

Vastgesteld d.d.

7 januari 2021

**Openbaar verslag van de 966^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 19 november 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
24-03-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
05-07-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.b, 7.d, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 12.b en 13.7.a. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 6.1.a.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 963^e Collegevergadering d.d. 7 oktober 2020
 - 5.b Conceptverslag 964^e Collegevergadering d.d. 22 oktober 2020
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Discussie over producten met *methylfenidaat* als werkzaam bestanddeel.
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Copiktra
duvelisib
Oncologie
 - 7.b Desloratadine
desloratadine
Allergie
 - 7.c Sibnayaal
kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
Nefrologie
 - 7.d Sitoiganap
diverse autologe cellen
Oncologie



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

www.cbg-meb.nl

8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Agendapunt vervallen
10.b	Bavencio avelumab Oncologie
10.c	Bimzelx bimekizumab Dermatologie
10.d	Agendapunt vervallen
10.e	Dengvaxia levend verzwakt dengue virus Infectieziekten
10.f	Illuccix PSMA-11 Oncologie
10.g	Voraxaze glucarpidase Preventie toxiciteit methotrexaat
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.a	CHMP-verslag 9-12 november 2020
12.b	CMDh-verslag 11-12 november 2020
12.c	PRAC-agenda 23-26 november 2020
12.d	COMP-verslag 3-5 november 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 19 november 2020
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatrische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.7.a	Evkeeza evinacumab Cardiovasculair
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie

13.8.a CAT-verslag 4-6 november 2020

14 **Rondvraag**

15 **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 966^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter, de secretaris en dhr. Nurmohamed fysiek in de zaal aanwezig.

Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: dhr. Nurmohamed. Dhr. Nurmohamed is reumatoloog en werkt sinds 2000 bij Reade, het centrum voor revalidatiegeneeskunde en reumatologie in Amsterdam en omstreken, waar hij ook hoofd is van de afdeling Reumatologieonderzoek. Daarnaast is hij Hoogleraar Reumatologie aan het Amsterdam Universitair Medisch Centrum. Zijn expertise ligt op het gebied van reumatologie en hij is actief in de klinische praktijk. Verder heeft de heer Nurmohamed ruime expertise op het gebied van cardiovasculaire comorbiditeiten bij reumatische aandoeningen, een gebied wat tegenwoordig belangrijk is bij de registratie van nieuwe anti-reuma medicijnen.

De benoeming van dhr. Nurmohamed, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de belofte door dhr. Nurmohamed. Na de plechtigheid stelt dhr. Nurmohamed 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.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van de agendapunt 10.b 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 mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van het betreffende agendapunt is Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is aangepast. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 6.1.a, 10.f, 7.a, 7.c, 7.d, 9.a, 11.a, 7.b, 10.b, 10.c, 10.e en 10.g. Daarna volgt agendapunt 5, en wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

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

Therapeutica

- *Monoklonale antilichamen* – Er wordt een overzicht gegeven van het stadium van klinische ontwikkeling van de verschillende producten op dit gebied. Met name voor de producten van de firma's Eli Lilly, Regeneron, GSK & VIR Biotech en Astrazeneca wordt verwacht dat op korte termijn aanvraagprocedures worden gestart.
- *Bamlanivimab* – recent zijn voor dit product van Eli Lilly de interim resultaten van een fase II studie gepubliceerd. Kijkend naar het primaire eindpunt (*viral load*) wordt er alleen bij de 28 mg dosering een effect gezien. Voor het klinische eindpunt (hospitalisatie) wordt voor alle drie de doseringen een effect gezien, maar het aantal cases ligt laag en dit zorgt voor onzekerheid over dit effect. Op basis van deze data heeft de *Food and Drug Administration* (FDA) een *Emergency Use Authorisation* afgegeven. In de *European Medicines Agency* (EMA) zijn deze data bediscussieerd in het eerder afgegeven wetenschappelijke advies. De EMA gaf toen aan dat serologische data en de genoemde klinische eindpunten onvoldoende basis bieden voor een adequate handelsvergunningaanvraag. De fase III studiedata voor dit product worden in november verwacht.
- *Casirivimab en imdevimab* – dit is een cocktail van monoklonale antilichamen, afkomstig van firma Regeneron. Beide antilichamen hechten aan een *receptor binding domain* van het spike eiwit. In een fase I en een fase I/II studie is de effectiviteit (effect op *viral load*) onderzocht bij seropositieve en seronegatieve patiënten. De resultaten lijken te wijzen op een effect bij seronegatieve patiënten, maar niet bij seropositieve patiënten. De klinische eindpunten laten eenzelfde beeld zien. Het lijkt er dus op dat de aanwezigheid van endogene antilichamen van invloed is op de werkzaamheid van dit product.
- *Stopzetting studies* - Recent werd bekend dat studies (bij gehospitaliseerde patiënten) met monoklonale antilichamen van zowel Eli Lilly als Regeneron zijn stopgezet. Aanleiding hiervoor is dat er bij deze patiënten geen effect wordt gezien.

Vaccins

Op dit moment worden 56 vaccins onderzocht in klinische studies, waarvan zich er elf in fase III bevinden.

- *Twee belangrijke EMA publicaties* – De eerste betreft het '*Safety monitoring plan and guidance on risk management planning for COVID-19 vaccines*'. Hierin worden firma's van COVID-19 vaccins verzocht om bovenop de reguliere *Periodic Safety Update Report* (PSUR) cyclus een maandelijkse PSUR in te dienen. Op deze manier wordt de veiligheid periodiek gemonitord. Ook wordt er in het genoemde plan op gewezen dat er een *Risk Management Plan* (RMP) moet worden opgesteld, specifiek voor COVID-19 vaccins. Het tweede onderwerp betreft de '*EMA considerations on COVID-19 vaccines approval*', dat naar verwachting op korte termijn wordt gepubliceerd. Hierin worden de (regulatoire) overwegingen beschreven die spelen rondom de beoordeling en goedkeuring van COVID-19 vaccins. Door de FDA werd eerder al een *guidance* document gepubliceerd.
- *Interimresultaten vaccins* - Voor een aantal COVID-19 vaccins zijn interimanalyses van de lopende studies beschikbaar gekomen.
 - Pfizer/BionTech –de voorlopige klinische resultaten wijzen op een effectiviteit van 95%.

- Gameleya - de voorlopige klinische resultaten wijzen op een effectiviteit van 92%.
- Moderna – de voorlopige klinische resultaten wijzen een effectiviteit van 94,5%.

Naar verwachting zal Pfizer op korte termijn een handelsvergunningaanvraag indienen bij de FDA en de EMA.

- *Oxford/Astrazeneca (AZ) vaccin* – Nederland is Co-Rapporteur bij de interactieve beoordeling (*rolling review*) van dit vaccin. Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 964^e Collegevergadering (d.d. 22 oktober 2020). Inmiddels is de non-klinische beoordeling gedaan en zijn de rapporten uitgestuurd naar de firma. Recent is er overleg geweest met de firma over de indiening van de kwaliteitsdata en de klinische data. Er is een voorstel gedaan voor de te hanteren tijdslijnen. Het klinische datapakket zal bestaan uit een volledige analyse van de gepoolde veiligheidsdata, immunogeniciteitsdata en werkzaamheidsdata afkomstig van vier klinische studies. Er staat een interimanalyse gepland van 53 cases. Voor de primaire analyse staan 105 cases gepland.
- Opgemerkt wordt dat er discussie is over de *Good Clinical Practice (GCP)* status van deze studies. Aanleiding is een vermeend gebrek aan ‘*oversight*’, omdat de data worden aangeleverd door een aantal partijen. Dit zorgt voor een lastige situatie – een mogelijke GCP-inspectie moet worden afgewogen tegen de (ongewenste) vertraging die een dergelijke inspectie met zich meebrengt. Het wordt echter benadrukt dat de data van goede kwaliteit moeten zijn om tot een adequate beoordeling te kunnen komen.

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

(22-03-2021: de tekst hieronder weergegeven in *blauw* is toegevoegd)

Vanuit het College worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt.

- De uitrol van COVID-19 vaccins brengt een aantal logistieke uitdagingen met zich mee. Zo zijn er vaccins die moeten worden bewaard bij -80°C. Die bewaarconditie kan niet overal worden gefaciliteerd. Toegelicht wordt dat het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV) al contact hebben gehad over een mogelijk uitrolprogramma. Aangegeven wordt dat meer communicatie over de vereiste (logistieke) voorbereidingen op dit gebied wenselijk is.
- In een aantal specifieke beroepsgroepen is er discussie over hyperimmuun globuline. Het gerucht gaat dat dit is geregistreerd onder het RVG- nummer van immunoglobuline, op basis van alleen kwaliteitsdata. Hierbij zou het productieproces van Nanogam (Sanquin) worden gevolgd, en het product zou off-label worden toegepast bij COVID-19. **Dit is niet het geval.** In reactie hierop wordt toegelicht dat hyperimmuun globuline op artsenverklaring kan worden ingezet bij COVID-19 patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen. Inmiddels is duidelijk geworden dat verschillende beroepsgroepen zorgen hebben geuit richting VWS over de huidige waarborgen voor verantwoorde toepassing van dit bloedproduct. Op Europees niveau lopen er verschillende studies met hyperimmuun globuline. Het aCBG komt echter pas in beeld wanneer een registratie wordt aangevraagd voor deze specifieke toepassing van hyperimmuun globuline (bij COVID-19 infectie). Opgemerkt wordt dat het onwenselijk is dat dit product nu wordt toegepast bij COVID-19 zonder dat een gedegen afweging van de *benefit/risk* balans is gemaakt. Dit kan het al kwetsbare draagvlak in de samenleving teniet doen. Het aCBG draagt immers uit dat er geen ‘bochten worden afgesneden’ in de beoordeling en toelating

van (COVID-19) geneesmiddelen en vaccins. Vanuit de samenleving komen er veel vragen over de veiligheid en effectiviteit van een COVID-19 vaccin. Dit komt mede door de grote media-aandacht voor dit onderwerp. Het valt op dat het wantrouwen op dit gebied toeneemt. De berichtgeving over de vermeende effectiviteit van een aantal COVID-19 vaccins is voornamelijk afkomstig van de firma's zelf. Ook dit roept bij mensen vragen op. Er is behoefte aan betrouwbare informatie over de effecten en de bijwerkingen van deze vaccins. Het is daarom belangrijk dat het aCBG te zijner tijd communiceert over zijn bevindingen. In dit kader wordt ook nog opgemerkt dat patiëntenverenigingen door o.a. de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) meermaals is aangeraden terughoudend te zijn in de communicatie over (nieuwe) geneesmiddelen. Hierbij werd veelal gewezen op de gedragsregels van de stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR). Des te opvallender is de wijze waarop er op dit moment vanuit firma's, maar ook vanuit VWS vrijelijk wordt gecommuniceerd over de werkzaamheid van vaccins (en firma's) die nog in ontwikkeling zijn. Dit is niet in lijn met de gedragsregels van de CGR.

COVID-19 - Stroomlijning beoordelingsproces EMA

Firma's van COVID-19 vaccins dienen hun data vaak eerder in bij de geneesmiddelenautoriteit van de VS (FDA) dan bij het *European Medicines Agency* (EMA). Daarin schuilt het risico dat bepaalde vaccins in Europa later beschikbaar komen dan in de VS. In dit kader heeft de EMA bekendgemaakt de meer administratieve delen van het toelatingsproces te willen gaan stroomlijnen. Mogelijk kunnen bepaalde zaken die niet essentieel zijn voor de integriteit van het beoordelingsproces worden versneld of weggelaten. Benadrukt wordt dat dit er niet toe zal leiden dat er 'bochten worden afgesneden' in het beoordelingsproces. Ook de lidstaten zien hierop toe.

Opgemerkt wordt dat het verdedigbaar is als COVID-19 vaccins in Europa een aantal weken later beschikbaar komen dan in andere werelddelen, als dat nodig is om een integrale beoordeling van de data te kunnen waarborgen. Dit is ook essentieel voor het vertrouwen in de veiligheid van deze vaccins.

COVID-19 – Conceptverordening Europese Commissie (EC)

Recent heeft de EC een conceptverordening gepubliceerd. Het doel van deze verordening is het toekennen van nieuwe bevoegdheden, verantwoordelijkheden en budget aan het *European Medicines Agency* (EMA) en het *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC). Dit zorgt ervoor dat deze instanties in noodsituaties (zoals de coronacrisis) meer mogelijkheden hebben om o.a. de dataverzameling te centraliseren en centraal aanbevelingen te doen over behandelingen in Europa. Het is een ingrijpende verordening, en het is niet denkbeeldig dat hier vanuit de lidstaten met de nodige weerstand op wordt gereageerd.

NDMA verontreiniging metformine

Er wordt een update gegeven van de nitrosamine-testresultaten voor de metformineproducten op de Nederlandse markt. Inmiddels zijn alle testresultaten binnen.

- De resultaten wijzen uit dat voor een aantal producten het NDMA-gehalte boven de vastgestelde limiet ligt. Het betreft hier de 500 mg tabletten afkomstig van drie verschillende firma's, en 1000 mg tabletten van één firma. De limietoverschrijdingen variëren van net boven de limiet tot 4x de vastgestelde limiet. In totaal gaat het om een marktaandeel van 6% voor de 500 mg tabletten en 3% van de 1000 mg tabletten. Voor deze tabletten wordt overgegaan tot een

terugroepactie. Naar verwachting zal dit niet leiden tot tekorten. Hierover wordt nog gecommuniceerd, ook specifiek richting patiëntenorganisaties.

- Een aantal weken geleden gaf NRC/Zembla aan 50 metforminetabletten van vijf verschillende firma's te hebben getest. In de helft van de betreffende batches bleek NDMA detecteerbaar te zijn. In vier batches ligt het gehalte NDMA boven de limiet. Deze batches zijn afkomstig van één firma. Inmiddels heeft de betreffende firma eigen testresultaten overlegd. Deze testresultaten wijzen uit dat in alle batches het NDMA-gehalte onder de vastgestelde limiet ligt. NRC/Zembla heeft de tests laten uitvoeren door Valisure (in de VS). Het is niet duidelijk hoe het kan dat de testresultaten van Valisure en de testresultaten van de firma een andere uitkomst geven. Wel is het zo dat van de testmethode van Valisure onbekend is hoe deze is gevalideerd. Voor de testmethode van de firma is dit wel bekend. De testresultaten van de firma worden betrouwbaar geacht, en daarom wordt voor deze batches niet overgegaan tot een terugroepactie.
- Op Europees niveau zijn inmiddels twee *root causes* bekend voor de nitrosamine-onzuiverheden in metformine. De eerste is een reactie tussen het verpakkingsmateriaal en een specifieke onzuiverheid in het werkzame bestanddeel. De tweede mogelijkheid is een reactie tussen een onzuiverheid in het werkzame bestanddeel en een onzuiverheid in één van de hulpstoffen. Verder is besloten handelsvergunninghouders te verplichten vanaf 1 november metformine eindproducten te testen op nitrosamines, voordat deze op de markt worden gebracht.

Het Grootste Coronaspreekuur van Nederland

Op donderdagavond 5 november vond het Grootste Coronaspreekuur van Nederland plaats. Dit was een door het aCBG georganiseerde YouTube-livestream over het coronavirus, speciaal gericht op medicijnen en vaccins. Onder leiding van Jeroen Pauw en Ajouad el Miloudi beantwoordden onder andere voorzitter Ton de Boer (CBG), Diederik Gommers (NVIC) en directeur Infectieziektebestrijding Jaap van Dissel (RIVM) vragen van mensen thuis. De livestream is bekeken door ongeveer 16.000 kijkers. Tijdens de livestream kwamen ongeveer 2.000 kijkersvragen binnen. Deze werden zoveel mogelijk beantwoord door een team van CBG'ers.

Vanuit het College worden complimenten gemaakt voor de organisatie.

'Medicijn in het kort'

'Medicijn in het kort' is een nieuwe, digitale en korte vorm van medicijninformatie, als aanvulling op de officiële bijsluiter. De informatie uit de bijsluiter en van apotheek.nl is overzichtelijk vormgegeven, met duidelijke pictogrammen. Hierin staat beschreven hoe een medicijn werkt en welk gunstig effect het heeft. De meeste Nederlanders raadplegen en vertrouwen de officiële bijsluiter bij hun medicijn, blijkt uit Nivel-onderzoeken uit 2016 en 2019. Maar lang niet iedereen begrijpt die bijsluiter ook. Dit kan leiden tot verkeerd gebruik van medicijnen en minder therapietrouw. 'Medicijn in het kort' is uitvoerig getest bij ruim 400 potentiële gebruikers en helpt het begrip van de informatie te verbeteren. Vanaf vandaag zijn de eerste exemplaren van 'Medicijn in het kort' te bekijken en ook te printen via cbg-meb.nl/medicijninhetkort en apotheek.nl/medicijninhetkort. Dit zijn vooral medicijnen waarover veel informatie wordt gezocht op internet óf die veel worden gebruikt. Er wordt nog gewerkt aan een 'Vaccin in het kort'. Collegeleden worden gevraagd hierover mee te denken.

Vanuit het College worden complimenten gemaakt voor dit initiatief. In reactie op een vraag vanuit het College wordt toegelicht dat er 'onder water' een koppeling is tussen 'Medicijn in het kort' (CBG) en de informatie op de websites van Bijwerkingencentrum Lareb, Apotheek.nl, en Thuisarts.nl. Tot slot wordt nog opgemerkt dat er nog een versiebeheer aan deze medicijninformatie zou kunnen worden toegevoegd.

Brexit

Op 17 november jl. was er een bijeenkomst van het *Human Pharmaceutical Committee* (onderdeel van de Europese Commissie [EC], uitsluitend humane geneesmiddelen). Daarin zetelen de Europese beleidsmakers op gebied van geneesmiddelen. Voor Nederland is dat het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Dhr. Hurts was bij dit overleg aanwezig in de hoedanigheid van voorzitter van de *Brexit Task force (Heads of Medicines Agencies [HMA])*. Tijdens deze bijeenkomst werd door de EC zicht geboden op een mogelijke concrete handreiking naar de vier lidstaten die het meest getroffen lijken te worden door de Brexit, door hun historische afhankelijkheid van de markt in het Verenigd Koninkrijk (VK). Bij een harde Brexit zijn veel geneesmiddelen in de betreffende lidstaten na 1 januari 2021 niet meer compliant, aangezien onderdelen die belangrijk zijn voor de productie en vrijgifte van die geneesmiddelen dan nog in het VK gevestigd zijn. De EC kondigde daarom aan gedurende het eerste half jaar van 2021 bij uitzondering niet te gaan handhaven in de betreffende lidstaten (Ierland, Noord-Ierland, Malta en Cyprus). Voor de overige lidstaten geldt deze uitzondering niet. De EC heeft de lidstaten gevraagd of hiermee kan worden ingestemd. De uitzondering is nog niet formeel goedgekeurd en vastgesteld door de Europese Commissie.

Migratie datacenter aCBG

Op dit moment maakt het aCBG nog gebruik van een eigen datacenter op het terrein van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in Bilthoven. Het datacenter gaat echter worden verplaatst naar een overheidsdatacenter in Amsterdam. Het beheer van het datacenter wordt ook ondergebracht bij een externe partij. De migratie van het oude naar het nieuwe datacenter staat gepland van 11 tot 14 december. In deze periode zijn de CBG-systemen niet beschikbaar. Dit zorgt voor een aantal uitdagingen omtrent de Collegevergadering van 17 december.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 963^e Collegevergadering d.d. 7 oktober 2020

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 964^e Collegevergadering d.d. 22 oktober 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**

Agendapunt 6.1.a Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Copiktra

Productnaam	Copiktra
Werkzaam bestanddeel	duvelisib
Farmaceutische vorm en sterkte	capsules: 15mg en 25mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX69 (ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01EM04)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126024, 126025
Zaaknummer	775925

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “Copiktra monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with:

- Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) after at least one two prior therapy therapies with or without the presence of 17p deletion or TP53 mutation.
- Relapsed or refractory Follicular lymphoma (FL) that is refractory to at least one two prior systemic therapy therapies.

See section 4.4 for special warnings and precautions for use and section 5.1 for information on the studied populations.”

Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de eerste ronde werd aangevraagd. Toe te voegen tekst is onderstreept.

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 dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot beide indicaties en de *benefit/risk* balans.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

- De *major objections* die in de vorige rondes werden geformuleerd over de aangevraagde indicatie zijn niet meer van toepassing. De indicatie is aangepast zoals werd verzocht.
- In de tweede ronde werd een *major objection* geformuleerd over de subgroepanalyse op basis waarvan het effect bij CLL patiënten werd onderbouwd. Deze subgroep is post-hoc gedefinieerd. De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) vond dit een *other concern* omdat de uitkomst niet van invloed zou zijn op de *benefit/risk* balans. Inmiddels heeft de firma op basis van additionele analyses aangetoond dat de subgroepanalyse valide is, en daarmee is dit bezwaar niet meer van toepassing.
- Over de FL-indicatie wordt opgemerkt dat deze nu in lijn is met de indicatie van het soortgelijke idelalisib (Zydelig). De FL-indicatie is onderbouwd met de resultaten van één eenarmige studie. In dit geval wordt een eenarmige studie acceptabel geacht, mede omdat dit ook bij Zydelig is geaccepteerd. Niettemin wordt er vanuit

het College opnieuw onvrede uitgesproken over eenarmige studies die worden opgevoerd als primaire klinische onderbouwing. In dit geval is er echter wel uitzicht op een *post-approval* gerandomiseerde, gecontroleerde *confirmatory* studie. Het protocol van deze studie is al beoordeeld door de *Food and Drug Administration* (FDA), maar er zijn nog geen patiënten geïncludeerd. Opgemerkt wordt dat er een aantal methodologische uitdagingen zijn. De firma wordt verzocht hierover wetenschappelijk advies aan te vragen. Verder wordt besloten over één specifiek methodologisch aspect (op gebied van statistiek) nog in overleg te treden met de statistici. Indien nodig wordt dit ook nog aangekaart bij de *Biostatistics Working Party* (BWP) van de *European Medicines Agency* (EMA).

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 *major objections* uit de vorige ronden zijn opgelost. Voor de nog uit te voeren *confirmatory* studie wordt de firma verzocht wetenschappelijk advies aan te vragen.

Agendapunt 7.b

Desloratadine

Productnaam	Desloratadine
Werkzaam bestanddeel	desloratadine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5mg
Indicatiegebied	Allergie
ATC-code	R06AX27
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	109409
Zaaknummer	783839

Eerder werd een wijziging in de afleverstatus (van Uitsluitend Recept [UR] naar Niet-Receptplichtig [NR] via de centrale procedure) acceptabel geacht. Daartoe werd de indicatie beperkt tot volwassenen. Dit is besproken in de 956^e Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020).

De huidige goedgekeurde indicatie is: “Desloratadine ratiopharm is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, voor de verlichting van symptomen geassocieerd met:

- allergische rhinitis (zie rubriek 5.1)
- chronische idiopathische urticaria (CIU), initieel gediagnosticeerd door een arts (zie rubriek 5.1).”

Het betreft hier de vaststelling van de nationale afleverstatus. Het Collegebesluit m.b.t. de nationale afleverstatus zal naast Desloratadine ratiopharm ook van toepassing zijn op desloratadine-bevattende geneesmiddelen van andere registratiehouders en voor alle farmaceutische vormen en sterktes, indien de indicatie navenant wordt aangepast (beperkt tot volwassenen).

Met de huidige indicatiebewoording is de begeleiding van een arts niet meer noodzakelijk na de initiële diagnose van CIU. Ook voor allergische rhinitis en conjunctivitis is medische begeleiding niet noodzakelijk aangezien het risico op het optreden van ernstige bijwerkingen of complicaties zeer beperkt is. Bovendien kan de patiënt zelf het verband leggen tussen klachten en blootstelling aan een allergeen. De bijwerkingen zijn in het algemeen mild en herkenbaar. De meer ernstige bijwerkingen zijn sporadisch en onvoorspelbaar. De belangrijkste waarschuwingen betreffen het gebruik bij leverinsufficiëntie en een medische of familiegeschiedenis van insulden, omdat beide aandoeningen gepaard gaan met een verhoogde kans op een relevante bijwerkingen. Het risico op optreden van insulden is hoger bij kinderen en adolescenten. Dit was ook de reden om de toepassing van desloratadine te beperken tot volwassenen. Hierover zijn adequate waarschuwing opgenomen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

De genoemde bijwerkingen en overige bijwerkingen zijn in het algemeen vergelijkbaar met die van loratadine (zoals ook door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) geconcludeerd in een artikel 5(3) arbitrageprocedure). Ook de veiligheidsprofielen van andere antihistaminica met dezelfde indicatie zijn vrijwel hetzelfde. Er zijn geen interacties bekend tussen desloratadine ratiopharm en andere geneesmiddelen. Op basis van deze overwegingen wordt de Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) het meest passend geacht.

Loratadine (waar desloratadine de actieve metabooliet van is) is al in het UAD-kanaal verkrijgbaar, maar de indicatie van loratadine is niet beperkt tot volwassenen. Desloratadine mag echter alleen nog op recept worden toegepast bij adolescenten. Dit voelt tegenstrijdig, en kan bovendien kan bovendien onbedoeld off-label gebruik (toepassing van UAD desloratadine bij kinderen) in de hand werken. De verpakkingen liggen immers naast elkaar in de schappen, en het is niet evident dat de patiënt zich bewust is van het verschil tussen loratadine en desloratadine. Deze situatie is echter zo ontstaan en daar valt weinig aan te doen. Anderzijds zou het tegenstrijdig zijn om desloratadine niet toe te laten tot het UAD kanaal terwijl loratadine al de UAD-afleverstatus heeft.

Conclusie

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

Agendapunt 7.c

Sibnayaal

Productnaam	Sibnayaal
Werkzame bestanddelen	kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
Farmaceutische vorm en sterkte	granules met verlengde afgifte: 8 mEq en 24 mEq
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	A12BA30
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	125935, 125937
Zaaknummer	772441

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For the treatment of distal renal tubular acidosis (dRTA) in adults, adolescents and children aged one year and older.”*

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 961^e Collegevergadering (d.d. 9 september 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op gebied van kwaliteit en over de indicatie zijn opgelost, maar de *major objection* over de *fixed dose combination* blijft staan. Het blijft onduidelijk welke bijdrage beide monocomponenten leveren aan de werkzaamheid.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

Inmiddels heeft de firma de bijdrage van beide monocomponenten beter onderbouwd. De firma beargumenteert dat de bicarbonaat ontwikkeld is om zo min mogelijk af te geven in de maag. Afgifte in de maag leidt tot een verlies aan werkzaam bestanddeel en heeft een ongewenst gasvormend effect. Door deze beperkte afgifte in de maag is er in een eerste 3 uur na inname een beperkt klinisch effect van bicarbonaat. Door toevoeging van kaliumcitraat kan deze eerste periode worden overbrugd, aangezien kaliumcitraat met name werkt gedurende de eerste 3 tot 4 uur na inname. De combinatie van bicarbonaat en kaliumcitraat zorgt daarmee voor een meer consistent en alkaliserend effect gedurende de dag. De firma onderbouwt deze theorie met *in vitro* dissolutiedata. De data bevestigen de theorie. Hoewel er geen klinische data zijn overlegd, is het College op basis van de argumentatie en dissolutiedata voldoende overtuigd van de rationale van dit combinatiegeneesmiddel. Er wordt voldaan aan de vereisten in de *Guideline on the clinical development of fixed combination medical products*.

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 rationale voor dit combinatiegeneesmiddel is nu voldoende onderbouwd, en daarmee is de *major objection* uit de vorige ronde opgelost.

Agendapunt 7.d

Sitoiganap

Productnaam	Sitoiganap
Werkzaam bestanddeel	diverse autologe cellen
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10^{6-7} cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	127027
Zaaknummer	818928

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of adult patients suffering from recurrent glioma.*”

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit

Over vrijwel alle kwaliteitsaspecten (beschrijving productieproces, productiecontroles en productkarakterisering) zijn *major objections* geformuleerd. Het grote aantal tekortkomingen in dit dossierdeel roept de vraag op of wordt voldaan aan de *Good Manufacturing Practice* (GMP) vereisten. Hierover is inmiddels contact opgenomen met de inspectieautoriteit.

Non-klinische onderzoeken

Major objections zijn geformuleerd met betrekking tot het werkingsmechanisme, de voorgestelde comediatie, en de relevantie van het gekozen diersmodel.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de voorlopige resultaten van een lopende gerandomiseerde, dubbelblinde fase II studie. Hierin wordt de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) – cyclofosfamide – bevacizumab vergeleken met placebo – bevacizumab. De studie wordt uitgevoerd bij volwassen patiënten met recidiverend/progressief, multiform glioblastoom of gliosarcoom die niet eerder waren behandeld met bevacizumab. Het primaire eindpunt is de *Progression Free Survival* (PFS) na zes maanden behandeling. Op dit moment zijn echter alleen voorlopige *Overall Response Rate* (ORR), mediane PFS en mediane *Overall Survival* (OS) data beschikbaar.

- Op basis van de huidige beschikbare data kan geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. De wijze waarop de studie is uitgevoerd roept vragen op over de *Good Clinical Practice* (GCP) status van de studie. Dit is een *major objection*. Voorgesteld wordt een GCP te laten uitvoeren. Ook zijn er *major objections* geformuleerd over de studieresultaten, de indicatie en het veiligheidsprofiel.
- Het grote aantal tekortkomingen op alle dossierdelen is opvallend. Het is niet duidelijk waarom de firma op basis van dit datapakket denkt in aanmerking te kunnen komen voor een (voorwaardelijke) goedkeuring.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is sprake van een groot aantal tekortkomingen op alle dossierdelen. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

De bespreking van één beleidszaak blijft vertrouwelijk. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

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

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

Agendapunt 10.b Bavencio

Productnaam	Bavencio
Werkzaam bestanddeel	avelumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	120123
Zaaknummer	811064

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Bavencio is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). Bavencio is indicated as monotherapy for the first line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum based induction chemotherapy.*

Bavencio in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (see section 5.1).” Toe te voegen tekst is onderstreept. Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn in **blauw** weergegeven.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 961^e Collegevergadering (d.d. 9 september 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel bij deze indicatie. De resultaten voor de brede patiëntenpopulatie wijzen in de positieve richting, maar de werkzaamheid bij de subgroep PD-L1 negatieve patiënten moet beter worden onderbouwd”.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

- In de onderhavige ronde is de werkzaamheid bij de subgroep *Programmed death-ligand 1* (PD-L1)-negatieve patiënten beter onderbouwd. De Rapporteurs zijn van mening dat hoewel het effect voor patiënten met PDL1-negatieve tumoren minder duidelijk is, er toch sprake is van een kleine *Progression Free Survival* (PFS) winst. Ook zijn er geen aanwijzingen voor een negatief effect op *Overall Survival* (OS). De Rapporteurs komen tot de conclusie dat de brede indicatie acceptabel is. Het College steunt dit. Ondanks dat de werkzaamheid bij PD-L1-negatieve patiënten wat minder is, wordt de *benefit/risk* balans bij deze patiëntenpopulatie positief geacht, mede gelet op het veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van PD L1 positieve patiënten.

- Met betrekking tot het toekennen van een jaar extra dataprotectie wordt in herinnering gebracht dat dit voor het College in de vorige ronde een punt van discussie was. Aanleiding hiervoor was dat er in dit geval geen duidelijk additioneel klinisch voordeel is aangetoond voor de patiënt, ten opzichte van het reeds beschikbare tweedelijns pembrolizumab. Het extra jaar dataprotectie wordt dus alleen op basis van regulatoire gronden toegekend. In de vorige ronde werd opgemerkt dat dit op Europees niveau zal worden aangekaart, maar dat eerst intern zou worden uitgezocht welke route hiervoor het meest geschikt is. Inmiddels is hier naar gekeken, en er wordt geen ingang gezien om deze regulatoire regel ter discussie te stellen. Deze regel is ingebed in de wet, en de inschatting is dat er weinig animo zal zijn voor een wetswijziging.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Inmiddels is voldoende aangetoond dat ook bij PD-L1-negatieve patiënten sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 10.c

Bimzelx

Productnaam	Bimzelx
Werkzaam bestanddeel	bimekizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 160 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L04AC</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = België PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	-
Zaaknummer	822249

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

Kwaliteit

Over het ontbreken van een risicoanalyse met betrekking tot mogelijke nitrosamine-onzuiverheden is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met drie gerandomiseerde fase III studies. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab vergeleken met placebo en met comparators ustekinumab en adalimumab. De studies zijn uitgevoerd bij 1480 patiënten (>18 jaar) met matig tot ernstige plaque psoriasis. De resultaten wijzen uit dat de werkzaamheid van bimekizumab superieur is aan die van placebo en de beide comparators. Het veiligheidsprofiel van bimekizumab is vergelijkbaar met dat van andere IL-17 remmers. De Rapporteurs vinden het aangetoonde effect klinisch relevant en komen tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans positief is. Het College deelt deze zienswijze.

Ten opzichte van de placebogroep worden meer schimmelinfecties gezien bij patiënten die waren behandeld met bimekizumab. Hoewel deze bijwerking veelal niet ernstig is, wordt de firma in een *other concern* gevraagd om meer informatie met betrekking tot ernst en herstel van deze infecties, en hoe deze kunnen worden voorkomen. In het verlengde hiervan wordt opgemerkt dat maligniteiten en *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) in het *Risk Management Plan* (RMP) zijn opgenomen als *important potential risks*. De firma gaat een *Postmarketing Surveillance* (PMS) *Study* uitvoeren waarin deze risico's verder in kaart worden gebracht.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit. Wanneer deze wordt opgelost dan is de *benefit/risk* balans op basis van de huidige beschikbare klinische data positief.

Agendapunt 10.e

Dengvaxia

Productnaam	Dengvaxia
Werkzaam bestanddeel	levend verzwakt dengue virus
Farmaceutische vorm en sterkte	Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België
RVG-nummer	118979
Zaaknummer	828704

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Dengvaxia is indicated for the prevention of dengue disease caused by dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4 in individuals 9-6 to 45 years of age with prior dengue virus infection and living in endemic areas (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).*

The use of Dengvaxia should be in accordance with official recommendations.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

Toen de huidige goedgekeurde indicatie werd goedgekeurd ging de firma de *commitment* aan om de werkzaamheids- en veiligheidsdata bij kinderen <9 jaar beschikbaar te stellen wanneer de twee klinische studies zijn afgerond. Inmiddels zijn deze data beschikbaar gekomen en op basis hiervan vraagt de firma om een indicatie-uitbreiding naar kinderen vanaf 6 jaar oud die seropositief zijn.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de effectiviteit bij kinderen ≥6 jaar in de eerste 2 jaar na vaccinatie aangetoond. Ook wijzen de data op bescherming tegen *hospitalised Virologically Confirmed Dengue* (hVCD) en ernstige VCD. Na 2 jaar neemt de bescherming af, maar tot 6 jaar na vaccinatie blijkt er sprake van een zekere mate van bescherming. Samen met het acceptabele veiligheidsprofiel zorgt dit ervoor dat de *benefit/risk* balans bij deze leeftijdsgroep als positief wordt beschouwd. Wel is de bescherming bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 8 jaar minder dan bij kinderen in de leeftijd van 9 tot 16 jaar. De reden hiervoor is onduidelijk.
- De firma stelt voor de tekst in rubriek 4.2 (dosering en wijzen van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) aan te passen. Het College is het niet eens met de voorgestelde verwijdering van de volgende zin: *‘In vaccinees 2 to 8 years of age with no previous dengue infection, long-term safety follow-up data showed an increased risk of dengue disease requiring hospitalisation including clinically severe dengue’*. Hoewel deze zin over seronegatieve patiënten gaat, blijft het belangrijk om de risico’s voor deze leeftijdsgroep te benoemen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit vaccin. Op basis van de nieuwe beschikbaar gekomen data is de effectiviteit en werkzaamheid bij kinderen vanaf 6 jaar voldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.f

Illuccix

Productnaam	Illuccix
Werkzaam bestanddeel	PSMA-11
Farmaceutische vorm en sterkte	kit voor radiofarmaceutisch preparaat: 25 microgram
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	126767
Zaaknummer	806123

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“This medicinal product is for diagnostic use only. Illuccix™ is used for PSMA-11 radiolabelling with [⁶⁸Ga] chloride solution.*

Gallium (⁶⁸Ga) PSMA-11 Injection is indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging combined with Computerised Tomography (CT) scan in case of suspicion of prostate cancer relapse in adult males to detect and localize recurrent cancerous lesions.”

Kwaliteit

De RMS formuleert een groot aantal bedenkingen. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met o.a. twee retrospectieve en twee prospectieve studies, literatuurverwijzingen en verwijzingen naar richtsnoeren. Een deel van de aanvraag is gebaseerd op *established use* (van ⁶⁸Ga-PSMA-11 geproduceerd met de conventionele synthesizer). Om *established use* aan te tonen moet literatuur beschikbaar zijn en moet worden aangetoond dat het betreffende product kan worden gebridget naar de data beschikbaar in de literatuur (betreffende ⁶⁸Ga-PSMA-11 geproduceerd met de conventionele synthesizer). Dat heeft de firma gedaan. Op basis van klinische data is aangetoond dat het diagnostische resultaat van Illuccix vergelijkbaar is met dat van PSMA-11 dat gelabelled is met conventionele synthesizers. De RMS formuleert een *other concern* over de indicatietekst die moet worden aangepast, zodat deze in lijn is met die van het recent goedgekeurde, vergelijkbare Axumin (fluciclovine 18F). Het College steunt dit verzoek, maar wijst erop dat dit formeel een *major objection* moet zijn omdat het de indicatie betreft.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit diagnosticum met deze indicatie. Het diagnostische resultaat is vergelijkbaar met dat

van PSMA-11 dat gelabelled is met conventionele synthesizers, maar de RMS heeft een aantal *major objections* geformuleerd over de kwaliteit en de indicatie moet worden aangepast.

Agendapunt 10.g

Voraxaze

Productnaam	Voraxaze
Werkzaam bestanddeel	glucarpidase
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 1000 U/ml
Indicatiegebied	Preventie toxiciteit methotrexaat
ATC-code	V03AF09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Tsjechië, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126936
Zaaknummer	814900

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Voraxaze is indicated for in adults and children (from 28 days of age) for the treatment of patients at risk of methotrexate toxicity due to delayed methotrexate elimination.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met vier klinische studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van glucarpidase is onderzocht. De studies zijn uitgevoerd bij patiënten die op basis van *compassionate use* in aanmerking kwamen voor behandeling met glucarpidase. Deze patiënten hadden nierfunctiestoornissen en een vertraagde methotexaat (MTX) eliminatie. Door de zeldzaamheid van de aandoening konden geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies worden uitgevoerd. De studieresultaten wijzen uit dat bij 60% van de behandelde patiënten sprake is van een significante daling in MTX spiegels.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. Volgens de Rapporteur moet daarin worden gespecificeerd welke uitgangswaarde het MTX serumgehalte moet hebben om in aanmerking te komen voor behandeling. Het College steunt deze *major objection* niet. Er is geen consensus over dergelijke uitgangswaarden. De duur van de blootstelling aan toxicologische gehalten MTX wordt belangrijker geacht.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* waarin wordt gesteld dat in de indicatie niet is opgenomen dat het om patiënten met nierinsufficiëntie gaat. Hierdoor is de aangevraagde indicatie breder dan de patiëntenpopulatie in de klinische studies. Het College steunt deze *major objection* niet. Hoewel er in theorie andere factoren (bijv. geneesmiddeleninteracties) zijn die een vertraagde MTX eliminatie kunnen veroorzaken, is de primaire eliminatieroute van MTX renale excretie. In dit opzicht is nierinsufficiëntie de enige oorzaak van vertraagde MTX eliminatie en daarom is het specifiek benoemen van nierinsufficiëntie in de indicatie overbodig.
- Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de voorgestelde dosering, die onvoldoende gerechtvaardigd is. Er wordt gekozen voor een relatief hoge dosering, terwijl de resultaten uitwijzen dat een lagere dosering net zo effectief kan zijn.

- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de waargenomen verlaging van de leucovorine (folinezuur) plasmaspiegels na behandeling met glucarpidase. Op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk of dit van invloed is op de werkzaamheid van leucovorine. De firma moet dit bediscussiëren. Aanvankelijk werd voorgesteld dit te downgraden naar een *other concern*, maar het College vindt het belangrijk dat dit onderwerp goed wordt bediscussieerd. Besloten wordt de *major objection* te ondersteunen.
- Besloten wordt een additionele *other concern* op te voeren over de mogelijk impact van glucarpidase op de aandoening waarvoor MTX als behandeling wordt ingezet.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de onvoldoende onderbouwde dosering en over de interactie met leucovorine.

- 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.a** **CHMP verslag 9-12 november 2020**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag op de website van de *European Medicines Agency (EMA)*.
- Elzonris (tagraxofusp)**
Het College was negatief over deze aanvraag, zowel in de aanvraagprocedure als tijdens de daarop volgende *re-examination*. De CHMP was aanvankelijk ook negatief, maar is in de *re-examination* bij consensus positief (*approval under exceptional circumstances*). Het betreft een eerstelijnsindicatie voor patiënten met *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)*, een zeldzame vorm van kanker. In aanloop naar de CHMP vergadering waarin de CHMP positief werd, is de *Scientific Advisory Group on Oncology (SAG-O)* geraadpleegd. Volgens de SAG-O is er, ondanks de methodologische beperkingen, sprake van werkzaamheid bij deze patiëntengroep. Het veiligheidsprofiel werd acceptabel bevonden. Wat o.a. meespeelde in de verandering van standpunt is dat een aantal inconsistenties met betrekking tot de data in de bespreking bij de SAG-O en de *oral explanation* zijn opgehelderd door de firma. Deze inconsistenties zorgden eerder in de aanvraagprocedure voor onzekerheden en daardoor een negatief SAG-O en CHMP oordeel. Opgemerkt wordt dat de firma in het kader van de *exceptional circumstances* een *Post-Authorization Efficacy Study (PAES)* moet uitvoeren. Hiermee worden additionele werkzaamheids- en veiligheidsdata verzameld.
Volgens het College laat dit proces zien dat de interpretatie van klinische data moeilijk kan zijn en niet altijd eenduidig is. Een aantal Collegeleden geven aan graag een keer een CHMP vergadering te willen bijwonen. Hierover wordt een actiepunt geformuleerd. Het bijwonen van een CHMP vergadering kan van meerwaarde zijn, aangezien de dynamiek en nuances kunnen worden ervaren die inherent zijn aan deze vergaderingen, en die ertoe kunnen leiden dat standpunten wijzigen naarmate een aanvraagprocedure vordert.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 11-12 november 2020**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMDh)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag op de website van de *European Medicines Agency (EMA)*.
- Stand van zaken nitrosamine-onzuiverheden**
In de terugkoppeling over dit onderwerp wordt o.a. opgemerkt dat er een *expert group* wordt geformeerd. Deze gaat zich bezighouden met interim limieten voor onzuiverheden in geneesmiddelen waarbij de toxiciteitslimiet wordt overschreden, maar waarvoor geen terugroepacties kunnen worden ingezet door de *criticality*.

Vanuit het College wordt aangeraden in deze *expert group* ook een vertegenwoordiger van het patiëntenperspectief op te nemen.

- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 23-26 november 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 3-5 november 2020**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag van de COMP op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 19 november 2020**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Twaalf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

Agendapunt 13.7 Overige zaken

Agendapunt 13.7.a Evkeeza
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie

Agendapunt 13.8.a CAT-verslag 4-6 november 2020
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag op de website van de *European Medicines Agency (EMA)*.

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

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
966/01	12.a	Een aantal Collegeleden willen een CHMP vergadering bijwonen.

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. Dr. M.T. Nurmohamed
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma