

Vastgesteld d.d.
27 augustus 2020

**Openbaar verslag van de 958^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 30 juli 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
24-02-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a 7.b, 7.c, 7.d en 10.a.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Adtralza
tralokinumab
Dermatologie
- 7.b Evrenzo
roxadustat
Cardiovasculair
- 7.c Dolamizol
metamizol
Pijn
- 7.d Ibuprofen-natrium Strides
ibuprofen
Pijn
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**



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

www.cbg-meb.nl

-
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
10.a Ryaltris
olopatadine en mometason
Allergologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.c Agendapunt vervallen
- 13** **Zaken ter informatie**
13.1 **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
13.3.a Juridisch Overzicht
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a Richtsnoer – *draft guideline on registry-based studies*
13.7.b Promotie-onderzoek
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 958^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 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.

Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Fiebrich-Westra, 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 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 9.a, 7.a, 7.b, 7.c, 10.a en 7.d. Vervolgens volgen agendapunten 5 waarna vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde wordt gevolgd.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Bouvy, Van Rensen, De Graeff, Van Nieuwkoop en Bosch zijn verhinderd.

COVID-19 - situatie aCBG

In lijn met de coronamaatregelen werken de aCBG medewerkers nog steeds op afstand (enkele uitzonderingen daargelaten). Naar omstandigheden verloopt dit nog steeds goed. Complimenten gaan uit naar de medewerkers, die flexibel zijn en goed omgaan met deze nieuwe situatie.

Het agentschap bereidt zich voor op een geleidelijke terugkeer naar kantoor. Naar verwachting zal dit niet vóór september gebeuren, omdat nog een aantal zaken geregeld moeten worden met de gebouwenbeheerder. Dit duurt langer dan verwacht. Naar verwachting zal stapsgewijs worden opgeschaald naar een één derde bezetting van het kantoor. Dit zal met stappen van 25% worden uitgebouwd. Er zullen in het begin dus maar heel weinig werkplekken tegelijkertijd kunnen worden gebruikt. Intussen is het voor medewerkers mogelijk gemaakt om, met inachtneming van coronamaatregelen, op diverse externe locaties te vergaderen.

COVID-19 – situatie in Europa

- De Europese Commissie (EC) heeft een contract met het farmaceutisch bedrijf Gilead ondertekend om de toegang tot remdesivir (Veklury) te waarborgen.
- Gewerkt wordt aan een verbreding van het traject dat aanvankelijk door Italië, Frankrijk, Duitsland en Nederland is ingezet voor het Oxford-Astrazeneca vaccin. In lijn hiermee stuurt de EC aan op het sluiten van Europa-brede overeenkomsten met farmaceutische bedrijven van mogelijk beloftevolle producten, om de (toekomstige) toegang van de lidstaten tot deze producten te waarborgen.

- Het aCBG is recent via diverse kanalen gevraagd expertise te leveren voor de inschatting van 'kansrijkheid' van COVID-19 vaccins en behandelingen. Dit kan gevoelig liggen, gelet op de onafhankelijke positie van het aCBG in de beoordeling van die vaccins/behandelingen. Hierover is vervolgens gesproken met de Directie Geneesmiddelen en Medische technologie (GMT) van VWS. Op basis hiervan, en na intern beraad, is het aCBG van mening dat er vanuit het CBG (dit geldt zowel voor Collegeleden als voor medewerkers van het agentschap) geen uitspraken gedaan kunnen worden over de kansrijkheid van COVID-19 vaccins of behandelingen. Een oordeel of een vaccin of behandeling kansrijk is of niet, vraagt een mate van 'voorbeoordeling', die een later wetenschappelijk advies of beoordelingsprocedure in de weg kan komen te zitten. De onafhankelijke positie van het College kan in het gedrang komen, door mogelijke of ogenschijnlijke dubbelrollen en belangenverstrengeling. Het aCBG zal posities in expert panels, die gevraagd worden inschattingen te geven over kansrijkheid van Covid-19 initiatieven die later in de registratiefase aan het CBG worden aangeboden, moeten afhouden. Wel kan het aCBG afhankelijk van de setting - incidenteel een inhoudelijke vraag beantwoorden.

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

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

Therapeutica:

- Een bedrijf in het Verenigd Koninkrijk (VK) heeft een *inhaled Interferon-bèta* ontwikkeld. Dit middel werd aanvankelijk ontwikkeld ter behandeling van COPD. Ook was *in vitro* activiteit aangetoond tegen het MERS-CoV virus. In maart van dit jaar is een fase I/II studie gestart met COVID-19 patiënten. De resultaten van de gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase II studie zijn gedeeld in een persbericht. De resultaten lijken uit te wijzen dat dit geneesmiddel de verergering van het ziekteproces kan stopzetten.
- *Dexamethason* – voor dit geneesmiddel is een artikel 5(3) procedure gestart. Hierin worden alle beschikbare data over de werkzaamheid en veiligheid van dexamethason bij COVID-19 beoordeeld. Het gaat hier met name om de resultaten van de RECOVERY studie. Aanvankelijk waren er zorgen over de gang van zaken binnen deze studie. Mogelijk zal het lastig worden om een patiëntenpopulatie te kunnen identificeren waarbij dit effect het meest uitgesproken is. Ook zijn er subpopulaties waarbij dexamethason gepaard gaat met grotere risico's. Verder is er in de studie niet of nauwelijks data verzameld met betrekking tot de veiligheid, de orale vs. de parenterale toedieningsvorm en gelijktijdig gebruik van andere steroïden. Subgroepanalyses wijzen uit er bij patiënten <70 jaar en bij patiënten die invasief mechanisch geventileerd worden een meer uitgesproken effect is. In deze studie kwamen patiënten >80 jaar niet in aanmerking voor mechanische ventilatie. Daarom is de noodzaak voor mechanische ventilatie een goede proxy voor ernst van de ziekte bij patiënten <70 jaar, maar niet bij patiënten >80 jaar.
- *Tocilizumab* – observationele studies suggereren een mogelijk positief effect van dit geneesmiddel bij patiënten met een ernstige vorm van COVID-19. De resultaten van een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie, worden afgewacht. Verder is er een publicatie verschenen van een observationele studie in een Nederlands

ziekenhuis. In deze studie werden COVID-19 patiënten behandeld met methylprednisolon, en in een aantal gevallen ook met tocilizumab. De resultaten zijn vergeleken met een historische controlegroep. De vergelijking laat zien dat bij patiënten die waren behandeld met methylprednisolon (en in een aantal gevallen daarbovenop nog tocilizumab) sprake is van een 79% hogere kans op verbetering, ten opzichte van de patiënten in de historische controlegroep. Ook wordt een positief effect gezien op mortaliteit en op de noodzaak voor mechanische ventilatie. Er worden wel een aantal kanttekeningen geplaatst bij de behaalde resultaten, aangezien de historische controle mogelijk niet optimaal was door de voortschrijdende inzichten op gebied van de behandeling van COVID-19. Gerandomiseerde, placebogecontroleerde data zijn nodig om meer inzicht te krijgen in de rol van methylprednisolon (al dan niet in combinatie met tocilizumab) bij de behandeling van COVID-19.

- *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)* – Hier is opnieuw gesproken over de vereiste eindpunten in therapeutische studies. Benadrukt wordt dat er nog geen volledig inzicht is in het beloop van COVID-19 bij patiënten. Dit maakt het moeilijk om in dit stadium vast te stellen welke klinische eindpunten het meest geschikt zijn. Bij patiënten met de meest ernstige vorm van COVID-19 lijkt mortaliteit nog steeds het meest relevante eindpunt, maar andere eindpunten kunnen ook valide zijn. Bij patiënten met een mildere vorm van de ziekte lijkt het percentage patiënten waarbij de ziekte overgaat in een ernstiger vorm het aangewezen eindpunt te zijn.

Vaccins:

- Op dit moment zijn 218 vaccins in ontwikkeling, waarvan er 31 in klinische studies worden onderzocht (bron: COVID-19 vaccin tracker LSHTM).
- Een belangrijk punt van discussie blijft de 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. Verder geeft de FDA aan een *emergency use authorisation* voor vaccins alleen te overwegen wanneer de studies met het betreffende vaccin al zijn afgerond en ingediend. In Europa kunnen firma's op basis van interimanalyses aanmerking komen voor ofwel een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* of vorm van *emergency use*. Er is dus een discrepantie tussen de FDA en de EMA. Dit kan ertoe leiden dat in Europa de resultaten van kleiner opgezette studies eerder beschikbaar komen dan de grotere studies die voldoen aan de FDA-eisen. In principe zou een handelsvergunning moeten worden afgegeven wanneer de *benefit/risk* balans positief is. Dit kan soms ook al worden beoordeeld op basis van de 'kleinere' studies, zonder dat de resultaten van de grotere studies beschikbaar zijn.
- Benadrukt wordt dat *post-approval monitoring* van de veiligheid van vaccins erg belangrijk is. Hiertoe hebben Bijwerkingencentrum Lareb, het aCBG en het RIVM een voorstel gedaan aan het ministerie van VWS. Het voorstel betreft de uitwerking van de veiligheidsbewaking in Nederland, ter voorbereiding van toekomstige vaccinaties.

Vanuit het College worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt.

- Momenteel wordt in Nederland een studie opgezet waarin wordt onderzocht of het BCG (Bacille Calmette Guérin) – vaccin het afweersysteem een boost kan geven bij de bescherming tegen COVID-19. De studie wordt geïnitieerd door het ministerie van VWS. Gevraagd wordt of het aCBG over deze studie is geraadpleegd. In reactie hierop wordt toegelicht dat het aCBG wel advies heeft afgegeven voor de eerste Nijmeegse studie naar dit vaccin. Op de onderhavige studie is door het aCBG geen input geleverd.
- Ten aanzien van dexamethason wordt opgemerkt dat dit geneesmiddel een gevestigde plaats heeft in het behandelarsenaal van de intensivist. Het is waarschijnlijk dat COVID-19 patiënten op de intensive care sowieso behandeld worden met dexamethason, los van de ophanden zijnde beoordeling van dit geneesmiddel voor deze toepassing. In reactie hierop wordt aangegeven dat de beoordeling met name vanuit regulatorisch oogpunt belangrijk is. Op dit moment lopen er diverse generieke aanvragen voor dexamethason, specifiek voor de indicatie COVID-19. Het zou onwenselijk zijn als er op Europees niveau uiteenlopende zienswijzen ontstaan over de toepassing van dexamethason bij deze indicatie. Daarom is gekozen voor een geharmoniseerde aanpak.
- Over de vaccins wordt opgemerkt dat het denkbaar is dat er vaccins met verschillende maten van effectiviteit worden goedgekeurd en toegepast. Het zal ingewikkeld worden om hier op een goede manier mee om te gaan. De beschikbaarheid van vaccins zal een nog grotere uitdaging worden. Het is niet waarschijnlijk dat bij het beschikbaar komen van vaccins aan de wereldwijde behoefte kan worden voldaan.

Para-Chlooraniline (PCA) in Paracetamol

Dit onderwerp is eerder besproken in de 957^e Collegevergadering (d.d. 15 juli 2020). Toen is gesproken over het artikel dat NRC en Zembla op 9 juli jl. publiceerden over vervuiling van paracetamol met para-chlooraniline (PCA), een stof die mogelijk kankerverwekkend is. In reactie hierop is door het aCBG een nieuwsbericht gepubliceerd, waarin wordt aangegeven dat de veiligheid van paracetamol niet ter discussie staat.

Verder werd toegelicht dat naar aanleiding van de berichtgeving de Minister van Medische Zorg heeft verzocht om onderzoek te doen. Hierop werd aangegeven dat het aCBG, in nauwe afstemming met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en de *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM), de beoordeling van paracetamol grondstofdoosiers nader zal uitdiepen. Ook zullen de gehanteerde limieten en onderbouwing hiervan met de EDQM en de *European Medicines Agency* (EMA) getoetst worden.

Het College wordt op de hoogte gebracht van de huidige stand van zaken. In samenwerking met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wordt gewerkt aan een rapport, in lijn met het verzoek van de Minister van Medische Zorg.

- De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) publiceerde in 2018 een rapport waarin de resultaten van een nieuwe rattenstudie nieuw inzicht gaven in het werkingsmechanisme van PCA bij het ontstaan van tumoren. Dit werkingsmechanisme blijkt niet direct- carcinogeen te zijn, maar indirect carcinogeen. Mogelijk kan hierdoor ook een hogere limiet voor *Acceptable Daily Intake* (ADI) worden gehanteerd dan nu wordt gedaan. Het is echter niet duidelijk of de EFSA dit al doet. Dit wordt nagevraagd.
- De IGJ heeft van Apotex de analyseresultaten voor een groot aantal batches ontvangen. Apotex is in Nederland een van de grootste paracetamolfabrikanten. De

resultaten laten zien dat de gehalten PCA en gerelateerde onzuiverheden binnen de specificaties vallen.

- De *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM) heeft bevestigd dat controle-strategie binnen dossiers voldoende waarborg geeft dat PCA voldoende gecontroleerd wordt
- Via de *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* (CMDh) zijn de overige EU-lidstaten geïnformeerd. Zij geven aan de aanpak van het aCBG te ondersteunen. De Nederlandse leden van de diverse Europese comités maken het mogelijk om op dit gebied snel te schakelen. Dit wordt gewaardeerd.
- Verder wordt opgemerkt dat deze kwestie, tezamen met de recente discussie over nitrosamine-onzuiverheden, raakt aan het vertrouwen dat patiënten hebben in geneesmiddelen, en in het systeem. Het is belangrijk dat dit vertrouwen wordt gecontinueerd dan wel hersteld wordt. Dit is ook een belangrijke overweging bij de acties die op dit gebied worden ondernomen. Tot slot wordt opgemerkt dat er over deze kwestie wekelijks contact is tussen het aCBG de IGJ en VWS. Ook is er inmiddels contact met de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Dit contact wordt nog verder uitgewerkt.

Vanuit het College worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.

- Tijdens de vorige Collegebespreking werd al opgemerkt dat dit onderwerp niet los kan worden gezien van de nitrosamine-onzuiverheden, die o.a. werden aangetroffen in een aantal bloeddrukmedicijnen die bekend staan als de ‘sartanen’. Daarover is op Europees niveau de consensus dat het niet zo is dat alleen syntheseroutes die geen onzuiverheden geven acceptabel worden geacht. Dit is een algemeen principe. Naar aanleiding hiervan wordt opgemerkt dat een belangrijk verschil met de nitrosamine-onzuiverheden is dat niet altijd de exacte oorsprong van de nitrosamine-onzuiverheden bekend is. Deze ligt niet altijd bij het uitgangsmateriaal. Van de PCA onzuiverheid in paracetamol is wel bekend dat deze gerelateerd is aan het uitgangsmateriaal. Hierdoor is de vorming van de genoemde onzuiverheden in paracetamol makkelijker te vermijden dan vorming van de nitrosamine-onzuiverheden. Daar staat tegenover dat een volledig risicoloze benadering niet haalbaar is, aangezien er dan nog nauwelijks geneesmiddelen goedgekeurd zouden kunnen worden. Belangrijk is dat het systeem goed wordt uitgelegd. Dit systeem houdt in dat er voor bepaalde onzuiverheden limieten worden gehanteerd. Zolang de betreffende onzuiverheid onder de gestelde limiet valt wordt het risico verwaarloosbaar geacht. Daar komt in het geval van paracetamol nog bij dat PCA mogelijk indirect carcinogeen is, wat het mogelijk maakt om een drempelwaarde te hanteren. Wanneer het gehalte PCA onder de drempelwaarde valt dan is er geen risico.
- Er worden complimenten gemaakt voor de snelle acties die het aCBG heeft genomen op dit gebied. Dit heeft er mede toe geleid dat de onrust in de samenleving beperkt is gebleven.

Project ‘Geneesmiddelenoverzicht: wisselen ongewent’

Dit onderwerp is eerder besproken in de 956^e Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020). Inmiddels hebben de betrokken Collegeleden een e-mail ontvangen, betreffende selectiecriteria. De Collegeleden worden gevraagd om eventueel commentaar voor 7 augustus te versturen.

Data Collegevergaderingen in 2021

Deze zijn bekendgemaakt. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 953^e Collegevergadering d.d. 20 mei 2020**
Er is een aantal en aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 954^e Collegevergadering d.d. 4 juli 2020**
Er is een aantal en aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.c** **Conceptverslag 955^e Collegevergadering d.d. 17 juli 2020**
Er is een aantal en aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

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

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Adtralza

Productnamen	Adtralza
Werkzaam bestanddeel	tralokinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 150 mg/ml
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in D11AH07</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126743
Zaaknummer	805129

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee fase II studies, drie placebogecontroleerde fase III studies en een nog lopende open-label extensiestudie. De huidige beschikbare data laten zien dat de werkzaamheid van tralokinumab bij deze indicatie vergelijkbaar is met de werkzaamheid van Olumiant (baricitinib), maar minder is dan Dupixent (dupilumab). Het veiligheidsprofiel is acceptabel.

- De klinische relevantie van het aangetoonde effect moet worden bediscussieerd. Hierover wordt een *other concern* geformuleerd. Volgens het College is dit geen *major objection*, aangezien de *benefit/risk* balans in principe niet negatief is. Ook vormt de mindere werkzaamheid ten opzichte dupilumab op zichzelf geen weigeringsgrond.
- In de *dose-finding* studie was de hoogste dosering 300 mg. Mogelijk is een hogere dosering effectiever, en naar verwachting is bij een hogere dosering het veiligheidsprofiel nog steeds acceptabel. In een *other concern* wordt de firma verzocht dit te bediscussiëren, tezamen met de mogelijkheid van een *post-approval dose-finding* studie met hogere doseringen. Hierover wordt geen *major objection* geformuleerd, om dezelfde redenen als benoemd bij de eerste bullet.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De klinische relevantie van het aangetoond behoeft nadere discussie maar in principe is de *benefit/risk* balans positief. De firma wordt tevens aanbevolen de effectiviteit en veiligheid van hogere

doseringen te onderzoeken. Deze zijn mogelijk effectiever en hebben een vergelijkbaar veiligheidsprofiel.

Agendapunt 7.b

Evrenzo

Productnaam	Evrenzo
Werkzame bestanddelen	roxadustat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, en 150 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B03XA05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	126708, 126709, 126710, 126711, 126712
Zaaknummer	802411

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Treatment of anaemia in adult patients with chronic kidney disease (CKD)."

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over een specifiek uitgangsmateriaal en over het ontbreken van een risicoanalyse met betrekking tot mogelijke nitrosamine-onzuiverheden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met acht studies, waarvan er vier zijn uitgevoerd met dialysepatiënten (DD), en vier met patiënten die niet dialyseafhankelijk zijn (NDD). In de studies is de werkzaamheid en veiligheid van roxadustat vergeleken met placebo, en met *Erythropoiesis-Stimulating Agents* (ESA). De resultaten wijzen uit dat roxadustat een hemoglobine (Hb) verhogende werking heeft.

- Bij de NDD groep is het effect op Hb superieur aan placebo. Ook is er minder rescue-medicatie nodig bij patiënten die zijn behandeld met roxadustat. Op gebied van *Quality of Life* (QoL) of nierfunctie wordt geen verbetering gezien ten opzichte van placebo. In vergelijking met ESA zijn zowel de noodzaak voor rescue-medicatie als het effect op de QoL vergelijkbaar (non-inferieur).
- Bij de DD groep hebben roxadustat en ESA een vergelijkbaar effect op Hb en de QoL.
- Zowel bij de NDD als de DD groep wordt er in de roxadustat groep meer Hb *overshooting* gezien dan in de placebogroep en de ESA groep.
- Roxadustat geeft zowel bij de NDD groep als de DD groep meer bijwerkingen dan placebo of ESA. Ook is er een toegenomen risico op mortaliteit en *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE). Dit lijkt het meest uitgesproken te zijn bij de NDD groep.
- De werkzaamheid is bij beide groepen aangetoond maar de veiligheid is aanleiding voor een *major objection*. De details omtrent het risico op mortaliteit en MACE moeten verder worden uitgewerkt. Ook de dosering en farmacokinetiek (PK) moeten hierin worden meegenomen. Met name de heterogeniteit van de patiëntenpopulaties in de studies is problematisch. Er is veel uitval, vooral in de placebogroep. Hierdoor valt moeilijk te beoordelen/voorspellen bij welke patiënten

de risico's van behandeling met roxadustat het grootst zijn, en welke risicominimaliserende maatregelen gepast zouden zijn.

- Het werkingsmechanisme van roxadustat kan zorgen voor een interactie met VEGF-remmende geneesmiddelen. Ook is een contra-indicatie mogelijk op zijn plaats voor aandoeningen waarin angiogenese een rol speelt. Dit is in de studies niet onderzocht en deze zaken zijn ook niet bediscussieerd. Besloten wordt hierover een aantal vragen te formuleren.
- De bewoording van de indicatie is niet specifiek genoeg. De aangevraagde indicatie suggereert dat alle patiënten met nierfalen en anemie kunnen worden behandeld met roxadustat, terwijl alleen patiënten met anemie ten gevolge van CKD in aanmerking voor behandeling.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is aangetoond, maar op gebied van veiligheid resteert een *major objection*. Het risico op mortaliteit en MACE moet beter in kaart worden gebracht. Op basis van de huidige beschikbare data valt moeilijk te beoordelen/voorspellen bij welke patiënten de risico's van behandeling met roxadustat het grootst zijn.

Agendapunt 7.c

Dolamizol

Productnaam	Dolamizol
Werkzaam bestanddeel	metamizol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 250 mg en 500 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02BB02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	124159, 124160
Zaaknummer	698851

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: *“Treatment of strong pains and fever or pains and fever not responding to other treatments, if other treatments are contraindicated.”*

Dit is een generieke aanvraag met Algopyrin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Algopyrin is goedgekeurd. In Nederland is nog geen orale toedieningsvorm van metamizol geregistreerd.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 926^e Collegevergadering (d.d. 4 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is negatief ten aanzien van dit geneesmiddel in deze toedieningsvorm. Het risico op agranulocytose zorgt voor een negatieve benefit/risk balans. Besloten wordt een CHMP – arbitrageprocedure te starten om deze kwestie op Europees niveau te kunnen bediscussiëren.”*

Kwaliteit

Er resteren twee *major objections* met betrekking tot dissolutie.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In het College wordt opnieuw uitvoerig stilgestaan bij de vraag of een CHMP-arbitrageprocedure wenselijk is. In de vorige ronde gaf het College al aan voor een arbitrageprocedure te willen gaan. Aanleiding hiervoor is het risico op de bijwerking agranulocytose, samen met de toedieningsvorm die zou leiden tot een toename in (langduriger) gebruik van metamizol buiten de klinische setting (thuis).

De voors en tegens van een arbitrageprocedure worden uiteengezet.

- Enerzijds is er het risico op agranulocytose dat volgens het College samen met de toedieningsvorm zorgt voor een negatieve *benefit/risk* balans, ook voor het referentiegeneesmiddel. Vanuit dat oogpunt zou deze procedure moeten worden doorverwezen naar de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) voor een Europese discussie. Dit standpunt is ook consistent met een eerdere weigering van een nationale aanvraag voor metamizol (886^e Collegevergadering, d.d. 24 augustus 2017). Daar gaf het College tevens aan dat de claim, dat orale metamizol formuleringen een alternatief zijn voor mobiele patiënten die geen NSAIDs (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) mogen gebruiken, onvoldoende is onderbouwd. Een kanttekening hierbij is wel dat dat product op eigen merites werd beoordeeld. Het betrof geen generieke aanvraag, dus daar speelde de ‘vraag wel of geen arbitrageprocedure’ niet.

- Anderzijds is de kans groot dat er op Europees niveau weinig draagvlak is voor een negatief standpunt, aangezien de metamizol tabletformulering al in 16 EU-lidstaten is geregistreerd. De kans dat een arbitrageprocedure een voor het College acceptabele uitkomst oplevert is daarom klein.

Uiteindelijk is het verwachte gebrek aan Europees draagvlak voor het College de doorslaggevende reden om niet voor een arbitrageprocedure te gaan. Besloten wordt maximaal in te zetten op de maatregelen die het risico op agranulocytose zoveel mogelijk moeten minimaliseren.

In reactie op eerder gestelde vragen heeft de firma al een aantal risicominimaliserende maatregelen voorgesteld. Deze worden bediscussieerd.

- *Indicatie* – volgens het College dient deze dusdanig te worden verwoord dat duidelijk wordt dat sprake moet zijn van kortdurend gebruik in een intramurale setting.
- *Controle/monitoring van het bloedbeeld* - Dit vindt het College niet nodig, mede gelet op het beoogde kortdurende gebruik. Bovendien wordt dit ook niet gedaan bij andere geneesmiddelen die een nog hoger risico op agranulocytose geven. Wel wordt nog gewezen op een publicatie¹ waarin wordt opgemerkt dat patiënten met het HLA-B*38:02 allel een verhoogd risico hebben op agranulocytose, bij behandeling met een antithyroïd-geneesmiddel. Hierover zou een waarschuwing kunnen worden opgenomen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).
- *Contra-indicaties* – het College kan akkoord gaan met de geformuleerde contra-indicaties, en stelt voor hier een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik van metamizol en methotrexaat aan toe te voegen. Tevens wordt voorgesteld de contra-indicatie voor aandoeningen van de beenmergfunctie aan te scherpen.
- *Educatief materiaal* - Tot slot wordt als aanvullende maatregel voorgesteld dat er educatief materiaal komt voor zorgverleners en patiënten, waarin o.a. een beschrijving wordt gegeven van het risico, de symptomen en de contra-indicaties. Het College gaat hiermee akkoord.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit. Indien deze worden opgelost dan zou het College positief kunnen zijn, op voorwaarde dat voorgestelde risicominimaliserende maatregelen worden geïmplementeerd.

¹ Chen PL et al. *Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study*. 2015. Nature Communications (6), Article number: 7633.

Agendapunt 7.d

Ibuprofen-natrium Strides

Productnaam	Ibuprofen-natrium Strides
Werkzaam bestanddeel	ibuprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	M01AE01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124768, 124769
Zaaknummer	726147

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Nurofen Express als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Nurofen Express zijn goedgekeurd: “*Short-term symptomatic treatment of:*

- *mild to moderate pain, such as headache, menstrual pain, dental pain,*
- *acute migraine headaches with or without aura*
- *fever and pain in common cold and flu.”*

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over een specifiek uitgangsmateriaal dat onvoldoende onder controle is, en waarvoor de voorgestelde specificaties niet geschikt zijn. Deze *major objection* is inmiddels opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* op gebied van kwaliteit is opgelost.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a Ryaltris

Productnaam	Ryaltris
Werkzame bestanddelen	olopatadine en mometason
Farmaceutische vorm en sterkte	neusspray: 600 microgram/25 microgram per dosis
Indicatiegebied	Allergologie
ATC-code	R01AD59
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	126186
Zaaknummer	784288

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Ryaltris is indicated in adults and children 12 years of age and older for the treatment of nasal and ocular symptoms associated with allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met vier studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van Ryaltris vergeleken met die van de monocomponenten en placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. Ook is de veiligheid en werkzaamheid van Ryaltris over langere termijn vergeleken met placebo bij patiënten met niet-seizoensgebonden allergische rhinitis. De resultaten wijzen op een statistisch significante verbetering in nasale symptomen ten opzichte van placebo en de monocomponenten. Voor de oculaire symptomen wordt geen verbetering gezien ten opzichte van monocomponent olopatadine.

- De RMS formuleert een *major objection* waarin de firma wordt verzocht de indicatie beperken tot alleen de nasale symptomen van allergische rhinitis. De studieresultaten bieden onvoldoende onderbouwing voor werkzaamheid bij de oculaire symptomen. Het College deelt deze zienswijze. Wel wordt een aanvullende *other concern* voorgesteld, waarin de firma wordt verzocht de relevantie van de resultaten beter te bediscussiëren. Dit aangezien het effect ten opzichte van de monocomponenten klein is. Ook wordt om een responderanalyse gevraagd op basis van de *Minimal Clinical Important Difference* (MCID).
- Er is ook studie met kinderen beschikbaar. Deze studie is niet beoordeeld door de RMS, aangezien de kinderen (≥6 tot <12 jaar) in deze studie niet in de leeftijdscategorie van de aangevraagde indicatie vallen. Opgemerkt wordt dat in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wel wordt verwezen naar kinderen in de genoemde leeftijdsgroep. De RMS wordt verzocht de kinderstudie alsnog te beoordelen, in het licht van de informatie in de SmPC.
- Gewezen wordt op een tegenstrijdigheid in de SmPC. Het betreft de informatie over beïnvloeding van rijvaardigheid. Dit zal worden aangekaart.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt beperkt tot patiënten met alleen nasale klachten. Verder resteren een aantal *other concerns*.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Richtsnoer – draft guideline on registry-based studies**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

-
- Agendapunt 13.7.b** **Promotie-onderzoek**
Dit onderwerp is eerder besproken in de 957^e Collegevergadering (d.d. 15 juli 2020). 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**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma