermeld staat en in bepaalde Duitse vakliteratuur als onderling uitwisselbaar wordt beschouwd. Voor het College vormt dit echter geen aanleiding om af te wijken van het staande, Europees gedragen beleid. Ook de andere argumenten van Eureco leiden niet tot een standpuntswijziging.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** de parallel registratieaanvraag voor dit product te weigeren. Het parallel te importeren product, met zijn van andere oorsprong afkomstige werkzame stof, kan niet worden beschouwd als gelijk of nagenoeg gelijk aan het in Nederland geregistreerde referentiegeneesmiddel.

Het product heeft een andere herkomst en fabricageproces dan de heparine die aanwezig is in het Nederlandse referentieproduct.

Agendapunt 7.c

Inrebic

Productnaam	Inrebic
Werkzaam bestanddeel	fedratinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsule: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE57
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	780996
Zaaknummer	780996

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Inrebic is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis:*

- *who are JAK inhibitor naïve*
- *who have been treated with ruxolitinib.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is eerder besproken in de 950^e Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Toen werd de beoordeling van de Rapporteur besproken. Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de klinische data is de *benefit/risk* balans positief, maar *major objections* op gebied kwaliteit verhinderen vooralsnog een positief oordeel.” Nu ligt de beoordeling van de Co-Rapporteur voor aan het College.

Kwaliteit

In principe vult de beoordeling van de Co-Rapporteur die van de Rapporteur aan. Het College steunt de additionele *major objection* die de Co-Rapporteur formuleert over de uitgangsmaterialen. De overige *major objections* die de Co-Rapporteur formuleert vindt het College *other concerns*.

Non-klinische onderzoeken

In een *major objection* stelt de Co-Rapporteur dat Inrebic gecontra-indiceerd dient te zijn tijdens zwangerschap. Het College is echter van mening dat er geen sterk non-klinisch bewijs is voor teratogeniciteit. De *major objection* van de Co-Rapporteur wordt dan ook niet gesteund. Dit is de lijn die het College eerder ook volgde bij soortgelijke zaken.

Klinische onderzoeken

Het College kwam in de vorige ronde tot de conclusie dat op klinisch gebied sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. De Co-Rapporteur formuleert echter een aantal *major objections* over de mogelijkheid van een goedkeuring op basis van een *Full Application* (FA), over de bewoording van de indicatie, en nog een drietal *major objections* over de werkzaamheid. Het College steunt geen van de geformuleerde *major objections*. Volgens het College is een goedkeuring op basis van een FA acceptabel, is er sprake van een klinisch relevant effect en is de voorgestelde indicatie akkoord. Wel kunnen een aantal elementen uit de *major objections* als *other concern* worden geformuleerd (vraag over duur van *spleen response* en verdraagbaarheid van de behandeling, en werkzaamheidsresultaten specifiek voor de 400 mg dosering).

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

Conclusie

Met uitzondering van de *major objection* over het uitgangsmateriaal (kwaliteit) worden de *major objections* van de Co-Rapporteur niet ondersteund. Het College blijft van mening dat op basis van de klinische data de *benefit/risk* balans positief is. Wel resteren er nog *major objections* op gebied kwaliteit.

Agendapunt 7.d

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Lorien

Productnamen	Levodopa/Carbidopa/Entacapone Lorien
Werkzaam bestanddeel	levodopa, carbidopa en entacapone
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten; 50/12,5/200; 75/18,75/200; 100/25/200; 125/31,25/200; 150/37,5/200 en 200/50/200 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N04BA03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124221, 124222, 124223, 124224, 124225, 124226
Zaaknummer	701778

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Stalevo als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Stavelo is goedgekeurd: *“Treatment of adult patients with Parkinson’s disease and end-of-dose motor fluctuations not stabilised on levodopa/dopa decarboxylase (DDC) inhibitor treatment.”*

Kwaliteit

Eerder in de procedure zijn *major objections* geformuleerd over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct, over de dissolutiespecificaties en over de houdbaarheid.

Het belangrijkste discussiepunt is de vraag of de risico-evaluatie eventueel ook *post-approval* zou mogen worden ingediend. Uit een evaluatie door het aCBG blijkt dat het risico op vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct laag is. Op basis hiervan vindt het College het acceptabel wanneer de firma de formele evaluatie van dit risico *post-approval* zou indienen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, met de kanttekening dat de risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden ook *post-approval* zou mogen worden ingediend.

Agendapunt 7.e

Naproxavi

Productnaam	Naproxavi
Werkzaam bestanddeel	naproxen
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 275 mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Pijn
ATC-code	M01AE02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	114798
Zaaknummer	677776

Het betreft een variatie via de nationale procedure voor een wijziging in samenstelling. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Naproxavi wordt gebruikt bij de volgende therapeutische indicaties:

- Reumatoïde artritis, artrose en andere inflammatoire aandoeningen van het bewegingsapparaat.
- Pijn en zwelling na operaties, orthopedische verrichtingen en tandextracties.
- Acute aanvallen van artritis urica.
- Juveniele chronische artritis.
- Symptomatische behandeling van primaire dysmenorroe.
- Koortsverlaging."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing voor de wijziging in samenstelling en de daarmee samenhangende wijzigingen in het productieproces, de specificaties en de analyse van het eindproduct is een bio-equivalentiestudie overgelegd met de 550 mg sterkte, met een bio-waiver voor de 275 mg sterkte. Het gebruikte referentiegeneesmiddel in de bio-equivalentiestudie (Apranax 550 mg, firma Roche) valt echter buiten de *Global Marketing Authorisation* (GMA) van het referentiegeneesmiddel waarop de registratie is gebaseerd (Aleve Select 275 mg, firma Bayer). Er is derhalve niet aangetoond dat de gewijzigde formulering bio-equivalent is met het referentiegeneesmiddel. In 2004-2005 zijn de meeste Aleve registraties in Europa overgegaan van Roche naar Bayer. Er is dus een historische connectie tussen de huidige registraties voor Aleve (Bayer) in Nederland en Apranax (Roche) in Frankrijk.

Door het College wordt onderkend dat er een historische connectie is tussen de verschillende Apranax en Aleve registraties. Echter, inmiddels heeft er een Europese discussie plaatsgevonden over wat de gevolgen zijn van de overdracht van een handelsvergunning naar een vergunninghouder die niet tot dezelfde oorspronkelijke vergunninghouder behoort. De Europese Commissie heeft daarbij aangegeven dat wanneer producten een transfer ondergaan, en de nieuwe firma niet kan worden beschouwd als dezelfde *Marketing Authorisation Holder* (MAH), de producten die voorheen tot dezelfde GMA behoorden daarna niet meer tot dezelfde GMA gerekend kunnen worden.

Conclusie

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

Agendapunt 7.f

Naproxennatrium Disphar

Productnaam	Naproxennatrium Disphar
Werkzaam bestanddeel	naproxen
Farmaceutische vorm en sterkte	omhulde tabletten: 220 mg
Indicatiegebied	Pijn en koorts
ATC-code	M01AE02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	25764
Zaaknummer	662786

Het betreft een variatie via de nationale procedure voor een wijziging in samenstelling. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Hoofdpijn. Tand- en kiespijn. Spierpijn. Spit. Reumatische pijn. Menstruatiepijn. Pijn en koorts bij griep en verkoudheid. Koorts en pijn na vaccinatie."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing voor de wijziging in samenstelling en de daarmee samenhangende wijzigingen in het productieproces, de specificaties en de analyse van het eindproduct is een bio-equivalentiestudie overgelegd. In de bio-equivalentiestudie is een verkeerde sterkte van het referentiegeneesmiddel gebruikt (Apranax 550 mg, Roche), aangezien het dossier van het referentiegeneesmiddel van onderhavige registratie (Aleve 220 mg) een opzichzelfstaand dossier is, en los staat van de andere Aleve registraties. Verder behoort het gebruikte referentiegeneesmiddel in de bio-equivalentie studie niet tot dezelfde *Global Marketing Authorisation* (GMA) als het referentiegeneesmiddel van het dossier (Aleve 220 mg, Bayer). In 2004-2005 zijn de meeste Aleve registraties in Europa overgegaan van Roche naar Bayer. Er is dus een historische connectie tussen de huidige registraties voor Aleve (Bayer) in Nederland en Apranax (Roche) in Frankrijk.

Door het College wordt onderkend dat er een historische connectie is tussen de verschillende Apranax en Aleve registraties. Echter, inmiddels heeft er een Europese discussie plaatsgevonden over wat de gevolgen zijn van de overdracht van een handelsvergunning naar een vergunninghouder die niet tot dezelfde oorspronkelijke vergunninghouder behoort. De Europese Commissie heeft daarbij aangegeven dat wanneer producten een transfer ondergaan, en de nieuwe firma niet kan worden beschouwd als dezelfde *Marketing Authorisation Holder* (MAH), de producten die voorheen tot dezelfde GMA behoorden daarna niet meer tot dezelfde GMA gerekend kunnen worden.

Conclusie

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

Agendapunt 7.g

Ozawave

Productnaam	Ozawave
Werkzaam bestanddeel	pitolisant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 4,5 mg en 18 mg
Indicatiegebied	Slaap /Luchtwegen
ATC-code	N07XX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125932, 125933
Zaaknummer	772411

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) and treated by Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) but still complaining of EDS, or in patients with OSA refusing/not tolerating CPAP.”*

Kwaliteit

Een *major objection* resteert over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten twee dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studies. Het primaire eindpunt is een verandering in *baseline* in de *Epworth Sleepiness Scale Score* (ESS) tussen pitolisant en placebo. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De aangevraagde indicatie is niet in lijn met de onderzochte patiëntenpopulatie, en met de internationale OSA behandelrichtlijnen. Het inclusie criterium voor de studie was *“refusing CPAP”*, maar het is niet duidelijk of dit ook patiënten betrof die behandeling CPAP behandeling niet verdroegen. Verder mochten patiënten in de studie ook niet zijn behandeld met andere vormen van CPAP OSA behandeling. Dit gaat in tegen de aanbevelingen in de behandelrichtlijnen, waarin wordt gesteld dat alternatieven moeten worden overwogen wanneer CPAP geen optie is. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie te bediscussiëren in het licht van de genoemde discrepantie tussen de geïnccludeerde patiëntenpopulatie in de studie en patiënten in de klinische praktijk.
- De resultaten wijzen uit dat behandeling met pitolisant leidt tot een verbetering in op ESS gebaseerde eindpunten. Het betreft hier een subjectieve verbetering. Op basis van een objectieve meting van EDS, het behoud van *wakefulness* en een aantal andere secundaire eindpunten, wordt geen verbetering gezien. Ook kan de interne consistentie en robuustheid van het effect op het primaire eindpunt niet worden beoordeeld. In een *major objection* wordt de firma verzocht de werkzaamheid en klinische relevantie verder te bediscussiëren.

- Door de opzet van de studie kunnen geen uitspraken worden gedaan over het behoud van effect over langere termijn. Dit moet worden bediscussieerd door de firma.
- In de studie verdraagt 20-30% van de patiënten de 20 mg dosering niet. In een *other concern* wordt de firma verzocht uiteen te zetten waarom deze patiënten de 20 mg dosering niet verdroegen, of om welke andere reden gekozen werd voor een dosisreductie.
- Opgemerkt wordt dat het College eerder een divergente (negatieve) opinie opstelde toen voor het vergelijkbare geneesmiddel Sunosi eenzelfde indicatie werd aangevraagd. Aanleiding hiervoor waren de cardiovasculaire bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn bij de aanbevolen doseringen van Ozawave niet van toepassing.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot de indicatie en de werkzaamheid. Ook op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*.

Agendapunt 7.h

Rennie Deflatine

Productnaam	Rennie Deflatine
Werkzame bestanddelen	calcium, magnesium en simethicon
Farmaceutische vorm en sterkte	kauwtabletten: 680 mg calcium, 80 mg magnesium, 25 mg simethicon
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02AX
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	16447
Zaaknummer	794862

Het betreft een variatie voor een wijziging van de afleverstatus (van Uitsluitend Apotheek of Drogist [UAD] naar Algemene Verkoop [AV]) via de nationale procedure. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Symptomatische behandeling van klachten als gevolg van brandend maagzuur, zure oprispingen, gasvorming in het maag/darmkanaal (flatulentie) en een opgeblazen gevoel."

- Het veiligheidsprofiel van Rennie Deflatine kauwtabletten is vergelijkbaar met dat van geneesmiddelen met alleen calciumcarbonaat en magnesiumcarbonaat als werkzame stof met de AV-afleverstatus.
- Volgens de firma zijn in de afgelopen 5 jaar meer dan 500.000 verpakkingen met Rennie deflatine verkocht in Nederland. Hierbij zijn 6 mogelijk gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd (4 niet-ernstig, 2 ernstig). Het risico op bijwerkingen ten gevolge van het gebruik van Rennie deflatine is derhalve zeer gering.
- Er zijn geen aanwijzingen dat Rennie deflatine veelvuldig niet conform de bijsluiter wordt toegepast.
- De informatie in de bijsluiter is dusdanig opgesteld dat een patiënt zonder extra mondelinge informatie het geneesmiddel veilig oraal kan toedienen. In de bijsluiter zijn instructies voor de patiënt opgenomen ten behoeve van een veilig gebruik van Rennie deflatine, onder andere wat betreft contra-indicaties, interacties en overdosering. Er is geen noodzaak voor mondeling advies door een apotheker of drogist bij dit zelfzorgeneesmiddel.
- Bij normaal gebruik van het geneesmiddel is het risico op schade verwaarloosbaar. Op basis van deze overwegingen wordt de AV-afleverstatus acceptabel geacht.

Conclusie

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

Agendapunt 7.i

Fingolimod AmaroX

Productnaam	Fingolimod AmaroX
Werkzaam bestanddeel	fingolimod
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 0,5 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA27
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124765, 124763, 124764
Zaaknummer	725731

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Gilenya als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Gilenya zijn goedgekeurd: “[*Invented name*] is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older and with a body weight >40 kg:

- *Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1).*
or
- *Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.”*

Kwaliteit

Een *major objection* resteert met betrekking tot de uitgevoerde evaluatie van het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct. De evaluatie bevat een discrepantie die opheldering behoeft. Indien dit niet voor het eind van de procedure is gedaan dan vormt dit een weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert over de uitgevoerde evaluatie van het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Aanpassing Gedragscode en Integriteitsbeleid CBG

Onderdeel van de sollicitatieprocedure is het invullen van een Verklaring van Belangen. De Gedragscode is opgesteld om te waarborgen dat het College niet beïnvloed wordt door persoonlijke en financiële belangen van de Collegeleden. Dit belang moet echter wel altijd worden afgewogen tegen het belang van de specifieke expertise waarvoor een Collegelid wordt aangetrokken.

Als een Collegelid/medewerker in de afgelopen 5 jaar betrokken is geweest bij een bepaald product, wordt automatisch ook een restrictie vastgesteld voor alle daarmee specifiek concurrerende producten. Voorgesteld wordt om de lijn van de *European Medicines Agency* (EMA) te volgen, in die zin dat er alleen restricties worden vastgesteld wanneer een product waarbij iemand eerder betrokken is geweest, slechts één of twee specifiek concurrerende producten heeft. Zijn dat er meer, dan geldt alleen een restrictie voor het product waar het Collegelid/de medewerker zelf bij betrokken is geweest en/of aan heeft meegewerkt.

Het College gaat akkoord met dit voorstel. Naar aanleiding van een vraag vanuit het College wordt nog toegelicht dat volgens de Gedragscode sprake is van een specifiek concurrerend product '*indien een product wordt gebruikt voor dezelfde indicatie en doelgroep (bijv. behandeling, preventie, of diagnose van een bepaalde aandoening) en daardoor een potentieel commerciële concurrent vormt*'. Het gaat hier niet om concurrentie op basis van werkingsmechanisme.

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

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

Agendapunt 10.a Doptelet

Productnaam	Doptelet
Werkzaam bestanddeel	avatrombopag
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet: 20 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BX08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	123183
Zaaknummer	790030

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Doptelet is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure.*

Doptelet is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin is de veiligheid en werkzaamheid van avatrombopag onderzocht bij volwassen ITP-patiënten. Gedurende de studie is het primaire eindpunt aangepast van *durable platelet response* naar *cumulative platelet response*. Op beide eindpunten wordt een effect gezien. Het veiligheidsprofiel is acceptabel.

- De rationale voor de wijziging van het primaire eindpunt is niet duidelijk. Deze wijziging werd ook niet goedgekeurd door de Nederlandse Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC). De Rapporteur formuleert een *major objection*. Deze wordt gesteund door het College, maar voorgesteld wordt de *major objection* breder te trekken. Naast de wijziging van het primaire eindpunt zijn er nog een aantal zaken omtrent de uitvoer van de klinische studie die vraagtekens oproepen over de validiteit en robuustheid van de studieresultaten.
- De Rapporteur vindt de indicatie niet geschikt voor deze studiepopulatie en formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt deze *major objection* niet. De aangevraagde indicatie is in lijn met de huidige goedgekeurde indicaties van Revolade (eltrombopag) en Nplate (romiplostim). De inclusiecriteria voor de studies die met deze geneesmiddelen werden uitgevoerd zijn vergelijkbaar met de inclusiecriteria die voor de studie met avatrombopag werden 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. Een aantal aspecten met betrekking tot de uitvoer van de klinische studie zorgen voor twijfels over de validiteit en robuustheid van de studieresultaten. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.b

Dorianex

Productnaam	Dorianex (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Okedi</i>)
Werkzaam bestanddeel	risperidon
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 75 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AX08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126184, 126185
Zaaknummer	783003

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Risperdal. De volgende indicaties worden aangevraagd: *“Treatment of schizophrenia in adults. Treatment of schizophrenia in adult patients with acute exacerbation where psychotic symptoms are moderate to severe. Treatment of schizophrenia in adult patients previously stabilised with antipsychotics Dorianex is to be injected intramuscular every 4 weeks.”*

Het onderstreepte deel van de indicatie maakt geen deel uit van de huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel.

Verder wijken de farmaceutische vorm, sterkte en toedieningsvorm van Dorianex af van die van het referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de een bio-equivalentiestudie, waarin Dorianex is vergeleken met een referentiegeneesmiddel uit de Verenigde Staten (VS), en een klinische studie ter onderbouwing van de werkzaamheid en veiligheid bij de onderstreepte indicatie. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van Dorianex vergeleken met placebo. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De bio-equivalentie is niet acceptabel aangezien niet gebridget kan worden tussen het VS referentiegeneesmiddel en het EU referentiegeneesmiddel. Opgemerkt wordt dat een vergelijking met het EU referentiegeneesmiddel ook niet voldoende zal zijn, aangezien het farmacokinetiek (PK) profiel van het onderhavige depot afwijkt van het PK profiel van de referentietabletten. De huidige farmacokinetiek / farmacodynamiek (PK/PD) modellen zijn niet gevoelig genoeg om te kunnen bepalen of een afwijkend PK profiel van invloed is op de werkzaamheid en veiligheid. De *major objection* die de Rapporteur formuleert wordt ondersteund.
- In de klinische studie is Dorianex vergeleken met placebo. Dit is niet in lijn met de richtlijn, die stelt dat een depotformulering van een bestaand antipsychoticum moet worden vergeleken met de orale formulering. In lijn met het bovengenoemde bezwaar moet een vergelijkende studie worden uitgevoerd, zodat kan worden beoordeeld of mogelijke verschillen in PK profiel (tussen het depot en de tabletten) van invloed zijn op de werkzaamheid en veiligheid.
- De geschiktheid van onderhavige depotformulering voor de acute setting is onvoldoende onderbouwd. Ook dit kan alleen worden onderbouwd met een

klinische studie waarin depotformulering wordt vergeleken met de orale formulering.

- De onderstreepte indicatie is een pseudo-indicatie, aangezien deze al valt onder het indicatiedeel '*treatment of schizophrenia*'.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden gebridget van de tabletten naar onderhavige depotformulering. Een vergelijkende klinische studie (depot vs. tabletten) is nodig om te kunnen beoordelen of mogelijke verschillen in PK profiel van invloed zijn op de werkzaamheid en veiligheid. Ook is de geschiktheid van onderhavige depotformulering voor de acute setting onvoldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.c

Fibryga

Productnaam	Fibryga
Werkzaam bestanddeel	humaan fibrinogeen
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmidde voor oplossing voor injectie/infusie: 1 gram
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BB01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	126548
Zaaknummer	797156

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: *“Treatment of bleeding and peri-operative prophylaxis in patients with congenital hypo- or afibrinogenaemia with bleeding tendency. As complementary therapy to management of uncontrolled severe haemorrhage in patients with acquired hypofibrinogenaemia in the course of surgical intervention.”*

Kwaliteit

Het productieproces bevat twee varianten van een nanofiltratiestap. Onder de voorgestelde condities wijzen de virusvalidatiestudies op een vergelijkbare virusreductie voor beide nanofilters, maar het gebruik van twee varianten in dit stadium van het productieproces is in principe niet acceptabel. De *Guideline on plasma-derived products* staat een dergelijke variant alleen toe wanneer sprake is van *intermediate plasma fraction*, en dat is hier niet het geval. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht één van de varianten te verwijderen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De eerste indicatie is voldoende onderbouwd. Opmerkt wordt dat inmiddels ook de data van een additionele studie beschikbaar zijn gekomen. Naar verwachting geven deze data beter inzicht in de werkzaamheid bij patiënten die *on-demand* worden behandeld voor ernstige bloedingen en profylactische behandelingen, en bij patiënten die een grote operatie moeten ondergaan. De firma wordt verzocht deze data *post-approval* in te dienen. De bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) dient overeenkomstig te worden aangepast.
- Ook de tweede indicatie is voldoende onderbouwd. De firma wordt nog wel verzocht op te helderen of de behaalde resultaten bij patiënten met hogere fibrinogeengehaltes kunnen worden geëxtrapoleerd naar patiënten met lagere fibrinogeengehaltes.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, met de kanttekening dat een aantal zaken *post-approval* moeten worden ingediend.

Agendapunt 10.d

KTE-X19

Productnaam	KTE-X19 (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Tecartus</i>)
Werkzaam bestanddeel	getransduceerde T-cellen
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 0,4 - 2 × 10 ⁸ cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	126203
Zaaknummer	783573

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of adult patients with relapsed or refractory (r/r) mantle cell lymphoma (MCL).*”

Kwaliteit

- Het productieproces voor KTE-X19 wijkt af van het productieproces voor het vergelijkbare en reeds goedgekeurde geneesmiddel Yescarta. Het College is er echter nog niet van overtuigd dat de productieprocessen dusdanig verschillen dat voor KTE-X19 de *New Active Substance* (NAS) status kan worden geclaimd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De twee *Good Manufacturing Practice* (GMP) gerelateerde *major objections* die de Rapporteur formuleert worden niet gesteund door het College.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een ongecontroleerde, open-label fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van KTE-X19 onderzocht bij patiënten met r/r MCL. Het primaire eindpunt is *Overall Response Rate* (ORR). Secundaire eindpunten zijn *Duration of Response* (DoR) en *Progression Free Survival* (PFS). De ORR is vergeleken met een vooraf gedefinieerde historisch controle (ORR = 25%). De resultaten wijzen op een duidelijk klinisch voordeel ten opzichte van de historische controle. Verder werd bij 53% van de patiënten een *Complete Response* (CR) vastgesteld. Het veiligheidsprofiel lijkt hanteerbaar te zijn.

- In de indicatie moet beter worden gespecificeerd welke voorafgaande behandelingen een patiënt moet hebben ondergaan, in lijn met de studiepopulatie. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteurs hierover formuleren.
- De klinische data zijn beperkt door de eenarmige studieopzet. Het is met name belangrijk dat er meer inzicht komt in de duur van het effect.
- Ook de veiligheidsdata zijn beperkt. Hoewel de beschikbare data wijzen op een acceptabel veiligheidsprofiel, zijn additionele data nodig om nog meer inzicht te krijgen in de veiligheid.

De mogelijkheid van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) zal naar verwachting later in de procedure worden bediscussieerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Gelet op het aangetoonde klinische voordeel en het hanteerbare toxiciteitsprofiel lijkt de *benefit/risk* balans positief te zijn, maar op dit moment zijn de data nog te beperkt om dit met zekerheid te kunnen vaststellen. Daarnaast resteren *major objections* over de indicatie en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.e

Lyptimzia

Productnaam	Lyptimzia (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Leqvio</i>)
Werkzaam bestanddeel	inclisiran
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 284 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C10AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126222
Zaaknummer	783845

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*{Inclisiran} is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and nonfamilial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:*

- *in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin or,*
- *alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het College is van mening dat de *benefit/risk* balans positief is.

- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de veiligheidsdata, die beperkt zijn tot een termijn van 18 maanden. Het College vindt dit geen *major objection*. Erkend wordt dat de veiligheidsdata beperkt zijn, maar de aangeleverde data zijn in lijn met eerder afgegeven wetenschappelijk advies. Verder wijzen de beschikbare data niet op veiligheidsproblemen, en de werkzaamheid houdt gedurende de gehele periode van 18 maanden aan. Tevens zijn er een aantal studies lopende die data genereren over een periode langer dan 18 maanden.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt gevraagd welke plaats inclisiran inneemt tussen de huidige goedgekeurde behandelopties voor dit indicatiegebied. Het College vindt dit geen *major objection*, aangezien dit niet van invloed is op de *benefit/risk* balans. Een *other concern* volstaat.
- Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie wordt een verlengde systemische blootstelling gezien. Dit kan resulteren in transaminaseverhogingen. In een *other concern* wordt de firma verzocht dit te bediscussiëren.
- De indicatie en de inclusiecriteria suggereren dat patiënten moeten worden behandeld met de maximaal getolereerde statinetherapie. In een *other concern* wordt de firma gevraagd waarom dit voor 17% van de patiënten in de studie niet het geval was.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid zijn voldoende onderbouwd. De *major objections* van de Co-Rapporteur worden niet ondersteund.

Agendapunt 10.f

Ofatumumab Novartis

Productnaam	Ofatumumab Novartis (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Kesimpta</i>)
Werkzaam bestanddeel	ofatumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 20 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126212, 126213
Zaaknummer	783688

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee gerandomiseerde, dubbelblinde superioriteitsstudies. Hierin is ofatumumab vergeleken met teriflunomide bij patiënten met MS.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. 95% van de patiënten in de studiepopulatie hadden *Relapsing Remitting MS (RRMS)*. Volgens de Rapporteur is onvoldoende onderbouwd dat de studieresultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar patiënten met Secundair Progressieve MS (SPMS). Het College steunt deze *major objection* niet. De aanpak van de firma is in lijn met het vigerende richtsnoer, en extrapolatie is acceptabel. Wel is de bewoording van de indicatie voor het College nog een punt van discussie. Deze moet in lijn worden gebracht met de huidige goedgekeurde indicatie van ocrelizumab: *“Relapsing forms of multiple sclerosis with active disease as defined by clinical or imaging feature”*.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat er een contra-indicatie moet worden opgenomen voor zwangerschap en voor vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken. Het College deelt deze zienswijze niet. Volgens het College kan worden volstaan met een waarschuwing in rubriek 4.6 (Zwangerschap en borstvoeding) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- Bij patiënten die werden behandeld met ofatumumab werd een grotere afname in hersenvolume gezien dan bij patiënten die waren behandeld met teriflunomide. Deze bijzondere bevinding behoeft opheldering. Hierover is een *other concern* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met die van ocrelizumab.

Agendapunt 10.g

Pertuzumab en Trastuzumab

Productnaam	Pertuzumab en Trastuzumab (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Phesgo</i>)
Werkzame bestanddelen	pertuzumab en trastuzumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor subcutane injectie: 600 mg/600 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XF01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	126220, 126221
Zaaknummer	783832

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Early breast cancer (EBC) - [Tradename], is indicated for use in combination with chemotherapy in:*

- *the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence*
- *the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer at high risk of recurrence.*

Metastatic breast cancer (MBC) - [Tradename], is indicated for use in combination with docetaxel in adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.”

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In een nog lopende open-label fase III studie is farmacokinetiek (PK), werkzaamheid en veiligheid van de onderhavige combinatie (subcutaan) vergeleken met die van de monocomponenten (intraveneus), bij 500 patiënten met HER2-positieve borstkanker in de neoadjuvante / adjuvante setting. Het primaire PK eindpunt (non-inferioriteit) is behaald, alsmede het secundaire klinische eindpunt. Beide eindpunten betreffen de neo-adjuvante fase. De subcutane combinatie is niet-inferieur aan de intraveneuze monocomponenten. De meeste patiënten bevinden zich nog in de adjuvante fase. De beschikbare data bestrijken een periode van zes maanden.

Op dit moment is de follow-up nog te kort om uitspraken te kunnen doen over de veiligheid op langere termijn (adjuvante fase). Hierover is een *major objection* geformuleerd. In eerdere studies werden de bijwerkingen van subcutane trastuzumab met name gezien in de adjuvante fase. Verder worden voor pertuzumab hogere C_{through} levels gezien. Deze kunnen bij langdurige blootstelling mogelijk nog toenemen. Ook hierom is het belangrijk dat er langere termijn veiligheidsdata beschikbaar komen.

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 ten aanzien van de veiligheid over langere termijn (de adjuvante fase).

Agendapunt 10.h

Tivicay

Productnaam	Tivicay
Werkzaam bestanddeel	dolutegravir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 10 mg, 25 mg en 50 mg Aangevraagd - oplosbare tablet: 5 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	126111
Zaaknummer	779692

Het betreft de 1^e rond van een variatie voor een nieuwe sterkte (5 mg) en een aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tivicay is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults, adolescents and children aged at least above 6 years of age.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Voor de nieuwe (5 mg) sterkte wordt de volgende indicatie aangevraagd: *“Tivicay is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults, adolescents and children aged at least 4 weeks.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Deze variatie wordt voornamelijk onderbouwd met farmacokinetiek (PK) data. Het College deelt de mening van de Rapporteur dat de *benefit/risk* balans positief is voor zowel de nieuwe sterkte als de indicatie-uitbreiding. Opgemerkt wordt dat de door de firma gehanteerde aanpak in lijn is met het richtsnoer van de *European Medicines Agency* (EMA).

Other concerns resteren over het populatiefarmacokinetiek PK (popPK) model, de voorgestelde dosering en er is een update van de dataset gevraagd. Verder formuleert de Rapporteur een *other concern* over de ontwikkeling van *de novo* resistentiemutaties. Dit wordt bij kinderen vaker gezien dan bij de volwassen patiëntenpopulatie. Er lijkt een relatie te zijn met de suboptimale achtergrondtherapie die bij kinderen werd gegeven, naast dolutegravir. Ook therapietrouw kan een rol spelen. Het College steunt de *other concern* van de Rapporteur, in enigszins aangepaste vorm. Opgemerkt wordt dat een meerderheid van de kinderen waarbij de mutaties werden gezien behandeld werden met dolutegravir granules. Deze formulering wordt echter niet aangevraagd door de firma. Voorgesteld wordt de firma te laten bediscussiëren wat het risico op mutaties is in relatie tot de verschillende formuleringen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze sterkte en deze indicatie. De *benefit/risk* balans is positief. Een aantal *other concern* resteren.

Agendapunt 10.i

Tukysa

Productnaam	Tukysa
Werkzaam bestanddeel	tucatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	126223
Zaaknummer	783884

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tukysa is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for the treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, including patients with brain metastases, who have received at least 2 prior anti-HER2 treatment regimens.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een dubbelblinde fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van tucatinib + trastuzumab + capecitabine is vergeleken met die van placebo + trastuzumab + capecitabine. De studiepopulatie bestaat uit 410 patiënten met lokaal gevorderde inoperabele of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker, waaronder patiënten met hersenmetastasen, die waren behandeld met ten minste drie eerdere op HER2-gerichte regimes in de neoadjuvante, adjuvante of gemetastaseerde setting. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival* (PFS). De resultaten wijzen op een mediane PFS van 7,8 maanden voor de combinatie met tucatinib versus 5,6 maanden voor placebogroep. De *Overall Survival* (OS) resultaten zijn nog niet matuur, maar de beschikbare data wijzen op een positieve trend. Het toxiciteitsprofiel is hanteerbaar en in lijn met dat van andere tyrosinekinaseremmers.

- De resultaten wijzen uit dat ook bij de subgroep patiënten met hersenmetastasen er sprake is van een effect. De Co-Rapporteur stelt in een *major objection* dat het specifiek vermelden van deze subgroep in de indicatie geen meerwaarde heeft, aangezien tucatinib blijkt te werken bij zowel patiënten met als patiënten zonder hersenmetastasen. Het College deelt deze zienswijze en steunt de *major objection*, waarin de firma wordt verzocht de subgroep uit de indicatie te verwijderen. De details omtrent deze subgroep moeten, samen met andere belangrijke details betreffende de studiepopulatie, worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Indien de indicatie wordt aangepast zoals verzocht, dan is de *benefit/risk* balans positief.
- De veiligheidsdata zijn nog beperkt. De Rapporteur vraagt in een *major objection* om een update van deze data. Het College is het met de Rapporteur eens dat een update van de veiligheidsdata vereist is, maar vindt dit geen *major objection*

aangezien de additionele data hoogstwaarschijnlijk niet leiden tot een andere *benefit/risk* balans. Daarom volstaat een *other concern*.

- Besloten wordt een *other concern* toe te voegen waarin de firma wordt gevraagd opheldering te geven over de lokale respons in de hersenen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met het voorstel van de Co-Rapporteur.

Agendapunt 10.j

Upstaza

Productnaam	Upstaza
Werkzaam bestanddeel	<i>vector genomes (vg) of eladocagene exuparvovec</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: $2,8 \times 10^{11}$ vg/0,5 ml
Indicatiegebied	Enzymdeficiëntie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	126214
Zaaknummer	783704

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult and paediatric patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. The disease is characterised by lack of dopamine and serotonin formation, leading to severe motor impairment and retardation.”*

Kwaliteit

De Rapporteur formuleert een *major objection* over de geschiktheid van een specifieke hulpstof. Het College steunt deze *major objection* niet en wijst erop dat deze hulpstof veelvuldig wordt toegepast in geneesmiddelen en voldoet aan de compendiale vereisten. De overige *major objections* die de Rapporteurs formuleren worden gesteund.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van drie ongecontroleerde studies met in totaal 26 patiënten met AADC deficiëntie in de leeftijd van 1,5 tot 8 jaar. Het primaire eindpunt is het behandelen van een aantal ontwikkelingsmijlpalen (volledige hoofdcontrole, zitten zonder hulp, staan met steun en lopen met hulp) na 24 maanden behandeling. De resultaten werden vergeleken met een externe historische controlegroep. Na 24 maanden hadden negen patiënten volledige hoofdcontrole, zeven patiënten konden zitten zonder hulp en twee patiënten konden met steun staan. Geen van de patiënten in de controlegroep bereikte een ontwikkelingsmijlpaal.

- Het College is het eens met de Rapporteurs dat de indicatie beter moet worden onderbouwd. De aangevraagde indicatie is breder (in termen van leeftijd, ernst, en genotype) dan de studiepopulatie. Verder moet beter worden beschreven bij welke mutatie sprake is van werkzaamheid en in welke mate. De te behandelen doelpopulatie moet dus beter worden gedefinieerd.
- Door de behaalde mijlpalen van de historische controlegroep als ‘0’ te definiëren wordt het effect in de behandelgroep mogelijk overschat. Het betreft een extreem zeldzame aandoening, waarbij nog weinig bekend is over het natuurlijke beloop. Op basis van de huidige controlegroep is onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de patiënten in de studie geen motor ontwikkelingsmijlpalen zouden hebben bereikt wanneer zij niet zouden zijn behandeld met Upstaza.
- Het College is het met de Rapporteur eens dat een uitvoerig register moet worden opgezet om de veiligheid over langere termijn te monitoren. Het College voegt

daaraan toe dat in het register ook de werkzaamheid systematisch moet worden gemonitord.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Verder is een groot aantal *other concerns* geformuleerd over o.a. de dosering en de toedieningswijze. Dit leidt ertoe dat er, in geval van goedkeuring, na goedkeuring nog veel werk moet worden opgeleverd door de firma. Het College zou deze aanpak acceptabel vinden, gelet op de hoge medische noodzaak bij deze patiëntenpopulatie en op de zeldzaamheid van aandoening die het moeilijk maakt om een optimale dosering te vinden binnen een acceptabel tijdsbestek. Verder lijken patiënten die in een zo vroeg mogelijk stadium worden behandeld beter te herstellen. Dit pleit voor een snellere toelating. In de loop van deze procedure dient een discussie plaatsvinden over de vereisten voor een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* vs. die voor een *approval under exceptional circumstances*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond, maar de historische controle zorgt voor twijfels over de betrouwbaarheid van de effectschatting. Ook is de aangevraagde brede indicatie onvoldoende onderbouwd. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.k

Zektayos-Hepjuvo

Productnaam	Zektayos-Hepjuvo
Werkzaam bestanddeel	obeticholzuur
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	A05AA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Italië PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126109
Zaaknummer	779484

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Improvement of liver fibrosis and resolution of steatohepatitis in adult patients with significant liver fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), without clinical signs or symptoms of cirrhosis.”*

De firma vraag om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit

Een *major objection* resteert over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid van obeticholzuur worden onderbouwd met twee studies. De eerste studie is een nog lopende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin is het effect onderzocht op NASH histologie, *all-cause mortality* en lever-gerelateerde klinische uitkomsten. Van deze studie zijn interimresultaten beschikbaar betreffende een behandelperiode van 18 maanden. De tweede, ondersteunende studie, is een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase IIb studie. Deze studie is vroegtijdig stopgezet. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Op basis van de vooraf gedefinieerde analyse bereikt het aangetoonde effect geen statistische significantie. De *benefit/risk* balans negatief.
- In de fase III studie is de Europese patiëntenpopulatie ondervertegenwoordigd. Verder verschillen de Europese patiënten die wel waren geïncludeerd in een aantal opzichten van de geïncludeerde patiënten uit de Verenigde Staten.
- Wanneer een goedkeuring op basis van CMA zou plaatsvinden, dan wordt de kans op een voltooiing van de lopende fase III studie klein geacht door de verwachte hoge uitval in de placebogroep. Hierdoor zal het moeilijk worden om de vereiste lange termijn veiligheidsdata te genereren.

Het College steunt de *major objections* die door de Rapporteurs zijn geformuleerd over deze kwesties. In aanvulling hierop stelt het College een aantal aanvullende bezwaren voor.

- Patiënten met een hoog cardiovasculair risicoprofiel werden uitgesloten van de fase III studie. Bij deze patiënten kan het lipoproteïne profiel van obeticholzuur leiden tot een verhoogd cardiovasculair risico. In de studie werden echter nog steeds cardiovasculaire bijwerkingen gezien. Dit kan een contra-indicatie voor patiënten met een hoog cardiovasculair risicoprofiel rechtvaardigen. Het blijft echter zorgelijk dat bij de patiëntenpopulatie die overbleef nadat patiënten met een hoog cardiovasculair risicoprofiel waren uitgesloten, ook cardiovasculaire bijwerkingen worden gezien.
- Ten aanzien van de farmacokinetiek (PK) wordt opgemerkt dat als dit geneesmiddel een negatieve invloed heeft op de metabolische oorzaken van deze leveraandoening, het behandelprincipe van dit geneesmiddel niet acceptabel is, ongeacht de potentiële histologische voordelen.
- De voorgestelde indicatie is geen goede afspiegeling van de patiëntenpopulatie in de klinische studies. In de indicatie moet worden opgenomen dat alleen patiënten waarbij histologisch bewijs is van NASH in aanmerking komen voor behandeling.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot het behandelprincipe, de werkzaamheid, de veiligheid over langere termijn, en de indicatie. Ook op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*.

Agendapunt 10.1

Zyrtec

Productnaam	Zyrtec
Werkzaam bestanddeel	cetirizine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg drank: 1 mg
Indicatiegebied	Allergie
ATC-code	R06AE07
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Ierland
RVG-nummer	13010, 14635
Zaaknummer	787976

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Cetirizine HCl is indicated in adults and paediatric patients 6 years and above:*

- *for the relief of nasal and ocular symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis.*
- *for the relief of symptoms of chronic idiopathic urticaria.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met literatuur. De RMS vindt de indicatie-uitbreiding acceptabel, maar vraagt de firma te bediscussiëren waarom deze indicatie verenigbaar is met de huidige Niet-Receptplichtige (NR) afleverstatus van dit geneesmiddel. De RMS vindt dit een *major objection*, en wijst erop dat patiënten niet zelf kunnen vaststellen of acute urticaria van voorbijgaande aard is, of deel uitmaakt van een andere onderliggende systemische aandoening. Dit speelt niet bij chronische urticaria, waarbij de diagnose is gesteld door een arts.

Het College vindt de indicatie-uitbreiding ook acceptabel, en is het eens met de RMS dat het behoud van de NR-afleverstatus beter had kunnen worden onderbouwd. Volgens het College is een heroverweging van de afleverstatus echter niet nodig. Toegelicht wordt dat het veiligheidsprofiel van cetirizine bij de huidige indicaties bekend is, en dat op basis daarvan de NR-afleverstatus is toegekend. Bij acute urticaria zou de patiënt inderdaad een verkeerde ‘diagnose’ kunnen stellen, wat leidt tot onnodige blootstelling aan cetirizine en uitstel van een adequate behandeling. In de huidige bijsluiter wordt de patiënt echter al aangeraden contact op te nemen met een arts indien de verschijnselen niet verminderen na 3 dagen. Het uitstel van adequate behandeling zou dus 3-4 dagen zijn. Verwacht wordt dat het veiligheidsprofiel hierdoor niet noemenswaardig zal veranderen. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat de productinformatie vaak niet gelezen wordt door patiënten.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie-uitbreiding is voldoende onderbouwd en is in lijn met de huidige klinische praktijk. De *major objection* van de RMS over de afleverstatus wordt niet gesteund.

- 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.c** **PRAC-agenda 11-14 mei 2020**
Het College heeft kennisgenomen de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (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 aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Zeven adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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. A. de Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)
Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma