

Vastgesteld d.d.  
24 september 2020

**Openbaar verslag van de 960<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 27 augustus 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
22-10-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
24-02-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 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 956<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 2 juli 2020
- 5.b                  Conceptverslag 957<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 15 juli 2020
- 5.c                  Conceptverslag 958<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 30 juli 2020
- 5.d                  Conceptverslag 959<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 12 augustus 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                  Colchicine Tiofarma  
Colchicine  
Orthopedie / Cardiovasculair
- 7.b                  Fortacin  
lidocaïne en prilocaïne  
Premature ejaculatie
- 7.c                  Venclyxto  
venetoclax  
Oncologie
- 7.d                  Verquvo

7.e	vericiguat Cardiovasculair Libmeldy <i>autologous CD34<sup>+</sup> cell enriched population</i> Stofwisselingsziekten
<b>8</b>	<b>Bezwaarschriften</b>
8.a	Beslissing op bezwaar logo Livsane
<b>9</b>	<b>Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)</b>
<b>10</b>	<b>Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS</b>
10.a	Abecma idecabtagene vicileucel Oncologie
10.b	Aubagio teriflunomide Multipele sclerose
10.c	Cervarix papillomavirus (humaan types 16, 18) Infectieziekten
10.d	Gavreto pralsetinib Oncologie
10.e	I-Pique bevacizumab Oogheelkunde
10.f	Maviret glecaprevir en pibrentasvir Infectieziekten
10.g	Onureg azacitidine Oncologie
10.h	Terbinafine terbinafine Infectieziekten
10.i	Rinvoq upadacitinib Reumatoïde artritis
10.j	Rinvoq PsA upadacitinib Reumatoïde artritis
10.k	Stimufend pegfilgrastim Hematologie
10.l	Tafasitamab MorphoSys ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Minjuvi</i> ) tafasitamab Oncologie
10.m	Volibris ambrisentan Cardiovasculair

- 11** ***Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
12.a Agendapunt vervallen  
12.b Agendapunt vervallen  
12.c PRAC-agenda 31 augustus – 3 september 2020
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**  
13.3.a Juridisch overzicht
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**  
13.7.a Enhertu  
trastuzumab deruxtecan  
Oncologie  
13.7.b Evrenzo  
roxadustat  
Cardiovasculair
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 960<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter, de secretaris en mevr. Kersting fysiek in de zaal aanwezig.

Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: mevr. Kersting. Mevr. Kersting werkt sinds 2013 als hematoloog op de afdeling Hematologie in het Haga Ziekenhuis. De benoeming van mevr. Kersting, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de belofte door mevr. Kersting. Na de plechtigheid stelt mevr. Kersting zich kort voor.

*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.*

Tot slot is er een speciaal welkom voor mevr. Fiebrich en mevr. De Kanter, beiden lid van het Jong College.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

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

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is aangepast. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 7.a t/m e, 10.a, 10.d, 10.g, 10.l, 10.k, 10.b, 10.e, 10.i, 10.j, 10.c, 10.f, 10.h, 10.m, 11.a en 8.a. Daarna volgt agendapunt 5, en wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

**COVID-19 - situatie aCBG**

Het kabinet heeft een besluit genomen op basis van het advies van het Outbreak Management Team over de maatregelen vanaf 1 september, waaronder het thuiswerken. Thuiswerken blijft voorlopig nog de norm in Nederland. Dit betekent dat alle rijksambtenaren thuis blijven werken en de plannen van het aCBG om per 1 september langzaam naar kantoor te gaan, even zijn gearkeerd.

Momenteel wordt gekeken of in de buurt van de thuislocatie van CBG-medewerkers externe werkplekken beschikbaar gesteld kunnen worden, waar medewerkers elkaar ook kunnen ontmoeten.

**COVID-19 – situatie in Europa**

Er wordt een beroep gedaan op het Europese netwerk om vanuit de Nationale autoriteiten capaciteit aan te leveren voor wetenschappelijk advies over COVID-19-gerelateerde producten. Door de huidige situatie is er een aanhoudende vraag om wetenschappelijk advies over deze producten. Er zijn zorgen over de capaciteit die

hiervoor in het Europese netwerk kan worden vrijgemaakt. Dit blijft een punt van aandacht. Een vergelijkbare vraag om capaciteit wordt verwacht wanneer de eerste aanvragen voor de beoordeling van SARS-CoV-2 vaccins zich aandienen.

Op korte termijn wordt door de *European Medicines Agency* (EMA) een enquête uitgezet, waarin de lidstaten wordt gevraagd wat zij doen op het gebied van het creëren van extra capaciteit op nationaal niveau.

Het aCBG overlegt met het ministerie van VWS welke mogelijkheden er zijn om voor dit jaar en het komende jaar extra capaciteit aan te trekken.

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

#### Therapeutica:

- *Dexamethason* – de artikel 5(3) procedure is inmiddels gestart. Hierin wordt alle beschikbare data over de werkzaamheid en veiligheid van dexamethason bij COVID-19 beoordeeld. In juli zijn de vragen van de Rapporteurs naar de onderzoeksgroep gegaan. De responses zijn inmiddels ontvangen. Ondertussen loopt er al een versnelde centrale aanvraag voor dexamethason, waarin ook een indicatie voor de behandeling van COVID-19 wordt aangevraagd. Deze procedure zal worden afgesloten voordat de uitkomst van de artikel 5(3) procedure beschikbaar is.
- *Eindpunten klinische studies* - men krijgt steeds beter inzicht in het ziektebeloop van COVID-19. Inmiddels is duidelijk dat de ziekte meer behelst dan alleen een virale pneumonie. De nieuwe inzichten moeten worden opgenomen in de klinische studies, en dan met name in de klinische eindpunten. De *European Medicines Agency* (EMA) gaat een COVID-19 *Scientific Advisory Group* (SAG) in het leven roepen die zich specifiek gaat bezighouden met COVID-19 vaccins en therapieën.

#### Vaccins

- Op dit moment zijn er 234 vaccins in ontwikkeling, waarvan er zeven in fase III zitten. Voor de beoordeling van een aantal vaccins zijn al Rapporteurs aangewezen.
- Over het in Rusland goedgekeurde vaccin wordt opgemerkt dat dit een humaan adenovirus vector vaccin betreft. Voor dit vaccin zijn er preklinische veiligheids- en werkzaamheidsdata beschikbaar (studies met knaagdieren en primaten). Verder is er een studie uitgevoerd met 38 vrijwilligers. Daarin is de antilichaamrespons en de cellulaire immuunrespons gemeten. Er werden geen ernstige bijwerkingen gezien. Op basis hiervan is dit vaccin in Rusland goedgekeurd middels ‘*emergency legislation*’. Een belangrijke voorwaarde voor de goedkeuring was dat er een *post-authorisation* gerandomiseerde studie wordt uitgevoerd met 2000 personen. Rusland gaat nog informatie over het vaccin delen met de *World Health Organisation* (WHO).

### **Advies over kansrijkheid van COVID-19 vaccins/ behandelingen**

Het komt voor dat Collegeleden of CBG-medewerkers door VWS of het RIVM worden benaderd voor advies over de kansrijkheid van COVID-19 vaccins/ behandelingen. Dit is een gevoelig onderwerp, aangezien de overheid onder andere streeft naar publiek-private samenwerking en ook contracten beoogd te sluiten met producenten van potentieel beloftevolle producten. Benadrukt wordt dat het College en het aCBG gaan over de risico's en de baten van geneesmiddelen bij een registratie-aanvraag en niet over de kansrijkheid voorafgaand aan een registratie-aanvraag beoordeling. Hier moeten het College en het aCBG zich in alle onafhankelijkheid over kunnen uitspreken. De discussie over dit onderwerp (de integriteit van het beoordelingsproces) wordt inmiddels ook op Europees niveau gevoerd. Er wordt een zeer dringend beroep gedaan op alle leden van het Europese netwerk om te voorkomen dat de indruk ontstaat dat de personen die zich bezighouden met de beoordeling van producten zich ook

bezighouden met de inkoop van producten. Een dergelijke situatie zou de integriteit van het beoordelingsproces namelijk ernstig in gevaar brengen.

### **Para-Chlooraniline (PCA) in Paracetamol**

Dit onderwerp is eerder besproken in de 958<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 30 juli 2020). Het College wordt op de hoogte gebracht van de huidige stand van zaken. De minister voor Medische Zorg en Sport gaf opdracht voor het onderzoek naar aanleiding van een artikel van NRC en Zembla over de mogelijke vervuiling van paracetamol met de mogelijk kankerverwekkende stof para-chlooraniline (PCA). Het aCBG heeft, 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 grondstofdossiers nader uitgediept. Ook zijn de gehanteerde limieten (en onderbouwing hiervan) met de EDQM en de *European Medicines Agency* (EMA) besproken. Het onderzoek is inmiddels afgerond en het onderzoeksrapport is gepubliceerd op de CBG-website. De conclusie is dat patiënten en consumenten in Nederland paracetamol veilig kunnen blijven gebruiken. De toegestane limieten van onzuiverheden worden niet overschreden en het gezondheidsrisico is verwaarloosbaar. Ook zijn er geen aanwijzingen dat er paracetamol verkocht is in Nederland die niet aan de strenge eisen voldeed. Tijdens de bespreking van dit onderwerp in de 958<sup>e</sup> Collegevergadering werd aangegeven dat bij de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) zou worden nagevraagd of de uitkomst van een rattenstudie in 2018 geleid heeft tot het hanteren van een hogere limiet voor *Acceptable Daily Intake* (ADI) dan nu wordt gedaan. Dit is inmiddels nagevraagd, het blijkt dat de aanpassing van de limiet toen niet is doorgezet. Inmiddels heeft NRC op 26 augustus een nieuw bericht gepubliceerd waaruit duidelijk wordt dat zij opnieuw paracetamol tabletten hebben laten testen op de aanwezigheid van onzuiverheden. In de geteste tabletten bleek geen PCA aanwezig te zijn. Verder zijn de door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) uitgevoerde onderzoeken inmiddels ook vrijgegeven. Zij hebben paracetamoltabletten van 19 verschillende merken getest op de aanwezigheid van PCA. Ook daar bleek het gehalte PCA consequent onder de detectielimiet te vallen.

Vanuit het College worden complimenten gemaakt voor de leesbaarheid van het rapport en voor de infographic in het websitebericht.

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

### **Collegedag 2020**

Door COVID-19 kan de Jaarlijkse Collegedag niet plaatsvinden op locatie in de Jaarbeurs. Besloten is om in te zetten op een alternatieve, digitale Collegedag 2020. Deze zal plaatsvinden op 4 november, in de avond. De Collegedag staat dit jaar in het teken van beschikbaarheid van medicijnen.

---

**Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**

**Agendapunt 5.a**

**Conceptverslag 956<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 2 juli 2020**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

**Agendapunt 5.b**

**Conceptverslag 957<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 15 juli 2020**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

**Agendapunt 5.c**

**Conceptverslag 958<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 30 juli 2020**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

**Agendapunt 5.d**

**Conceptverslag 959<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 12 augustus 2020**

Er is een 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 geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.



Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Colchicine Tiofarma

Productnaam	Colchicine Tiofarma
Werkzaam bestanddeel	colchicine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 0,5 mg en 1mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Cardiovasculair
ATC-code	M04AC01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	21347, 115060
Zaaknummer	812469

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Adults:

- *Colchicine is indicated for the treatment of acute gout*
- *Colchicine is indicated for the prophylaxis of a gout attack during initiation of urate-lowering therapy*
- *Colchicine is indicated for the treatment of acute and recurrent pericarditis*

*Adults and paediatric patients:*

- *Colchicine is indicated in Familial Mediterranean Fever for prophylaxis of attacks and prevention of amyloidosis."*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Kwaliteit & Klinische onderzoeken**

De firma onderbouwt de indicatie-uitbreiding met literatuur. Op basis van de literatuur kan worden geconcludeerd dat de *benefit/risk* balans van colchicine bij de voorgestelde indicatie positief is. De kernvraag is echter of de literatuurdata waarnaar verwezen wordt kan worden gebridget naar het onderhavige geneesmiddel. Hierbij spelen een aantal overwegingen.

- Aanvankelijk wilde de firma briden op basis van dissolutiedata. Daartoe is de dissolutie van Colchicine Tiofarma vergeleken met de dissolutie van verschillende producten die in Europa zijn goedgekeurd voor de aangevraagde indicatie. De vergelijking wijst echter uit dat Colchicine Tiofarma sneller oplost dan de andere producten. Hoewel dit in principe geen probleem hoeft te zijn (de firma heeft aangetoond dat dissolutie geen kritische factor is, en het veiligheidsprofiel is bekend) roept dit de vraag op welke wijze bridging dan moet worden aangetoond. Bridging op basis van farmacokinetiek (PK) data is geen optie, aangezien niet bekend is welke specifieke producten in de literatuur zijn gebruikt.
- De *European Medicines Agency* (EMA) heeft eerder dit jaar bepaald dat colchicine een *Narrow Therapeutic Index Drug* (NTID) is, wat betekent het 'waiver' van een bio-equivalentiestudie op basis van literatuurgegevens niet acceptabel is. Daar

staat tegenover dat colchicine al langere tijd in Nederland is geregistreerd. Ten tijde van de registratie in Nederland was colchicine nog niet aangemerkt als NTID. Er is middels is er veel ervaring met dit geneesmiddel opgedaan, waarbij geen onverwachte veiligheidsproblemen aan het licht zijn gekomen.

- Geconcludeerd wordt dat dit geval een waiver (voor bio-equivalentie) op basis van literatuurgegevens acceptabel kan zijn. De firma wordt nog wel middels een *major objection* verzocht te onderbouwen waarom de overlegde literatuur van toepassing zijn op het onderhavige geneesmiddel.

Daarnaast zijn er twee bewaren met betrekking tot de bewoording van de indicatie. De indicatie voor pericarditis is breder dan onderzocht in de studies waarnaar verwezen wordt. De firma dient de indicatie in combinatie met de studiepresentaties in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) beter te laten aansluiten bij de onderzochte patiëntenpopulatie.

Verder werd colchicine, in de studies waarnaar verwezen wordt, ook altijd gebruikt in combinatie met aspirine of ibuprofen. Dit moet ook in rubriek 4.1 (therapeutische indicatie) in combinatie met rubriek 5.1 worden opgenomen.

Tot slot wordt opgemerkt dat er voor de dosering een strikte behandelduur van zes maanden wordt voorgesteld, maar in individuele gevallen kan een langere behandeling noodzakelijk zijn. Dit is in lijn met het vigerende richtsnoer. Dit moet in de SmPC tot uiting komen.

*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. De literatuurgegevens wijzen op een positieve *benefit/risk* balans voor colchicine bij deze indicatie. De firma moet echter nog onderbouwen waarom de overlegde literatuur van toepassing is op het onderhavige geneesmiddel (*bridging*). Verder moet de bewoording van de indicatie in lijn worden gebracht met de studies waarnaar verwezen wordt.

Agendapunt 7.b

Fortacin

Productnaam	Fortacin
Werkzame bestanddelen	lidocaïne en prilocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	huidspray, oplossing: 150 mg/ml + 50 mg/ml
Indicatiegebied	Premature ejaculatie
ATC-code	N01BB20
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	112328
Zaaknummer	762876

Op Europees niveau is een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Recept (UR) naar Niet-Receptplichtig (NR) aanvaard. Dit is besproken in de 941<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 21 november 2019).

Nu wordt op nationaal niveau beoordeeld welke NR-afleverstatus dit geneesmiddel krijgt: Uitsluitend Apotheek (UA) of Uitsluitend Apotheek of Drogist (UAD).

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Treatment of primary premature ejaculation (PE) in adult men.”*

- In principe is de UAD-afleverstatus de standaardoptie voor NR geneesmiddelen. Hiervan wordt alleen afgeweken als er medicatiebewaking door de apotheker noodzakelijk is om de schade ten gevolge van een bijwerking of interactie te voorkomen, of indien het middel niet zonder verdere uitleg van de apotheker veilig kan worden gebruikt. In dat geval wordt het middel ingedeeld in categorie UA.
- Bij gebruik van Fortacin worden geen systemische bijwerkingen verwacht, gezien de lage blootstelling aan lidocaïne en prilocaïne. De lage blootstelling en het kortdurende effect maakt ook dat er geen klinisch relevante interacties zijn te verwachten. Ook na herhaalde applicatie blijft de blootstelling laag. Op basis hiervan wordt geconcludeerd dat bewaking van het gebruik (door een apotheker) niet noodzakelijk is.
- Aangezien de conditie door de man zelf kan worden vastgesteld mag worden aangenomen dat – indien gebruikt volgens de productinformatie – het middel voor de juiste conditie wordt ingezet. De informatie in de patiëntenbijsluiter is duidelijk en Fortacin kan zonder verdere mondelinge toelichting of begeleiding door de man worden gebruikt. Geconcludeerd wordt dat voorlichting of begeleiding niet noodzakelijk is bij de terhandstelling.
- Door de indicatiestelling is er een mogelijk risico op misbruik van dit geneesmiddel voor verschillende toepassingen. Dit risico wordt echter gering geacht.

Op basis van de bovenstaande overwegingen wordt de UAD-afleverstatus voor dit geneesmiddel acceptabel geacht. Daarmee wordt dit in Nederland het eerste geneesmiddel dat *Over The Counter* (OTC) beschikbaar komt voor deze indicatie.

**Conclusie**

Het College **besluit** dit geneesmiddel de UAD-afleverstatus toe te kennen.

Agendapunt 7.c

Venclyxto

Productnaam	Venclyxto
Werkzaam bestanddeel	venetoclax
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg, 50 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX52
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	118449, 118450, 118451
Zaaknummer	816776

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Venclyxto in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).*

*Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.*

*Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL.*

*Venclyxto in combination with a hypomethylating agent or low-dose cytarabine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De werkzaamheid en veiligheid van venetoclax bij de voorgestelde indicatie is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III studies.

Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

In de klinische studie waarin de combinatie met *low-dose* cytarabine (LDAC) is onderzocht werd het primaire eindpunt niet behaald. Het is echter aannemelijk dat dit komt door de premature analyse en een verschil in baseline karakteristieken. De follow-up en sensitiviteitsanalyses bevestigen dit, en ook de secundaire eindpunten en de uitkomst van een fase I/II studie wijzen op een effect op *Overall Survival* (OS) voor de combinatie met LDAC.

Er resteren alleen nog *other concerns*.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende onderbouwd.

Agendapunt 7.d

Verquvo

Productnaam	Verquvo
Werkzaam bestanddeel	vericiguat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2,5 mg; 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in C01</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	126852, 126853, 126854
Zaaknummer	810901

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of symptomatic chronic heart failure in adult patients with ejection fraction less than 45% who had a previous worsening heart failure event (see section 5.1).”*

**Kwaliteit**

*Major objections* zijn geformuleerd over het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel, en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct en in het werkzame bestanddeel.

**Non-klinische onderzoeken**

Er is sprake van een groot aantal potentiële onzuiverheden. Niet voor alle potentiële onzuiverheden is geverifieerd of sprake is van genotoxiciteit. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van vericiguat vergeleken met die van placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten die een verergering van hartfalen ervaarden, met een verminderde ejection fraction (HFrEF). Behandeling met vericiguat resulteert in een relatieve *hazard* reductie van 10%, op basis van het samengestelde primaire eindpunt (*‘first occurrence of either cardiovascular death or heart failure [HF] hospitalization’*). Bij een aantal specifieke subgroepen (patiënten met proBNP waarden in kwartiel 4, patiënten met een ejection fraction  $\geq 40$  - < 45%, patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten  $\geq 75$  jaar) wordt geen klinisch voordeel gezien.

- Het effect lijkt voornamelijk te worden gedreven door een reductie in HF hospitalisatie. Hoewel het effect klinisch relevant lijkt te zijn, moet het uitblijven van een klinisch relevant effect in de genoemde subgroepen worden bediscussieerd door de firma. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Aanvankelijk was er het voornemen om ook een *major objection* te formuleren over de bewoording van de indicatie. Besloten wordt eerst de respons op de eerste *major objection* af te wachten, aangezien deze ook van invloed zal zijn op de bewoording van de indicatie.

*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 op gebied van kwaliteit en non-klinisch, en over het ontbreken van een effect bij een aantal specifieke subgroepen.

Agendapunt 7.e

Libmeldy

Productnaam	Libmeldy
Werkzaam bestanddeel	<i>autologous CD34<sup>+</sup> cell enriched population</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 2-10 miljoen cellen/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in N07</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	---
Zaaknummer	771227

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Libmeldy is indicated for the treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD):*

*in patients from birth to before 17 years of age and in older patients for whom disease onset occurred before 17 years without clinical manifestations of the disease, with pathogenic biallelic mutations in the ARSA gene,*

*in patients with disease onset after 30 months and before 7 years of age, preserved cognitive and motor functions (IQ ≥ 85 and GMFC ≤ 1), with pathogenic biallelic mutations in the ARSA gene.*

~~*Treatment with Libmeldy should be performed before the disease enters its rapidly progressive phase.*~~ Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 946<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 februari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Bij patiënten met presymptomatische EJ MLD en LJ MLD patiënten is sprake van een indrukwekkende mate van werkzaamheid, maar de resterende *major objections* op gebied van kwaliteit verhinderen een positief oordeel.

De werkzaamheid bij symptomatische patiënten is onvoldoende aangetoond, en extrapolatie naar LJ MLD patiënten is onvoldoende onderbouwd. Over deze zaken resteren *major objections*.”

**Kwaliteit**

De bezwaren uit de vorige ronde zijn opgelost.

In de onderhavige ronde is de gekozen strategie voor batchvrijgifte een belangrijk discussiepunt. In de eerste ronde gaf de firma aan dat de resultaten betreffende *potency* pas beschikbaar zouden komen na toediening. Hierdoor zouden patiënten sneller kunnen worden behandeld. In reactie op een *major objection* die hierover werd geformuleerd heeft de firma nu gekozen voor een conventionele vrijgiftestrategie (waarin de resultaten voor een specifiek onderdeel worden afgewacht voordat het middel wordt toegediend). Deze strategie leidt echter tot een (3-4 weken) vertraging in de start van de behandeling. Het is de vraag of dit van invloed is op de klinische uitkomst. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit *een other concern*. De drie á vier weken vertraging die ontstaat neemt niet weg dat werkzaamheid is aangetoond, en daarom zou dit geen *blocking issue* moeten zijn. Tevens wordt opgemerkt dat de kans groot is dat patiënten die hier daadwerkelijk

hinder van ondervinden al dusdanig gevorderd zijn dat ze überhaupt niet in aanmerking komen voor behandeling.

#### **Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

#### **Klinische onderzoeken**

- In de onderhavige ronde heeft de firma de indicatie beperkt tot de patiënten waarbij werkzaamheid is aangetoond. Daarmee zijn de belangrijkste bezwaren uit de vorige ronde opgelost.
- De data wijzen uit dat er bij vroeg-symptomatische *early-juvenile* (EJ) MLD nog de mogelijkheid bestaat om cognitieve functie te behouden door behandeling met Libmeldy. De criteria die de firma voor deze patiënten heeft opgenomen in de indicatie (*'IQ score  $\geq 85$  or GMFC-MLD  $\leq 1$ '*) zijn in principe acceptabel. De voorkeur van het College gaat echter uit naar een beschrijving van deze prognostische factoren in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen), in plaats van in de indicatie. Verder wordt opgemerkt dat de firma een *Post Approval Efficacy Study* (PAES) gaat uitvoeren. De resultaten van deze studie zullen meer inzicht geven in additionele prognostische factoren voor klinische respons.
- Over het indicatiedeel *'pathogenic biallelic mutations in the ARSA gene'* wordt opgemerkt dat beter gespecificeerd moet worden wanneer sprake is van een *pathogenic biallelic mutation*.

#### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met het commentaar van het College. Met de inperking van de indicatie zijn de bezwaren uit de vorige ronde grotendeels opgelost.



**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

**Agendapunt 8.a**

**Beslissing op bezwaar logo Livsane**

Het betreft een bezwaar dat Brocacef heeft aangetekend tegen het besluit van het College (19 maart 2020), waarin een verzoek tot aanpassing van het logo in de huisstijl van Livsane voor het volledige pakket Livsane-geneesmiddelen werd afgewezen. De gevraagde aanpassing bestond uit toevoeging van de term ‘apothekmerk’ aan het logo van bovenvermelde Livsane-geneesmiddelen. De afwijzingsgrond bestaat er uit dat verwijzingen naar termen als “apothek/apotheker(s)” als aanprijzende/afzet bevorderende informatie worden aangemerkt, hetgeen volgens de wetgeving niet is toegestaan.

Van belang is dat vorig jaar, specifiek toegespitst op één Livsane geneesmiddel (de Xylometazoline neusspray) de gevraagde wijziging nog wél is toegestaan (935<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 29 augustus 2019). Dit gebeurde tijdens een bezwaarschriftenprocedure na een aanvankelijke, ook toen al, weigering van de gevraagde aanpassing. Enige reden om in bezwaar alsnog akkoord te gaan was het feit dat het College zijn -in de loop van de tijd- geëvolueerde standpunt ten aanzien van termen als ‘apothek/apotheker(s)’ niet duidelijk kenbaar had gemaakt. Brocacef kon het vigerende standpunt van het College toen nog niet bevroeden, en mocht uitgaan van eerdere in een (ver) verleden gedane goedkeuringen van analoge termen. Na afloop van voornoemde bezwaarprocedure lag dit echter anders. In de begeleidende brief bij de beslissing op het bezwaarschrift is toen reeds aangegeven dat het beleid zou kunnen wijzigen. Ook zijn publieke Collegeverslagen bekend waarin het actuele standpunt van het College reeds was waar te nemen. Verder startte een publieke consultatie voor het navenant gewijzigde beleidsdocument van het College waarin het actuele standpunt werd geëxpliciteerd.

Brocacef blijft echter van mening dat e.e.a. ook toen nog niet duidelijk was af te leiden, en dat ook bij indiening van het aanpassings-verzoek voor de gehele Livsane-lijn, opnieuw vertrouwd mocht worden op goedkeuring, net zoals bij het eerdere individuele Livsane-Xylometazoline product. Het College vindt de argumenten van Brocacef echter niet overtuigend en verklaart het bezwaar **ongegrond**.

**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 Abecma**

Productnaam	Abecma
Werkzaam bestanddeel	idecabtagene vicileucel
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 150 to 540 × 10 <sup>6</sup> CAR-positieve T-cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	126772
Zaaknummer	806714

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Abecma is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een eenarmige, open-label fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van Abecma is onderzocht bij patiënten met *Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (rrMM)* die voorafgaand waren behandeld met ten minste 3 behandelregimes, en die refractair waren op de laatste behandeling. De resultaten wijzen op een effect op *Overall Response Rate (ORR)* en *Complete Response (CR)*.

Deze aanvraag leidt tot een principiële Collegediscussie.

- Het datapakket is te beperkt voor een *full approval*. De vraag is nu of een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* tot de mogelijkheden behoort. Een belangrijk discussiepunt is of er voor deze patiëntenpopulatie sprake is van een *unmet medical need*. Enerzijds wordt erop gewezen dat er voor deze patiëntenpopulaties nog andere behandelopties voorhanden zijn, met de kanttekening dat deze vaak per behandellijn gecombineerd worden ingezet. Anderzijds is aan Blenrep (belantamab mafodotin), een soortgelijk geneesmiddel met een vergelijkbare indicatie, recent een CMA toegekend. Daar vond de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* het voldoende aangetoond dat sprake is van een *unmet medical need*.
- Praktisch gezien valt te stellen dat met de voorwaardelijke toelating van Blenrep de *unmet medical need* die er is geadresseerd wordt, waardoor van een *unmet medical need* geen sprake meer is. Vanuit regulatorisch oogpunt is de *unmet medical need* echter nog steeds aanwezig omdat Blenrep nog geen *full approval* heeft.
- Abecma heeft een nieuw werkingsmechanisme. Dat weegt ook mee in de afweging of dit geneesmiddel de *unmet medical need* kan adresseren. Het is alleen de vraag hoe zwaar dit moet meewegen. Als in dit geval het nieuwe werkingsmechanisme

doorslaggevend is in de onderbouwing van de *unmet medical need*, dan scheidt dit een precedent voor toekomstige aanvragen op basis van eenarmige studies. Met inachtneming van de bovenstaande overwegingen wordt besloten dat de mogelijkheid van een CMA verder verkend kan worden. Bij een CMA zou een belangrijke voorwaarde zijn dat na toekenning van de CMA een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studie wordt uitgevoerd. Opgemerkt wordt dat er al een fase III studie lopende is. In een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussiëren in hoeverre de resultaten van deze studie te zijner tijd de resterende onzekerheden kunnen wegnemen. Verder steunt het College de *major objections* die de Rapporteurs formuleren over de indicatie. De indicatie is minder strikt dan de inclusiecriteria van de eenarmige studie. De indicatie moet worden aangepast in lijn met de inclusiecriteria.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond, maar de dataset is te beperkt voor een *full approval*. Mogelijk behoort een CMA tot de mogelijkheden, maar dit moet nog verder worden verkend. Vanuit oogpunt van een CMA dient de firma te bediscussiëren in hoeverre de resultaten van de lopende fase III studie de resterende onzekerheden kunnen wegnemen. Tot slot dient de indicatie te worden aangepast in lijn met de inclusiecriteria van de fase II studie. Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.b

Aubagio

Productnaam	Aubagio
Werkzaam bestanddeel	teriflunomide
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 14 mg Aangevraagd - filmomhulde tabletten: 7 mg
Indicatiegebied	Multipele sclerose
ATC-code	L04AA31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126746, 111470
Zaaknummer	805469

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older with relapsing remitting multiple sclerosis (MS) (please refer to section 5.1 for important information on the population for which efficacy has been established).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Er wordt tevens een nieuwe sterkte aangevraagd (7 mg).

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Hierin zijn de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) van teriflunomide vergeleken met die van placebo. De studie is uitgevoerd bij 109 pediatrische patiënten met een *relapsing* vorm van multipele sclerose. Het primaire eindpunt is *‘time to first clinical relapse’*.

- Het primaire eindpunt is niet behaald. Volgens de Rapporteur is de *benefit/risk* balans daarom negatief. De Rapporteur formuleert een *major objection*. Het College is het op dit punt niet eens met de Rapporteur. Opgemerkt wordt dat in retrospectief het gekozen primaire eindpunt niet adequaat is. Dit aangezien in de klinische praktijk *disease-modifying* therapie wordt gestart of aangepast, op basis van ziekte-activiteit (terugval of MRI-activiteit). Wanneer ziekte-activiteit wordt gezien dan houdt een behandelaar de patiënten niet op placebo maar wordt behandeling ingezet. Dat is de reden dat hier het primaire eindpunt niet is behaald. Hoewel dit eindpunt niet is behaald wordt er wel (niet statistische) superioriteit gezien ten opzichte van placebo. Dit wordt ondersteund door een consistent positief effect op de secundaire eindpunten en MRI-activiteit. Het College is om deze redenen voldoende overtuigd van de werkzaamheid.
- De voorgestelde dosering voor kinderen is niet goed onderbouwd. Het gebruikte populatie farmacokinetiek (popPK) model is inadequaar en er is geen dosis-responsstudie uitgevoerd. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt ondersteund door het College. Het is niet duidelijk of met de voorgestelde dosering bij kinderen een mate van blootstelling wordt bereikt die vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen.
- Bij kinderen worden vaker pancreas-gerelateerde bijwerkingen gezien. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) hierop aan te passen.

---

*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. De werkzaamheid is in principe voldoende aangetoond, maar de voorgestelde dosering bij kinderen moet beter worden onderbouwd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

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

**Agendapunt 10.c      Cervarix**

Productnaam	Cervarix
Werkzaam bestanddeel	papillomavirus (humaan types 16, 18)
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor inhectie in voorgevulde spuit / flacon / multidose container
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BM02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	73202
Zaaknummer	811853

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Cervarix is a vaccine for use from the age of 9 years for the prevention of premalignant ano-genital lesions (cervical, vulvar, vaginal and anal) and cervical ~~and~~, anal and head and neck cancers causally related to certain oncogenic Human Papillomavirus (HPV) types. See sections 4.4 and 5.1 for important information on the data that support this indication.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

Ter onderbouwing van de indicatie-uitbreiding zijn orofaryngeale monsters geanalyseerd van 4.871 vrouwen in de leeftijd van 18,5 jaar die 3 tot 6 jaar daarvoor gevaccineerd waren. 3192 van deze vrouwen waren gevaccineerd met Cervarix, 1446 met Engerix en 233 vrouwen waren niet gevaccineerd. Bij de gevaccineerde vrouwen werd een hoge mate van vaccineffectiviteit gezien tegen prevalentie HPV-16/18 orofaryngeale infecties.

- In het verleden is een vergelijkbare indicatie voor Gardasil voorgelegd aan de *Vaccines Working Party* (VWP) van de *European Medicines Agency* (EMA). De VWP besloot toen dat voor een dergelijke indicatie-uitbreiding persistentiedata vereist zijn. Op dit moment zijn voor Cervarix geen persistentiedata beschikbaar. De huidige beschikbare data zijn prevalentiedata, en in lijn met de zienswijze van de VWP worden deze niet als valide klinisch eindpunt gezien. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt ondersteund door het College. Het gewenste eindpunt is bescherming tegen een persistente infectie gedurende minimaal 6 maanden.
- De Co-Rapporteur wijst op een aantal methodologische tekortkomingen die opgenomen zouden moeten worden in de *major objection*. Het College vindt dat dit geen onderdeel moet zijn van de *major objection*, aangezien het oplossen van alleen deze tekortkomingen het grotere bezwaar ten aanzien van het eindpunt niet zou oplossen.

- 
- Indien de *major objection* wordt opgelost, dan zou het College de indicatie alleen acceptabel vinden wanneer deze wordt beperkt tot ‘*oropharyngeal cancers*’. Dit is in lijn met het eerdergenoemde VWP-standpunt ten aanzien van Gardasil.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige onderbouwing van de effectiviteit van dit vaccin voldoet niet aan de vereisten van de VWP.

Agendapunt 10.d

Gavreto

Productnaam	Gavreto
Werkzaam bestanddeel	pralsetinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	126773
Zaaknummer	806715

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“GAVRETO is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET)-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with platinum-based chemotherapy.”* De firma vraagt een *Conditional Marketing Approval (CMA)*.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een eenarmige fase (I-II) studie. Hierin wordt de werkzaamheid en veiligheid van pralsetinib onderzocht bij patiënten met meerdere gevorderde solide tumoren. De nu beschikbare data betreft alleen RET-negatieve patiënten met NSCLC. Het primaire eindpunt is *Overall Response Rate (ORR)*. De data zijn nog immatuur.

- Door de immaturiteit van zowel de veiligheids- als de werkzaamheidsdata kan op dit moment nog geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. De Rapporteurs formuleren hierover *major objections*, die worden gesteund door het College.
- In het kader van de CMA moet worden aangetoond dat sprake is van een *Major Therapeutic Advantage (MTA)* ten opzichte van de bestaande behandelingen bij deze indicatie. Op dit moment is een MTA onvoldoende aangetoond. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteurs hierover formuleren.
- Er zijn aanwijzingen dat de uitvoer van de studie *data-driven* was. Hier moet opheldering over komen. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. De Co-Rapporteur stelt een aantal vragen in de vorm van *other concerns*. Het College vindt dat deze kwestie als *major objection* moet worden opgevoerd.
- Tot slot steunt het College de *major objection* van de Rapporteur over de te brede indicatie.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. De data zijn immatuur, er is onvoldoende MTA aangetoond en de indicatie is te breed.



Agendapunt 10.e

I-Pique

Productnaam	I-Pique
Werkzaam bestanddeel	bevacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 5 mg
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	---
Zaaknummer	794288

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“iPique is indicated in adults for the treatment of macular neovascularization associated with aging and diabetes:*

- *neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD);*
- *visual impairment due to diabetic macular oedema (DME).”*

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use, WEU*); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

Dit product is gebaseerd op Alymsys, waarvoor een biosimileraanvraag lopende is, met Avastin als referentiegeneesmiddel. Voor I-pique wordt echter geen biosimilarity geclaimd versus Avastin, aangezien dit een WEU aanvraag betreft.

**Kwaliteit**

Er zijn een aantal *major objections* geformuleerd.

- Het kwaliteitsdossier van I-pique is gelijk aan dat van Alymsys, maar dit dossierdeel dient beter te worden toegespitst op I-pique.
- Voor de *subvisible particles* moeten de vereisten worden ingediend, in lijn met de *United States Pharmacopeia (USP)*.
- De voorgestelde formulering zorgt voor onnodig veel afval. De flacons hebben een groot volume terwijl voor toediening een klein volume nodig is. Dit werkt ook doseringsfouten in de hand. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

- De firma verwijst ter onderbouwing naar de meta-analyses over de toepassing van bevacizumab bij de voorgestelde indicaties. Verschillende non-klinische aspecten worden ook onderbouwd met literatuur. Op basis van de overlegde literatuur is de werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab bij de aangevraagde indicaties in principe voldoende onderbouwd, maar de firma heeft onvoldoende aangetoond dat I-Pique vergelijkbaar is met de producten in de literatuur. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Het College steunt de *major objection* waarin de Co-Rapporteur vraagt om een betere discussiëring van het veiligheidsprofiel.

- De indicatie dient in lijn te worden gebracht met de indicatie van Lucentis (ranibizumab). Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.

**Conclusie**

Het College is **negatief** en aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, de indicatie en over de onderbouwing van WEU. De literatuur biedt voldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicaties AMD en DME, maar het is onvoldoende aangetoond dat I-Pique vergelijkbaar is met de producten in de literatuur waarnaar verwezen wordt.

Agendapunt 10.f

Maviret

Productnaam	Maviret
Werkzame bestanddelen	glecaprevir en pibrentasvir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 100 mg / 40 mg Aangevraagd - granulaat in sachet: 50 mg / 20 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AP57
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126466
Zaaknummer	795253

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Maviret is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults and ~~children~~ in adolescents aged 12 to 18 years 3 years and older (see sections 4.2, 4.4. and 5.1).*" Toe te voegen tekst is onderstreept. Er wordt tevens een nieuwe sterkte/ formulering aangevraagd voor kinderen tussen 3 en 12 jaar.

**Kwaliteit**

De Rapporteur formuleert een *major objection* over de *Good Manufacturing Practice* (GMP) status van een specifieke productielocatie.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De variatie wordt onderbouwd met een open-label studie waarin de farmacokinetiek (PK) werkzaamheid en veiligheid van Maviret is onderzocht bij patiënten in de leeftijd van  $\geq 3$  tot  $< 18$  jaar met een HCV-infectie. In het tweede deel van de studie is de nu aangevraagde formulering (granulaat in sachet) onderzocht. De resultaten laten zien dat behandeling met Maviret bij 46 van de 48 kinderen leidt tot een *Sustained virologic response* (SVR). De bijwerkingen zijn mild tot matig.

Ook is er een populatie PK (popPK) analyse uitgevoerd. Deze wijst uit dat de plasmaconcentraties die met Maviret worden bereikt bij kinderen, vergelijkbaar zijn met de plasmaconcentraties die worden bereikt bij volwassenen.

Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief.

- De Rapporteur stelt een aantal vragen over de structuur van het popPK model. Volgens het College zullen deze vragen niet leiden tot nieuwe inzichten. Bovendien kunnen deze niet worden opgelost op basis van alleen de huidige beschikbare kinderdata.
- De Rapporteur suggereert dat de nieuwe formulering ook gebruikt kan worden door ouderen met slikproblemen, en vraagt de firma om de productinformatie hierop in te richten. Het College is hier geen voorstander van, en stelt voor dit over te laten aan de behandelbaar.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie en deze formulering voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.g

Onureg

Productnaam	Onureg
Werkzaam bestanddeel	azacitidine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01BC07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Malta, Co-Rapporteur = Polen PRAC – Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126774, 126776
Zaaknummer	806747

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Maintenance therapy in adult patients with acute myeloid leukaemia (AML) who achieved complete remission (CR) or complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) following induction therapy with or without consolidation treatment, and who are not candidates for, including those who choose not to proceed to, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).”*

**Kwaliteit**

De Rapporteur formuleert een *major objection* over het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een placebogecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van azacitidine + *best supportive care* (BSC) vergeleken met die van placebo + BSC. De resultaten wijzen op een mediane *Overall Survival* (OS) winst van 9,9 maanden voor azacitidine + BSC, ten opzichte van placebo + BSC. Het veiligheidsprofiel is lijn met het reeds bekende veiligheidsprofiel van Vidaza (intraveneuze azacitidine).

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de hogere incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen ten opzichte van Vidaza. Het College vindt dit een *other concern*. De gastro-intestinale bijwerkingen zijn niet heel ernstig en treden voornamelijk op gedurende eerste twee behandelcycli. Ook leidde de gastro-intestinale bijwerkingen bij slechts 5% van de patiënten tot een dosisreductie.
- Mogelijk leidt het beschikbaar komen van de tabletten tot off-label gebruik van deze tabletten door patiënten die eigenlijk met de intraveneuze formulering behandeld zouden moeten worden. Dit wordt nog aangekaart.

**Conclusie**

Het College is in principe **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is aangetoond en klinisch relevant, en het veiligheidsprofiel is acceptabel.

Agendapunt 10.h

Terbinafine

Productnaam	Terbinafine
Werkzaam bestanddeel	terbinafine
Farmaceutische vorm en sterkte	nagellak: 78 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	D01AE15
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	125466
Zaaknummer	752321

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Mild to moderate fungal infections of the nails caused by dermatophytes and/or other terbinafine-sensitive fungi, without nail matrix/lunula involvement. Onyuno is indicated in adults.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 2<sup>e</sup> ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 957<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 15 juli 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. Een aantal van de bezwaren uit de voorgaande ronde zijn opgelost, maar het is de vraag in hoeverre de aangevraagde indicatie verenigbaar is met een NR-aflieverstatus.”

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure formuleerde de RMS een vraag over de proefverpakking, die moeilijk te openen bleek te zijn. Deze vraag is onbeantwoord gebleven, en voor de RMS is dit aanleiding om een *major objection* te formuleren over de bruikbaarheid van het flesje. Besloten wordt hier een vraag aan toe te voegen over het openen gedurende gebruik.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

Het indicatiedeel waarover in de vorige ronde een opmerking werd gemaakt (in hoeverre verenigbaar met NR-aflieverstatus), is in de onderhavige ronde verwijderd uit de indicatie. Verder heeft de firma afbeeldingen aan de productinformatie toegevoegd, die de patiënt helpen vast te stellen of sprake is van een milde, matige of ernstige schimmelnagel. Daarmee is zijn de bezwaren op klinisch gebied voldoende opgelost.

**Conclusie**

Het College is voldoende overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie, maar de *major objection* op gebied van kwaliteit verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.i

Rinvoq

Productnaam	Rinvoq
Werkzaam bestanddeel	upadacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 15 mg
Indicatiegebied	Reumatoïde artritis
ATC-code	L04AA44
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	124367
Zaaknummer	812343

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“RINVOQ - is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.*

*Ankylosing spondylitis - RINVOQ is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met resultaten van een nog lopende fase II/III studie. In het eerste deel (gerandomiseerd, dubbelblind) zijn de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib vergeleken met placebo. Het tweede deel van de studie is een open-label, *long term extension*. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

De Rapporteur formuleert *other concerns*, o.a. over de manier waarop is omgegaan met missing information en over de *benefit/risk* balans ten opzichte van andere, reeds goedgekeurde behandelingen voor deze indicatie. Het College steunt deze *other concerns*. Besloten wordt hier een *other concern* aan toe te voegen over een mogelijke variatie in behandelingsresultaat bij subgroepen patiënten die gelijktijdig *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) of corticosteroïden gebruiken. Aanleiding hiervoor is de observatie dat in de studie geen werkzaamheid wordt gezien bij patiënten die gelijktijdig *conventional synthetic* DMARDS (csDMARDS) gebruiken.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De beschikbare data wijzen op een positieve *benefit/risk* balans. Een aantal *other concerns* resteren.

Agendapunt 10.j

Rinvoq PsA

Productnaam	Rinvoq PsA
Werkzaam bestanddeel	upadacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tablet met verlengde afgifte: 15 mg
Indicatiegebied	Reumatoïde artritis
ATC-code	L04AA44
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	124367
Zaaknummer	812717

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie van de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Rheumatoid arthritis - RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with methotrexate.*

*Psoriatic arthritis - RINVOQ is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more DMARDs. RINVOQ may be used as monotherapy or in combination with non-biologic DMARDs.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van twee dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib vergeleken met placebo bij patiënten die onvoldoende reageerden op behandeling met niet-biologische DMARDs, en bij patiënten die onvoldoende reageerden op behandeling met biologische DMARDs. Het primaire eindpunt is de fractie patiënten die na 12 weken behandeling een ACR20% respons (ACR20) bereikt. Patiënten die in de studies waren behandeld met upadacitinib hadden een statistisch significant betere ACR20 dan de patiënten in de placebogroep.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de *benefit/risk* balans voor de combinatie van upadacitinib met niet-biologische DMARDs anders dan methotrexaat. Het College steunt deze *major objection*. Voor deze combinatie is de effectschatting onzeker, gelet op het kleine aantal patiënten in de studies dat deze combinatie gebruikt. Ook wordt het gelijktijdige gebruik van een niet-biologische DMARDs anders dan methotrexaat geassocieerd met een hogere frequentie aan (ernstige) bijwerkingen.
- Het is bekend dat alcohol het CYP3A4 enzym in de lever stimuleert, en daarmee van invloed is op de metabolisering van verschillende geneesmiddelen. 37% van de patiënten in de studie gebruikten alcohol gelijktijdig met upadacitinib. Het metabolisme van upadacitinib verloopt voornamelijk via CYP3A4. Overwogen wordt de firma te vragen een subgroepanalyse uit te voeren voor de patiënten die gelijktijdig alcohol gebruikten en de patiënten die dit niet deden. Op basis daarvan kan worden beoordeeld of het gelijktijdige gebruik van alcohol van invloed is op de



veiligheid en/of werkzaamheid. Het College twijfelt hier echter over, aangezien deze kwestie ook speelt bij andere, reeds goedgekeurde geneesmiddelen, maar nooit eerder zodanig als bezwaar is aangedragen. Hier wordt intern nog naar gekeken.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert over de *benefit/risk* balans voor de combinatie van upadacitinib met niet-biologische DMARDs anders dan methotrexaat.

Agendapunt 10.k

Stimufend

Productnaam	Stimufend
Werkzaam bestanddeel	pegfilgrastim
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 6 mg / 0,6 ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L03AA13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	126744
Zaaknummer	805304

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimileraanraag met Neulasta als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Neulasta zijn goedgekeurd: “*Reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in adult patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).*”

**Kwaliteit**

De Rapporteurs geven aan dat dit product op basis van het kwaliteitsdossier aanvaardbaar zou kunnen zijn. De Rapporteur formuleert echter wel een *major objection* over de *Good Manufacturing Practice* (GMP) status van een specifieke fabrikant van het werkzame bestanddeel, en de Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de *Qualified Person* (QP) verklaring.

Het College kan zich vinden in de geformuleerde *major objections*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De klinische vergelijkbaarheid van Stimufend wordt onderbouwd met twee klinische studies bij gezonde vrijwilligers. Verder is een farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) equivalentiestudie uitgevoerd (Stimufend vs. Neulasta uit de VS) en is een immunogeniciteits- en veiligheidsstudie uitgevoerd (Stimufend vs. Neulasta uit de VS).

- Tijdens een eerder afgegeven wetenschappelijk advies werden data aangedragen van een PK/PD studie. De resultaten van deze studie wezen op een niet vergelijkbare PK tussen Stimufend en het referentiegeneesmiddel. In een *major objection* vraagt de Rapporteur aan de firma waarom deze data nu niet zijn ingediend. Het College steunt deze *major objection*.
- De resultaten van de ingediende PK/PD studie wijzen op een grote intra- en intersubject verschillen in blootstelling tussen de behandelingen. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*, en vraagt om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie. Het College steunt de *major objection* wel, maar de vraag om een GCP inspectie niet. De waargenomen variabiliteit is niet uniek en vormt niet direct aanleiding om de resultaten van deze studie in twijfel te trekken.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en PK.

Agendapunt 10.I Tafasitamab MorphoSys

Productnaam	Tafasitamab MorphoSys ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Minjuvi</i> )
Werkzaam bestanddeel	tafasitamab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126768
Zaaknummer	806248

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tafasitamab, in combination with lenalidomide followed by tafasitamab monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (RIR DLBCL), including DLBCL arising from low grade lymphoma, who are not eligible for, or refuse, autologous stem cell transplant (ASCT).”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een eenarmige, open-label fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van tafasitamab + lenalidomide is onderzocht bij 81 RIR DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe stamceltransplantatie (ASCT). Het primaire eindpunt is *Overall Response Rate* (ORR). De resultaten wijzen op een ORR van 58,8% en een *Complete Remission* (CR) rate van 41,3%.

- Hoewel de beschikbare data veelbelovend zijn, worden deze te beperkt geacht voor een *full approval*. Uitgezocht moet worden of een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) tot de mogelijkheden behoort. Op dit moment lijkt er geen fase III studie te zijn gepland. Als dat zo is dan is dit problematisch bij toekenning van een CMA, aangezien dit de inclusie van patiënten in een fase III studie bemoeilijkt. Dit moet worden bediscussieerd. Ook de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) en de *unmet medical need* moeten worden bediscussieerd.
- Het is de vraag of de huidige beschikbare data daadwerkelijk werkzaamheid representeren, aangezien het een eenarmige studie betreft, waarin het geneesmiddel in combinatie met een ander geneesmiddel is onderzocht bij een heterogene patiëntenpopulatie.
- Het is niet duidelijk of de studie adequaat is uitgevoerd. Dit roept vraagtekens op over de betrouwbaarheid en validiteit van de studieresultaten. Dit is een belangrijk punt van discussie, maar een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie wordt niet nodig geacht.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd door de Rapporteurs. Het College steunt deze *major objections*, met uitzondering van de *major objection* waarin om bijgewerkte veiligheidsdata wordt gevraagd. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien deze data eventueel ook *post-approval* kunnen worden verzameld.

Opgemerkt wordt dat de rol van eenarmige studies in klinische bewijsvoering in de afgelopen periode vaak onderwerp van discussie is geweest en ook zal blijven, ook op Europees niveau. Eerder gaf het College al aan van mening te zijn dat gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT) de gouden standaard blijven voor een handelsvergunningaanvraag. Het ontbreken van een RCT dient altijd vergezeld te gaan van een goede argumentatie. Hoe die argumentatie moet zijn opgebouwd blijft een belangrijk discussiepunt.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het College is er niet van overtuigd dat de dataset voldoende basis biedt voor een *full approval*. Mogelijk behoort een CMA tot de mogelijkheden, maar dit moet nog verder worden verkend. Belangrijke discussiepunten hierbij zijn o.a. de haalbaarheid van een fase III studie en de betrouwbaarheid en validiteit van de data afkomstig van de eenarmige studie. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

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

**Agendapunt 10.m**      **Volibris**

Productnaam	Volibris
Werkzaam bestanddeel	ambrisentan
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg Aangevraagd - filmomhulde tabletten: 2,5 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C02KX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur
RVG-nummer	126737, 73912, 73913
Zaaknummer	804508

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Volibris is indicated for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients of WHO Functional Class (FC) II to III, including use in combination treatment (see section 5.1). Efficacy has been shown in idiopathic PAH (IPAH) and in PAH associated with connective tissue disease. Volibris is indicated for treatment of PAH in adolescents and children (aged 8 to less than 18 years) of WHO Functional Class (FC) II to III, including use in combination treatment. Efficacy has been shown in IPAH, familial, corrected congenital and in PAH associated with connective tissue disease.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Een studie is uitgevoerd bij patiënten in de leeftijdscategorie van de aangevraagde indicatie. De studie was klein van opzet, maar is in lijn met de vereisten die zijn gesteld door de *Paediatric Committee* (PDCO). De studie is vroegtijdig stopgezet omdat er preklinische bevindingen zijn gedaan die aanvankelijk tot onrust leidden, maar inmiddels niet meer als zorgelijk worden beschouwd. Door het afbreken van de studie is de dataset wel kleiner dan verwacht. De resultaten wijzen uit dat de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen uit de betreffende leeftijdscategorie vergelijkbaar is met de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen.

De studie was niet opgezet om werkzaamheid te onderzoeken, maar om de vergelijkbaarheid met de volwassen patiëntenpopulatie te ondersteunen. De uitspraken die nu worden gedaan over de werkzaamheid zijn gebaseerd op de aangetoonde verbetering in *6-Minute Walk Test* (6MWT). Er is geen effect op *Time To Clinical Worsening* (TTCW) aangetoond. Het is de vraag in hoeverre de verbetering in 6MWT (+20 meter) klinisch relevant is, en of basis hiervan kan worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen. Opgemerkt wordt dat de 6MWT bij kinderen niet makkelijk af te nemen is. De prestatie is afhankelijk van de mate waarin kinderen worden aangemoedigd, en de mate van motivatie bij het kind. Dit maakt het lastig om een objectieve test te doen. Anderzijds is het zo dat andersoortige data (bijvoorbeeld op basis van een klinische uitkomstmaat als TTCW) door allerlei beperkingen moeilijk te genereren zijn met deze patiëntengroep. Het College is het daarom ook niet eens

met het voorstel om de indicatie te beperken tot “*to improve exercise tolerance*”. Extrapolatie vanuit de volwassenen-indicatie wordt acceptabel geacht. Met bovenstaande zaken in het achterhoofd steunt het College de *major objections* die de Rapporteurs formuleren over de dosering en over de moeilijk te definiëren doelpopulatie in de indicatie, met name ‘*familial PAH*’ en ‘*corrected congenital PAH*’. Deze twee groepen worden namelijk wel aangevraagd voor kinderen, maar maken geen deel uit van de huidige goedgekeurde indicatie voor volwassenen.

*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. *Major objections* resteren over de indicatie en over de dosering.

- Agendapunt 11**      **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
*De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.*
- Agendapunt 12**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-agenda 31 augustus – 3 september 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 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 actiepunten geagendeerd.
- 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**  
*Zeven 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**      **Enhertu**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.



**Agendapunt 13.7.b**      **Evrenzo**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

**Agendapunt 14**      **Rondvraag**  
Er zijn geen punten voor de rondvraag.

**Agendapunt 15**      **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Actiepuntenlijst**

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

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)  
Dr. S. Kersting

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma