

Vastgesteld d.d.
4 februari 2021

**Openbaar verslag van de 969^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 7 januari 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-04-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
25-07-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i en 13.7.a.	

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
- 5.a Conceptverslag 966^e Collegevergadering d.d. 19 november 2020
- 5.b Conceptverslag 967^e Collegevergadering d.d. 2 december 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 Aduhelm
aducanumab
Neurologie
- 7.b Influvac Tetra en Batrevac Tetra
Influenza virus surface antigens (inactivated)
Infectieziekten
- 7.c Agendapunt vervallen
- 7.d Thiosix
tioguanine
Gastro-intestinaal
- 8** **Bezwaarschriften**



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

www.cbg-meb.nl

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Brexit compliance check
- 9.b Herziening van twee *Guidelines*
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Abrocitinib
abrocitinib
Dermatologie
- 10.b Avalglucosidase alfa
avalglucosidase alfa
Stofwisselingsziekten
- 10.c Byooviz
ranibizumab
Oogheelkunde
- 10.d Hukyndra
adalimumab
Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
- 10.e Jyseleca
filgotinib
Auto-immuunziekten
- 10.f Kauliv
teriparatide
Orthopedie
- 10.g Pegcetacoplan Apellis
pegcetacoplan
Hematologie
- 10.h Qinlock
ripretinib
Oncologie
- 10.i Skysona
elivaldogene autotemcel
Stofwisselingsziekten
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 25-28 januari 2021
- 12.b Agendapunt vervallen
- 12.c PRAC-agenda 11-14 januari 2021
- 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	Pediatische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.7.a	Artesunate Amivas artesunate Infectieziekten
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
14	Rondvraag
15	Sluiting
Bijlage	Bijlage 1 - Conceptverslag ingelaste bespreking COVID-19 vaccin Moderna d.d. zaterdag 2 januari 2020

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 969^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegelid Nurmohamed meldt ten aanzien van agendapunt 10.a dat hij betrokken is bij onderzoek dat wordt gesponsord door deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Nurmohamed mag niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. Het betreft informatie waarvan openbaarmaking de internationale betrekkingen van Nederland schaadt, of het betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.
- Afmeldingen**
Collegelid Guchelaar is verhinderd.
- Collegelid Bosch benoemd als hoogleraar**
Mevr. Bosch is hoofdonderzoeker aan het Amsterdam UMC op het vlak van metabole ziekten bij kinderen, in het bijzonder galactosemie, phenylketonurie en riboflavine transporter deficiënties. Het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam (UvA) heeft haar nu benoemd tot hoogleraar Kindergeneeskunde, in het bijzonder Metabole Ziekten.
Het College feliciteert mevr. Bosch met deze benoeming.
- Lijst ‘wisselen ongewenst’**
Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft in een eerder stadium aan het aCBG verzocht om een lijst ‘wisselen ongewenst’ vorm te geven. Deze lijst is nu opgesteld en wordt naar de stakeholders verstuurd voor input.
Opgemerkt wordt dat er vanuit patiëntenorganisaties veel vragen zijn over deze lijst. Het is belangrijk dat hierover wordt gecommuniceerd naar deze instanties.
Verder wordt naar aanleiding van dit onderwerp opgemerkt dat zorgverzekeraars hebben besloten per 1 januari 2021 veel longmedicatie niet meer te vergoeden. Hierdoor moeten patiënten verplicht worden overgezet op andere longmedicatie. Dit is erg onwenselijk en zorgt voor veel onrust onder patiënten, zeker in deze COVID-19 pandemie. De overzetting kan tevens leiden tot medicatiefouten.
- Interactieve beoordeling (rolling review) AstraZeneca-Oxford-vaccin (Nederland = Co-Rapporteur)**
Het AZ-Oxford-vaccin bestaat uit een adenovirus met DNA dat codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2. De huidige stand van zaken voor de verschillende dossierdelen wordt toegelicht, waarbij wordt opgemerkt dat op korte termijn een

aanvraagprocedure voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) zal worden gestart.

Kwaliteit

Werkzame bestanddeel - de firma is voornemens om het werkzame bestanddeel te laten produceren op drie verschillende productielocaties. Op dit moment zijn de beschikbare data voor deze locaties nog erg incompleet.

- De vergelijkbaarheid van de werkzame bestanddelen afkomstig van deze locaties en van de werkzame bestanddelen gebruikt in de klinische studies is onvoldoende gewaarborgd.
- De gehanteerde criteria voor vergelijkbaarheid zijn te ruim gedefinieerd en moeten worden aangescherpt.
- De validatiegegevens zijn onvolledig. Voor elke locatie moet validatiedata beschikbaar zijn voor ten minste twee complete batches, voordat tot productie kan worden overgegaan.
- De validatiegegevens voor een belangrijke veiligheidstest (replicatie competente adenovirussen) zijn nog niet overlegd.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd. Ook is alvast een aantal *Specific Obligations* (SOB) opgesteld, waaraan moet worden voldaan wil de firma te zijner tijd in aanmerking kunnen komen voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

- Voor elke productielocatie moeten ten minste drie procesvalidatiebatches worden aangeleverd.
- Voor elke productielocatie moet een samenvatting van de procesvalidatieresultaten worden aangeleverd.
- De opslagcondities moeten worden onderbouwd met stabiliteitsdata.

Eindproduct – Ook op dit gebied zijn de data nog gebrekkig. De volgende *major objections* zijn van toepassing.

- De houdbaarheidsspecificatie voor infectiviteit is substantieel lager (4-6x) dan dat van het product gebruikt in de klinische studies. De houdbaarheidsspecificatie moet worden bijgesteld, óf er moet worden aangetoond dat batches met een lagere infectiviteit ook voldoende klinische effectiviteit bezitten. Indien dit niet lukt dan moeten de vrijgiftelimiet en/of houdbaarheidstermijn worden aangepast om de infectiviteit aan het eind van de houdbaarheidstermijn te kunnen waarborgen.
- De gehanteerde criteria voor vergelijkbaarheid zijn te ruim gedefinieerd en moeten worden aangescherpt.
- Voor twee van de drie productielocaties zijn de data omtrent batchvrijgifte en vergelijkbaarheid onvolledig.

Ook met betrekking tot het eindproduct is alvast een aantal SOB opgesteld. Deze zijn vergelijkbaar met de SOB zoals geformuleerd voor het werkzame bestanddeel.

Ten aanzien van de gebrekkigheid van de kwaliteitsdata wordt opgemerkt dat hierin mogelijk een rol speelt dat deze data eerder zijn aangeleverd dan aanvankelijk was gepland. In de loop van de komende weken volgen mogelijk nog meer data.

Vanuit het College worden een aantal opmerkingen gemaakt.

- Gevraagd wordt of het aanscherpen van de (te ruime) specificaties voor het eindproduct gevolgen heeft voor de beschikbaarheid van het product. In reactie hierop wordt opgemerkt dat een aanscherping van de vrijgiftespecificaties er inderdaad toe kan leiden dat batches niet kunnen worden vrijgegeven.

Non-klinische onderzoeken

Dit dossierdeel is eerder besproken in o.a. de 964^e Collegevergadering (d.d. 22 oktober 2020). Toen werd de beoordeling van de studies met muizen, fretten, varkens en rhesusapen toegelicht.

Een ander belangrijk punt is de toepassing tijdens zwangerschap. Er is een *Developmental And Reproductive Toxicology* (DART)-studie uitgevoerd met muizen. De resultaten van de preliminaire DART-studie wijzen niet op een effect op reproductie en ontwikkeling van de ongeboren vrucht. De definitieve studie is echter nog lopende. Het eindrapport komt pas in maart beschikbaar. Daarop vooruitlopend wordt de firma verzocht te bediscussiëren wat de risico's zijn van een adenovirusinfectie gedurende zwangerschap. De resterende onzekerheden staan een eventuele voorwaardelijke goedkeuring niet in de weg, maar zijn wel belangrijk voor aanbevelingen die moeten worden opgenomen in de productinformatie.

Klinische onderzoeken

De door de firma voorgestelde indicatie is: "*COVID-19 Vaccine AstraZeneca is indicated for active immunisation of individuals ≥ 18 years for the prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*". De onderbouwing bestaat uit de gepoolde analyse van vier nog lopende klinische studies. Voor de effectiviteit zijn twee studies leidend, COV002 en COV003. COV002 is een fase II/III studie die wordt uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (VK). COV003 is een fase II/III studie die wordt uitgevoerd in het Brazilië. In de vier studies hebben (in totaal) 12.000 personen een eerste dosis van het vaccin toegediend gekregen. De populatie die wordt aangevoerd ter onderbouwing van de effectiviteit is kleiner.

- De gepoolde analyse wijst op effectiviteit van 70%, 15 dagen na toediening van de tweede dosis. Een opvallend detail is dat een aantal personen in de Britse studie per abuis een lagere eerste dosis kregen. Bij deze groep blijkt sprake van een 90% effectiviteit. Dit leidt tot heterogeniteit tussen de Britse en de Braziliaanse studie, omdat bij de personen die eerst een lagere dosis (LD) ontvingen en vervolgens bij de tweede toediening alsnog de standaard dosis kregen (SD), een langer dosisinterval is gehanteerd.
- De fouten die in de studie zijn gemaakt leidden aanvankelijk tot twijfels over de betrouwbaarheid van de resultaten. Op basis hiervan is om additionele data gevraagd. Deze zijn aangeleverd, en hieruit blijkt dat de resultaten ondanks de gemaakte fouten als robuust kunnen worden beschouwd.
- Additionele analyses wijzen uit dat een langer interval tussen de twee doses leidt tot een hogere immunogeniciteit. Dit wordt vaker gezien bij adenovector-vaccins. De data suggereren dat in dit opzicht het gehanteerde dosisinterval een grotere rol speelt dan het doseringsregime (LD/SD vs. SD/SD). Op basis van de huidige beschikbare data valt echter niet uit te sluiten dat het doseringsregiem ook een rol speelt. De LD is immers niet op gerandomiseerde wijze onderzocht en vergeleken met de SD, net zo min als het doseringsinterval.
- Over de effectiviteit van het vaccin tussen de eerste en de tweede dosis wordt opgemerkt dat het VK in de bijsluiters heeft opgenomen dat de effectiviteit na één dosis 73% is. Dit is opmerkelijk aangezien de effectiviteit na de tweede dosis 70% is. De firma wordt verzocht hierover meer data aan te leveren.
- De grootste tekortkoming op dit moment is dat er op basis van de huidige beschikbare data geen uitspraken kunnen worden gedaan over de effectiviteit bij ouderen. Zoals bekend is dit een belangrijke doelgroep voor dit vaccin. Voorgesteld wordt de beperkingen in de data omtrent de effectiviteit bij ouderen op te nemen in het *European Public Assessment Report* (EPAR). Het wordt echter niet

aanbevolen om ouderen uit de indicatie te halen. Er is in principe geen reden om aan te nemen dat dit vaccin niet effectief zou zijn bij ouderen. De immunogeniciteit bij de groep > 65 jaar lijkt echter wel minder te zijn dan die bij de groep < 65 jaar.

- Op gebied van veiligheid worden er geen grote problemen gezien.

Met deze overwegingen in het achterhoofd wordt geconcludeerd dat het dit een effectief vaccin is. Bij twee toedieningen met een tussentijd van 4-12 weken zal de werkzaamheid rond de 60% zijn. Verder wordt aanbevolen om de productinformatie en verdere analyses voorlopig te baseren op alleen het SD/SD regiem, aangezien de data omtrent het LD/SD regiem *confounded* en heterogeen is. De data betreffende het dosisinterval worden als exploratief beschouwd, waardoor het niet mogelijk is om een optimaal doseringsregime inclusief interval te bepalen. Voorgesteld wordt voorsnog een interval van 4-12 weken te hanteren. Duidelijk is wel dat de effectiviteit aanvangt drie weken na de eerste dosering, en dat een tweede dosis vereist is om de effectiviteit te laten aanhouden. Opgemerkt wordt dat bovenstaande gebaseerd is op een interimanalyse, en dat er inmiddels al meer data beschikbaar is over een periode (+/- een additionele maand) waarin er veel circulatie van het virus is geweest. Die data kan meer inzicht geven in de eerdergenoemde zaken waarover nog onzekerheden resteren.

Vanuit het College worden een aantal opmerkingen gemaakt.

- Het belang van het opnemen van de (beperkingen in de) studieresultaten in de productinformatie en EPAR wordt onderstreept.
- In reactie op een vraag wordt toegelicht dat er te weinig gevallen van ernstig ziekteverloop in de studies zaten om uitspraken te kunnen doen of de mogelijke bescherming die dit vaccin biedt tegen een ernstig ziekteverloop.
- Er zijn weinig personen met onderliggende aandoeningen in de studies opgenomen. In reactie hierop wordt toegelicht dat aanvankelijk voornamelijk gezondheidswerkers werden geïncludeerd, vanuit de redenering dat zij het grootste risico lopen op een infectie. Later is de inclusie aangepast. Evenwel bestaat het merendeel van de geïncludeerde populatie uit gezonde personen zonder onderliggende aandoeningen. De firma heeft echter aangetoond dat bij personen met onderliggende aandoeningen de effectiviteit vergelijkbaar is. Er wordt op gewezen dat de *benefit/risk* balans bij deze personen anders is, afhankelijk van het type onderliggende aandoening en het bijkomende verhoogde risico van een COVID-19 infectie.

Conclusie

Op een aantal gebieden zijn er nog onzekerheden. Met name op gebied van kwaliteit is additionele data vereist, en deze worden ook op korte termijn verwacht. Ook op klinisch gebied moeten nog een aantal zaken worden opgehelderd. Met deze kanttekening is het College van mening dat de huidige beschikbare data voldoende basis bieden voor een eindbeoordeling in een aanvraagprocedure voor een CMA.

COVID-19 – Europese ontwikkelingen

Regulatoire flexibiliteit – bij de tot nu toe goedgekeurde vaccins worden er bijzondere regelingen getroffen, aangezien deze nog niet kunnen voldoen aan de wettelijke vereisten op gebied van serialisatie. De betreffende uitzondering, die op Europese schaal is toegestaan, is in beginsel geldig tot 1 april. Daarnaast hebben de meeste EU-lidstaten, waaronder Nederland, ingestemd met een zogenaamde waiver voor de nationale notificatieprocedure voor de batchvrijgifte van de toegelaten vaccins. Het

aangewezen OMCL dat de batchrelease doet zal de autoriteiten in alle lidstaten steeds per ommekeer informeren over welke batches zijn vrijgegeven.

‘Het Grootste Coronaspreekuur – vragen over vaccins’

Na de livestream ‘Het Grootste Coronaspreekuur – medicijnen & vaccins’ van het CBG op 5 november is er veel gebeurd. De eerste coronavaccins zijn goedgekeurd en in gebruik. Dat is goed nieuws, maar dit roept ook vragen op. Veel van deze vragen worden nu al gesteld. Daarom wordt er opnieuw een live Coronaspreekuur georganiseerd, dit keer in samenwerking met SBS6. Het Coronaspreekuur vindt plaats op zondagavond 31 januari.

Agendapunt 5 Collegeverslagen

Agendapunt 5.a Conceptverslag 966^e Collegevergadering d.d. 19 november 2020

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

Agendapunt 5.b Conceptverslag 967^e Collegevergadering d.d. 2 december 2020

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

Agendapunt 6 Geneesmiddelenbewaking

Agendapunt 6.1 Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 6.2 Geneesmiddelenbewaking: NL=concerned of NL=CMS

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7.a

Aduhelm

Productnaam	Aduhelm
Werkzaam bestanddeel	aducanumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Raap = Nederland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	127451
Zaaknummer	838453

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“As a disease modifying treatment in adult patients with Alzheimer’s disease.”* Aducanumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen geaggregeerd bèta-amyloïd (Aβ). Aβ aggregatie is een van de pathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer.

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over het ontbreken van een *Qualified Person* (QP) verklaring voor een specifieke vrijgiftelocatie, en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

De dierstudies bieden onvoldoende onderbouwing voor een *proof of concept*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met twee identieke gerandomiseerde, dubbelblinde studies (301 en 302). Hierin is gedurende 78 weken de werkzaamheid en veiligheid van aducanumab vergeleken met placebo. De studies zijn uitgevoerd bij Aβ-positieve patiënten met een milde cognitieve stoornis of milde dementie veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer. Het primaire eindpunt was de verandering in baseline *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes* (CDR-SB).

Beide studies werden vroegtijdig gestopt, aangezien de vooraf gedefinieerde futiliteitscriteria waren bereikt. In studie 302 werd het primaire eindpunt behaald (statistisch significant effect), in studie 301 was dit niet het geval. Bij een subgroep van patiënten (afkomstig uit beide studies) werd in een substudie een afname gezien in *cerebral amyloid load*. Met betrekking tot de veiligheid wordt opgemerkt dat bij de groep behandeld met aducanumab sprake is van een verhoogde incidentie van *Amyloid-Related Imaging Abnormalities- oedema/effusion* (ARIA-E) en *microhaemorrhages and hemosiderin deposits* (ARIA-H). De meerderheid van deze ARIA was asymptomatisch.

Volgens het College is de *benefit/risk* balans negatief. De twee identieke studies leveren onverklaarbaar incongruente resultaten op, en het aangetoonde effect in studie 302 is lager dan vooraf berekend op basis van de *sample size*. Ook is er geen associatie tussen de waargenomen afname in cerebrale Aβ en klinische uitkomsten. Mogelijk was de studieduur te kort of de dosering te laag, dit kan op dit moment niet worden uitgesloten. Er wordt echter wel op gewezen dat er inmiddels al meerdere

studies zijn gedaan met antilichamen gericht op A β . In geen van deze studies is op robuuste wijze aangetoond dat afname in A β van invloed is op de cognitie. Verder zijn de bijwerkingen ernstig. Deze zijn in de meeste gevallen echter wel reversibel en hanteerbaar. Over de bijwerkingen resteren nog een aantal vragen. Tot slot is de aangevraagde indicatie onvoldoende gerechtvaardigd. Deze is te breed, er staat niets in vermeld over de *amyloidload* en de claim dat aducanumab een ziektemodificerende werking heeft is niet onderbouwd. Besloten wordt een overkoepelende *major objection* te formuleren over deze kwesties.

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 kwaliteit, de *benefit/risk* balans en de indicatie.

Agendapunt 7.b

Influvac Tetra en Batrevac Tetra

Productnamen	Influvac Tetra en Batrevac Tetra
Werkzaam bestanddeel	<i>Influenza virus surface antigens (inactivated)</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	119816 (Influvac), 119824 (Batrevac)
Zaaknummer	842613

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de decentrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Prophylaxis of influenza, especially those who run an increased risk of associated complications. <Product name> is indicated in adults and children from 6 months ~~3~~-years of age. The use of <Product name> should be based on official recommendations. SmPC sections 4.1, 4.2, 4.8 and 5.1 have been updated accordingly.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde fase III studie. Hierin is de effectiviteit en veiligheid van Influvac Tetra vergeleken met die van *Non-Influenza Vaccine* (NIV) comparators. De studie is uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 35 maanden. Het primaire eindpunt is het optreden van een RT-PCR *confirmed* influenza A en/of B infectie in de periode van 28 dagen na de tweede vaccinatie tot het eind van de *influenza surveillance* periode. Dit eindpunt is in lijn met de *Influenza Vaccine guideline* van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). De studieresultaten wijzen uit dat het vaccin effectief is bij de beoogde leeftijdsgroep. Het veiligheidsprofiel is acceptabel. Wel wordt opgemerkt dat de hoeveelheid veiligheidsdata beperkt is voor de groep kinderen in leeftijd van 6 tot 11 maanden. Er is echter geen reden om aan te nemen dat het veiligheidsprofiel bij die groep anders is dan bij de oudere kinderen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit vaccin. De effectiviteit en veiligheid zijn voldoende aangetoond bij de beoogde patiëntengroep.

Agendapunt 7.d

Thiosix

Productnaam	Thiosix
Werkzaam bestanddeel	tioguanine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L01BB03
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	114680, 114681
Zaaknummer	530102

Het betreft de voortgang met betrekking het voldoen aan de voorwaarden die zijn gesteld ten tijde van afgifte van de voorwaardelijk handelsvergunning (op 2 april 2015) voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De stand van zaken omtrent dit onderwerp is eerder besproken in de 944^e Collegevergadering (d.d. 9 januari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning opnieuw met een jaar te verlengen. Op dit moment kan nog geen definitieve *benefit/risk* balans worden opgemaakt aangezien de eindrapportage nog niet beschikbaar is. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de volksgezondheid gevaar loopt.”

De huidige stand van zaken wordt besproken. Op dit moment zijn 176 patiënten Thiosix-naïeve patiënten in remissie die één jaar gevolgd zijn voor de bepaling van het primaire eindpunt (proportie die in remissie blijft en maximaal één kuur corticosteroiden ontvangt). Op het moment van data extractie (9 juli 2020) waren er 109 patiënten in steroïd vrije remissie binnen het TS-001 register. Het minimale benodigde aantal om de statistische analyses uit te kunnen voeren is 95. Er zijn van enkele patiënten interim resultaten na één jaar observatie gerapporteerd. Op dit moment zijn er geen onverwachte bijwerkingen gerapporteerd. Het finale studie rapport wordt op uiterlijk 1 mei 2021 verwacht.

Vanuit het College wordt opnieuw opgemerkt het aantal patiënten dat is geïnccludeerd in de beide registers relatief laag ligt, gelet op de grote gebruikersaantallen (die elk jaar weer toenemen). Verder uit het College zijn onvrede over de duur van dit proces, dat al een aantal jaren voortsleept. Niettemin zijn de aangeleverde data in lijn met de eerder aangeleverde data. De voorwaardelijke vergunning kan worden verlengd. Later in 2021 zal besloten worden of de handelsvergunning (definitief) kan worden verleend. Verder wordt opgemerkt dat, nu het erop lijkt dat deze zaak binnen een jaar afgerond gaat worden, het wenselijk is om in de komende maanden alvast de communicatie richting de patiëntenorganisaties op te starten.

Conclusie

Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning opnieuw met een jaar te verlengen. Op dit moment kan nog geen definitieve *benefit/risk* balans worden opgemaakt aangezien de eindrapportage nog niet beschikbaar is. Deze komt echter binnen een jaar beschikbaar. Er geen aanwijzingen dat de volksgezondheid gevaar loopt.

- Agendapunt 8** **Bezwaarschriften**
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- Agendapunt 9.a** **Brexit compliance check**
Het Verenigd Koninkrijk (VK) heeft zich op 1 februari 2020 uit de Europese Unie (EU) teruggetrokken (Brexit) en is daarmee een “derde land” geworden. Tot en met 31 december 2020 was een overgangperiode van toepassing waarin EU wet- en regelgeving van toepassing bleef. Per 1 januari 2021 zijn de EU-regels op het gebied van geneesmiddelen echter niet langer van toepassing op het VK. Dit heeft als gevolg dat de handelsvergunninghouder, *batch control site*, vrijgiftefabrikant, *Qualified Person for Pharmacovigilance* (QPPV) en *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) vanaf dat moment niet langer gelokaliseerd mogen zijn in VK. Deze entiteiten moeten voor het einde van de transitieperiode dan ook zijn overgezet naar een EU27 / EEA lidstaat. Handelsvergunninghouders zijn sinds mei 2017 zowel op nationaal als Europees niveau veelvuldig op deze benodigde wijzigingen geattendeerd. De laatste reminder dateert van 20 november 2020.
Recent is een compliance check uitgevoerd om te controleren of alle benodigde wijzigingen inderdaad zijn doorgevoerd. Deze check heeft geresulteerd in een overzicht dat wordt gepresenteerd aan het College.
- Vertrouwelijk informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 9.b** **Herziening van twee *Guidelines***
Dit betreft een herziening van de volgende *Guidelines*:
- *Guideline on the clinical investigation of human normal 61 immunoglobulin for intravenous administration (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3).*
 - *Guideline on core SmPC for human normal 4 immunoglobulin for intravenous administration (IVIg).*
- Beide documenten worden aangepast met informatie over aanbevelingen omtrent het gebruik van immunoglobulines in de behandeling van *post-exposure prophylaxis* mazelen bij daarvoor ontvankelijke personen bij wie actieve immunisatie is gecontra-indiceerd.
Het College steunt het voorgestelde uitgaande commentaar.

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

Agendapunt 10.a Abrocitinib

Productnaam	Abrocitinib (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Cibinqo</i>)
Werkzaam bestanddeel	abrocitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	Filmomhulde tabletten: 50 mg, 100 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D11AH
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	127278, 127279, 127280
Zaaknummer	830220

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.*”

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren *major objections* over definitie van het uitgangsmateriaal, over een ontbrekende analyse van batchdata en over een ontbrekende procesvalidatie. Het College steunt deze *major objections*.

Opgemerkt wordt dat moet worden bediscussieerd of de voorgestelde doseringsvorm geschikt is voor adolescenten gelet op de grootte van de tabletten. Hierover wordt een additionele *other concern* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken en klinische onderzoeken

- Op non-klinisch gebied (in rattenstudies) zijn er aanwijzingen dat abrocitinib een negatieve invloed kan hebben op de botontwikkeling. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection* gelet op de beoogde toepassing bij adolescenten. Het College vindt dit een *other concern*. Gewezen wordt op de veiligheidsmarge die wordt gehanteerd voor boteffecten (in dierstudies is de dosering 25x hoger). Verder worden er in de apenstudies geen boteffecten gezien. Dit maakt dat het risico bij mensen waarschijnlijk laag is. Niettemin dient de firma dit nog wel te bediscussiëren, ook in relatie tot andere Janus kinase (JAK-) remmers.
- Klinisch gezien is op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief. Wel wordt nog opgemerkt dat het doseeradvies ten aanzien van het gebruik van de 100 mg versus de 200 mg dosering duidelijker moet worden omschreven in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Dit is een *other concern*.
- Er worden cardiovasculaire bijwerkingen gezien. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht de informatie hierover in de SmPC op te nemen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Klinisch gezien is de *benefit/risk* balans positief maar de resterende *major objections* op gebied van kwaliteit verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.b

Avalglucosidase alfa

Productnaam	Avalglucosidase alfa (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Nexviadyme</i>)
Werkzaam bestanddeel	avalglucosidase alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	A16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127353
Zaaknummer	832658

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Long-term enzyme replacement therapy for the treatment of patients with Pompe disease (acid α -glucosidase deficiency).*”

Kwaliteit

Het College steunt de *major objections* die de Rapporteur formuleert over een specifiek uitgangsmateriaal, over de procesvalidatie, over de *New Active Substance* (NAS) status en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct. Verder wordt voorgesteld om de *other concern* die de Rapporteurs formuleren over een specifieke specificatie op te waarderen naar een *major objection*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met vier klinische studies. De primaire onderbouwing komt van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van avalglucosidase alfa vergeleken met die van alglucosidase alfa.

- Het College is van mening dat op basis van de huidige beschikbare data voldoende is aangetoond dat de *benefit/risk* balans van de 20 mg/kg qow dosering positief is bij behandelnaïeve patiënten met *Late Onset Pompe Disease* (LOPD). Voor patiënten die al eerder behandeling ondergingen zijn beperkte gegevens overgelegd. Deze gegevens suggereren een vergelijkbaar effect zoals gezien bij behandelnaïeve patiënten. Dit geldt zowel voor de *Infantile Onset Pompe Disease* (IOPD) als voor de LOPD groep. In dit opzicht is de non-inferioriteit ten opzichte van glucosidase alfa aangetoond. Voor de groep behandelnaïeve IOPD patiënten is dit nog niet evident aangezien er geen data zijn voor deze groep. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de veiligheid bij deze groep en de *major objection* die de Co-Rapporteur formuleert over de werkzaamheid bij deze groep. Wel wordt voorgesteld de firma te vragen te bediscussiëren in hoeverre kan worden geëxtrapoleerd vanuit patiënten die al eerder behandeling ondergingen naar de behandelnaïeve patiënten. Reden hiervoor is een recente publicatie die uitwijst dat bij de zeldzame groep behandelnaïeve patiënten met IOPD mogelijk ook sprake is van een klinisch voordeel.

- Voor de 40 mg/kg dosering is de *benefit/risk* balans negatief, zowel voor de patiënten die al eerder behandeling ondergingen als voor de behandelaïeve patiënten. Voor deze dosering zijn de data beperkt en is het veiligheidsprofiel ongunstig. Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur.

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

Conclusie

- Het College is **positief** ten aanzien van de 20 mg/kg qow dosering bij (IOPD/LOPD) patiënten die al eerder behandeling ondergingen, en bij LOPD patiënten die behandelaïef zijn.
- Op dit moment is het College **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van deze dosering bij de groep behandelaïeve IOPD patiënten, gelet op de beperkte data en het ongunstiger veiligheidsprofiel. De *benefit/risk* balans bij deze groep moet beter worden bediscussieerd door de firma.
- Het College is **negatief** ten aanzien van de 40 mg/kg dosering. Het veiligheidsprofiel is ongunstig en de data zijn te beperkt.
- *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.c

Byooviz

Productnaam	Byooviz
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	127338
Zaaknummer	832355

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Lucentis als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Lucentis zijn goedgekeurd: “Byooviz is indicated in adults for:

- *The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)*
- *The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME)*
- *The treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR)*
- *The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO)*
- *The treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV)."*

Kwaliteit

Op basis van de huidige beschikbare data is de analytische vergelijkbaarheid Byooviz en het referentiegeneesmiddel voldoende aangetoond. Een *major objection* resteert over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er is een studie met primaten uitgevoerd. Deze studie was niet nodig. Het terugdringen van onnodige dierstudies heeft voortdurend de aandacht van het College. In het vigerende richtsnoer dat hierover gaat blijkt er nog enige ruimte te worden geboden voor de uitvoer van dit soort studies met biosimilars. Besloten wordt bij de eerstvolgende revisie van het betreffende richtsnoer in te zetten op het afraden van deze studies.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Byooviz is vergeleken met die van Lucentis, bij 705 patiënten met neovasculaire, leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Het primaire eindpunt is de verandering in *Central Subfield Thickness* (CST). Dit eindpunt is in lijn met het advies van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Er werden geen onverwachte bijwerkingen gezien. De resultaten wijzen op therapeutische equivalentie. Op klinisch gebied is *biosimilarity* voldoende aangetoond. Wel reteren er nog een aantal vragen over de sensitiviteitsanalyses, de secundaire eindpunten en de veiligheid.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *major objection* op gebied van kwaliteit wordt opgelost. Los daarvan is *biosimilarity* voldoende aangetoond.

Agendapunt 10.d

Hukyndra

Productnaam	Hukyndra
Werkzaam bestanddeel	adalimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 40 mg, 80 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 40 mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AB04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Roemenië
RVG-nummer	127355, 127357, 127359
Zaaknummer	832701

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

Kwaliteit

Er is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct. Deze *major objection* wordt gesteund.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

Op gebied van farmacokinetiek (PK), werkzaamheid, en veiligheid zijn resultaten beschikbaar over een periode van 24 weken. Deze wijzen op *biosimilarity*, maar voor een adequate beoordeling zijn data nodig over een periode van 54 weken. Hierover is een *major objection* geformuleerd die wordt gesteund door het College. Verder zijn er *other concerns* geformuleerd met betrekking tot de uitvoer van de studies en *Good Clinical Practice* (GCP). Ook deze worden gesteund.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is onvoldoende aangetoond. *Major objections* resteren ten aanzien van de kwaliteitsdata en de klinische data.

Agendapunt 10.e

Jyseleca

Productnaam	Jyseleca
Werkzaam bestanddeel	filgotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA45
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	125422, 125423
Zaaknummer	839311

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Rheumatoid arthritis -*

Jyseleca is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Jyseleca may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX).

Ulcerative colitis - Jyseleca is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

- De aanvraag wordt o.a. onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase IIb/III studie bij een cohort van patiënten die nog niet waren behandeld met een *biological*, en een cohort van patiënten die wel eerder waren behandeld met een *biological*. Deze patiënten werden behandeld met filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, of placebo. De studieresultaten wijzen op werkzaamheid ten opzichte van placebo, zowel in de inductiefase als in de onderhoudsfase van behandeling. Wel is filgotinib wat minder werkzaam bij patiënten die al eerder met een *biological* waren behandeld.
- Over de veiligheid wordt opgemerkt dat filgotinib bij mannen van invloed kan zijn op de vruchtbaarheid. Bij de huidige goedgekeurde indicatie (reumatoïde artritis) weegt dit minder zwaar, aangezien dat over het algemeen een oudere patiëntenpopulatie is. Bij de aangevraagde indicatie gaat het echter ook om jongere mannen, en dit maakt dat het effect op de vruchtbaarheid in dit geval zwaarder wordt gewogen. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt deze *major objection* en benadrukt dat op dit gebied additionele data vereist is. Tevens wordt voorgesteld aan de *major objection* toe te voegen dat de firma specifiek moet bediscussiëren hoe de *benefit/risk* balans van de 100 mg dosering zich verhoudt tot die van de 200 mg dosering.
- In de studie zijn nauwelijks patiënten geïncludeerd in de leeftijd van 75 jaar en ouder. Hierdoor kunnen geen uitspraken worden gedaan over de *benefit/risk* balans en de optimale dosering bij deze groep. Dit moet worden vermeld in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond maar een *major objection* resteert met betrekking tot de veiligheid en de dosering.

Agendapunt 10.f

Kauliv

Productnaam	Kauliv
Werkzaam bestanddeel	teriparatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in cartridge: 20 microgram
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	H05AA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	127363
Zaaknummer	832842

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Forsteo als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Forsteo zijn goedgekeurd: *“Kauliv is indicated in adults. Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fracture (see section 5.1). In postmenopausal women, a significant reduction in the incidence of vertebral and nonvertebral fractures but not hip fractures has been demonstrated. Treatment of osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy in women and men at increased risk for fracture (see section 5.1).”*

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren verschillende *major objections* over o.a. het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct, over *Good Manufacturing Practice* (GMP), en over verschillende kwaliteitsaspecten van zowel het werkzame bestanddeel als het eindproduct. Het College steunt de *major objections*, met uitzondering van de vraag om een betere karakterisering van teriparatide. Teriparatide is al uitvoerig gekarakteriseerd door de innovatorfirma en diverse andere biosimilarfirma's. Verder wordt opgemerkt dat beide Rapporteurs zaken aankaarten die de *biosimilarity* raken, maar dat zij hierover geen *major objection* formuleren. Voorgesteld wordt een separate *major objection* te formuleren over de *biosimilarity* die op dit dossierdeel onvoldoende is aangetoond.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

Het voornaamste discussiepunt betreft de immunogeniciteitsdata die te beperkt zijn. Hoewel het immunogene potentieel van teriparatide laag is, is op dit gebied meer data vereist. In eerder afgegeven wetenschappelijk advies is dit kenbaar gemaakt richting de firma. Toen is aangegeven dat immunogeniciteit in het *Risk Management Plan* (RMP) kan worden opgenomen als *missing information*, en dat de immunogeniciteit *post-approval* verder moet worden gekarakteriseerd. In lijn met de vigerende richtlijn is het gebruikelijk dat de immunogeniciteit wordt onderzocht vóór afronding van de aanvraagprocedure. In dit geval is er echter een precedent – recent werden twee biosimilars goedgekeurd onder dezelfde voorwaarde (*post-approval* karakterisering van de immunogeniciteit). Op basis van deze overweging vindt het College deze

benadering in dit geval acceptabel, maar aangegeven wordt dat er op Europees niveau moet worden bediscussieerd hoe zinvol het is om de immunogeniciteit *post-approval* te karakteriseren, en in welke gevallen deze benadering acceptabel wordt geacht.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond.

Agendapunt 10.g

Pegcetacoplan Apellis

Productnaam	Pegcetacoplan Apellis (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Aspaveli</i>)
Werkzaam bestanddeel	pegcetacoplan
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 1080 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	127332
Zaaknummer	832264

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) previously treated with standard therapy.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van pegcetacoplan vergeleken met die van de huidige *Standard of Care* (SoC) eculizumab (Soliris). De studie is uitgevoerd bij volwassen patiënten die al worden behandeld met eculizumab maar nog steeds een HB van <10,5 g/dL hebben. Het primaire eindpunt is de verandering in Hb na 16 weken behandeling. De resultaten wijzen uit dat de werkzaamheid van pegcetacoplan superieur is aan die van eculizumab, bij een vergelijkbare veiligheid. Volgens het College is sprake van een positieve *benefit/risk* balans, indien de indicatie wordt aangepast.

- De aangevraagde indicatie is niet in lijn met de onderzochte patiëntenpopulatie. In een *major objection* verzoekt de Co-Rapporteur de firma om de indicatie als volgt aan te passen: *“treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) with haemolysis and anemia while on treatment with a complement C5 inhibitor for at least 3 months ~~previously treated with standard therapy.~~”* Het College steunt deze *major objection*.
- Opgemerkt wordt dat bij de controlegroep eculizumab minder goed lijkt te werken. In reactie hierop wordt opgemerkt dat moeilijk valt vast te stellen of dit ligt aan eculizumab, aangezien in deze studie de populatie bestaat uit patiënten die zijn geselecteerd juist omdat bij hen eculizumab minder goed werkt.
- Middels een additionele *other concern* wordt de firma verzocht informatie omtrent aplastische anemie en myelodysplastisch syndroom op te nemen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Dit is ook gedaan bij de vergelijkbare geneesmiddelen eculizumab en ravulizumab.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.h

Qinlock

Productnaam	Qinlock
Werkzaam bestanddeel	pipretinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	127358
Zaaknummer	832742

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Qinlock is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST) who have received prior treatment with two or more kinase inhibitor therapies.”*

Kwaliteit

De *New Active Substance* (NAS) status van dit werkzame bestanddeel is voldoende onderbouwd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van retinib + *Best Supportive Care* (BSC) vergeleken met die van placebo + BSC. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een gevorderde GIST die progressie vertoonden na behandeling met imatinib, sunitinib, en regorafenib, of intolerant waren voor deze behandelingen. De resultaten wijzen op een 27,6 weken mediane *Progression Free Survival* (PFS) in de regorafenib-arm versus 4,1 weken in de placebo-arm. Op het belangrijkste secundaire eindpunt, de *Overall Response Rate* (ORR), wordt geen significant verschil gezien tussen beide armen.

- De Rapporteurs concluderen dat een klinisch relevant effect is aangetoond bij deze patiëntenpopulatie. Het College steunt dit.
- De indicatie is niet in lijn met de studiepopulatie. De Rapporteurs formuleren hierover een *major objection* die wordt gesteund door het College. De aangevraagde indicatie staat behandeling toe bij patiënten die zijn behandeld met ten minste twee voorafgaande behandelingen, terwijl de patiënten in de studie met minimaal drie voorafgaande therapieën werden behandeld. Dit moet worden aangepast. Ook wordt de firma verzocht de term ‘*advanced*’ te wijzigen in ‘*unresectable or metastatic*’. Dit is de bewoording die ook bij andere Tyrosinekinaseremmers (TKI) wordt gebruikt bij deze indicatie.
- De veiligheidsdata zijn beperkt. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien een update van de veiligheidsdata hoogstwaarschijnlijk geen negatieve invloed zal hebben op de *benefit/risk* balans.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld.

Agendapunt 10.i

Skysona

Productnaam	Skysona
Werkzaam bestanddeel	elivaldogene autotemcel
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 2 tot 30 miljoen cellen/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	---
Zaaknummer	832110

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For the treatment of patients less than 18 years of age with an ABCD1 genetic mutation and early cerebral adrenoleukodystrophy (CALD) for whom a human leukocyte antigen (HLA)matched sibling haematopoietic stem cell (HSC) donor is not available.”*

Dit is een *Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP)*.

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren beiden een *major objection* over de validatie van de *potency assay* en over het ontbreken van een vrijgiftespecificatie voor de *potency assay*. Het College steunt de meer stringente formulering van de Rapporteur. De Co-Rapporteur vraagt om voorlopige specificaties en *commitments*. Die vraag wordt niet gesteund, aangezien de procedure zich daarvoor nog in een te vroeg stadium bevindt. Verder is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct. Deze *major objection* wordt gesteund.

Non-klinische onderzoeken

Geen opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid van Skysona is o.a. onderzocht in een eenarmige, open label, prospectieve fase II/III studie bij 32 patiënten met CALD. Het primaire eindpunt is de fractie van patiënten die 24 maanden na behandeling geen van de zes *Major Functional Disabilities (MFD)* had. 88% van de patiënten in de studie behaalden dit eindpunt. Deze werkzaamheid is vergelijkbaar met die van een *matched sibling* allogene stamceltransplantatie (allo-HSCT). Deze vergelijking is gebaseerd op een historische controlegroep. Een allo-HSCT is op dit moment de enige behandeloptie die beschikbaar is voor deze patiënten. Deze behandeloptie gaat echter gepaard met een ongunstig veiligheidsprofiel, met name in geval van een allo-HSCT zonder *matched sibling (= Matched Unrelated Donor, MUD)*. Het veiligheidsprofiel van Skysona lijkt gunstiger te zijn dan dat van een MUD allo-HSCT, en is vergelijkbaar of mogelijk ook gunstiger dan dat van een *matched sibling* allo-HSCT. De veiligheidsdatabase voor Skysona is echter nog wel beperkt.

- De Rapporteur vindt de indicatie te breed en formuleert hierover een *major objection*. De indicatie betreft patiënten <18 jaar, terwijl de patiënten in de studie beperkt zijn tot de leeftijdsgroep van 4 tot 14 jaar. De Co-Rapporteur vindt dit een

- other concern*. Het College vindt dit ook geen *major objection*. Er wordt op gewezen dat de ziekteprogressie wordt bepaald door de aanvang van symptomen en niet door leeftijd. Ook is er geen reden om aan te nemen dat de werkzaamheid van Skysona leeftijdsafhankelijk is. Volgens het College kan de firma beter worden gevraagd te bediscussiëren hoe vroege CALD is gedefinieerd, zodat patiënten bij wie de aandoening al te ver gevorderd is een onnodige behandeling bespaart blijft.
- Een belangrijk discussiepunt is de vraag of het tweede deel van de indicatie “... *for whom a human leukocyte antigen (HLA)-matched sibling haematopoietic stem cell (HSC) donor is not available*” zou kunnen worden weggelaten, waarmee de afweging wordt overgelaten aan de behandelaar. Hier wordt verschillend over gedacht. Enerzijds wordt opgemerkt dat de beschikbare data een kleine patiënten populatie omvat en een periode van twee jaar bestrijken en daarmee nog relatief beperkt zijn. Van genterapieën is de verwachting dat deze over langere termijn werkzaam kunnen zijn. Voor Skysona kan dit op basis van de huidige beschikbare data nog niet volledig worden beoordeeld. Een allogene HSCT daarentegen geeft langdurig bescherming tegen CALD. Daar staat tegenover dat de behandeling met Skysona veiliger lijkt te zijn dan een allo-HSCT, en ook de tijd tussen het optreden van de symptomen en de toediening van het product is bij Skysona korter (aangezien niet naar een *matched sibling* gezocht hoeft te worden). De vergelijking tussen de historische controle en Skysona is wel een complicerende factor. Het is nog onvoldoende duidelijk in hoeverre de behandelde groepen vergelijkbaar zijn, gelet op de bias op gebied van tijd tot toediening. Mede op basis van deze overwegingen wordt besloten de firma te vragen het tweede deel van de indicatie beter te onderbouwen.
 - De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over het myeloablatieve conditioneringsregiem. Volgens de Co-Rapporteur moet in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) ook het myeloablatieve conditioneringsregiem van de follow-upstudie worden opgenomen. Het College steunt deze *major objection* niet, en stelt voor de vermelding van de follow-upstudie (en het bijbehorende myeloablatieve conditioneringsregiem) te verwijderen uit de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC), aangezien hiervoor nog geen werkzaamheidsdata beschikbaar zijn, en de werkzaamheid van de genterapie bovendien niet afhankelijk is van het type myeloablatieve conditionering.
 - Opgemerkt wordt dat het College positief zou kunnen zijn over een *full approval*, met als voorwaarde een *annex 2 condition* bestaande uit een adequaat *follow-up* protocol voor werkzaamheid en veiligheid. Dit mede gelet op het feit dat *post-approval* monitoring van de veiligheid en werkzaamheid bij genterapieën sowieso al een belangrijke plaats heeft.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit. Verder zijn er nog een aantal punten op klinisch gebied die nadere bediscussiëring behoeven. Met dit in het achterhoofd geeft het College aan positief te staan tegenover een eventuele *full approval* (met annex 2 conditie), wanneer voldoende wordt ingegaan op de nog openstaande kwesties.

-
- 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**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 25-28 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 11-14 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van de PRAC.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Zeventien adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Artesunate Amivas**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

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)
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. dr. M.T Nurmohamed (telefonisch)
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

Bijlage 1

Conceptverslag ingelaste bespreking COVID-19 vaccin Moderna d.d. zaterdag 2 januari 2021 (28-04-2021: de tekst weergegeven in *blauw* is toegevoegd)

Productnaam	COVID-19 vaccin Moderna
Werkzaam bestanddeel	COVID-19 mRNA (<i>embedded in lipid nanoparticles</i>)
Farmaceutische vorm en sterkte	flacon: 5 ml (10 doses van 100 microgram)
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Oostenrijk PRAC-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	---
Zaaknummer	847112

Het betreft een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “COVID-19 Vaccine Moderna is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus in individuals 18 years of age and older. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.”

Kwaliteit

Eerder zijn een aantal *major objections* geformuleerd waar de firma inmiddels op heeft gereageerd.

- *Good Manufacturing Practice (GMP)* status – voor een aantal Amerikaanse productielocaties is geen GMP inspectie uitgevoerd door een Europese Inspectieautoriteit. Inmiddels is duidelijk dat dit onderdeel gaat worden van de *Specific Obligations (SOB)* die in het kader van de beoogde *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* worden opgesteld. Dit is acceptabel.
- *Validated data* – met betrekking tot het productieproces van het werkzame bestanddeel en het eindproduct zijn er op commerciële schaal nog geen validatiedata beschikbaar voor de Europese productielocaties. Wel is er inmiddels een validatieprotocol voor de vrij te geven batches. Afgesproken is dat elke vrij te geven batch moet doen aan dat protocol (dit is een SOB).
- *Vergelijkbaarheid klinische en commerciële product* – er resteerden vragen omtrent de vergelijkbaarheid van het product dat wordt gebruikt in de klinische studies, en het product bedoeld voor de klinische praktijk (commerciële product). Inmiddels is duidelijk geworden dat het klinische en het commerciële product afkomstig van de Amerikaanse productielocaties vergelijkbaar zijn. Voor de Europese productielocaties worden deze data *post-approval* aangeleverd (dit is een SOB). Tussentijds wordt de vergelijkbaarheid van deze producten gewaarborgd op basis van een *comparability* protocol.
- *Specificaties voor RNA-integriteit* – hier resteerde de vraag in hoeverre deze specificaties in overeenstemming zijn met de klinische batches. In een *oral explanation* heeft de firma (op basis van additionele data) toegelicht hoe men tot acceptabele specificaties is gekomen, die leiden tot eenzelfde mate van RNA-integriteit als het product in de klinische studies. Opgemerkt wordt dat de specificaties gaandeweg worden herzien op basis van opgedane ervaringen met het productieproces (dit is een SOB).

- *Translucent particles* – in een aantal batches werden in geringe mate *translucent particles* gezien. Dit zijn lipidendeeltjes die weinig of geen mRNA bevatten.

Inmiddels is duidelijk dat deze deeltjes kunnen worden uitgefilterd.

Op basis van deze overwegingen worden de *major objections* als opgelost beschouwd. Dit vaccin kan bij een hogere temperatuur worden bewaard (-20°C) dan het recent goedgekeurde, soortgelijke BioNTech vaccin (-80°C). Vanuit het College wordt gevraagd of dit ertoe leidt dat er meer afbraak is in het Moderna-vaccin, en zo ja, of deze afbraakproducten voldoende zijn gekarakteriseerd. In reactie hierop wordt opgemerkt dat de afbraakproducten voldoende zijn gekarakteriseerd. Gebleken is dat deze louter bestaan uit afgebroken RNA met een correcte nucleotidesequentie. De kans dat deze afgebroken RNA-deeltjes alsnog worden vertaald in een (incompleet) eiwit is zeer gering, aangezien deze intacte mRNA's niet alle factoren bezitten die nodig zijn voor een succesvolle translatie van RNA naar eiwit. Voorts is de afbraaksnelheid bij -20°C relatief laag en is er geen reden om aan te nemen dat dit product aan het eind van de bewaartermijn minder zuiver zou zijn dan het Pfizer-product.

Non-klinische onderzoeken

Met betrekking tot de *Developmental And Reproductive Toxicology* (DART) studie wordt opgemerkt dat eerder werd gevraagd of er voldoende data is omtrent implantatie. Hierdoor kon een mogelijk effect op vroege zwangerschap/implantatie niet worden uitgesloten. Inmiddels heeft de firma een extra toelichting gegeven op deze studie, waaruit blijkt dat ook de periode vroege zwangerschap/implantatie voldoende is vertegenwoordigd in de DART studie. Hieruit komen geen bijzonderheden naar voren. Daarmee is dit punt opgelost. Verder werd over de DART studie opgemerkt dat de *mating index* en de *pregnancy index* lager waren in de gevaccineerde groep dan in de controlegroep. Inmiddels zijn historische controledata beschikbaar gekomen en hiermee is ook dit punt opgelost. De gevaccineerde groep blijkt binnen de historische controlewaarden te vallen. In de productinformatie zal worden vermeld dat de dierstudies niet wijzen op een schadelijk effect gedurende zwangerschap. Deze voorgestelde tekst is gelijk aan de tekst van het BioNTech vaccin.

In reactie op een vraag vanuit het College wordt opgemerkt dat de verspreiding van het mRNA en lipidendeeltjes die het mRNA omhullen grotendeels beperkt blijft tot de injectieplaats. Aangevuld wordt dat de bijwerkingen die elders in het lichaam optreden door het immuunsysteem worden veroorzaakt, en niet product gerelateerd zijn. Gevraagd wordt of er in de dierstudies stollingsproblemen zijn gezien. In reactie hierop wordt opgemerkt dat in de dierstudies inderdaad een effect wordt gezien op geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) en op fibrinogeengehaltes. Dit zijn omkeerbare (reversibele) effecten. Opgemerkt wordt dat de daadwerkelijke risico's voor de mens zeer laag zijn. Dit staat ook als zodanig vermeld in rubriek 5.3 (gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het risico is dusdanig laag dat het de vraag is of een vermelding in de productinformatie wel gerechtvaardigd is. Voor het soortgelijke BioNTech vaccin is dit ook niet gedaan.

Klinische onderzoeken

De dosering is onderzocht in een fase I en een fase II studie. Hieruit kwam de (2x) 100 microgram dosis naar voren als meest geschikte. De effectiviteit en veiligheid van dit vaccin is onderzocht bij 33.000 deelnemers in de leeftijd van 18 jaar en ouder. De effectiviteit en veiligheid zijn vergeleken met placebo. De deelnemers ontvingen twee doses van het vaccin of placebo. De periode tussen de twee toedieningen was

gemiddeld 28 dagen. De resultaten wijzen op een effectiviteit van 94,1% die is aangetoond rond 14 dagen na het toedienen van de tweede dosis.

Er zijn een aantal discussiepunten. Deze zijn echter niet dusdanig dat ze een goedkeuring in de weg staan.

- *Voorkomen van ernstig ziekteverloop* – de studieresultaten geven beperkt inzicht in de mogelijke bescherming die het vaccin biedt tegen een ernstig ziekteverloop. In de studie is de definitie van een ernstig ziektebeloop heterogeen. In de placebogroep voldeden 30 patiënten aan de door de firma vastgestelde definitie, waarvan er negen moesten worden opgenomen in het ziekenhuis. In de vaccingroep waren er volgens deze definitie geen ernstige gevallen. Bij het recent goedgekeurde BioNTech-vaccin is ervoor gekozen geen informatie in de productinformatie op te nemen over de bescherming tegen ernstig ziekteverloop. In de studies met dat vaccin waarbij een andere definitie voor ernstig werd gehanteerd, lag het aantal patiënten met een ernstig ziekteverloop echter lager. Uiteindelijk is besloten in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) een feitelijke bespreking van het aantal gevallen van ernstig ziekteverloop op te nemen. Daar wordt verder geen claim (bescherming tegen ernstig ziekteverloop) aan verbonden. De exacte bewoordingen zijn nog onderwerp van discussie binnen de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*.
- *Interval tussen twee doseringen* – in de studie is een doseringsinterval van 28 dagen gehanteerd. Dit interval is verder niet onderbouwd. Er zou gevraagd kunnen worden om een onderbouwing van het interval, maar de uitkomst hiervan zal niet van invloed zijn op de aanbevelingen hieromtrent in de productinformatie. Dit aangezien het 28 dagen interval het interval is dat is onderzocht en effectief is gebleken.
- *Bell's palsy* – er zijn een aantal gevallen van Bell's palsy (aangezichtsverlamming van Bell) gezien. Het gaat om drie personen in de vaccingroep en één persoon in de placebogroep. Dit is ook gezien bij het BioNTech-vaccin (vier gevallen in vaccingroep vs. één geval in de placebogroep). Causaliteit is niet goed uit te sluiten.

Vertrouwelijk informatie is weggelaten. De informatie betreft beleidsopvattingen t.b.v. intern beraad.

In het kader van de beoogde CMA is er een SOB. Het studierapport van de klinische studie van de nog lopende fase III studie dient na goedkeuring (*post-approval*) te worden ingediend. Verder heeft de firma aangegeven de personen in de placebogroep de optie te willen geven om zich op korte termijn alsnog te laten vaccineren. Reden hiervoor is dat de hiervoor gereserveerde batch tot en met januari houdbaar is. De firma wordt sterk aangeraden wetenschappelijk advies in te winnen over de wijze waarop de fase III studie het best kan worden voortgezet. Aanvankelijk was het voorstel van de Rapporteurs om dit als SOB te formuleren, maar uiteindelijk is besloten het bij een aanbeveling te houden.

Vanuit het College worden een aantal opmerkingen gemaakt.

- De effectiviteit bij de subgroep personen in de leeftijd van 65-75 jaar is mogelijk wat minder (86%), en er zijn relatief weinig personen (1300) in de leeftijd van 75 jaar en ouder in de studie opgenomen. Dit roept de vraag op of wel kan worden geclaimd dat het vaccin bij alle leeftijdsgroepen even effectief is. Daar staat tegenover dat het vaccin bij de genoemde groepen nog steeds zeer effectief is.

- In de studie wordt een COVID-19 infectie vastgesteld op basis van klinische symptomen en een PCR-test. Gevraagd wordt of er sprake zou kunnen zijn van onderrapportage (van COVID-19 infecties) omdat personen met een asymptomatische infectie door het ontbreken van klinische symptomen niet als geïnfecteerd worden aangemerkt. In reactie hierop wordt toegelicht dat dit nog wordt onderzocht. Er wordt gekeken of er personen zijn die antilichamen hebben gericht tegen andere virusdelen dan het spike-eiwit waar het vaccin zich op richt. Deze data komen post-approval beschikbaar.
- In de klinische studie ~~is een klein aantal~~ zijn geen immuungecompromitteerde personen opgenomen. Wel zijn er een aantal hiv-positieve deelnemers in de studie geïnccludeerd. Net zoals bij het BioNTech vaccin gaat voor het Moderna-vaccin post-approval ~~meer~~ data worden verzameld over de werkzaamheid en veiligheid bij deze patiëntenpopulatie. De voorgestelde tekst die hierover in de SmPC wordt opgenomen is gelijk aan die van het BioNTech-vaccin.
- Bij een kleine groep personen in de studie is om verschillende redenen geen tweede dosering gegeven. Bij deze groep is de effectiviteit 92%. Dit roept de meer strategische vraag op of zou kunnen worden volstaan met één dosering, waardoor er ook meteen meer mensen gevaccineerd zouden kunnen worden. Hierop wordt toegelicht dat de studie alleen inzicht biedt in de effectiviteit van twee doseringen van het vaccin, aangezien de studie daarnaar is ingericht, en de groep die met één dosis is gevaccineerd te klein is om uitspraken te kunnen doen over de effectiviteit na één dosering. Het is verder niet ondenkbaar dat één dosering leidt tot een minder langer bescherming dan twee doseringen. De effectiviteit van een enkele dosering zou post-approval verder onderzocht kunnen worden.
- In reactie op een vraag wordt toegelicht dat, net als bij het BioNTech-vaccin voor het Moderna-vaccin geen uitspraken kunnen worden gedaan over de effectiviteit van het vaccin bij de groep personen die voorafgaand aan de studie al een COVID-19 infectie had doorgemaakt. Hiervoor is de beschikbare data te beperkt. Inmiddels is bekend dat de Gezondheidsraad aanbeveelt om ook deze groep te vaccineren. Hierbij spelen waarschijnlijk ook praktische overwegingen een rol – het vooraf testen op seropositiviteit bij te vaccineren personen is nauwelijks uitvoerbaar. Aanvullend wordt opgemerkt dat recente studies uitwijzen dat personen die een COVID-19 infectie hebben doorgemaakt in elk geval een half jaar beschermd zijn tegen een herinfectie.

Geconcludeerd wordt dat er geen grote klinische bezwaren zijn tegen de voorwaardelijke goedkeuring van dit vaccin.

Geneesmiddelenbewaking

Net als bij het BioNTech-vaccin moeten een aantal zaken in de *post-approval* fase worden opgevolgd. Het *Risk Management Plan* (RMP) voor het Moderna-vaccin dient dan ook zoveel mogelijk gelijk te worden gesteld aan dat van het BioNTech-vaccin. Op dit moment is het RMP van Moderna wat minder uitgebreid dan dat voor het BioNTech-vaccin. Een voorbeeld zijn de voorgestelde studies voor de monitoring van de mogelijke effecten bij zwangerschap. Bij het BioNTech-vaccin wordt op dit gebied een Amerikaanse studie en een Europese studie uitgevoerd. Moderna stelt alleen een Amerikaanse studie voor. Hierover zijn vragen gesteld. Met deze kanttekeningen en aanpassingen wordt het RMP adequaat geacht.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin met deze indicatie. Op geen van de dossierdelen (kwaliteit, non-klinisch en klinisch) zijn er bezwaren die een goedkeuring in de weg staan. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief. Belangrijk is dat een aantal specifieke zaken *post-approval* verder worden opgehelderd/gemonitord. De firma heeft hiervoor een adequaat studieprogramma opgesteld. Hierover zijn nog wel een aantal vragen gesteld, maar die staan een goedkeuring niet in de weg.

Presentielijst

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

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma