

Vastgesteld d.d.
30 juli 2020

**Openbaar verslag van de 954^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 4 juni 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
09-09-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
02-11-2022	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.c, 7.d, 7.e, 7.g, 7.h, 7.j, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f en 10.g. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.d.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 950^e Collegevergadering d.d. 9 april 2020
 - 5.b Conceptverslag 951^e Collegevergadering d.d. 22 april 2020
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Lareb signaal - clotrimazol en vaginale bloedingen
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Cirkrono (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Emfody*)
hydrocortisone
Endocrinologie
 - 7.b Fingolimod Devatis
fingolimod
Neurologie
 - 7.c Koselugo
selumetinib
Oncologie
 - 7.d Lidbree

- 7.e lidocaïne
Anesthesie
Lonafarnib (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy*)
lonafarnib
- 7.f Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome
Pemetrexed Sandoz
pemetrexed
Oncologie
- 7.g Raylumis
tanezumab
Pijn
- 7.h Relugolix (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Ryeqo*)
relugolix, estradiol en norethisteron
Endocrinologie
- 7.i Agendapunt vervallen
- 7.j Vivmory (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Ponvory*)
ponesimod
Neurologie
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Dostarlimab GSK (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Jemperli*)
dostarlimab
Oncologie
- 10.b Flucelvax
diversen
Infectieziekten
- 10.c Gaviscon Baby
natrium alginaat, magnesium alginaat
Gastro-intestinaal
- 10.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *natriumthiosulfaat* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.e Quofenix
delafloxacin meglumine
Infectieziekten
- 10.f Rayklira (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Klisyri*)
tirbanibulin
Dermatologie
- 10.g Trelegy Ellipta
fluticasone, umeclidinium en vilanterol
Luchtwegen
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC-verslag en agenda 8-11 juni 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 4 juni 2020**

 - 13.4** **Overzicht perscontacten**

 - 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**

 - 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**

 - 13.7** **Overige zaken**

 - 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

 - 14** **Rondvraag**

 - 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 954^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 10, eerste lid, aanhef en onder d van de WOB worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van de agendapunten 10.a en 10.g dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van agendapunten 10.a en 10.g is Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 tot en met 4 volgt agendapunt 6.1. Hierna volgen agendapunten 12, 7.a, 7.e, 7.g, 7.j, 7.h., 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f en 10.g. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.b, 7.d, 7.f, 5.a en 5.b. Daarna volgen agendapunten 13 tot en met 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid Bosch is verhinderd.

COVID-19 - Situatie agentschap

- Bij het agentschap loopt alles zonder grote problemen door. Het kantoor van het aCBG is coronaproof gemaakt, waardoor er aanzienlijk minder werk- en vergaderplekken zijn. Er gaan voorbereidingen getroffen worden voor een geleidelijke terugkeer naar kantoor, maar dat zal langzaam verlopen en zeer beperkt mogelijk zijn. Er zal hierbij zoveel mogelijk rekening worden gehouden met individuele omstandigheden van medewerkers.
- Er zal nadrukkelijk moeten worden nagedacht over hoe het CBG zich gaat voorbereiden op een aanstaande golf van aanvragen met betrekking tot COVID-vaccins en/of COVID-geneesmiddelen, die in een versnelde procedure gebracht zullen worden.
- Met ingang van 1 juni 2020 zijn er enige veranderingen in de aansturing in het agentschap. Dhr. Van Belkum, adjunct-directeur, zal minder gaan werken. Een deel van zijn taken draagt hij over. De rechtstreekse leiding over de afdelingshoofden in het primaire proces komt tijdelijk bij dhr. Hurts te liggen. Op weg naar organisatieaanpassingen in de loop van komend jaar wordt gekeken of tussenstructuren kunnen worden opgericht die de werklast breder verdelen.

COVID-19 – de situatie in Europa

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 950^e Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Op internationaal vlak heeft de Europese Commissie deze week meegedeeld dat de grootste *export bans* uit India vooral met betrekking tot farmaceutische grondstoffen lijken te zijn opgeheven.

Terugkoppeling van de Europese industrieoepels wijst uit dat de problemen lijken af te nemen. De industrie meldt weinig knelpunten op dit moment, maar de discussie over het gewenste productieniveau ten behoeve van Europa, vooral als het gaat om geneesmiddelen die veel bij de behandeling van COVID-patiënten gebruikt worden, gaat wel door. Een hot issue is daarnaast hoe we ons voor gaan bereiden op een tweede golf van COVID-besmettingen.

Er is een noodzaak voor het maken van een match tussen het aanbod van producten, geleverd door de industrie en de vraag die er in de lidstaten van de Europese Unie en de Europese Economische Ruimte is. Met name het maken van goede prognoses ten aanzien van de vraag in de toekomst is erg ingewikkeld. De industrie heeft hier inzicht in nodig om een productieplanning te kunnen maken, die ook nog enige zekerheid biedt ten aanzien van dat wat ze produceren ook zal worden afgenomen. Er liggen diverse initiatieven om dat in Europa op een gezamenlijke en uniforme manier te kunnen doen en er wordt veel overleg gevoerd met verantwoordelijke ministeries. Een ander issue is de rol van voorraadvorming van geneesmiddelen in dit proces. Het vermoeden bestaat dat op allerlei plekken aan voorraadvorming is gedaan. Dat zou tot het tegenstrijdige gevolg kunnen leiden dat wanneer het beloop mild blijkt te zijn, landen de behoefte zullen krijgen om eerst die voorraden af te bouwen, waarbij ze van de verhoogde productiecapaciteit van de industrie helemaal niks zullen afnemen. Er zijn nauwe verbindingen tussen de autoriteiten in Europa en de oepels van de farmaceutische industrie. Door dit zo goed mogelijk op elkaar af te stemmen kan hopelijk worden voorkomen dat grote disrupties ontstaan.

COVID-19 – matching van vraag en aanbod op nationaal niveau

Er is in een eerder overleg aangegeven dat gedurende de coronacrisis tijdelijk een nieuwe monitor is opgezet waarbij op nationaal niveau vraag en aanbod van een aantal kritische geneesmiddelen tijdelijk gematcht worden. Hier is een pilot van 5 weken voor gestart, die inmiddels is afgerond en waarna besloten is de monitoring voort te zetten. Door de inzage in trends van vraag en aanbod kan worden gesignaleerd of een mogelijk tekort optreedt en kan door betrokken marktspelers indien nodig gericht actie ondernomen worden. De afgelopen periode zijn geen tekorten voor patiënten specifiek als gevolg van COVID-19 ontstaan.

Vanuit het College komt de opmerking dat tijdens de COVID-crisis een uitvraag is gedaan bij alle ziekenhuizen ten aanzien van de voorraadposities, waarbij ook het verbruik en aantal besmette patiënten op de IC's werden meegenomen. Daar was ook de groothandel aan gekoppeld. Dagelijks werd berekend hoeveel dagen voorraad er zou zijn. Dit liep erg goed. Dit betreft echter alleen de IC-middelen. De eerste lijn was hier niet bij betrokken. Ook was het niet mogelijk om een koppeling te maken met wat firma's in de productieplanning hadden. De vraag is of het niet beter is om dat wat opgebouwd is door de Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen (LCG), gesteund door de Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA) en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), te gebruiken om verder op door te bouwen, waarbij geprobeerd wordt om de ontbrekende schakel in de zin van de planning van de farmaceutische industrie, hieraan vast te koppelen in plaats van een tweede inventarisatie te houden.

Toegelicht wordt echter dat VWS ervoor heeft gekozen om de monitoring voor de eerstelijns middelen anders in te richten.

COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied behandelingen

De *European Medicines Agency* (EMA) staat in contact met ontwikkelaars van ongeveer 125 potentiële behandelopties. De meeste studies die lopen hebben betrekking op (hydroxy)chloroquine, maar ook immuunmodulatoren (o.a. IL6-remmers) en antivirale middelen worden uitgebreid bestudeerd.

Een groot deel van de lopende studies vergelijkt met de *standard of care*, maar er zijn ook veel eenarmige studies of studies die verschillende doseringen vergelijken.

Een ander terugkerend probleem is dat heel veel van deze studies klein zijn, *single centrum of single country*, waarbij ze uiteindelijk niet in staat lijken te zijn om antwoord te geven op de onderzoeksvraag.

Therapeutica:

- Remdesivir:
 - De planning is dat op 5 juni 2020 de submittie van het klinische en non-klinische pakket plaatsvindt voor de *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). De planning is dat op 15 juni 2020 de Rapporteurs de rapporten zullen circuleren, waarna er 48 uur de tijd is om daar commentaar op te leveren. In de volgende Collegevergadering zal het rapport worden toegelicht.
 - Topline resultaten van de SIMPLE-trial zijn naar buiten gebracht door de firma. Bij patiënten met matige ziekte is 5 dagen behandeling met 10 dagen behandeling en *standard of care* vergeleken. Het primaire eindpunt was de klinische status op dag 11. In de 5 dagen behandelde groep lijkt er een iets betere uitkomst te zijn dan in de *standard of care* groep. Qua veiligheid zijn er geen duidelijke problemen. Er is nog geen studierapport gezien.
- Hydroxychloroquine:
 - Recent is er een publicatie in *The Lancet* geweest die tot onrust heeft geleid. Het ging om een *multinational registry analysis*, waarbij geconcludeerd werd dat hydroxychloroquine en chloroquine, met of zonder macrolide, een verhoogd risico gaven op hartritmestoornissen en mortaliteit. Naar aanleiding van die studie zijn een aantal lopende onderzoeken met hydroxychloroquinearmen (tijdelijk) gestopt. Ondertussen lijkt het erop dat die data niet helemaal correct (verkregen) zijn. De *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) van de Solidarity trial heeft gekeken of er in hun studies aanwijzingen zijn voor een verschil in mortaliteit. Dat was niet het geval, dus die armen lopen weer. Ook in de RECOVERY-trial (UK) is geen verschil gezien in mortaliteit. De studiearm van dit onderzoek heeft überhaupt niet stilgestaan.
 - In *The New England Journal of Medicine* (NEJM) is recent een andere studie gepubliceerd, waarin gekeken is naar de werkzaamheid als post-exposure profylaxe versus placebo. Hier is geen klinisch voordeel aangetoond, maar ook deze studie heeft wat methodologische haken en ogen, waardoor mogelijk de data niet eenduidig zijn te interpreteren.
 - Concluderend: er lopen meerdere studies naar (hydroxy)chloroquine, maar de exacte werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid zijn nog niet bekend.

Vanuit het College worden de volgende overwegingen kenbaar gemaakt:

- Uit diverse studies is al gebleken dat er zeker wel risico's verbonden lijken te zijn aan het gebruik van (hydroxy)chloroquine. De vraag wordt gesteld of het aCBG een standpunt over het gebruik van deze middelen heeft ingenomen. Dit is er en is te vinden op de website van het aCBG en op Twitter. De boodschap van het aCBG is

dat het alleen in klinische studies gebruikt mag worden, onder streng toezicht en dat men absoluut voorzichtigheid moet betrachten omdat er veiligheidsrisico's zijn. Ook vanuit de EMA komt daar regelmatig informatie over naar buiten.

- Het QT-verlengend effect kennen we al heel lang. Als dit middel op grote schaal wordt toegepast, zullen *events* gevonden gaan worden. In het Medisch Contact heeft een overzicht van de bijwerkingen gestaan. Er is ook een belangrijke overige toxiciteit die niet meteen op de voorgrond treedt en die niet direct gediagnosticeerd wordt door behandelaars, maar die wel een forse impact kan hebben. Mogelijk is er ook sprake van oversterfte. Men vraagt zich af of er gezien deze *benefit/risk* balans überhaupt wel voldoende basis is om deze studies door te laten gaan. Geantwoord wordt dat de studieprotocolschrijvers, de ethische commissies en de DSMB's dit soort zaken mee dienen te wegen. Als aCBG kan echter wel continu op de risico's gewezen worden.
- Collegelid Van Nieuwkoop heeft een artikel over de bijwerkingen van chloroquine geschreven. Dit artikel is met name bedoeld om de lezers erop te attenderen dat het bijwerkingenprofiel bij COVID-patiënten meer uitgesproken zou kunnen zijn, omdat COVID zelf al wat overlappende klachten geeft. De nadruk ligt op gastro-intestinale, cardiale en neuropsychiatrische bijwerkingen. De hoop is dat de onderzoekers dat in de registratie van bijwerkingen in de studies voldoende zullen adresseren. De zorg is echter dat ze zich voornamelijk op de QT-tijd zullen focussen en dat de andere bijwerkingen minder aandacht zullen krijgen.
- Een zorg wordt geuit dat hydroxychloroquine en chloroquine een erg lange halfwaardetijd hebben, waarbij de chronische toxiciteit ervaren wordt in de eerste lijn, na ontslag uit het ziekenhuis. Ook dan worden patiënten echter vanuit het ziekenhuis nog gemonitord en ook vanuit de huisartsgeneeskunde is er aandacht voor de langetermijneffecten en klachten. Zowel vanuit het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) als vanuit het NIVEL lopen hier uitvragen over. Mogelijk is het goed om aan te sluiten bij deze studies als het gaat om het gebruik van (hydroxy)chloroquine en de mogelijke langetermijneffecten (onder meer effecten als gevolg van de QT-tijdverlenging). In Nederland wordt door huisartsen (hydroxy)chloroquine aan geen enkele patiënt voorgeschreven. Dit wordt sterk afgeraden, waarbij dit middel echt als tweedelijnsmiddel voor het ziekenhuis wordt gebruikt.

Vaccins:

- Er wordt momenteel veel gesproken, zowel Europees als mondiaal, over het eindpunt voor de fase-III-studies. Men is het met elkaar eens dat gekeken zal moeten worden naar frequentie van bevestigde symptomatische infecties, waarbij de *case definition* van een symptomatische besmetting uiteraard van belang is. Het idee is om de definitie van een PCR-bevestigde symptomatische infectie breed te houden en om dan bijvoorbeeld als secundair eindpunt in te gaan op de ernst van de symptomen.
- Wat de laatste tijd vaker terugkomt is dat door firma's gevraagd wordt of *compassionate use* programma's mogelijk zouden kunnen zijn. De EMA stelt hier momenteel een standpunt over op.

aCBG - Vervanging van Citrix

Er is een nieuwe IT-leverancier die vanaf 3 juli 2020 gaat starten en die Citrix niet meer zal ondersteunen. Voor 3 juli 2020 moet iedereen over zijn gestapt op een systeem dat niet meer van Citrix afhankelijk is. Dat bestaat uit VPN-verbindingen voor degenen die gebruikmaken van een laptop van het aCBG en in de loop van juni uit VDI-verbindingen voor mensen die andere apparatuur gebruiken. Degenen die een laptop van het aCBG gebruiken moeten de laptop laten resetten. Instructies over de nieuwe VDI-systemen volgen.

Digitale Collegedag

De fysieke Collegedag van 3 juni 2020 is zoals bekend geannuleerd. Als alternatief gaat nu geïnterviewd worden of een digitale Collegedag rond september/oktober haalbaar is. Er valt te denken aan een tv-programma online, waarbij activiteiten van dat moment zullen worden besproken. Gevraagd wordt of er Collegeleden zijn die bij de vormgeving van deze digitale Collegedag betrokken willen worden. De Collegeleden Bouvy, Deneer, Van Nieuwkoop en Belo melden zich aan.

Wel wordt de zorg uitgesproken over digitale vermoeidheid, en hoe kan worden voorkomen dat mensen afhaken. Hier zal rekening mee gehouden worden. Relevantie staat hoog op de agenda. De doelgroep van de fysieke Collegedag is erg divers, van patiënt tot professional. Mogelijk dat een en ander nu in tweeën wordt gesplitst, zodat het relevant blijft voor iedereen.

Een ander aandachtspunt is het tijdstip. In het najaar wordt een eventuele tweede golf aan coronapatiënten verwacht. Dit kan invloed hebben op de deelnemers van de digitale Collegedag.

Volgend jaar zal de Collegedag plaatsvinden op 9 juni 2021.

aCBG in de media

- De afgelopen tijd is het aCBG veelvuldig in de media geweest. Er wordt veel gebeld met betrekking tot de vaccins en de geneesmiddelen tegen COVID-19. Het idee is om de Collegeleden, mocht het aCBG met een standpunt naar buiten komen of verschijnen in de landelijke media, vroegtijdig te mailen om op de hoogte te zijn hiervan.
- Op dit moment zijn er negen Collegeleden die het mediaoverzicht ontvangen. Het betreft een dagelijks up-to-dateoverzicht van aCBG-gerelateerde onderwerpen, dat erg gewaardeerd wordt. Mocht er interesse zijn om dit mediaoverzicht dagelijks te ontvangen, dan kan dit worden aangegeven.

Niet-wisselenlijst

Het VWS heeft het aCBG verzocht om een niet-wisselenlijst vorm te geven. Dhr. Hendriks is de projectcoördinator. Een start is inmiddels gemaakt. Het VWS wil de lijst graag in september ontvangen.

Op twee momenten zal om advies worden gevraagd aan de overige Collegeleden: bij het opstellen van de criteria en wanneer de conceptlijst klaar is.

VWS heeft gevraagd om een lijst op te stellen op wetenschappelijke criteria. Zij zullen er verder voor moeten zorgen dat dit in het veld gebruikt gaat worden.

Het aCBG zal divers stakeholders (onder meer de patiëntenfederatie) echter wel gaan benaderen om hen mee te laten denken.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 950^e Collegevergadering d.d. 9 april 2020**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 951^e Collegevergadering d.d. 22 april 2020**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 6

Geneesmiddelenbewaking

Agendapunt 6.1

Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 6.1.a

Lareb signaal - clotrimazol en vaginale bloedingen

In de periode van 2006 tot 6 januari 2020 heeft het Lareb 42 meldingen gekregen van vaginale bloedingen bij toepassing van clotrimazole. In het Verenigd Koninkrijk (VK) is deze bijwerking reeds in de bijsluiters opgenomen. De volgende factoren pleiten voor een associatie:

- Het optreden van de vaginale bloeding kort na start van clotrimazole.
- De afwezigheid van eerder vaginaal bloedverlies.
- De resultaten van de challenges en rechallenges.
- Disproportionaliteit, zoals aangegeven door het Lareb, Eudravigilance en de WHO-database.

Er zijn echter ook factoren die een associatie minder waarschijnlijk maken:

- Misdiagnostiek door patiënten zelf (gebruik voor een verkeerde indicatie).
- Vaginale bloedingen kunnen ook spontaan optreden.
- Rapporten tonen een grote variatie in type vaginale bloeding en het optreden bij verschillende toedieningsvormen. Het exacte mechanisme van de vaginale bloeding is niet helemaal duidelijk. Enerzijds lijken de bloedingen op onttrekkingsbloedingen, anderzijds op contactbloedingen.

Bij een derde van de meldingen is een applicator voor het inbrengen van het product gebruikt. Wat de rol hiervan is, is nog onbekend.

Het advies is dit signaal in te brengen in de *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT) en de firma om een cumulatieve review te vragen en te laten kijken of de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) en de patiënteninformatiefolder (PIL) moeten worden aangepast, afhankelijk van de resultaten van de review, en of de applicator een rol speelt bij deze mogelijke bijwerking.

Aangezien het nog niet helder is of het om een causaal verband gaat en de firma dit eerst moet uitzoeken, wordt geadviseerd de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), het Centraal Bureau Drogisterijbedrijven (CBD) en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) per e-mail te informeren dat dit signaal wordt bekeken. Het Lareb zal dit oppakken. Het aCBG zal gezien de nog bestaande onduidelijkheden enkel aankondigen dat dit Lareb-signaal is afgegeven en dat de antwoorden van de firma worden afgewacht.

Van belang is verder ook om in gedachten te houden dat als uit de review van de firma blijkt dat misdiagnostiek door patiënten daadwerkelijk een rol speelt, nagedacht zal moeten worden over de afleverstatus (momenteel vrije verkoop).

Conclusie

Het College is het ermee eens dat deze melding rondom clotrimazole en vaginale bloedingen verder bekeken dient te worden, op de hierboven gestelde wijze. Er bestaan momenteel nog veel onduidelijkheden over het al dan niet bestaan van een causaal verband en het eventuele werkingsmechanisme hiervan.

Agendapunt 6.2

Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Cirkrono

Productnaam	Cirkrono (02-11-2022: <i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Emfody</i>)
Werkzaam bestanddeel	hydrocortison
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>modified release</i> harde capsules: 5/10/20 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	H02AB09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	126106, 126107, 126108
Zaaknummer	779044

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Replacement therapy for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in adolescents aged 12 years and over and adults.”*

Het gaat om een *hybrid application* voor een *modified release formulation* van het bekende werkzame bestanddeel hydrocortison. Geclaimd wordt dat door de vertraagde afgifte en langdurige absorptie een profiel van hydrocortisonniveaus wordt bereikt dat meer lijkt op de endogene dagelijkse cortisolafgifte.

Cirkrono heeft een *orphan designation* gekregen voor de indicatie *“treatment of congenital adrenal hyperplasia”*.

Kwaliteit

Er resteert een *major objection* met betrekking tot de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een multicenter, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde fase-III-studie. Het primaire doel was het aantonen van superioriteit na 24 weken behandeling met Cirkrono, vergeleken met standaard glucocorticoïdenbehandeling. Het primaire eindpunt, superioriteit over standaardtherapie, werd niet behaald.

Het primaire eindpunt wordt niet behaald, dus de studie is negatief. Het College vindt het middel qua effectiviteit niet beter dan de huidige beschikbare middelen, maar ziet wel veel voor de patiënt belemmerende bijwerkingen. Ook een glucocorticoïdsparend effect komt niet naar voren. De *benefit/risk* balans is voorsnog niet positief. De firma wordt gevraagd hier uitleg over te geven. Dit wordt geformuleerd als een *major objection*.

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

Conclusie

Het College is vooralsnog **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de *benefit/risk* balans. Daarnaast is er een *major objection* met betrekking tot de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Agendapunt 7.b

Fingolimod Devatis

Productnaam	Fingolimod Devatis
Werkzaam bestanddeel	fingolimod
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 0,5 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA27
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124778
Zaaknummer	726504

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de volgende indicatie:

“Fingolimod Devatis 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:

- *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.*

Eerder in de procedure zijn twee *major objections* geformuleerd:

1. Ten aanzien van de risico-evaluatie van nitrosamines. De firma had aangegeven dat er geen bezwaren waren, maar had de evaluatie zelf niet overlegd. Inmiddels is dit wel gebeurd en is deze *major objection* opgelost.
2. Ten aanzien van de data-analyse van de bio-equivalentiestudie. Deze *major objection* is niet opgelost.

De onopgeloste *major objection* vormt een weigeringsgrond.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van de eerdergenoemde weigeringsgrond.

Agendapunt 7.c

Koselugo

Productnaam	Koselugo
Werkzaam bestanddeel	selumetinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 10 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EE04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126469
Zaaknummer	795393

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Koselugo is indicated for the treatment of paediatric patients aged 3 years and above, with neurofibromatosis type 1 (NF1) and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromatosis (PN).”*

Kwaliteit

Er zijn drie *major objections* op het gebied van kwaliteit, namelijk ten aanzien van:

- De controlestrategie ten aanzien van potentieel mutagene onzuiverheden.
- De dissolutielimiet.
- De afwezigheid van een adequate risico-evaluatie met betrekking tot de vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing van de aanvraag is een nog lopende fase-II-studie ingediend. Dit betreft een eenarmige studie, waarbij gebruikgemaakt is van externe controledata. De *Objective Response Rate* (ORR) is het primaire eindpunt.

Er wordt een ORR gerapporteerd van 66.0%. Er is met name een zorgwekkend hoge incidentie van vooral gastro-intestinale bijwerkingen. Bovendien kunnen gezien het kleine aantal kinderen dat deelneemt aan de studie enkele potentieel ernstige bijwerkingen onvoldoende worden onderzocht. Ook de potentie bijwerkingen op de langere termijn zijn onbekend.

Het College heeft een aantal opmerkingen:

- Het betreft een eenarmige studie. Dit zou te rechtvaardigen zijn door de afwezigheid van een geschikte comparator en de hoge medische noodzaak. Daarentegen is het College wel van mening dat een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (de gouden standaard) mogelijk zou moeten zijn in deze populatie. Eerder is echter besloten deze studieopzet te accepteren, maar dit heeft implicaties voor de bewijskracht en onzekerheden.
- Er gelden *major objections* ten aanzien van de klinische effectiviteit:
 - Het exacte effect van selumetinib op volume/groeisnelheid van plexiforme neurofibromen is te onzeker, onder meer door het kleine aantal patiënten, de wijde ORR 95% CI en het feit dat het een eenarmige studie betreft. Bovendien zijn er belangrijke bijwerkingen waar rekening mee gehouden moet worden. De *benefit/risk* balans is voorsnog om die reden negatief.

- Ook al zou er een klinisch relevant effect zijn op volume/groeisnelheid van plexiforme neurofibromen, dan nog is het onzeker of dit leidt tot een daadwerkelijk voordeel voor de patiënt met een afname van klinische symptomen.
- Er wordt aangestuurd op bespreking in de *Scientific Advisory Group* (SAG).

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

Conclusie

Het College is **negatief** over dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en *benefit/risk* balans.

Agendapunt 7.d

Lidbree

Productnaam	Lidbree
Werkzaam bestanddeel	lidocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	intrauteriene gel: 4%
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	N01BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124015
Zaaknummer	693206

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie:

“Lidbree is indicated for topical anaesthesia for acute pain during cervical and intrauterine procedures in adults and adolescents from 15 years of age. See sections 5.1.”

Eerder is besloten de indicatie te wijzigen in lijn met de aanbevelingen van de EMA-pijnrichtlijn naar:

“Lidbree is indicated as topical anaesthesia for moderate acute pain during cervical and intrauterine procedures in adults and adolescents from 15 years of age. See sections 5.1.”

Het College is van mening dat de term “*moderate*” aan de indicatie moet worden toegevoegd. Indien dit niet wordt gedaan dan vormt dit een weigeringsgrond.

- De EMA-richtlijn over pijn is aangenomen door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) in 2016 en heeft betrekking op alle soorten pijn, waaronder procedurele pijn.
- De firma geeft aan dat een pijnmodel is gebruikt, waarin patiënten hun pijn als matig tot ernstig hebben geduid. De meeste patiënten uit de placebogroep gaven echter aan milde tot matige pijn te ervaren. Dit is in lijn met de EMA-pijnrichtlijn, waarin minimaal invasieve gynaecologische operaties als mild tot matig pijnlijk worden ervaren.
- Het product is bedoeld voor de Uitsluitend Recept (UR-)afleverstatus. Verwacht mag worden dat voorschrijvers goed kunnen inschatten of een procedure matig pijnlijk zal zijn, waarvoor Lidbree het topicale anestheticum van keus kan zijn. Het woord “*moderate*” moet toegevoegd worden, omdat er geen intentie moet zijn om dit middel te gebruiken bij meer gecompliceerde hysteroscopieën of procedures die normaal gesproken onder algehele anesthesie worden verricht.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.e

Lonafarnib

Productnaam	Lonafarnib (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy</i>)
Werkzaam bestanddeel	lonafarnib
Farmaceutische vorm en sterkte	50 mg, 75 mg, harde capsules
Indicatiegebied	Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in A16AX20</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126495, 126499
Zaaknummer	796085

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie:

- *“To reduce the risk of mortality in patients 12 months of age or older with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.*
- *For the treatment of Progeroid Laminopathies in patients 12 months of age or older with a processing-deficient mutation in LMNA or ZMPSTE24 (e.g. ZMPSTE24 mutations that cause mandibuloacral dysplasia type B).”*

Op dit moment is geen geregistreerde behandeling beschikbaar voor patiënten met HGPS of PL en is er enkel sprake van symptoombestrijding.

Dit betreft een versnelde beoordeling aangezien het product van groot belang voor de volksgezondheid lijkt te zijn. De firma komt in aanmerking voor een *Marketing Authorisation under exceptional circumstances*, aangezien voldoende is aangetoond dat het niet mogelijk is om data over werkzaamheid en veiligheid aan te leveren onder normale omstandigheden, omdat de indicatie zo zeldzaam is, waardoor niet redelijkerwijs verwacht kan worden dat voldoende evidentie kan worden aangetoond.

Kwaliteit

Er zijn diverse *major objections* opgesteld. Deze hebben betrekking op de synthese van het werkzame bestanddeel, de specificaties voor dissolutie, de stabiliteit en de risico-evaluatie met betrekking tot nitrosamines.

Non-klinische onderzoeken

Er staat een carcinogeniteitsstudie gepland. Het College ondersteunt dit dieronderzoek niet, aangezien er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een verhoogd risico op carcinogeniteit ten gevolge van lonafarnib.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing zijn twee fase-II-studies ingediend, evenals de resultaten van een pivotal studie. In Proton 1 zijn patiënten twee jaar behandeld met lonafarnib-monotherapie, in Proton 2 is dit twee tot drie jaar het geval. Eindpunten in deze studies betreffen voornamelijk farmacodynamische parameters.

Dit zijn de ondersteunende studies. De pivotal studie meet het effect van lonafarnib op de overleving middels een cohortanalyse van de patiënten geïncludeerd in Proton 1 en Proton 2.

Er wordt een verlenging van de levensduur van de patiënt gezien van ongeveer een half jaar in een follow-up tijd van drie jaar.

Het College heeft een aantal bezwaren.

- Er is een *major objection* opgesteld ten aanzien van de aangetoonde overleving. Er wordt gebruikgemaakt van een historische controle. Om die reden moet er een effect zijn “*beyond reasonable doubt*”. De firma moet duidelijker kunnen maken dat de historische controlegroep niet gebiast is. Statines (gebruikt als symptomatische behandeling bij progeriapatiënten) werken via hetzelfde mechanisme als lonafarnib. Beide middelen remmen de farnesylering en geranylisering van eiwitten en om die reden zou voor statines moeten worden gecorrigeerd bij gebruikmaking van een historische controlegroep.
- Er is een *major objection* opgesteld ten aanzien van de indicatie. De vraag is of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met PL en de non-classical vorm van HGPS (gezien de kleine aantallen van deze laatste twee groepen in het onderzoek). De firma wordt gevraagd een onderbouwing te geven.
- Er is weinig aandacht geweest voor de geschiktheid van de formulering voor de pediatrische populatie. De firma is gevraagd de geschiktheid voor kinderen verder te onderbouwen, aangezien het middel als capsule moet worden ingenomen en er niet op gekauwd mag worden. Dit kan de therapietrouw beïnvloeden.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections*, voornamelijk ten aanzien van de werkzaamheid, de indicatie en kwaliteit.

Agendapunt 7.f

Pemetrexed Sandoz

Productnaam	Pemetrexed Sandoz
Werkzaam bestanddeel	pemetrexed
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01BA04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125258, 125259
Zaaknummer	744712

Het betreft de 3^e ronde voor een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Alimta. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Alimta zijn goedgekeurd: "Alimta: *"Pemetrexed is indicated for malignant pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer."*

Eerder in de procedure focuste de discussie zich op het bereidingsproces dat insufficiënt was. De keuze voor een verandering in het productieproces wordt ondersteund en is vereist. Dit wordt ook aangetoond door nieuw aangeleverde data. Desondanks kan de aanvraag nog niet worden goedgekeurd aangezien de informatie ter ondersteuning van het nieuwe productieproces nog niet is aangeleverd.

De firma is een *Break-Out Session* (BOS) aangeboden, die plaatsvond op 19 mei 2020. Het leek toen dat de benodigde data voor het eind van de procedure beschikbaar zouden komen, doch tot op heden zijn deze niet ontvangen. Indien deze kwestie niet voor het eind van de procedure is afgerond dan vormt dit een weigeringsgrond.

Commercieel vertrouwelijke informatie is weggelaten.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.g

Raylumis

Productnaam	Raylumis
Werkzaam bestanddeel	tanezumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	795616

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“moderate to severe chronic pain associated with osteoarthritis (OA) in adult patients for whom treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or an opioid is ineffective, not tolerated or inappropriate”*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt ondersteund door klinische data van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en/of actief gecontroleerde fase-III-studies met subcutane toediening van tanezumab:

- 1056 en 1057: placebogecontroleerde studies bij patiënten met matige tot ernstige artrose van heup of knie met onvoldoende reactie op paracetamol en onvoldoende reactie of het niet kunnen innemen van NSAID's of opioïden.
- 1058: actief gecontroleerde studie, waarbij tanezumab vergeleken werd met orale NSAID's bij patiënten met matige tot ernstige artrose met onvoldoende reactie op paracetamol en ofwel tramadol ofwel een opioïd.

De data met betrekking tot veiligheid komen voort uit studies met betrekking tot artrose, chronische lage rugpijn en gezonde vrijwilligers.

Concluderend is de werkzaamheid beperkt en is het effect ongeveer even groot als bij NSAID's. Wel zijn er belangrijke veiligheidsissues ten aanzien van met name het mortaliteitsrisico (door cardiovasculaire bijwerkingen) en *Rapidly Progressive Osteoarthritis (RPOA)*, mogelijk leidend tot de noodzaak van een totale gewrichtsvervangning.

Het College heeft een aantal bezwaren:

- Er is een *major objection* geformuleerd ten aanzien van het hoge mortaliteitsrisico. De fabrikant wordt gevraagd om een uitgebreide discussie met betrekking tot de causaliteit, vooral ten aanzien van MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*).
- Tanezumab heeft een behandelingseffect dat vergelijkbaar is met NSAID's, maar er bestaat een kans op verslechtering van de onderliggende aandoening, leidend tot operatief ingrijpen. Hieromtrent wordt een *major objection* opgesteld. De firma wordt gevraagd deze *benefit/risk* balans beter te onderbouwen.
- Er resteren nog veel vragen over de langetermijneffecten van tanezumab. De firma dient hier meer informatie over aan te leveren. Dit wordt als *major objection* geformuleerd.

- Er is een *major objection* opgesteld ten aanzien van de combinatie van tanezumab en NSAID's. Dit geeft meer kans op *Rapidly Progressive OA* (RPOA) en *Total Joint Replacements* (TJR's). Dit is nu als waarschuwing in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) opgenomen als contra-indicatie voor het chronisch gebruiken van NSAID's.
- Ten slotte resteert een *major objection* met betrekking tot de indicatie. Deze is nu te breed en omvat naast artrose van heup en knie ook artrose van de hand. De rechtvaardiging van dit laatste wordt onvoldoende geacht, daar het de verschillen in functionaliteit, ziektebeloop en pathofysiologie niet in ogenschouw neemt.
- Verder zijn er nog enkele *other concerns* vastgesteld op het gebied van kwaliteit, non-klinisch onderzoek en veiligheid (onder meer ten aanzien van neurologische toxiciteit, mogelijk leidend tot valproblematiek).
- Ook de *patient preference* moet worden meegenomen (het tegengaan van pijn en opioïdbijwerkingen in de vorm van afhankelijkheid wegen voor veel patiënten zwaarder dan het risico op onder meer toename van gewrichtsschade). Hier zal in een volgende ronde extra aandacht aan worden besteed.

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 ten aanzien van met name de veiligheid en indicatie.

Agendapunt 7.h

Relugolix

Productnaam	Relugolix/estradiol/norethisterone acetate myovant (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Ryeqo</i>)
Werkzame bestanddelen	relugolix, estradiol en norethisteron
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 40 mg / 1 mg / 0,5 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	H01C
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126460
Zaaknummer	795412

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Relugolix/estradiol/norethisterone acetate is indicated for treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. Relugolix/estradiol/norethisterone acetate maintains bone mineral density and protects the uterus from endometrial hyperplasia in women who choose to use relugolix/estradiol/norethisterone acetate for uterine fibroid treatment.”*

Kwaliteit

Er worden *major objections* opgesteld ten aanzien van de procesevaluatie en het risico op nitrosamine-onzuiverheden.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee grote wereldwijde fase-III-studies, 24 weken durend bij vrouwen van 18 tot 50 jaar. De combinatie van relugolix plus E2/NETA wordt vergeleken met placebo en met relugolix-monotherapie. Relugolix plus E2/NETA is heel effectief gebleken vergeleken met placebo (72% versus 17% responders). Wel blijft de combinatietherapie in effectiviteit zo'n 5% achter op relugolix-monotherapie. Ook op de botdichtheid was een positief effect zichtbaar. Na 12 weken combinatietherapie is de botdichtheid met 0,8% gedaald, na 12 weken relugolix-monotherapie met 2%.

Het middel wordt tot 24 weken goed verdragen met een verwacht bijwerkingenpatroon. Opvallend is wel dat een anticonceptief effect zou zijn aangetoond, maar dat er bij het onderzoek 14 zwangerschappen zijn ontstaan. De claim van de firma is dat het geneesmiddel langer gebruikt kan worden dan 3 tot 6 maanden. Er is een extensiestudie verricht van nog eens 24 weken, maar hier zijn de resultaten nog niet van bekend.

Het College heeft de volgende overwegingen:

- Er is een *major objection* wat betreft de indicatie. De voorgestelde aparte indicatie met betrekking tot het werkingsmechanisme van E2/NETA is niet acceptabel en moet verplaatst worden naar hoofdstuk 5.1 (farmacodynamische eigenschappen).
- In dit onderzoek is slechts 15% van de patiënten afkomstig uit de Europese Unie. De firma is gevraagd te onderbouwen of de verkregen resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Europese populatie (*other concern*).

- Er is nog veel onbekend over de anticonceptieve werking van relugolix met E2/NETA, gezien het ontstaan van 14 zwangerschappen. De firma wordt gevraagd dit verder te onderbouwen.
- Langere termijn data ontbreken. De beschikbare data betreffen een periode van 24 weken, en dit is te kort.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel voor een behandelduur van 24 weken, mits de genoemde *major objections* worden opgelost. Het is nog niet duidelijk of de *benefit/risk* balans ook positief is voor een behandelduur langer dan 24 weken. De uitslagen van extensiestudies en andere lopende onderzoeken omtrent de werkzaamheid en veiligheid op de langere termijn dienen te worden afgewacht.

Agendapunt 7.j

Vivmory

Productnaam	Vivmory (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Ponvory</i>)
Werkzaam bestanddeel	ponesimod
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in L04AA</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	794476

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Ponesimod is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.”*

Kwaliteit

Er worden op het vlak van de kwaliteit drie *major objections* opgesteld, ten aanzien van:

- Ontbrekende data met betrekking tot het werkzame bestanddeel.
- De voorgestelde dissolutietest.
- De vereiste risico-evaluatie ten aanzien van nitrosamine-onzuiverheden.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing van de aanvraag is een fase-III-studie aangeleverd, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, met parallelgroep en actief gecontroleerd, waarin de werkzaamheid en veiligheid van ponesimod werd vergeleken met teriflunomide.

Het primaire eindpunt was *Annualized Relapse Rate (ARR)*.

Ponesimod bleek superieur aan teriflunomide voor wat betreft de ARR. Dit gold niet voor progressie van invaliditeit en vermoeidheidsklachten. Resultaten waren vergelijkbaar met die van Zeposia.

Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van andere S1P-modulatoren.

Een aantal constatering (o.a. veel protocoldeviaties en protocolaanpassingen) maken dat aanleiding wordt gezien voor een *Good Clinical Practice (GCP)*-inspectie. Na overleg met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), die vooralsnog geen grote zorgen had over bovenstaande zaken, is besloten deze issues eerst aan de firma voor te leggen als *other concerns*, met de vraag naar de mogelijke impact van deze wijzigingen. Op basis van de antwoorden kan vervolgens eventueel alsnog tot een GCP-inspectie besloten worden.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en er zijn *other concerns* gerezen met betrekking tot veranderingen in het protocol en van sponsor.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

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

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.a is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.a Dostarlimab GSK

Productnaam	Dostarlimab GSK (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Jemperli</i>)
Werkzaam bestanddeel	dostarlimab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC40
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126463
Zaaknummer	795231

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een versnelde beoordeling voor de indicatie: *“Dostarlimab is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with recurrent or advanced mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer (EC) that has progressed on or following prior treatment with a platinum-containing regimen.”* De firma vraagt een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* aan.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een pivotal studie in de vorm van een fase-I-studie naar dosisescalatie en cohortuitbreiding van TSR-042, een anti-PD-1 monokonaal antilichaam, bij patiënten met gevorderde solide tumoren. Daarnaast zijn ondersteunende data aangeleverd.

Het primaire eindpunt betrof de *Objective Response Rate (ORR)*. Deze bedroeg bij patiënten met dMMR/MSI-H EC 43.1% met 12.5% CR's en 30.6% PR's. 15.3% van de patiënten had een *best overall response (BOR)* van SD, 36.1% van PD. De *duration of response (DOR)* in deze groep patiënten varieerde van 1.87 tot 19.61 maanden. Ten tijde van de data cut-off kende 83.9% van deze patiënten een doorgaande respons. Voornaamste bijwerkingen lagen op het vlak van vermoeidheid, gastro-intestinale klachten en artralgieën

Hierbij spelen de volgende overwegingen:

- De Rapporteur en Co-Rapporteur vinden het dossier acceptabel vanuit farmaceutisch, non-klinisch en farmacokinetiek (PK)-oogpunt.
- Wel is de Co-Rapporteur van mening dat de firma geüpdatete werkzaamheidsdata moet aanleveren en sensitiviteitsanalyses moet uitvoeren. Dit is geformuleerd als een *major objection*. Het College ondersteunt dit standpunt, waarbij aanvullend de volgende zaken aangegeven dienen te worden:
 - Er zijn twijfels zijn over het *non-controlled design*. Het College acht het in dit geval mogelijk een gecontroleerde trial uit te voeren, aangezien wel tweedelijns therapeutische opties beschikbaar zijn.

- *Overall survival* (OS) zou het eindpunt van voorkeur moeten zijn in plaats van *Overall Response Rate* (ORR).
- Er zijn twijfels over de studieopzet en analyses (onder meer ten aanzien van de immature data en het feit dat voldaan moet zijn aan een follow-up van 24 weken, waarbij het de vraag is of selectiebias optreedt door exclusie van patiënten die overlijden of snel progressief zijn).
- De Co-Rapporteur stelt een *major objection* voor ten aanzien van de noodzaak van bredere PDL-1-data, om de PDL-1-onafhankelijke indicatie te rechtvaardigen. Het College is van mening dat dit binnen de gekozen MSI-populatie minder relevant is en vindt dit daarom een *other concern*.
- De Co-Rapporteur wenst daarnaast een update ten aanzien van langetermijn veiligheidsaspecten en stelt hierover een *major objection* op. Het College is het ermee eens dat de data immatuur zijn, maar verwacht ten aanzien hiervan geen bijzonderheden en kan om die reden in dit geval akkoord gaan met zowel een *major objection* als een *other concern*.
- Een CMA lijkt niet haalbaar, aangezien de bewijsvoering niet robuust is. Ten aanzien hiervan wordt een additionele *major objection* opgesteld.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* ten aanzien van effectiviteit, veiligheid en de haalbaarheid van een CMA.

Agendapunt 10.b

Flucelvax

Productnaam	Flucelvax
Werkzaam bestanddeel	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like strain(A/Idaho/07/2018) 15 micrograms HA** A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like strain (A/Indiana/08/2018) 15 micrograms HA** B/Colorado/06/2017-like strain (B/Iowa/06/2017) 15 micrograms HA** B/Phuket/3073/2013- like strain (B/Singapore/INFTT-16-0610/2016) 15 micrograms HA**
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	122161
Zaaknummer	796137

Dit betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Prophylaxis of influenza in adults and children from ~~9 years of age~~ 2 years of age.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd middels een gerandomiseerde studie, waarin kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar worden behandeld met Flucelvax. De studie liep over drie griepseizoenen en acht landen. De gevonden vaccineffectiviteit bedraagt 55%.

De Rapporteur is positief over een uitbreiding in de leeftijdscategorie 3 tot 9 jaar. Een toelichting wordt gevraagd voor kinderen tussen de 2 en 3 jaar oud, omdat het gezien de kleine populatie in deze categorie de vraag is of de data voldoende robuust kunnen worden geacht. Het College ondersteunt dit standpunt.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding van dit geneesmiddel, mits de genoemde *major objection* ten aanzien van kinderen tussen de 2 en 3 jaar kan worden opgelost

Agendapunt 10.c

Gaviscon Baby

Productnaam	Gaviscon Baby
Werkzame bestanddelen	natrium alginaat, magnesium alginaat
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor orale suspensie
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BX13
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Ierland
RVG-nummer	125164
Zaaknummer	739244

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Gaviscon Infant helps to prevent gastric regurgitation in infants where competence of the cardiac sphincter has not been fully established.*

The indications for use are gastric regurgitation and gastro-oesophageal reflux in infants and young children aged 1 to 24 months.”

Dit is een *well-established use* aanvraag. Het middel is reeds beschikbaar in Ierland (1991), Engeland (1997) en vele andere landen.

Klinische onderzoeken

Er zijn literatuurdata van een beperkt aantal studies aangeleverd. De ingediende data leveren geen onderbouwing voor dit gecombineerde product van natrium alginate en magnesium alginate, noch voor de gekozen dosering en frequentie, noch voor het klinische effect in de gekozen leeftijdscategorieën.

- Er zijn geen veiligheids- en werkzaamheidsdata ingediend die een uitbreiding van indicatie voor de leeftijdscategorie 1-12 maanden rechtvaardigen. De RMS stelt ten aanzien hiervan een *major objection* voor. Dit wordt door het College ondersteund.
- Ten aanzien van de leeftijdscategorie 12-24 maanden vindt het College de ingediende data voor een *well-established use* aanvraag eveneens onvoldoende. Om die reden wordt door het College ook hiervoor een *major objection* opgesteld met de vraag een betere wetenschappelijke onderbouwing te leveren.
- Het product bevat veel natrium. Het Kinderformularium raadt deze dosis in het 1^e levensjaar af gezien de belasting voor de nieren. Aanvullende vragen hierover zijn gesteld. Dit geldt als *other concern*.
- Mocht de onderbouwing voldoende zijn, dan resteert nog een *major objection* ten aanzien van de indicatie. Het eerste deel van de voorgestelde indicatie betreft het farmacodynamische mechanisme. Dit dient verplaatst te worden naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Daarnaast dient verdere aanpassing plaats te vinden met betrekking tot de frequentie van het optreden van de klachten, waarbij als indicatie wordt voorgesteld: *“Treatment of frequently recurring symptoms due to gastric regurgitation and gastro-oesophageal reflux in infants and young children aged 1 to 24 months.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn diverse *major objections* en *other concerns* opgesteld ten aanzien van de onderbouwing van werkzaamheid en veiligheid, zowel voor de leeftijdscategorie 1-12 maanden als voor de leeftijdscategorie 12-24 maanden, en er is een *major objection* voor wat betreft de indicatie.

Agendapunt 10.d

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.e

Quofenix

Productnaam	Quofenix
Werkzaam bestanddeel	delafloxacinemeglumine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (IV): 300 mg tabletten: 450 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01MA23
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	122802, 1222804
Zaaknummer	796519

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Quofenix is indicated for the treatment of the following infections in adults:*

- *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI).*
- *Community Acquired Pneumonia (CAP).*

when it is considered inappropriate to use other antibacterial agents that are commonly recommended for the initial treatment of these infections (see sections 4.4 and 5.1).” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing van deze indicatie zijn twee klinische studies ingediend:

- Een dubbelblinde, gerandomiseerde fase-II-studie ter bepaling van de veiligheid en werkzaamheid van een kuur van 7 dagen oraal delafloxacinemeglumine bij patiënten met CAP.
- Een pivotal fase-III-studie, multicenter, gerandomiseerd en dubbelblind ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van intraveneus naar oraal delafloxacinemeglumine in vergelijking met moxifloxacinemeglumine bij volwassen patiënten met CAP.

Non-inferioriteit voor delafloxacinemeglumine ten opzichte van moxifloxacinemeglumine is hierbij aangetoond. Het veiligheidsprofiel is grotendeels consistent met het bekende profiel van delafloxacinemeglumine. Ook ten aanzien hiervan is er geen groot verschil tussen delafloxacinemeglumine en moxifloxacinemeglumine.

De Rapporteurs hadden geen *major objections*. Over de bewoording van de indicatie is een *other concern* geformuleerd aangezien ernstige gevallen niet zijn geïncorporeerd in de pivotal studie en er daarom geen zekerheid is ten aanzien van de effectiviteit in deze groep. Het College is het met dit laatste niet eens, aangezien tijdens een recente discussie in de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* ten aanzien van Xenleta is besloten dat specificaties middels termen als *“severe”* niet acceptabel zijn, omdat deze definitie niet uniform is en openstaat voor individuele interpretatie.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de *other concerns* worden opgelost.

Agendapunt 10.f

Rayklira

Productnaam	Rayklira (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Klisyri</i>)
Werkzaam bestanddeel	tirbanibulin
Farmaceutische vorm en sterkte	Zalf: 10 mg/g
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in D06BX03</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland. Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126337
Zaaknummer	789160

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de volgende indicatie: *“Rayklira 10 mg/g ointment is indicated for the topical field treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic keratosis (AK) of the face or scalp in adults.”*

Non-klinische en klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van negen klinische studies. Het primaire eindpunt was *complete clearance* (100%) op dag 57. Dit werd bereikt in 49% van de patiënten behandeld met tirbanibulin vs 9% van de patiënten behandeld met placebo.

De meest voorkomende bijwerkingen betroffen pijn ter plaatse van de plek van applicatie (10 versus 3%), pruritus op de plek van applicatie (9 versus 6%) en bovenste luchtweginfecties (4 versus 5%).

De Co-Rapporteur formuleert daarnaast een groot aantal klinische en non-klinische *major objections*.

Het College ondersteunt enkel de *major objection* voor wat betreft *Good Laboratory Practice (GLP)*. Diverse *major objections* van de Co-Rapporteur vallen hieronder. De *major objection* ten aanzien van carcinogeniteit wordt door het College gedowngraded naar een *other concern*, aangezien het werkingsmechanisme en de resultaten van de studies niet wijzen in de richting van carcinogeniteit.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, indien de *major objection* wat betreft GLP wordt opgelost.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.g is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.g Trelegy Ellipta

Productnaam	Trelegy Ellipta
Werkzame bestanddelen	fluticasone, umeclidinium en vilanterol
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder, voorverdeeld: 95 microgram/55 microgram/22 microgram en 184 microgram/55 microgram/22 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AL08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	120417, 120839, 124541
Zaaknummer	787654, 787689, 787717

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Astma: “Trelegy Ellipta is indicated as a maintenance treatment in patients with asthma (see section 5.1.)*

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease):

Trelegy Ellipta is indicated as a maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who were not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting β 2-agonist or a combination of a long-acting β 2-agonist and a long-acting muscarinic antagonist (for effects on symptom control and prevention of exacerbations see section 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Het betreft de toevoeging van een nieuwe sterkte en een indicatie-uitbreiding naar astma. Voor de nieuwe sterkte van dit combinatieproduct wordt uitsluitend de astma indicatie aangevraagd.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een pivotal fase-III-studie. Doel hierbij was om de behandel-effecten (werkzaamheid/veiligheid) van twee doses UMEC (31,25 en 62,5 microgram) van de triple combinatie (FF/UMEC/VI) te vergelijken met die van duocombinatie (FF/VI) met corresponderende FF-dosis.

Het primaire eindpunt werd behaald: er was een statistisch significante verbetering in FEV1 in week 26. Belangrijke secundaire eindpunten, waaronder de mate van matige tot ernstige astma-exacerbaties op jaarbasis, werden niet behaald.

Er zijn twee *scientific advices* opgesteld ten aanzien van de ingediende studie. Het wetenschappelijk advies van het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) is niet opgevolgd. De opzet van de pivotal studie omvat aspecten die het verkrijgen van een positief studieresultaat bemoeilijken, onder meer met betrekking tot geïncludeerde populatie, studieduur en de poolingstrategie voor de exacerbatie-uitkomst.

Het College heeft de volgende bezwaren:

- Er is een *major objection* opgesteld ten aanzien van de effectiviteit. De resultaten zijn niet overtuigend genoeg en voldoen niet aan de astmarichtlijn. Zo werden enkele belangrijke secundaire eindpunten niet behaald en is enkel een verbetering van de FEV1 onvoldoende, aangezien dit niet altijd leidt tot een *patient derived benefit*. Wel wordt voorgesteld een deel van deze *major objection* te wijzigen in een *other concern*. Aangegeven wordt *“it is considered that the pooling strategy used for the primary treatment comparisons was not sufficiently justified in advance of conducting the trial”*. Het College stelt voor dit te downgraden naar een *other concern* aangezien de *pooled analysis* de primaire statistische analyse is waarop de toepassing gebaseerd is. Additionele analyses moeten als beschrijvend worden beschouwd.
- Er is een *major objection* opgesteld ten aanzien van de indicatie. De voorgestelde indicatie is niet representatief voor de onderzochte populatie (in de pivotal studie ging het om add-on therapie en werden enkel patiënten met GINA-stadium 4-5 geïnccludeerd, terwijl de huidige aanvraag geldt voor patiënten met stadium 0-5).

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 de behandeling van astma. Er resteren *major objections* ten aanzien van effectiviteit en indicatie.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen t.b.v. intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 8-11 juni 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda verslag 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 4 juni 2020**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Zeven adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle deelnemers voor hun inbreng.

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. ir. H. Boersma (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)
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)

Auteurs verslag

Mw. L.C.A. Albers
Drs. Ing. A. Bergsma