

Vastgesteld d.d.
22 oktober 2020

Openbaar verslag van de 962^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 24 september 2020 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
06-11-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
06-03-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e, 7.f, 7.g, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e en 13.7.a.	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
- 5.a Conceptverslag 960^e Collegevergadering d.d. 27 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 Acetylcysteïne AlpeX
acetylcysteïne
Luchtwegen
- 7.b Chloorhexidinedigluconaat
chloorhexidinedigluconaat
Antiseptica en desinfectantia
- 7.c Lenalidomide Devatis
lenalidomide
Oncologie
- 7.d Montelukast
montelukast
Luchtwegen
- 7.e Mykronor



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

www.cbg-meb.nl

7.f	noradrenaline Bloeddruk Opdivo nivolumab Oncologie
7.g	Duratears hypromellose en dextraan Oogziekten
7.h	Duratears hypromellose en dextraan Oogziekten
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS
10.a	Benlysta belimumab Auto-immuunziekten
10.b	Brukinsa zanubrutinib Hemato-oncologie
10.c	Flynpovi eflorithine en sulindac Familiaire adenomateuze polyposis
10.d	Imcivree setmelanotide Obesitas
10.e	Xeljanz tofacitinib Auto-immuunziekten
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC-agenda 28 september – 1 oktober 2020
13	Zaken ter informatie
13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld
13.2	Actiepuntenlijst
13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-verzoeken
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatrische onderzoeksplannen

-
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a Verquvo
 vericiguat
 Cardiovasculair
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 962^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig. Gezien afwezigheid van dhr. Bergsma zal mevr. Albers van Het Notuleercentrum de notulen verzorgen.
Een speciaal welkom is er voor de dhr. Korevaar van het Jong CBG.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.a dat hij in het verleden subsidie heeft gekregen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitsbesluit wordt besloten dat er sprake is van een belangenconflict. De heer De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming van dit agendapunt. Gedurende de bespreking van dit agendapunt is Collegelid Deneer voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.g, 7.e, 7.a, 7.b en 10.d. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.f, 10.b, 10.c, 10.a, 10.e, 7.h, 7.c en 7.d. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Boersma en De Graeff zijn afwezig.

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

Therapeutica:

- **Dexamethason:** de artikel 5(3)-arbitrageprocedure is afgerond. Er is een indicatie vastgesteld lijkend op die van remdesivir: behandeling van volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar die zuurstofbehoefstig zijn. Er zijn tekstvoorstellen gekomen voor de rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Dit vormt de basis bij de beoordeling van uitbreiding van de indicatie voor dexamethasonproducten. In rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SmPC wordt een vrij uitgebreide beschrijving gegeven van de studie, waarbij duidelijk wordt gemaakt dat alleen een voordeel is aangetoond bij patiënten die aanvullende zuurstoftherapie ontvangen, en dan met name bij patiënten die invasief mechanisch beademd worden. Ook staan er subgroepanalyses beschreven, gebaseerd op leeftijd, duur van symptomen en onderliggend lijden.
Remdesivir: Bij Bijwerkingencentrum Lareb zijn sinds begin juni 93 meldingen van bijwerkingen binnengekomen die worden geassocieerd met remdesivir. Leverenzymstoornissen en nierfunctiestoornissen zijn de meest gemelde bijwerkingen. Verder is er onder behandelaars discussie of remdesivir wel of niet gegeven kan worden bij een renale klaring < 30 ml/min. In de SmPC is dit niet opgenomen als contra-indicatie, maar het wordt wel sterk ontraden. In de praktijk lijkt het geneesmiddel bij deze patiëntengroep frequent voorgeschreven te worden, mede naar aanleiding van een internationale publicatie van nefrologen. Het College

is van mening dat terughoudendheid geboden is. Remdesivir wordt renaal geklaard, waardoor de spiegel en daarmee de toxiciteit hoger uit kan vallen bij een renale klaring < 30 ml/min. De *benefit/risk* balans bij deze patiëntengroep is niet bekend. *Favipiravir*: in Japan is een persbericht uitgebracht betreffende een fase-III-studie naar het gebruik van favipiravir bij COVID-patiënten. Er zou sprake zijn van een overtuigende werkzaamheid. Herstel op een bepaalde manier gedefinieerd trad bij met favipiravir behandelde patiënten gemiddeld na 11,9 dagen op. In de placebogroep was dit na gemiddeld 14,7 dagen. Data zijn echter nog niet ingezien. Wel zijn enkele vragen gerezen. Zo lijken zeer hoge doseringen nodig voor een effect. Gelet op de toxiciteit zijn hoge spiegels echter niet wenselijk. Voor dit geneesmiddel is inmiddels een centrale aanvraag ingediend.

Vaccins

Inmiddels zijn 9 vaccins in fase III aanbeland.

- *ChAdOx1-SARS-CoV2-vaccin*: recent is er een signaal geweest van een transverse myelitis. Voor de *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) was dit signaal aanleiding om op 7 september de studie wereldwijd stop te zetten, aangezien een relatie tussen klachtenbeeld en vaccin niet uit te sluiten was. In juli is er in dezelfde studie in het Verenigd Koninkrijk ook een casus met een transverse myelitis geweest, waarbij later de diagnose multiple sclerose is gesteld. Op 11 september is na onderzoek besloten dat er onvoldoende bewijs is voor een causale relatie tussen vaccinatie en transverse myelitis, en is de studie in het Verenigd Koninkrijk hervat en later ook in Zuid-Afrika en Brazilië. De studie in de Verenigde Staten is nog niet herstart. Dit is een punt van zorg, aangezien dit de enige studie is waarin direct bij aanvang al twee doseringen werden gegeven (bij de andere studies werd hiertoe later besloten, waardoor er een variabele tijd zat tussen beide vaccinaties). Door het stopzetten van de studie zal ook in deze studie een variabele tijd tussen de eerste en tweede gift ontstaan.

De rolling review van dit vaccin start 30 september 2020. Er is speciale aandacht voor de communicatie hierover. Daaruit moet duidelijk worden dat er nog geen studieresultaten beschikbaar zijn, waardoor het inzicht in de werkzaamheid en veiligheid beperkt is. Tevens dient duidelijk te worden dat het starten van de rolling review niet hoeft in te houden dat het vaccin ook daadwerkelijk goedgekeurd gaat worden.

- *Moderna*: eind juli 2020 is een fase-III-studie gestart in de Verenigde Staten. Hierin zouden 30.000 vrijwilligers worden geïncludeerd. De inclusie van vrijwilligers in de studie verloopt echter moeizamer dan verwacht. Hierdoor verwacht men pas eind november/begin december 2020 een eerste interim-analyse te kunnen uitvoeren.
- *Pfizer*: Pfizer is eind juli 2020 gestart met een fase-III-studie in de Verenigde Staten. Ook hier verloopt de inclusie van moeizamer dan verwacht. Besloten is 14.000 extra vrijwilligers te includeren.

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is de communicatie rondom vaccins aan het opstarten.

Opstellen lijst 'wisselen ongewenst'

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 958^e Collegevergadering (d.d. 30 juli 2020). Inmiddels zijn selectiecriteria vastgesteld voor het opstellen van een lijst met geneesmiddelen waarbij wisselen ongewenst is. Collegeleden en stakeholders zijn van deze criteria op de hoogte gesteld. Er worden bijeenkomsten gepland om alle geneesmiddelen te beoordelen, waarna een terugkoppeling naar het College plaats zal vinden.

Strategieoachtend College

De strategieoachtend wordt definitief digitaal gehouden. Een fysieke bijeenkomst is niet mogelijk gebleken. Tijdens de bijeenkomst zal er aandacht zijn voor het wetenschapsbeleid, de kwaliteit van het werk, en de vergaderfrequentie.

Huisstijlonderzoek

Door de aankomende verhuizing van het aCBG naar het Utrecht Science Park moet o.a. het briefpapier worden aangepast. Daardoor ontstaat een natuurlijk moment om te bezien of het aCBG als onderdeel van de Rijksoverheid de huisstijl van de Rijksoverheid moet gaan hanteren, of dat het aCBG, als zelfstandig bestuursorgaan, een eigen beeldmerk dient te behouden. Er is een opdracht verstrekt aan een extern bureau om dit de komende maanden uit te zoeken. Ook de reputatie van het aCBG zal in dit onderzoek worden meegenomen, alsmede de mogelijke wenselijkheid van een naamswijziging.

Het Grootste Coronaspreekuur

Op 5 november 2020 vindt “Het Grootste Coronaspreekuur - medicijnen en vaccins” plaats. Het doel van deze dag is het delen van kennis, het bieden van een discussieplatform en het leveren van een bijdrage aan het vertrouwen in medicijnen en vaccins in coronatijd. In een 2 uur durende sessie wordt op allereerste manieren stilgestaan bij diverse aspecten in de maatschappelijke discussie over corona. Zo wordt o.a. in gegaan op mogelijkheden die er inmiddels zijn en die er aan het begin van de eerste golf nog niet waren, en wat dit betekent voor de ziekenhuis-/IC-opnames en overlevingskansen. Ook is er aandacht voor klinisch onderzoek en de vooruitzichten. Vanuit het College wordt opgemerkt dat de integriteit van wetenschappelijk onderzoek ook een belangrijk thema zou kunnen zijn.

Nitrosamine-onzuiverheden

Zoals bekend is door een artikel van NRC en Zembla onrust ontstaan ten aanzien van onzuiverheden in geneesmiddelen. In de 960^e Collegevergadering van 27 augustus 2020 werd reeds opgemerkt dat het systeem nu zo in elkaar zit dat er na vrijgifte, op batchniveau geen structurele testing van batches meer plaatsvindt, mede omdat het commercieel vertrouwelijke informatie betreft. Aangegeven werd dat het goed zou zijn om een keer uitgebreider stil te staan bij de vraag of dit systeem nog houdbaar is. Om die reden zal het aCBG een bijeenkomst plannen met enkele experts om hier zelf intern verder over te discussiëren.

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

Tekorten

Opgemerkt wordt dat er een ernstig tekort is aan doxorubicine, een cytostaticum dat in verschillende chemokuren zit en onmisbaar is. Het tekort is dermate nijpend dat chemokuren worden afgezegd.

Verder is er in het Europese overlegcircuit het signaal afgegeven dat er zorgen zijn over de beschikbaarheid van glazen ampullen waarin vaccins worden verpakt. Mogelijk zijn multidose-formuleringen nodig om uit de kwetsbaarheid van individuele beschikbaarheid van ampullen te komen.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 960^e Collegevergadering d.d. 27 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 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

Acetylcysteïne Alpex

Productnaam	Acetylcysteïne Alpex
Werkzaam bestanddeel	acetylcysteïne
Farmaceutische vorm en sterkte	bruistabletten: 600 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R05CB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	115696
Zaaknummer	816088

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de decentrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Acetylcysteine is indicated:*

- *For use as a mucolytic in respiratory disorders such as in bronchitis, emphysema, mucoviscidoses and bronchiectasis.*
- *For use as an antioxidant and as an anti-inflammatory enhancer in mild to severe COPD or where there is otherwise a glutathione (GSH) deficiency requiring glutathione replenishment, particularly with symptoms of viral infection or where viral infection is circulating in the community in order to modulate immune responses and attenuate symptoms.*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Non-Klinische en Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met literatuur. Het College vindt de geleverde onderbouwing onvoldoende.

- Er is geen goed overzicht beschikbaar van overeenkomsten en verschillen tussen het onderhavige product en de producten in de literatuur. Hierdoor kan niet worden gebridget tussen het onderhavige product en de producten in de literatuur.
- Het klinische overzicht is incompleet en de voorgestelde doelgroepen zijn onvoldoende onderbouwd.
- Een overzicht van non-klinische literatuur, met aandacht voor de toegepaste indicatie en de posologie, ontbreekt.
- De veiligheid in de glutathiondeficiënte populatie die glutathionsuppletie nodig heeft is onvoldoende onderbouwd, en er zijn geen langetermijngegevens overlegd.
- De indicatie is niet opgesteld in lijn met het SmPC-richtsnoer. De gevraagde indicatie is gebaseerd op het werkingsmechanisme en is te breed. Daarmee is deze niet in lijn met de het SmPC – richtsnoer.
- De voorgestelde posologie onderbouwd voor de COPD-populatie wordt slechts ten dele onderbouwd. Opgehelderd moet worden waarom patiënten minimaal 1 maand behandeld dienen te worden. Voor de overige doelpopulaties is de posologie onvoldoende onderbouwd.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel. Voor geen van de indicaties is voldoende onderbouwing geleverd.

Agendapunt 7.b

Chloorhexidinedigluconaat

Productnaam	Chloorhexidinedigluconaat
Werkzaam bestanddeel	chloorhexidinedigluconaat / ethanol
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor cutaan gebruik: 5,0 mg/ml chloorhexidinedigluconaat, 0,7 ml/ml ethanol 96%
Indicatiegebied	Antiseptica en desinfectantia
ATC-code	D08AC52
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	120283
Zaaknummer	808101

Het betreft de 1^e ronde aangaande een aanvraag van een wijziging van afleverstatus van Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV). De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Hygiënische en preoperatieve handdesinfectie. Desinfectie van de intacte huid voorafgaand aan invasieve medische ingrepen.”*

Dit middel is getoetst aan de hand van de criteria voor de AV-afleverstatus.

- Er is meer dan vijf jaar ervaring met de deze werkzame bestanddelen met de niet-receptplichtige afleverstatus.
- Er is geen diagnosestelling nodig voor gebruik.
- Chloorhexidinedigluconaat en ethanol zijn bekende stoffen met een bekend veiligheidsprofiel. Het middel is uitsluitend bedoeld voor uitwendig gebruik. De absorptie van de twee werkzame bestanddelen door de huid is laag, waardoor deze naar verwachting geen systemische effecten zullen geven.
- Er zijn geen aanwijzingen voor grootschalig abnormaal gebruik met de huidige geregistreerde verpakkingsgroottes. De verpakkingsgrootte van 30 ml is relatief klein en beperkt het risico op schade door overdosering, misbruik en chronisch gebruik.

Op basis van deze overwegingen vindt het College de AV-afleverstatus voor chloorhexidinedigluconaat aanvaardbaar. Wel wordt nog opgemerkt dat de indicatie (*“pre-operatieve handdesinfectie” en “voorafgaand aan invasieve medische ingrepen”*) niet echt passend is bij de AV-status

Verder dient de AV-lijst met betrekking tot chloorhexidine als volgt te worden aangepast: **‘Chloorhexidinedigluconaat: uitsluitend als oplossing voor cutaan gebruik, met of zonder ethanol; maximaal ~~15~~ 30 ml.’** Toe te voegen tekst is onderstreept.

Conclusie

Het College **besluit** dit middel de AV-afleverstatus toe te kennen.

Agendapunt 7.c

Lenalidomide Devatis

Productnaam	Lenalidomide Devatis
Werkzaam bestanddeel	lenalidomide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L04AX04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125946, 125947, 125948, 125949, 125950, 125951, 125952
Zaaknummer	773023

Het betreft de 3^e ronde van aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: "Multipel myeloma:

- *[Invented name] as monotherapy is indicated for the maintenance treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who have undergone autologous stem cell transplantation.*
- *[Invented name] as combination therapy with dexamethasone or bortezomib and dexamethasone or melphalan and prednisolone (see section 4.2) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for transplant.*
- *[Invented name] in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy.*

Follicular lymphoma:

- *[Invented name] in combination with rituximab (anti-CD20 antibody) is indicated for the treatment of adult patients with previously treated follicular lymphoma (Grade 1-3a)."*

Dit is een generieke aanvraag met Revlimid als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Eerder in de procedure werd een *major objection* geformuleerd over de geclaimde biowaivers. Inmiddels is de biowaiver voor de 10 mg en 25 mg acceptabel. De biowaiver voor de overige aangevraagde sterktes is om verschillende redenen nog steeds niet acceptabel. Dit is een *major objection*. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond voor de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 15 mg en de 20 mg sterktes.

Conclusie

Het College is positief ten aanzien van de 10 mg en 25 mg sterktes. Het College is **negatief** ten aanzien van de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 15 mg en de 20 mg sterktes. Een *major objection* resteert over de biowaiver voor deze sterktes.

Agendapunt 7.d

Montelukast

Productnaam	Montelukast
Werkzaam bestanddeel	montelukast
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03DC03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125391
Zaaknummer	748815

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

- *“Asthma as add-on therapy in those patients with mild to moderate persistent asthma who are inadequately controlled on inhaled corticosteroids and in whom “as-needed” short acting β -agonists provide inadequate clinical control of asthma. In those asthmatic patients in whom montelukast sodium is indicated in asthma, montelukast sodium can also provide symptomatic relief of seasonal allergic rhinitis.*
- *The prophylaxis of asthma in which the predominant component is exercise-induced bronchoconstriction.”*

Dit is een generieke aanvraag met Singulair als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de dissolutielimieten. Dit leidde ertoe dat de geclaimde houdbaarheidstermijn niet kon worden toegekend. Op dit moment bieden de beschikbare data nog steeds onvoldoende onderbouwing voor de geclaimde houdbaarheid van 36 maanden. Op basis van de huidige beschikbare data kan een houdbaarheidstermijn van 6 maanden worden toegekend. Op basis van de *post-approval committment* die de firma is aangegaan valt te verwachten dat er vóór het afronden van de procedure al batches beschikbaar komen die dichter in de buurt komen van de voorgestelde 36 maanden houdbaarheidstermijn. Deze batches moeten worden gebruikt om de herziene dissolutielimiet te valideren. Indien deze kwestie niet wordt opgepakt zoals voorgesteld dan vormt dit een weigeringsgrond.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.e

Mykronor

Productnaam	Mykronor
Werkzaam bestanddeel	noradrenaline
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie: 5 microgram/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01CA03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126921
Zaaknummer	813151

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Restoration and maintenance of peri-operative blood pressure following hypotension induced by spinal or general anesthesia in adults.”*

Dit is een hybride aanvraag met Noradrenaline (Pfizer) als referentiegeneesmiddel. De aangevraagde indicatie behoort niet tot de goedgekeurde indicaties van het referentiegeneesmiddel.

Klinische onderzoeken

Data ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid zijn afkomstig van literatuurstudies, aangevuld met ondersteunende data, waaronder een observationele studie.

De werkzaamheid is vergelijkbaar met die van efedrine en fenylefrine. Het veiligheidsprofiel van noradrenaline is bekend.

Een observationele studie, uitgevoerd bij patiënten die een hoogrisico-operatie ondergingen, laat zien dat in 90% van de 194 patiënten de bloeddruk effectief behouden bleef. 15 patiënten kregen een bolus noradrenaline, 85 een bolus efedrine en 26 een bolus fenylefrine voorafgaand aan de noradrenaline-infusie, wat in 62% van de gevallen tot overshooting van de bloeddruk heeft geleid. Hier zouden mogelijk veiligheidsissues aan vast kunnen zitten. Het is onduidelijk of deze aanpak tot een klinisch relevante verbetering in bloeddrukcontrole heeft geleid vergeleken met start met enkel infusiotherapie.

Het College is van mening dat de *benefit/risk* balans positief zou kunnen zijn, maar wijst wel op de grote kans op overshooting die optreedt bij bolusinjecties voorafgaand aan noradrenaline-infusie. De firma wordt gevraagd hierover opheldering te geven. Mogelijk moet hierover een waarschuwing worden opgenomen in de productinformatie. Dit is een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De literatuurgegevens wijzen op een positieve *benefit/risk* balans voor noradrenaline bij deze indicatie. De firma wordt echter wel gevraagd opheldering te geven over de overshooting bij bolusinjecties voorafgaand aan noradrenaline-infusie.

Agendapunt 7.f

Opdivo

Productnaam	Opdivo
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	784814

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“As monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC) after prior fluoropyrimidine and platinumbased chemotherapy.”*

De huidige goedgekeurde indicaties zijn: *“Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin Lymphoma (cHL), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN) and Urothelial Carcinoma.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 949^e Collegevergadering (d.d. 18 maart 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is geen goede weergave van de bestudeerde patiëntenpopulatie en er zijn onzekerheden omtrent de extrapolatie van de resultaten bij de grotendeels Aziatische patiëntenpopulatie naar de Europese patiëntenpopulatie.”*

In de 2^e ronde werd geconcludeerd dat de firma de zorgen rondom extrapolatie onvoldoende had geadresseerd. De *major objection* werd gehandhaafd. Bovendien werd in de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* besloten een *SAG-O (Scientific Advisory Group-Oncology)*-consult aan te vragen met betrekking tot het al dan niet kunnen extrapoleren van de Aziatische naar de Europese populatie.

Klinische onderzoeken

Er zijn belangrijke argumenten waarom niet uitgesloten kan worden dat er een relevant verschil is tussen Aziaten en Europeanen. Zo is dit verschil aangetoond bij maagkanker/adenocarcinomen van maag en slokdarmovergang, en is bij een voorgaande studie met pembrolizumab een verschil in werkzaamheid aangetoond tussen Aziaten en niet-Aziaten. Deze onzekerheid heeft uiteindelijk geleid tot het aanvragen van een SAG-opinie.

De SAG-meeting vindt plaats op 7 oktober 2020. In de week erna komt de CHMP bijeen. Naar aanleiding van de opinie van de SAG en diens argumenten zullen een aantal Collegeleden deze uitslag bespreken en zal tot een standpunt namens het College gekomen worden. Bij resterende onzekerheid is de *benefit/risk* balans niet goed te beoordelen. Deze zal dan als negatief worden beschouwd.

Conclusie

Het College besluit de opinie van de SAG af te wachten. Indien er onzekerheid blijft bestaan over de mogelijke verschillen in werkzaamheid tussen de Aziatische en de niet-Aziatische patiëntenpopulatie, dan wordt de *benefit/risk* balans als negatief beschouwd.

Agendapunt 7.g

Xiao Yao

Productnaam	Xiao Yao
Werkzaam bestanddeel	extract van <i>Bupleurum chinense</i> / <i>Paeonia lactiflora</i> extract van <i>Angelica sinensis</i> / <i>Atractylodes macrocephala</i> / <i>Glycyrrhiza species</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten
Indicatiegebied	Mentale uitputting, neerslachtigheid
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	126209
Zaaknummer	783620

Het betreft een aanvraag via de nationale procedure voor een traditioneel kruidengeneesmiddel met de indicatie: *“Traditioneel kruidengeneesmiddel voor verlichting van symptomen van mentale stress en uitputting, zoals een slecht humeur, slaapstoornis, angst en verminderde eetlust. De toepassing is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik en niet op klinisch bewijs.”*

Traditioneel gebruik

Voor traditionele kruidengeneesmiddelen zijn geen klinische studies vereist voor het aantonen van de werkzaamheid. Wel moet traditioneel gebruik aangetoond worden door gegevens aan te leveren waaruit blijkt dat het kruidenpreparaat (of een overeenkomstig preparaat) minstens 30 jaar gebruikt wordt in de medische praktijk, waarvan 15 jaar in de EU. Ook moeten voldoende veiligheidsgegevens aangeleverd worden om veiligheid en veilig gebruik te kunnen garanderen. De kwaliteitseisen voor een (traditioneel) kruidengeneesmiddel zijn dezelfde als voor een niet-kruidengeneesmiddel.

Het College heeft een aantal bezwaren.

De veiligheid is onvoldoende onderbouwd:

- Angelica species bevatten mogelijk furocoumarines. Furocoumarines geven een verhoogd risico op CYP3A4-remming. Bovendien kunnen ze fotogenotoxisch en fotocarcinogeen zijn.
- Het middel bevat een zeer hoge dosis zoethoutwortel, wat kan leiden tot verhoging van de bloeddruk. Dit zou bij cardiovasculaire aandoeningen tot problemen kunnen leiden.
- Er zijn twijfels gerezen over mogelijke interacties met reguliere, Westerse geneesmiddelen. Deze mogelijke interacties zijn niet systematisch onderzocht.
- Het veiligheidsprofiel van Xiaoyao Form kan niet worden vastgesteld doordat de aangeleverde informatie uit klinische trials en systemische reviews onvoldoende is.

Verder is de voorgestelde indicatie niet acceptabel voor zelfzorg. Deze moet worden aangepast. Over de exacte bewoording van de indicatie wordt intern nog bediscussieerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit traditionele kruidengeneesmiddel. Er resteren *major objections* ten aanzien van het veiligheidsprofiel en de indicatie.

Agendapunt 7.h

Duratears

Productnaam	Duratears
Werkzame bestanddelen	hypromellose, dextraan
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels: 3,0 mg/ml hypromellose; 1,0 mg/ml dextraan
Indicatiegebied	Oogziekten
ATC-code	S01XA20
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	10187
Zaaknummer	767154

Dit betreft een zienswijzeprocedure naar aanleiding van een variatie via de nationale procedure.

Middels de variatie wil de firma een CEP vervangen door *full information* over het werkzame bestanddeel hypromellose.

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Ter bescherming en symptomatische behandeling van uitdrogingsverschijnselen van de ogen, veroorzaakt door (dreigende) keratoconjunctivitis sicca (droge-ogensyndroom) in het kader van het syndroom van Sjögren. Bij (dreigende) uitdroging van het hoornvlies door (traumatische) beschadiging van de oogleden of perifere zenuwverlamming ten gevolge waarvan het oog niet gesloten kan worden.”*

Kwaliteit

Gedurende de procedure was er onvoldoende informatie beschikbaar om de variatie te onderbouwen. Hierover werden vragen gesteld, waarna de firma aangaf dat de vereiste informatie niet kon worden aangeleverd, aangezien de fabrikant van het werkzame bestanddeel deze informatie als vertrouwelijk beschouwd en/of omdat deze informatie niet noodzakelijk zou zijn voor hulpstoffen. Verder voert de firma in zijn zienswijze nog op dat hypromellose beschouwd kan worden als atypische actieve stof. Het College blijft van mening dat essentiële informatie ontbreekt. De kwaliteit van het werkzame bestanddeel is derhalve niet te beoordelen. Ook is het College het niet met de firma eens dat hypromellose een atypische actieve stof is.

Conclusie

Het College **besluit** deze variatie te weigeren. De handelsvergunninghouder heeft te weinig zicht op de kwaliteit van de grondstof om verantwoordelijkheid te kunnen nemen over de kwaliteit van het werkzame bestanddeel.

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

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

Agendapunt 10.a Benlysta

Productnaam	Benlysta
Werkzaam bestanddeel	belimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	intraveneus: 120 mg, 200 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA26
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	819156

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicaties met: *“For treatment of lupus nephritis in adult patients who are receiving standard therapy”*.

Voor de oplossing voor injectie in voorgevulde pen of spuit is de huidige goedgekeurde indicatie: *“as add-on therapy in adult patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) with a high degree of disease activity (e.g., positive anti-dsDNA and low complement) despite standard therapy (see section 5.1).”*

Voor poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is er de volgende indicatie: *“as add-on therapy in patients aged 5 years and older with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) with a high degree of disease activity (e.g., positive anti-dsDNA and low complement) despite standard therapy (see section 5.1).”*

Klinische onderzoeken

De variatie wordt onderbouwd met een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van intraveneus belimumab plus *standard of care* vergeleken met die van placebo plus *standard of care* bij 446 patiënten met SLE met actieve lupus nefritis.

Het primaire eindpunt (*primary efficacy renale respons* (PERR) na 104 weken) werd gehaald in 72/223 patiënten (32,3%) in de placebogroep en 96/223 patiënten (43%) in de belimumabgroep. Secundaire eindpunten waren over het algemeen consistent met het primaire eindpunt. De veiligheid komt overeen met het veiligheidsprofiel dat we oorspronkelijk bij Benlysta zagen.

Het College heeft een aantal bedenkingen.

- De voorgestelde indicatie omvat alle biopsieklassen, terwijl het de vraag is of belimumab bij een klasse V nefritis even effectief is als in de andere subgroepen. Een onderbouwing hiervoor wordt gevraagd door de Rapporteur. Het College ondersteunt dit.
- De huidige voorgestelde doelpopulatie (volwassen patiënten met een lupus nefritis die standaardtherapie krijgen) valt al onder de reeds goedgekeurde indicatie (patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve systemische lupus erythematosus met een hoge mate van ziekteactiviteit). De relevantie van een nieuwe indicatie wordt derhalve betwijfeld. Daar staat tegenover dat de initiële

aanvraag voor de huidige goedgekeurde (SLE) indicatie werd onderbouwd waarin patiënten met lupus nefritis waren geëxcludeerd. Toen werd geconcludeerd dat lupus nefritis geen deel kon uitmaken van de indicatie aangezien deze patiënten niet waren onderzocht. Nu zijn deze patiënten wel onderzocht, en wordt gezegd dat lupus nefritis al onder de huidige goedgekeurde indicatie valt.

Uiteindelijk is voor het College doorslaggevend dat lupus nefritis een belangrijke orgaanspecifieke complicatie is van SLE, en dat met dit geneesmiddel de onderliggende oorzaak wordt behandeld. Dat de ziektebeelden door een andere beroepsgroep worden behandeld, een ander beloop en andere therapie kennen wordt als ondergeschikt hieraan beschouwd. De noodzaak van de voorgestelde nieuwe indicatie moet derhalve gerechtvaardigd worden. Het College sluit aan bij dit standpunt van de Rapporteur.

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. Er resteren *major objections* over de indicatie.

Agendapunt 10.b

Brukinsa

Productnaam	Brukinsa
Werkzaam bestanddeel	zanubrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 80 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure Rapporteur: Denemarken, Co-Rapporteur: Finland
RVG-nummer	126840
Zaaknummer	810449

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Brukinsa as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.”*

Kwaliteit

Het College steunt de *major objections* die de Rapporteurs formuleren over de *New Active Substance* (NAS) status, en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van de BTK-remmers zanubrutinib en ibrutinib met elkaar vergeleken bij patiënten met Waldenström’s macroglobulinaemia (WM). Een tweede cohort voor analyse, 28 patiënten zonder WM-karakteristiek MYD88, is geïncorporeerd voor zanubrutinib-behandeling (derde arm).

Het primaire eindpunt (*Very Good Partial Response/Complete Response rate* (VGPR/CR-rate) werd niet behaald. Op basis van de resultaten is geen superioriteit, of non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van ibrutinib. Het veiligheidsprofiel van zanubrutinib lijkt overeen te komen met dat van ibrutinib.

Het College heeft een aantal bezwaren.

- Het belangrijkste bezwaar betreft het feit dat de studie de eindpunten niet gehaald heeft, en dat geen superioriteit of non-inferioriteit is aangetoond. Het grote aantal veranderingen dat gedurende het beloop van de studie in het protocol is toegepast is zorgwekkend. Dit vraagt om een *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie.
- Het College steunt de *major objections* die de Rapporteurs formuleren over de indicatie, en over het feit dat de veiligheidsstudies niet zijn uitgevoerd in een land dat zich verbindt aan het *OECD/MAD mutual recognition program*.

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 primaire eindpunt in de studie is niet behaald, en er is geen superioriteit of non-inferioriteit aangetoond ten

opzichte van ibrutinib. Verder resteren er o.a. *major objections* op gebied van kwaliteit en over de indicatie.

Agendapunt 10.c

Flynpovi

Productnaam	Flynpovi
Werkzame bestanddelen	eflorithine en sulindac
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 288,6 mg/75 mg
Indicatiegebied	Familiaire adenomateuze polyposis
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126907
Zaaknummer	812326

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Flynpovi is indicated as an adjunct to standard of care for treatment of adult patients with familial adenomatous polyposis (FAP) who have an intact colon, rectum or ileo-anal pouch.*

The effect of Flynpovi induced reduction of polyp burden on the risk of intestinal cancer has not been demonstrated (see sections 4.4 and 5.1).

Usual medical care for FAP patients should be continued while taking Flynpovi.”

De firma vraagt een *conditional marketing authorisation (CMA)* aan.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen adequate non-klinische data beschikbaar.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van eflornithine + sulindac vergeleken met die van de monocomponenten. De studie is uitgevoerd bij patiënten met FAP. Op basis van het primaire eindpunt (tijd tot eerste FAP-gerelateerd event) wordt geen statistisch significant verschil gezien tussen de combinatie en de individuele monocomponenten.

- De *benefit/risk* balans is negatief, aangezien de het primaire eindpunt niet is behaald.
- Er is geen *Standard of Care (SoC)* groep gebruikt, en daarmee is geen positieve *benefit/risk* balans aangetoond ten opzichte van SoC. Geen van de monocomponenten heeft een vastgestelde werkzaamheid in de chemopreventieve behandeling van patiënten met FAP. Ook bevat de studie geen placebo-arm.
- Er zijn onzekerheden omtrent de langere termijn veiligheid. Gedurende de studie vielen er patiënten uit waardoor geen uitspraken kunnen worden gedaan over de veiligheid voor een behandeltermijn langer dan 24 maanden
- De indicatie is onduidelijk. De claim dat Flynpovi een klinisch voordeel geeft ten opzicht van SoC, bij patiënten met *‘intact colon, rectum or ileo-anal pouch’* is onvoldoende onderbouwd. Ook de geclaimde *‘reduction of polyp burden’* bij FAP is onvoldoende onderbouwd.

- De firma heeft onvoldoende aangetoond dat wordt voldaan aan de vereisten voor een CMA.

Het College steunt de *major objections* die over deze kwesties zijn geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Een positieve *benefit/risk* balans ten opzichte van SoC is niet aangetoond. Daarnaast resteren er *major objections* op het gebied van kwaliteit, veiligheid, en over de indicatie. Op dit moment wordt niet voldaan aan de vereisten voor een CMA.

Agendapunt 10.d

Imcivree

Productnaam	Imcivree
Werkzaam bestanddeel	setmelanotide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Obesitas
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126987
Zaaknummer	817228

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Imcivree is indicated for the treatment of obesity and the control of hunger associated with biallelic pro-opiomelanocortin (POMC), including PCSK1, deficiency obesity or leptin receptor (LEPR) deficiency obesity in adults and children 6 years of age and above.”*

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren meerdere *major objections* over o.a. het uitgangsmateriaal, en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met interim-resultaten van twee kleine, lopende pivotale studies. Dit zijn fase III studies met een 8 weken durende placebogecontroleerde onthoudingsperiode.

Het primaire eindpunt was minimaal 10% gewichtsverlies na een jaar behandeling. Dit werd behaald in beide groepen: in 80% van de patiënten met POMC-deficiëntie en in 45,5% van de patiënten met LEPR-deficiëntie. Ook alle secundaire eindpunten werden behaald (gericht op percentage gewichtsverlies en hongergevoel). Het voornaamste veiligheidsissue betrof huidhyperpigmentatie. In de studieperiode is niet gericht gemonitord op melanomen, maar dit is wel een belangrijk risico gezien de noodzaak van het langdurig moeten gebruiken van het geneesmiddel.

- De Rapporteur vindt de klinische bewijsvoering voldoende. Het College ondersteunt dit.
- Het College vraagt zich af hoe het verschil in effectiviteit tussen beide genetische groepen (POMC-deficiëntie en LEPR-deficiëntie) kan worden verklaard en vraagt de firma dit te bediscussiëren. Dit is een *other concern*.
- De Rapporteur vraagt om een wijziging van de indicatie. Opgenomen dient te worden dat de mutaties “bevestigd” zijn. Hier gaat het College mee akkoord. Het College is het echter niet eens met het beschrijven van de definitie van de doelgroep in de indicatie en ondersteunt deze wijziging niet.
- De Co-Rapporteur heeft een *major objection* opgesteld ten aanzien van de indicatie bij kinderen van 6 tot 10 jaar, omdat er geen kinderen in deze leeftijdsgroep geïncludeerd zijn. Ook is de kinderdosering onvoldoende gerechtvaardigd. Het College steunt de *major objections* die hierover worden geformuleerd.
- Er is onvoldoende bekend over de veiligheid en dit is een *major objection*. De onderzochte populatie in de pivotale studies is klein. De firma wordt gevraagd te

onderbouwen waarom het veiligheidsprofiel acceptabel zou zijn. Mogelijk kan data van andere behandelde patiënten worden geïncludeerd om meer inzicht te krijgen in de veiligheid. Ten aanzien van het risico op melanoomvorming is het College van mening dat in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) duidelijker naar voren moet komen dat periodieke beoordeling van de huid van groot belang is. De haalbaarheid van monitoring in de praktijk is nog wel een punt van discussie.

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

Conclusie

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

Agendapunt 10.e

Xeljanz

Productnaam	Xeljanz
Werkzaam bestanddeel	tofacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 5 mg Aangevraagd - orale oplossing: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126906
Zaaknummer	812259

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“for the second line treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ulcerative colitis for adults.*

For polyarticular course juvenile idiopathic arthritis.

For active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis (pJIA) in patients 2 years of age and older.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Voor deze nieuwe indicatie wordt ook een nieuwe toedieningsvorm aangevraagd. Deze is ontwikkeld om dit geneesmiddel beter te kunnen doseren bij kinderen.

Kwaliteit

Er zijn *major objections* opgesteld over de geschiktheid van de spuit en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Het College ondersteunt deze *major objections*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van drie studies.

Van de 225 patiënten die zijn gestart met open-labelbehandeling, zijn 31 patiënten (14%) gestopt door onvoldoende respons en 12 door bijwerkingen. Tijdens de gerandomiseerde behandelingsfase zijn 22 patiënten met tofacitinib gestopt door onvoldoende respons, geduid als een *“flare”*. Het optreden van *flares* volgens de ACR-criteria (primaire uitkomst) was 29% in de tofacitinibgroep en 53% in de placebogroep, een statistisch significant verschil van 24%. Het effect was onduidelijk voor de subgroep systemische JIA. De effecten van tofacitinib werden ook gezien bij andere secundaire uitkomstmaten.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. Deze reflecteert niet goed de doelpopulatie en is onvoldoende onderbouwd door data. Naar mening van de Rapporteur moet werkzaamheid worden aangetoond voor alle *“polyarticular course JIA subtypes”*, DMARD-naïeve en DMARD-ervaren patiënten en voor tofacitinib monotherapie dan wel tofacitinib gecombineerd met methotrexaat. De bewoording van de voorgestelde indicatie moet aan de hand hiervan worden aangepast, ook in lijn met die van andere goedgekeurde biologicals/DMARD's. Het College vindt het een belangrijk issue of systemische JIA met artritis maar zonder systemische manifestaties, wel of niet kan worden geïncludeerd in de indicatie.
- Gezien de kleine subgroepen en het grote aantal uitvallers door ineffectiviteit is het College van mening dat voor alle subgroepen de werkzaamheid beter onderbouwd

moet worden op basis van secundaire uitkomstmaten. De mogelijkheid om te extrapoleren tussen de verschillende subsets dient bediscussieerd te worden. Dit is een *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit, de werkzaamheid in specifieke subgroepen en hieraan gerelateerd de indicatie.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 28 september – 1 oktober 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie is 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**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Dertien adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7a** **Verquvo**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
-

Agendapunt 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
*Vertrouwelijke informatie is 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)
Dr. J.N. Belo (telefonisch)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteurs verslag

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