

Vastgesteld d.d.
27 augustus 2020

**Openbaar verslag van de 956^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 2 juli 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
17-09-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
16-02-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.e, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.i, 10.j, 10.k, 10.l, 10.m, 13.7.a, en 13.7.b	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
- 5.a Conceptverslag 952^e Collegevergadering d.d. 7 mei 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 Cirkrono
hydrocortison
Endocrinologie
- 7.b Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 7.c Dysport
botulinum toxine
Neurologie
- 7.d Kruidvat nicotine kauwgom
nicotine
Nicotineverslaving/afhankelijkheid
- 7.e Melphalan Adienne
melfalan
Oncologie



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

www.cbg-meb.nl

7.f	Midazolam Accord midazolam Anesthesie
7.g	Suxamethonium Accord suxamethonium Anesthesie
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
9.a	Bevacizumab biosimilars
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS
10.a	Abevmy & Bevacizumab Mylan bevacizumab Oncologie
10.b	Camcevi leuproreline Oncologie
10.c	Cenobamate cenobamaat Neurologie
10.d	Desloratadine desloratadine Allergie
10.e	Epidyolex cannabidiol Neurologie
10.f	Heparine Braun heparine Cardiovasculair
10.g	Hidroferol calcifediol Vitaminetekort
10.h	Agendapunt vervallen
10.i	Humira adalimumab Gastro-intestinaal
10.j	Insulin Human Baxter insuline Diabetes mellitus
10.k	Orladeyo berotralstat Hereditair angio-oedeem
10.l	Oxlumo lumasiran Stofwisselingsziekten
10.m	Yuflyma adalimumab Artritis, Psoriasis, Crohn

-
- 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.c PRAC-agenda 6-9 juli 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
13.3.b Notitie - Uitspraak Melatonine
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a Koselugo
selumetinib
Oncologie
13.7.b Relugolix
relugolix, estradiol en norethisteron
Gynaecologie
13.7.c Notulen Commissie Wetenschap
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 956^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.

Tot slot is er een speciaal welkom voor mevr. Crombag en mevr. Plasmeijer, beiden lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 tot en met 4 volgen agendapunten 12.a, 12.b 12.c en 12.d. Hierna volgen de agendapunten 10.c, 10.k, 10.l, 7.e, 10.b, 7.g 10.e, 10.i, 10.a, 10.m, 10.j, 10.f, 10.g, 7.b, 7.a, en 10.d. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.c, 7.d, 7.f en 5. 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 Guchelaar is verhinderd.

COVID-19 - situatie aCBG

Momenteel wordt uitgezocht of de nieuwe versoepelingen in de COVID-19 maatregelen (per 1 juli) nieuwe mogelijkheden bieden in de voorbereidingen die getroffen worden voor een geleidelijke terugkeer naar kantoor. Opnieuw wordt benadrukt dat dit langzaam zal verlopen en zeer beperkt mogelijk zal zijn. Een recent onderzoek onder medewerkers wijst uit dat zij de sociale verbinding in en tussen de verschillende afdelingen van het aCBG erg missen.

COVID-19 – situatie in Europa

- Naar aanleiding van de Europese goedkeuring van Veklury (remdesivir), voor de behandeling van SARS-CoV-2, is er door de Tweede Kamer een aantal kritische vragen gesteld omtrent de registratie van dit geneesmiddel. Het aCBG gaat deze vragen beantwoorden.
- Nederland is door de *European Medicines Agency* (EMA) aangewezen als Co-Rapporteur in de beoordeling van het Oxford-Astrazeneca vaccin.
- Eerder dit jaar gaf de EMA aan te verwachten dat het aantal centrale aanvragen gedurende de tweede helft van 2020 zal dalen. Dit beeld is inmiddels bijgesteld. Nu is de verwachting dat sprake zal zijn van een 50% toename in centrale procedures. Daarbij rijst de vraag of er binnen Europa en ook binnen het aCBG voldoende capaciteit is om deze hoeveelheid aanvragen aan te kunnen, wat onderwerp van gesprek is bij de *Heads of Medicines Agencies* (HMA).

- Naar aanleiding van deze opmerkingen worden vanuit het College de volgende overwegingen kenbaar gemaakt:
- Gisteren (1 juli) meldden diverse media dat president Trump de wereldvoorraad van remdesivir heeft opgekocht bij de firma Gilead. Hierdoor is het de komende drie maanden niet mogelijk voor landen om het remdesivir in te kopen. Aangegeven wordt dat, wanneer een firma een geneesmiddel geregistreerd krijgt, deze een verplichting zou moeten hebben om dit geneesmiddel op de markt te brengen. In reactie hierop wordt toegelicht dat dit onderwerp op Europees niveau nog besproken zal gaan worden. Verder is het zo dat de definitie van het 'op de markt brengen' van een geneesmiddel nogal ruim is. Mede op basis hiervan is het moeilijk om maatregelen te nemen tegen dit soort acties. Benadrukt wordt dat dit geneesmiddel in Nederland nog voldoende voorradig is.

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

COVID-19 – Beschikbaarheid van geneesmiddelen

In de 952^e werd een overzicht gegeven van de nationale ontwikkelingen omtrent de beschikbaarheid van geneesmiddelen. Nu wordt een overzicht gegeven van de Europese ontwikkelingen.

- Sterke fluctuaties in de vraag maken het moeilijk om met de huidige 'just in time' levering aan de vraag te kunnen voldoen. Om voorbereid te zijn op een mogelijke tweede golf aan COVID-19 infecties, is inzicht nodig in de voorraden en moet de vraag kunnen worden gemonitord / voorspeld. Meerdere lidstaten hebben nationale acties opgezet om data over vraag en aanbod te kunnen genereren. Ook op Europees niveau zijn er initiatieven om vraag en aanbod in kaart te brengen.
- In Nederland zijn twee systemen opgezet om vraag en aanbod van medicijnen te monitoren. Hierdoor is er inzicht in voorraden, en kan men sneller zien of een melding van een verwacht leveringsprobleem bij het Meldpunt (geneesmiddelentekorten) problematisch kan zijn.
- In Europa zijn er twee netwerken, het *Single Point of Contact* (SPOC) netwerk en het *industry-SPOC* (i-SPOC) netwerk. De SPOC bestaat uit contactpunten van elke *National Competent Authority* (NCA) en de *European Medicines Agency* (EMA). Middels dit netwerk wordt informatie over kritische leveringsproblemen uitgewisseld tussen de lidstaten. Via het iSPOC netwerk moeten industrieoepels, via een vaste contactpersoon, meldingen doen van (verwachte) tekorten van voornamelijk 31 stofnamen van essentiële *Intensive Care* (IC) geneesmiddelen.
- In opdracht van de industrieoepels heeft een consultancy een '*demand modelling system*' gepresenteerd. Met dit model wil de industrie beter inzicht krijgen in de mate waarin de productie zou moeten worden opgeschaald. Aan dit model zitten wel wat haken en ogen. De EMA en de *Heads of Medicines Agencies* (HMA) zijn van mening dat deze data beter zouden kunnen worden aangeleverd door de geneesmiddelenautoriteiten. Ook de monitoring en coördinatie zou volgens hen moeten worden gedaan door de autoriteiten.
- Op dit moment is er steun van alle lidstaten om vraag-data bij de EMA aan te leveren via het bestaande NCA-SPOC netwerk, om deze vervolgens op geaggregeerd niveau met industrie te delen. Verder gaat een ad hoc werkgroep zich buigen over een gezamenlijk raamwerk, randvoorwaarden en werkafspraken voor het aanleveren van deze data. Vervolgens kan de vraag-data worden gekoppeld aan de aanbod-data.
- Opgemerkt wordt dat alle huidige initiatieven, zowel de Europese als de nationale, geschieden op basis van vrijwilligheid. Er is geen wettelijke basis die firma's

verplicht data aan te leveren over leveringscapaciteit en/of voorraden. Firma's hebben echter ook belang bij een monitoringsysteem van vraag en aanbod, aangezien ze daarmee de productie van geneesmiddelen beter kunnen plannen, en minder risico's hebben op tekorten en overschotten van geneesmiddelen.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat deze exercitie zich voornamelijk richt op 'essentiële' geneesmiddelen. De dagelijkse praktijk in apotheken laat echter zien dat ook voor andere geneesmiddelen hinderlijke tekorten optreden. De tekorten zijn van invloed op het vertrouwen dat patiënten hebben in deze geneesmiddelen, en dat is onwenselijk. Erkend wordt dat hier nog een lange weg te gaan is, maar er wordt op gewezen dat ook voor niet-essentiële geneesmiddel er diverse Europese initiatieven zijn om tekorten te voorkomen. Verder zijn veel van de geneesmiddelen die onderwerp van de initiatieven zijn, COVID-19-gerelateerd. Veel van de initiatieven voor niet aan COVID-19-gerelateerde geneesmiddelen zijn echter ten dele ook mogelijk geworden door de grotere bereidheid tot samenwerking die door de COVID-19-pandemie is ontstaan. Tot slot wordt toegelicht dat in Nederland wordt gewerkt aan een ijzeren voorraad.

COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins

Therapeutica:

- *Veklury* (remdesivir) - De *European Medicines Agency* (EMA) heeft vorige week een positief advies afgegeven voor een *Conditional Marketing Authorisation* voor *Veklury* (remdesivir).
- *Kaletra* (lopinavir/ritonavir) – Er zijn weer nieuwe resultaten beschikbaar gekomen van de *Recovery Study*. Op dag 28 wordt geen verschil in werkzaamheid gezien. Dit geneesmiddel lijkt dus niet werkzaam te zijn bij COVID-19. Een eerdere studie uit China liet hetzelfde beeld zien.
- *RoActemra* (tocilizumab) – De firma heeft aangegeven dat half augustus een indicatie-uitbreiding zal worden ingediend, gebaseerd op de uitkomsten van een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij patiënten met een ernstige COVID-19 infectie. Afhankelijk van de studieresultaten wordt deze aanvraag mogelijk versneld beoordeeld.
- *Hyperimmuuntherapie* – De firma Sanquin is samen met een aantal nadere producenten van bloedplasmaproducten bezig met het ontwikkelen van een hyperimmuuntherapie. De grootste studie op dit gebied gaat in augustus van start.
- *Monoklonale antilichamen* – Er zijn een aantal producten in ontwikkeling. Deze producten richten zich voornamelijk op verschillende domeinen van het S- eiwit. Het idee is dat deze producten zouden kunnen worden ingezet voor profylaxe, bij milde infecties en bij ernstige infecties.
- *Wetenschappelijke adviezen* – Inmiddels zijn door de *European Medicines Agency* (EMA) meerdere versnelde wetenschappelijke adviezen afgegeven. In Nederland zijn op nationaal niveau ook versnelde adviezen afgegeven. In deze wetenschappelijke adviezen was er veel discussie over de vereiste eindpunten en patiëntenpopulaties. Bij een mild ziektebeeld zijn andere eindpunten nodig dan bij een ernstig ziektebeeld. Verder zijn er nog belangrijk vraagtekens omtrent de dosering, beschikbaarheid in luchtwegen en mogelijke resistentieontwikkeling.

Vaccins:

- Nederland is door de EMA aangewezen als Co-Rapporteur in de beoordeling van het Oxford-Astrazeneca vaccin. Spanje is aangewezen als Rapporteur. De eerste indiening voor een *rolling review* kan mogelijk al in augustus plaatsvinden.
- *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA) – Hier is gesproken over de verwachtingen ten aanzien van de vereiste klinische data voor

vaccins. Dit is een belangrijk punt van discussie. Belangrijke voorwaarden om te kunnen starten met fase III onderzoek zijn o.a.:

- Het veiligheidsprofiel, op basis van non-klinische data, moet acceptabel zijn.
- Er moet een goede balans zijn tussen *neutralising antibodies* en *binding antibodies*, en tussen de Th1 en Th2 cellen.
- Er moeten voldoende data zijn over de immunogeniciteit en dosering bij ouderen.

Een ander belangrijk discussiepunt is hoeveel bewijs van werkzaamheid moet worden geleverd om in aanmerking te komen voor een registratie. De *Food And Drug Administration* (FDA) stelt in een recent opgestelde *guidance* dat sprake moet zijn van minimaal 50% bescherming, waarbij de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval 30% is. De EMA is terughoudender met dergelijke criteria, mede omdat nog niet duidelijk is op basis waarvan de *benefit/risk* afweging uiteindelijk zal worden gemaakt. Benadrukt wordt wel dat moet worden gestreefd naar zo sterk mogelijk bewijs van werkzaamheid en veiligheid.

Vanuit het College wordt gevraagd op welk moment in de infectiefase de antilichamen zouden worden toegepast. Reden voor deze vraag is de constatering in recente studies met antilichamen bleek dat het merendeel van de geïncludeerde patiënten zelf al antilichamen had aangemaakt. Toegelicht wordt dat patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen vaak al een week ziek waren. In die periode zijn dan al antilichamen aangemaakt. Dit roept vragen op over het nut van de toepassing van antilichamen bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen. In reactie hierop wordt toegelicht dat de antilichamen die in ontwikkeling zijn, bedoeld zijn voor de behandeling van zowel milde als ernstigere infecties. Opgemerkt wordt dat het wenselijk is dat in studies met ziekenhuispatiënten onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten die al antilichamen hebben aangemaakt en patiënten waarbij dit nog niet het geval is.

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

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

Geneesmiddelenoverzicht: wisselen ongewenst

Het CBG gaat op basis van wetenschappelijke voorwaarden een overzicht opstellen van geneesmiddelen waarbij wisselen ongewenst is. Dat doet zij op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), in het belang van de veiligheid van patiënten. Geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, dosering en manier van toedienen zijn meestal onderling uitwisselbaar. Het is aangetoond dat ze een vergelijkbare werking hebben. Toch leidt het wisselen regelmatig tot onrust, onvrede of zelfs gezondheidsklachten.

Het CBG stelt een overzicht samen van geneesmiddelen waarbij wisselingen ongewenst is, omdat het wisselen kan leiden tot ernstige gezondheidsklachten. Daarvoor worden eerst wetenschappelijke criteria opgesteld. Deze worden vervolgens besproken met patiëntenorganisaties en koepelorganisaties van artsen, apothekers en zorgverzekeraars. Daarna worden de criteria vastgesteld door het College. Op basis daarvan wordt de selectie gemaakt voor het overzicht met geneesmiddelen die bij voorkeur niet gewisseld worden omdat dit een gezondheidsrisico met zich mee kan brengen. Deze conceptlijst wordt opnieuw besproken met externe partijen, waarna het College het definitieve overzicht vaststelt. Dat overzicht is naar verwachting eind 2020 af en wordt vervolgens jaarlijks geëvalueerd en zo nodig bijgesteld.

Een eerder initiatief, waarbij twee werkgroepen in het leven waren geroepen om te komen tot breed gedragen overzichten, strandde omdat niet alle betrokken partijen zich bleken te kunnen verenigen met de gevolgen van de opgestelde leidraad. Dit werd in de 946^e Collegevergadering (d.d. 6 februari 2020) aan het College medegedeeld.

Collegelid Sonke benoemd tot hoogleraar klinische oncologie

Vorige week is Collegelid Sonke benoemd tot hoogleraar klinische oncologie aan de Universiteit van Amsterdam. Het College feliciteert dhr. Sonke met deze benoeming.

Afscheid mevr. Lange

Per 1 augustus verruult mevr. Lange haar huidige functie als hoofd Communicatie bij het aCBG voor een soortgelijke functie bij Zorginstituut Nederland (ZIN). Mevr. Lange geeft aan ruim 5 jaar met veel plezier bij het aCBG te hebben gewerkt. Daarbij heeft zij veel ruimte en support ervaren om de (basis van) communicatie neer te zetten. Opgemerkt wordt dat het mede dankzij de inzet van mevr. Lange steeds beter lukt om proactief te communiceren en het relevante werk van het aCBG te laten zien, het recente optreden van de voorzitter en verschillende medewerkers van het agentschap in de corona-crisis is hiervan een voorbeeld. Het College en de directie bedanken mevr. Lange voor haar inzet, en wensen haar veel succes met haar nieuwe uitdaging.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a **Conceptverslag 952^e Collegevergadering d.d. 7 mei 2020**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Cirkrono

Productnaam	Cirkrono (03-11-2022: De productnaam is tussentijds gewijzigd in: <i>Efmody</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.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 954^e Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is vooralsnog **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een *major objection* op het gebied van mogelijke overdosering in de behandelgroep met hieruit voortvloeiende bijwerkingen bij een magere effect. Daarnaast is er een *major objection* met betrekking tot de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De eerste beoordeling van de Co-Rapporteur is beschikbaar gekomen. Volgens de Co-Rapporteur valt de aangevraagde indicatie onder de huidige goedgekeurde indicatie van Plenadren. Dit zou inhouden dat de voor Cirkrono aangevraagde indicatie niet kan worden toegekend. Aan Plenadren werd in 2011 de *orphan designation* toegekend voor de indicatie *“treatment of adrenal insufficiency”*.

Het College is van mening dat de aangevraagde indicatie niet valt onder de huidige goedgekeurde indicatie van Plenadren. De behandeling van CAH is gericht op het hyperandrogenisme. Bij bijnierinsufficiëntie (de indicatie van Plenadren) is dit aspect niet aanwezig. Daarmee is sprake van twee verschillende indicaties, en op basis hiervan wordt geconcludeerd dat beide producten niet gelijk zijn. De *orphan designation* van Cirkrono is terecht toegekend.

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

Conclusie

Het College is het niet eens met de Co-Rapporteur dat de aangevraagde indicatie valt onder de huidige goedgekeurde indicatie van Plenadren.

Agendapunt 7.b

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.c

Dysport

Productnaam	Dysport
Werkzaam bestanddeel	botulinum toxine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor injectievloeistof: 300 E
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	M03AX01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	17505, 110868
Zaaknummer	737679

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“In children aged \geq 2 years:*

- *symptomatic treatment of dynamic equinus foot formation due to spasticity in ambulant children with cerebral palse*
- *symptomatic treatment of focal spasticity of upper limbs in cerebral palsy patients, 2 years of age or older.*

In children aged \geq 12 years and adults:

- *treatment of blefarospasm and hemifacialspasm*
- *treatment of spasmodic torticollis*
- *symptomatic treatment of hyperhidrosis of the axillae*

In adults:

- *treatment of upper limb spasticity due to Cerebro Vascular Accident.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 937^e Collegevergadering (d.d. 26 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er is een klein effect aangetoond op de MAS score. Dit lijkt zich echter niet te vertalen naar een klinisch relevante verbetering.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het College behoudt zijn standpunt uit de vorige ronde. Er zijn geen nieuwe inzichten opgedaan. Het aangetoonde effect op *muscle tone* is weliswaar statistisch significant en dosis proportioneel, maar de resultaten op *Assisting Hand Assessment* (AHA) en *Goal Attainment Scale* (GAS) geven een inconsistent beeld. De *Modified Ashworth Scale* (MAS) score alleen is onvoldoende voor goedkeuring van de indicatie. Er is onvoldoende klinische relevantie aangetoond.

Conclusie

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

Agendapunt 7.d

Kruidvat Nicotine kauwgom

Productnaam	Kruidvat Nicotine kauwgom
Werkzaam bestanddeel	nicotine
Farmaceutische vorm en sterkte	kauwgom: 2 mg en 4 mg
Indicatiegebied	Nicotineverslaving/afhankelijkheid
ATC-code	N07BA01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	115481, 115482, 115483, 115484
Zaaknummer	746163

Het betreft een variatie voor een wijziging van de productielocatie en daaraan gerelateerde wijzigingen van het productieproces, de bereiding, het uiterlijk van het product, test en verpakking sites, specificaties van het eindproduct en analytische methodes, houdbaarheid en bewaarcondities.

De huidige goedgekeurde indicatie is: "Behandeling van afhankelijkheid van tabak, door het verlichten van de nicotineonthoudingsverschijnselen, waaronder hevig verlangen (zie rubriek 5.1), door te helpen om te stoppen met roken of tijdelijk minder te roken bij rokers die gemotiveerd zijn om met roken te stoppen. Het uiteindelijke doel is om permanent te stoppen met roken. Kruidvat nicotine kauwgom is geïndiceerd bij volwassenen. Advies en ondersteuning verhogen normaliter de slagingskans."

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een voornemen tot weigering uitgestuurd. Aanleiding hiervoor zijn de voorgestelde testmethoden en limieten voor dissolutie, die niet acceptabel worden geacht. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of het dissolutieprofiel van de nieuwe batches vergelijkbaar is met dat van de biobatches, waarmee bio-equivalentie ten opzichte van het referentiegeneesmiddel is aangetoond. In reactie op de geformuleerde bezwaren heeft de firma in maart 2020 een zienswijze ingestuurd. Deze zienswijze heeft de bezwaren onvoldoende weggenomen. De ingediende data ten aanzien van de dissolutietests zijn onvolledig, en het is niet aangetoond dat op basis van de voorgestelde dissolutietests significante verschillen in de kwaliteit tussen batches kunnen worden geïdentificeerd.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** deze variatie voor dit geneesmiddel te weigeren. De bezwaren op gebied van kwaliteit zijn niet opgelost.

Agendapunt 7.e

Melphalan Adienne

Productnaam	Melphalan Adienne (03-11-2022: De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Phelinun)
Werkzaam bestanddeel	melfalan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01AA03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	124657, 124658
Zaaknummer	721471

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *"High-dose of <Product Name> used alone or in combination with other cytotoxic medicinal products and/or total body irradiation is indicated in the treatment of multiple myeloma, malignant lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma), acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia, childhood neuroblastoma, ovarian cancer, mammary adenocarcinoma.*

<Product Name> in combination with other cytotoxic medicinal products, in adults is indicated as reduced intensity conditioning treatment prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in malignant haematological diseases.

<Product Name> in combination with other cytotoxic medicinal products in paediatric population is indicated as conditioning treatment prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in haematological diseases."

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

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 947^e Collegevergadering (d.d. 19 februari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit middel. De *major objection* betreffende de kinderindicatie is nog niet opgelost. Over een brede kinderindicatie zou het College op basis van de genoemde voorwaarden positief kunnen zijn, met uitzondering van de niet-maligne indicatie, waarvoor de *benefit/risk* balans negatief is."

Kwaliteit

De *major objection* uit de vorige ronde is opgelost. Er resteren enkel nog *other concerns*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde was het College niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans voor de toepassing van Melphalan als onderdeel van een *Reduced-Intensity Conditioning* (RIC) voorafgaand aan allogene hematopoietische stamceltransplantatie (HCT), bij kinderen en adolescenten met niet-maligne hematologische ziekten. Dit aangezien de data in deze setting beperkt zijn, en de beschikbare data niet waren vergeleken met allogene HCT na Myeloablatieve Conditionering (MAC).

In de onderhavige ronde heeft de firma de gevraagde vergelijking uitgevoerd, op basis van studies uit de literatuur. Deze vergelijking wijst uit dat de werkzaamheid en veiligheid van RIC en MAC bij kinderen en adolescenten bij niet-maligne aandoeningen vergelijkbaar is. Verder is het zo dat een RIC allogene HCT ook toegepast kan worden bij kinderen en adolescenten die niet in aanmerking komen voor een MAC allogene HCT.

Op basis van deze overwegingen is het College ervan overtuigd geraakt dat de *benefit/risk* balans ook positief is voor de setting waarin Melphalan wordt ingezet als onderdeel van RIC voorafgaand aan allogene HCT bij kinderen en adolescenten met niet-maligne hematologische ziekten.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In deze ronde is voldoende onderbouwd dat de *benefit/risk* balans ook positief is voor de setting waarin Melphalan wordt ingezet als onderdeel van RIC voorafgaand aan allogene HCT bij kinderen met niet-maligne hematologische ziekten. Ook is de *major objection* op gebied van kwaliteit niet meer van toepassing.

Agendapunt 7.f

Midazolam Accord

Productnaam	Midazolam Accord
Werkzaam bestanddeel	midazolam
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie/injectie in voorgevulde spuit: 1mg/ml
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	N05CD08
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124774
Zaaknummer	726208

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Dormicum 5 mg/ml als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: *“Conscious sedation - before and during diagnostic or therapeutic procedures with or without local anaesthesia. Anaesthesia - Premedication before induction of anaesthesia. Induction of anaesthesia As a sedative component in combined anaesthesia Sedation in intensive care units.”*

Kwaliteit

Eerder in de procedure zijn *major objections* geformuleerd over de dosisnauwkeurigheid en over de validatie van het sterilisatieproces voor een specifiek bestanddeel. Beide *major objections* zijn tot op heden niet opgelost en vormen een weigeringsgrond voor deze aanvraag.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

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

Agendapunt 7.g

Suxamethonium Accord

Productnaam	Suxamethonium Accord
Werkzaam bestanddeel	suxamethonium
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie in voorgevulde spuit: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	M03AB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124506
Zaaknummer	713036

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Anectine 50 mg/ml oplossing voor injectie of infusie als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Anectine is goedgekeurd: “*Rapid muscle relaxation during general anaesthesia.*”

Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een *bridging* deel en een hybride deel. In het *bridging* deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee wordt onderbouwd dat de verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel niet van invloed zijn op de *benefit/risk* balans.

Suxamethonium heeft een andere farmaceutische vorm (voorgevulde spuit) dan referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

- Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de sterilisatiemethode. Inmiddels heeft de firma aangegeven een andere, meer geschikte sterilisatiemethode te gaan toepassen. Er ontbreken echter belangrijke data waardoor de steriliteit niet kan worden beoordeeld. Hierover is een nieuwe *major objection* geformuleerd.
- Ook over het sterilisatieproces voor de spuiten werd eerder een *major objection* geformuleerd. Inmiddels is één aspect van het oorspronkelijke bezwaar opgelost, maar twee andere belangrijke aspecten zijn nog steeds niet opgelost. Beide resterende *major objections* vormen een weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare kwaliteitsdata kan de steriliteit van de spuit en van het eindproduct niet goed worden beoordeeld.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Bevacizumab biosimilars (*dit agendapunt is tegelijk met agendapunt 10.a besproken*)

Het agenderingsbeleid voor de Collegevergadering stelt nu dat biosimilar-aanvragen altijd voor een Collegevergadering moeten worden geagendeerd. Inmiddels is met de *biosimilars* van bevacizumab voldoende ervaring opgedaan om de aandachtspunten van beoordelaars en Collegeleden goed te richten. Daarom is nu het voorstel om toekomstige biosimilar-aanvragen voor bevacizumab niet te agenderen voor de Collegevergadering, indien het dossier of de beoordeling van de Rapporteurs geen aanleiding geeft voor nieuwe aandachtspunten, én de beoordeling van de Rapporteurs wordt ondersteund. Wanneer het dossier of de beoordeling van de Rapporteurs wel aanleiding geeft voor nieuwe aandachtspunten, óf wanneer de beoordeling van de Rapporteurs wordt niet ondersteund, dan wordt de aanvraag wel geagendeerd voor de Collegevergadering.

Het College kan akkoord gaan met dit voorstel, maar blijft wel graag op de hoogte van de uitkomst van biosimilar-aanvragen voor bevacizumab die niet worden geagendeerd voor de Collegevergadering. Intern wordt uitgezocht op welke manier dit kan worden ingestoken. Er zal een voorstel worden opgesteld.

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

Agendapunt 10.a **Abevmy & Bevacizumab Mylan** (*dit agendapunt is tegelijk met agendapunt 9.a besproken*)

Productnamen	Abevmy & Bevacizumab Mylan (03-11-2022: De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Lextemy)
Werkzaam bestanddeel	bevacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	126382, 126383
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	126382, 126383
Zaaknummer	791636, 791679

Het betreft de 1^e ronde van twee aanvragen via de centrale procedure voor een biosimilar met Avastin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Avastin zijn goedgekeurd, met uitzondering van enkele indicaties die nog onder patent vallen: *“treatment of platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer”*.

Kwaliteit, non-klinische en klinische onderzoeken

De beschikbare data op gebied van kwaliteit, non-klinische, farmacokinetiek (PK) en werkzaamheid wijzen op *biosimilarity*. De Co-Rapporteur formuleert 3 *major objections* over *Good Manufacturing Practice* (GMP). Het College vindt dit *other concerns*.

Data met betrekking tot de veiligheid en immunogeniciteit over langere termijn ontbreken. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert. De beschikbare data betreffen een periode tot 42 weken, terwijl er volgens het vigerende richtsnoer data over een periode van minimaal 52 weken moeten worden aangeleverd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze geneesmiddelen. De beschikbare data wijzen in principe op *biosimilarity*, maar de beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsdata verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.b

Camcevi

Productnaam	Camcevi
Werkzaam bestanddeel	leuproreline
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: 42 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L02AE02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126464
Zaaknummer	795238

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Eligard als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Eligard zijn goedgekeurd: *"CAMCEVI 42 mg is indicated for the treatment of hormone dependent advanced prostate cancer and for the treatment of high-risk localised and locally advanced hormone dependent prostate cancer in combination with radiotherapy."*

Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een bridging deel en een hybride deel. In het bridging deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee wordt onderbouwd dat de verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel niet van invloed zijn op de *benefit/risk* balans. Camcevi heeft een andere farmaceutische vorm en een andere zoutvorm dan het referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Voor een van de testfaciliteiten is het *Good Laboratory Practice* (GLP) certificaat mogelijk niet in orde. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Klinische onderzoeken

- De firma heeft onvoldoende aangetoond dat kan worden gebridget tussen Camcevi en het referentiegeneesmiddel. Er is geen bio-equivalentiestudie uitgevoerd. In plaats daarvan heeft de firma op basis van literatuur de farmacokinetiek (PK) van Camcevi vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel uit de Verenigde Staten (VS). Op basis hiervan kan niet worden beoordeeld of Camcevi voldoende vergelijkbaar is met het Europese referentiegeneesmiddel. Hierover is een multidisciplinaire *major objection* geformuleerd die wordt ondersteund door het College.
- Ter onderbouwing van het hybride deel heeft de firma een eenarmige studie uitgevoerd waarin de farmacodynamiek (PD) en werkzaamheid zijn onderzocht. In deze studie werd het primaire eindpunt behaald. Verder is ondersteunende literatuur betreffende andere depotformuleringen ingediend. De toepasbaarheid

van deze literatuur is echter onduidelijk omdat niet bekend is welk product is gebruikt.

- De Co-Rapporteur formuleert drie *major objections* met betrekking tot de primaire en secundaire eindpunten van de eenarmige studie. Het College vindt dit *other concerns*, met name omdat de bezwaren niet van invloed zijn op de *bridging exercise*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De firma heeft onvoldoende onderbouwd dat de klinische en non-klinische data kunnen worden gebridget van het Europese referentiegeneesmiddel naar Camcevi.

Agendapunt 10.c

Cenobamate

Productnaam	Cenobamate (03-11-2022: De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Ontozry)
Werkzaam bestanddeel	cenobamaat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Portugal, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	796348

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “For the adjunctive treatment of focal onset seizures with or without secondary generalisation in adult patients with epilepsy who have not been adequately controlled despite a history of treatment with at least 2 anti-epileptic products.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, waarvan de één een follow-upfase heeft van twaalf weken en de ander heeft een follow-upfase van zes weken. Beide studies hebben in principe een positieve uitkomst.

- Volgens de Co-Rapporteur is er sprake van een *single pivotal trial*, aangezien de follow-up van de andere studie te kort is. Formeel gezien heeft de Co-Rapporteur hier een punt. De *European Medicines Agency* (EMA) richtlijn stelt dat een onderhoudsfase 12 weken moet duren. In dit geval vindt het College echter dat ook de studie met de kortere onderhoudsfase ter onderbouwing kan worden opgevoerd, aangezien de resultaten van deze studie de resultaten van de ‘*pivotal*’ studie bevestigen. De 50% *responder rate* na zes weken follow-up is in beide studies vergelijkbaar. Daarbij is het College van mening dat de studie met twaalf weken follow-up op zichzelf al voldoende bewijs van werkzaamheid demonstreert. Op basis van deze overwegingen wordt de *major objection* van de Rapporteur niet gesteund.
- De wijze waarop de analyses zijn uitgevoerd kunnen leiden tot een overschatting van de effectgrootte. Het College is het eens met de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert. Wel wordt voorgesteld de *major objection* op een aantal punten aan te passen.
- Over de veiligheid worden een aantal additionele *other concerns* geformuleerd. Er is meer informatie nodig over de duur en persistentie van de meest frequente bijwerkingen. Verder moet het risico van het behandelen van cardiovasculair gecompromitteerde patiënten worden bediscussieerd. Daarnaast behoort cenobamaat tot dezelfde klasse geneesmiddelen als felbamaat, waarvan bekend is dat het een verhoogd risico geeft op bloedbeeldafwijkingen en hepatotoxiciteit. De firma dient te bediscussiëren in hoeverre deze risico’s ook van toepassing kunnen zijn op cenobamaat.

- In beide studies is een bovengrens gehanteerd voor leeftijd. Het College vindt dit onwenselijk, aangezien op deze manier geen data beschikbaar komen over oudere patiënten. Toegelicht wordt dat dit onderwerp op Europees niveau de aandacht heeft.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar een *major objection* met betrekking tot de analyse van de effectschatting verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.d

Desloratadine

Productnaam	Desloratadine
Werkzaam bestanddeel	desloratadine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg
Indicatiegebied	Allergie
ATC-code	R06AX27
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	109409
Zaaknummer	783839

Het betreft de 2^e ronde van een variatie voor een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Recept (UR) naar Niet-Receptplichtig (NR) via de centrale procedure. Om aanmerking te komen voor de NR afleverstatus stelt de firma voor de huidige goedgekeurde indicatie als volgt aan te passen: "*Desloratadine ratiopharm is indicated in adults ~~and adolescents aged 12 years and older~~ for the relief of symptoms associated with:*

- *allergic rhinitis (see section 5.1)*
- *chronic idiopathic urticaria previously diagnosed by a physician (see section 5.1)."*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de 1^e ronde had de firma de indicatie ingeperkt tot volwassenen. Aanleiding hiervoor zijn de resultaten van een *Post Approval Safety Study* (PASS), die wijzen op een verhoogd risico op een epileptische aanval bij kinderen tot 19 jaar. Ook werd de indicatie te breed bevonden voor de NR-afleverstatus. De firma werd verzocht de indicatie te perken tot chronisch idiopathische urticaria. Opgemerkt wordt dat de indicatie van het vergelijkbare geneesmiddel loratadine (desloratadine is de werkzame metaboliet van loratadine), dat de NR-afleverstatus heeft, niet is beperkt tot volwassenen. Loratadine drank wordt zelfs toegepast bij jonge kinderen. Als de veiligheid een reden is om de indicatie van desloratadine te beperken tot volwassenen, dan moet op Europees niveau worden besproken of dit niet ook voor loratadine zou moeten gebeuren. De nationale afleverstatus van desloratadine zal later in de procedure nog uitgebreid worden bediscussieerd.

De indicatie is beperkt tot *chronic idiopathic urticaria*. Dit is in lijn met de huidige goedgekeurde indicaties van loratadine en cetirizine (beiden NR), en daarmee acceptabel. Het indicatiedeel '*previously diagnosed by a physician*' is overbodig en dient te worden verwijderd uit de indicatie, aangezien de een patiënt niet zelf de diagnose '*chronic idiopathic urticaria*' kan stellen. Verder wordt de kanttekening geplaatst dat er een indicatie-uitbreiding is aangevraagd voor cetirizine ('*chronic idiopathic urticaria*' naar '*urticaria*'). Deze is besproken in de 952^e Collegevergadering (d.d. 7 mei 2020). Daar gaf het College aan positief te kunnen zijn over de algemene '*urticaria*' indicatie. Deze procedure is echter nog niet afgerond. Er is een *other concern* geformuleerd waarin de firma wordt verzocht de verpakkingsgrootte te beperken tot 30 tabletten per verpakking. Het College steunt

deze *other concern* niet en wijst erop dat loratadine, dat een vergelijkbaar veiligheidsprofiel heeft, verkrijgbaar is in verpakkingen van 250 tabletten.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat het indicatiedeel '*previously diagnosed by a physician*' wordt verwijderd. Volgens het College komt de indicatie in aanmerking voor een NR-aflieverstatus.

Agendapunt 10.e

Epidyolex

Productnaam	Epidyolex
Werkzaam bestanddeel	cannabidiol
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	122465
Zaaknummer	798178

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Epidyolex is indicated for use as adjunctive therapy of seizures associated with Lennox Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS), in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.*

For use as adjunctive therapy of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) for patients 1 year of age and older.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met een gerandomiseerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van twee verschillende doseringen cannabidiol (25 mg/kg/dag en 50 mg/kg/dag) vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 151 patiënten met epileptische aanvallen die worden geassocieerd met TSC. Het primaire eindpunt is *median change in TSC-associated seizures*. Op basis van het primaire eindpunt wordt voor de 25 mg/kg/dag dosering een statistisch significante winst gezien ten opzichte van placebo. Dit wordt niet ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten. Aangezien dit aanleiding was om het hiërarchisch testen te staken, is de 50 mg/kg/dag formeel niet meer onderzocht.

- De populatie farmacokinetiek (PK) analyse wijst op PK verschillen tussen de verschillende leeftijdsgroepen. In de analyse zijn alleen patiënten ouder dan 2,6 jaar opgenomen. Mogelijk is er bij jongere patiënten sprake van een afwijkend, immatuur metabolisme. Hierover is een *major objection* geformuleerd, waarin de firma wordt verzocht data aan te leveren voor patiënten < 2 jaar. Ook dient de firma te bediscussiëren wat dit verschil betekent voor de posologie, werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid. Vanuit het College wordt opgemerkt dat een andere mogelijke verklaring voor de variabele PK het gelijktijdig gebruik van Everolimus kan zijn. Indien blijkt dat Everolimus vaak gelijktijdig wordt gebruikt dan wordt aanbevolen hierover aanwijzingen op te nemen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).
- De Rapporteurs formuleren een *major objection* over de klinische relevantie van het aangetoonde effect van de 25 mg/kg/dag dosering, omdat geen statistisch significant effect wordt gezien op het belangrijkste secundaire eindpunt (50% *responder rate*). Het College deelt deze mening niet. De verbetering in 50%

responder rate is borderline niet statistisch significant, maar liet wel een numerieke verbetering zien in de 25 mg/kg/dag groep ten opzichte van placebo, waardoor het voldoende ondersteuning geeft voor het effect op het primaire eindpunt. Uit eerder door de *European Medicines Agency* (EMA) afgegeven wetenschappelijk advies blijkt dat deze benadering acceptabel is, aangezien 'seizures associated with TSC' een *orphan* indicatie is.

- In het voorgestelde titratieschema is een onderhoudsdosering van 10 mg/kg/dag opgenomen, maar deze is niet onderzocht in de klinische studie. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Bij de subgroep patiënten die tegelijkertijd clobazam gebruikten is de puntschatter voor werkzaamheid hoger dan bij de patiënten die niet gelijktijdig clobazam gebruikten. Mogelijk wordt het in de studie waargenomen effect voornamelijk gedreven door een farmacokinetische interactie tussen cannabidiol en clobazam. In een *major objection* wordt de firma verzocht dit verder te bediscussiëren.
- Het College steunt de *major objection* over het gebrek aan veiligheidsdata voor de 25 mg/kg/dag dosering.

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. Het College is voldoende overtuigd van de klinische relevantie van de aangetoonde werkzaamheid, maar *major objections* resteren op gebied van PK, de dosering en de veiligheid.

Agendapunt 10.f

Heparine Braun

Productnaam	Heparine Braun
Werkzaam bestanddeel	heparine
Farmaceutische vorm en sterkte	voorgevulde spuit: 5000 IU/0,5ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	126112
Zaaknummer	779800

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Prophylaxis of thromboembolism in adults (patients > 18 years of age).*”

Kwaliteit

Het eindproduct wordt onderworpen aan *terminal heat sterilization*. De hoge temperaturen zorgen voor aantasting/afbraak van de structuur van heparine. In een aantal *other concerns* verzoekt de RMS de te onderbouwen waarom voor deze methode is gekozen, aangezien er ook methoden zijn die geen schade doen. Het College steunt dit verzoek maar vindt dit een *major objection*, gelet op de mogelijke impact die de thermische degradatie heeft op de werkzaamheid en veiligheid van het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Het College steunt de twee *major objections* die door de RMS worden geformuleerd. De primaire farmacodynamische (PD) werking van Heparine Braun is onvoldoende in kaart gebracht, waardoor niet kan worden gebridget naar de beschikbare data voor de bestaande ongefractioneerde heparines. Er is niet onderzocht hoe het risico op *Heparin-Induced Thrombocytopenia* (HIT) bij Heparine Braun zich verhoudt tot het risico op HIT dat wordt gezien bij reeds goedgekeurde heparines.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee *in-vitro* studies en een klinische studie. Op basis hiervan wil de firma bridgen naar de non-klinische en klinische data, ter onderbouwing van de werkzaamheid en veiligheid van Heparine Braun. In de klinische studie zijn de farmacokinetiek (PK) en PD van Heparine Braun vergeleken met die van een Canadees referentiegeneesmiddel. De studie wordt niet acceptabel geacht aangezien daarin de intraveneuze toetsingsvorm is gebruikt (i.p.v. de nu aangevraagde subcutane toedieningsvorm) en er een tekort aan informatie is over de het gebruikte Canadese referentiegeneesmiddel. De RMS formuleert hierover een *major objection* die het College steunt. Op basis van deze overwegingen wordt geconcludeerd dat niet kan worden gebridget naar non-klinische en klinische data in de literatuur. Tot slot wordt erop gewezen dat onderzoek laat zien dat bij gezonde vrijwilligers de biobeschikbaarheid na subcutane toediening enorm varieert. Verder zijn er een aantal andere nadelen waardoor dit geneesmiddel met deze toedieningsvorm in de huidige klinische praktijk nog nauwelijks wordt toegepast.

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 kwaliteit, en op basis van de huidige beschikbare non-klinische en klinische data kan niet worden gebridget naar non-klinische en klinische data in de literatuur.

Agendapunt 10.g

Hidroferol

Productnaam	Hidroferol
Werkzaam bestanddeel	calcifediol
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 266 mg
Indicatiegebied	Vitaminetekort
ATC-code	A11CC06
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Spanje
RVG-nummer	126820
Zaaknummer	809466

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijds erkenningsprocedure voor de indicatie: *“In adults:*

Treatment of vitamin D deficiency, in those cases where the initial administration of high doses is required or administration spaced in time is preferred, as in the following situations:

- *As adjuvant for the treatment of osteoporosis*
- *Inpatients with malabsorption syndrome*
- *Renal osteodystrophy*
- *Bone diseases induced by treatment with corticosteroid drugs.”*

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De onderbouwing bestaat voornamelijk uit verwijzingen naar publiceerde studies met calcifediol. De farmacodynamiek (PD), farmacokinetiek (PK) en toxicologische eigenschappen van calcifediol zijn bekend, en aangezien de oorspronkelijke aanvraag een generieke aanvraag betreft, zijn geen nieuwe klinische studies ingediend. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De indicatie suggereert dat de genoemde aandoeningen standaard gepaard gaan met vitamine-D deficiëntie. Dit is niet het geval. In Nederland komen alleen patiënten met een aangetoonde vitamine-D deficiëntie in aanmerking voor behandeling met een hoge dosering vitamine-D.
- De voorgestelde dosering is te hoog. In een andere aanvraagprocedure (met Nederland als RMS) formuleerde CMS Spanje een *major objection* over een te hoge dosering vitamine-D, die gepaard zou gaan met onacceptabele risico's. Tevens blijkt uit farmacovigilantiedata uit Spanje dat er daar medicatiefouten worden gemaakt.
- De voorgestelde bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is van onvoldoende kwaliteit.

De (te) hoge dosering is een onderwerp dat al langer speelt en waar op Europees niveau moeilijk grip op te krijgen is. Bij eerdere, vergelijkbare aanvragen werd de aanvraag door de betreffende firma's ingetrokken op het moment dat duidelijk werd

dat de (te) hoge dosering zou leiden tot een arbitrageprocedure. Hierdoor komt er geen Europese discussie over een mogelijke geharmoniseerde zienswijze met betrekking tot hoge doseringen vitamine-D. Dit is onwenselijk. Opgemerkt wordt dat de onderhavige procedure zou kunnen fungeren als opstap naar een arbitrageprocedure. Het is echter de vraag of dit het gewenste effect zal sorteren. Uiteindelijk wordt besloten in te zetten op een verzoek aan de firma om de gewenste aanpassingen (met betrekking tot de indicatie en de posologie) na goedkeuring als variatie in te dienen. Als dit resulteert in de gewenste wijzigingen dan wordt niet ingezet op een arbitrageprocedure.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, met het verzoek aan de firma dat de gevraagde aanpassingen na goedkeuring als variatie worden ingediend. Als de firma hierop niet ingaat, dan wordt het product om regulatoire overwegingen toch geaccepteerd.

Agendapunt 10.i

Humira

Productnaam	Humira
Werkzaam bestanddeel	adalimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AB04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	121306, 71655, 71656, 71657, 73586, 119574
Zaaknummer	801920

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Paediatric ulcerative colitis - Humira is indicated for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in paediatric patients (from 5 years of age) who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and/or 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Juvenile idiopathic arthritis, Paediatric plaque psoriasis, Adolescent hidradenitis suppurativa Paediatric Crohn’s disease. Paediatric Uveitis.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij patiënten in de leeftijd van 4 tot 18 jaar met matig tot ernstige ulceratieve colitis. In de studie zijn twee doseringsregimes onderzocht. In een tweede (open-label) studie is de veiligheid onderzocht bij patiënten uit de eerste studie. De studieresultaten zijn vervolgens vergeleken met de resultaten van studies die bij volwassenen zijn uitgevoerd.

- De resultaten wijzen op werkzaamheid van beide regimes. De werkzaamheid en veiligheid bij kinderen is vergelijkbaar met de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen. Wel is het zo dat de mate van blootstelling aan adalimumab bij deze indicatie hoger is dan bij de andere kinderindicaties. Hierdoor is er op de lange termijn een hoger veiligheidsrisico. De Rapporteur formuleert een *other concern* waarin de firma wordt verzocht de lange termijn veiligheid te monitoren. Het College steunt deze *other concern*.
- Besloten wordt een additionele *other concern* te formuleren. De firma wordt verzocht de op lichaamsgewicht gebaseerde doseringen en doseringsintervallen voor zowel de inductie als de onderhoudsfase verder te onderbouwen. Op basis van de studieresultaten lijkt een tweewekelijkse toediening geschikter dan een wekelijkse toediening.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Other concerns* resteren met betrekking tot de lange termijn veiligheid en de dosering.

Agendapunt 10.j

Insulin Human Baxter

Productnaam	Insulin Human Baxter (03-11-2022: De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Inpremia)
Werkzaam bestanddeel	insuline
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 1 IU/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AB01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	126468
Zaaknummer	795287

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Actrapid (100U/ml oplossing voor injectie) als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: *“Treatment of patients with diabetes mellitus who require intravenous insulin administered by healthcare professionals for the maintenance of glucose homeostasis.”*

De sterkte en toedieningswijze van Insulin Human Baxter (1 U/ml in ready-to-use infusiezak) wijken af van die van het referentiegeneesmiddel (100 U/ml in flacon. In tegenstelling tot het referentiegeneesmiddel hoeft Insulin Human Baxter niet te worden verdund voor gebruik. Hierdoor kan het direct uit de infusiezak worden toegepast.

Kwaliteit

- Twee batches van Insulin Human Baxter bevatten zichtbare deeltjes. Insulin Human Baxter wordt voorafgaand aan gebruik niet verdund of gefilterd. Hierdoor vormen de waargenomen deeltjes een mogelijk veiligheidsrisico. In een *major objection* wordt de firma verzocht de deeltjes te analyseren en de mogelijke risico's te bediscussiëren.
- Op basis van de huidige beschikbare data is het niet duidelijk of de controlestrategie voor het productieproces een consistente kwaliteit van het eindproduct waarborgt. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert maar stelt voor daar de *other concerns*, betreffende de methodologische aspecten en ontbrekende data in de andere analytische vergelijkbaarheidsstudies, aan toe te voegen.
- Tussen Insulin Human Baxter en het referentiegeneesmiddel wordt een verschil gezien in bindingsaffiniteit voor twee insulinerceptorsubtypes, alsook in twee van de drie metabolische activiteitsanalyses. Tevens is de batch-to-batch variabiliteit voor Insulin Human Baxter hoger dan voor het referentiegeneesmiddel. Dit betekent dat op basis van de huidige beschikbare data biosimilarity niet is aangetoond.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Aan het College wordt de vraag voorgelegd of het wenselijk is dat Insulin Human Baxter alleen kortdurend gebruikt kan worden (in tegenstelling tot het referentiegeneesmiddel dat langdurig kan worden gebruikt). Het College ziet hierin geen probleem, aangezien dit voor gebruik op bijvoorbeeld de intensive care juist een voordeel is. Daarnaast bevat Insulin Human Baxter geen conserveringsmiddelen. Ook dit kan als voordeel worden gezien.

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 is geen biosimilarity aangetoond.

Agendapunt 10.k

Orladeyo

Productnaam	Orladeyo
Werkzaam bestanddeel	berotralstat
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 150 mg
Indicatiegebied	Hereditair angio-oedeem
ATC-code	B06AC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	126516
Zaaknummer	796337

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*For routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients aged 12 years and older*”.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* met betrekking tot de evaluatie van de carcinogeniciteit van berotralstat. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien het geen weigeringsgrond betreft.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van berotralstat vergeleken met placebo, bij patiënten met hereditair angio-oedeem (HAE). De resultaten laten zien dat behandeling met berotralstat leidt tot een 44% reductie in frequentie van aanvallen, ten opzichte van placebo. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Er is een risico op QT-verlenging. De firma wordt verzocht te bediscussiëren wat dit risico betekent voor patiënten met matig tot ernstige leverfunctiestoornissen, en welke maatregelen hiervoor genomen moet worden. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert. Leverfunctiestoornissen leiden tot verhoogde blootstellingsniveau's (1,5x) en daarmee ook tot een hoger risico op QT-verlenging. In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat de farmacokinetiek (PK) variabel is bij patiënten met een lager lichaamsgewicht, en dat bij adolescenten een hogere blootstelling wordt voorspeld. Ook voor ouderen is er een verhoogd risico. Daar komt nog bij dat deze patiëntenpopulatie gelijktijdig andere medicatie gebruikt wordt die ook een verhoogd risico op QT-verlenging kan geven. Deze zaken moeten worden meegenomen in de gevraagde discussie.
- In de klinische studie zijn alleen patiënten met type I of type II HAE onderzocht. De aangevraagde indicatie is breder, en dit is onvoldoende gerechtvaardigd. Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur, waarin de firma wordt verzocht te bediscussiëren waarom de brede indicatie acceptabel zou zijn. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat in de aanvraagprocedure voor het vergelijkbare geneesmiddel lanadelumab deze vraag ook is gesteld. Daar leidde dit echter niet tot een beperking van de indicatie tot alleen type I en type II HAE.

- De klinische relevantie van de aangetoonde reductie in frequentie van aanvallen is een punt van discussie. Deze patiënten ervaren anticipatieangst m.b.t. de aanvallen, en de waargenomen reductie doet daar niet aan af. De aanvallen treden immers nog steeds op. De reductie leidt ook niet tot een verbetering in functioneren en *Quality of Life* (QoL). Bij lanadelumab werd dit wel aangetoond. Ook is op basis van de huidige beschikbare data niet duidelijk of berotralstat van invloed is op de ernst van de aanval. Over de klinische relevantie van het aangetoonde effect is een *major objection* geformuleerd die wordt gesteund door het College.
- In de indicatie zijn ook adolescenten opgenomen, terwijl in de klinische studie maar weinig adolescenten waren opgenomen. In een *major objection* vragen de Rapporteurs de firma te bediscussiëren waarom een indicatie voor adolescenten acceptabel zou zijn. In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat er ook weinig ouderen in de studie waren geïnccludeerd. Het College zou graag zien dat dit in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) wordt vermeld.

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 over de veiligheid, de indicatie, en over de klinische relevantie van het aangetoond effect.

Agendapunt 10.1

Oxlumo

Productnaam	Oxlumo
Werkzaam bestanddeel	lumasiran
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 189 mg/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>de ATC-code is tussentijds gewijzigd in: A16AX18</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126668
Zaaknummer	800292

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1.”*

Primaire hyperoxalurie is een erg zeldzame aandoening waarvoor nog geen behandelingen beschikbaar zijn. Mede op basis hiervan is een versnelde beoordeling toegekend aan dit geneesmiddel.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met vier studies (variërend van fase I tot IV) waarvan er drie nog niet zijn afgerond. Van de lopende fase III studie, uitgevoerd bij kinderen >6 jaar, zijn de resultaten beschikbaar voor de eerste periode van zes maanden. Deze resultaten wijzen op klinisch significante werkzaamheid. Van de lopende fase IV studie met kinderen <6 jaar zijn nog geen resultaten beschikbaar.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de benefit/risk balans positief voor kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder. De benefit/risk balans voor kinderen <6 jaar kan nog niet worden beoordeeld, aangezien die data nog niet beschikbaar zijn. Vooralnog is een *major objection* geformuleerd over de benefit/risk balans bij kinderen jonger dan 6 jaar. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat de diagnose gemiddeld wordt gesteld rond de leeftijd van 7 jaar. Op dat moment heeft 43% van de patiënten al eindstadium nierfalen. Dat maakt dat er juist bij de patiënten jonger dan 6 jaar nog veel winst te behalen is. Verder wordt op basis van het werkingsmechanisme verwacht dat lumasiran ook werkzaam is bij kinderen <6 jaar, maar studieresultaten zijn vereist om dit goed te kunnen beoordelen.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de veiligheid. Het werkingsmechanisme van lumasiran (reductie van glycolaatoxidase) kan leiden tot een verdubbeling van de glycolaatspiegels in de lever. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan dit bovendien leiden tot stapeling van glycolaat in de nieren. De impact hiervan is onvoldoende bediscussieerd door de firma. Het College is het eens met deze zienswijze maar vindt een *other concern* passender. Wel dienen patiënten met nierinsufficiëntie te worden opgenomen in het *Risk Management Plan* (RMP).

- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* omdat in de studies geen patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder zijn meegenomen. Het College steunt deze *major objection* niet. Deze aandoening is erg zeldzaam, en patiënten bereiken niet vaak een leeftijd van 65 jaar of ouder. Het is hierdoor niet haalbaar om onderzoek te doen bij patiënten uit deze leeftijdscategorie. Het College vindt het aannemelijk dat lumasiran ook werkzaam is bij patiënten in deze leeftijdscategorie, maar de extrapolatie van de werkzaamheid naar deze patiënten moet nog wel beter worden onderbouwd door de firma. Dit is een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, maar nog niet over de toepassing bij kinderen <6 jaar. Bij kinderen >6 jaar is werkzaamheid aangetoond, en op basis van het werkingsmechanisme is het aannemelijk dat ook bij kinderen <6 jaar sprake is van werkzaamheid. Dit laatste moet echter nog wel worden bevestigd door de resultaten van de nog lopende studies. Ook de extrapolatie van de aangetoonde werkzaamheid naar de groep patiënten >65 moet beter worden onderbouwd.

Agendapunt 10.m

Yuflyma

Productnaam	Yuflyma
Werkzaam bestanddeel	adalimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	voorgevulde spuit: 100 mg/ml autoinjector: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Artritis, Psoriasis, Crohn
ATC-code	L04AB04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	---
Zaaknummer	795196

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimileraanvraag met Humira als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Humira zijn goedgekeurd: “*Rheumatoid arthritis, Juvenile idiopathic arthritis, Axial spondyloarthritis, Psoriatic arthritis, Psoriasis, Paediatric plaque psoriasis, Hidradenitis suppurativa, Crohn’s disease, Paediatric Crohn’s disease, Ulcerative colitis, Non-infectious Uveitis, Paediatric Uveitis.*” Dit is een verkorte weergave van de indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

De beschikbare data voor deze dossierdelen wijzen op *biosimilarity*.

Klinische onderzoeken

- Op gebied van farmacokinetiek (PK) is voor één parameter (AUC_{inf}) geen vergelijkbaarheid aangetoond, omdat bepaalde waarden niet waren meegenomen in de analyse. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de analyse opnieuw uit te voeren waarin de genoemde waarden wel zijn meegenomen.
- Data met betrekking tot de veiligheid over langere termijn ontbreken. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert. In lijn met het vigerende richtsnoer moet data over een periode van minimaal 52 weken worden aangeleverd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is nog niet volledig aangetoond, en data met betrekking tot de veiligheid over langere termijn ontbreken.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 6-9 juli 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar 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**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- 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 13.3.b** **Notitie - Uitspraak Melatonine**
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** **Pediatrie onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7 **Overige zaken**

Agendapunt 13.7.a **Koselugo**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 13.7.b **Relugolix (03-11-2022: De productnaam is tussentijds gewijzigd in: Orgovyx)**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 13.7.c **Notulen Commissie Wetenschap**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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 aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft (een) persoonlijke beleidsopvatting(en) t.b.v. intern beraad.

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)
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