

Vastgesteld d.d.
29 april 2021

**Openbaar verslag van de 970^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 20 januari 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
03-06-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
25-07-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.d, 7.g, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g en 10.i.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a
Bijuva
estradiol en progesteron
Endocrinologie
- 7.b
Bylvay
odevixibat
Hepatologie
- 7.c
COVID-19 vaccin AstraZeneca
recombinant ChAdOx1-S
Infectieziekten
- 7.d
Evrenzo
roxadustat
Cardiovasculair
- 7.e
Koselugo
selumetinib
Oncologie

- 7.f Agendapunt vervallen
- 7.g Lonafarnib (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy*)
lonafarnib
Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Blincyto
blinatumomab
Oncologie
- 10.b Galvus
vildagliptine
Endocrinologie
- 10.c Gavreto
pralsetinib
Oncologie
- 10.d Nexpovio
selinexor
Oncologie
- 10.e Nucala
mepolizumab
Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO)
- 10.f Nucala
mepolizumab
Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO)
- 10.g Nucala
mepolizumab
Hematologie
- 10.h Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10i Siklos
hydroxycarbamide
Hematologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 25-29 januari 2021
- 12.b CMDh-agenda 26-27 januari 2021
- 12.c PRAC-verslag 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**
 - 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
 - 14 **Rondvraag**
 - 15 **Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 970^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**
Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunten 10.e, 10.f en 10.g dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over deze agendapunten. Gedurende de bespreking van agendapunten 10.e, 10.f en 10.g is Collegelid De Graeff voorzitter.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.e, 10.a, 10.c, 10.d, 10.h, 7.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.i en 10.b. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.a, 7.b, 7.g en 7.c. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 14 en 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Overlijdens na vaccinatie in Noorwegen**
In Noorwegen is onrust ontstaan na de dood van 13 ouderen die recent waren ingeënt met het COVID-19 vaccin van Pfizer/BioNTech (Corminaty). Een deel van deze gevallen is ingezien. Het betreft hier mensen van zeer hoge leeftijd met significante co-morbiditeit. Er is vooralsnog geen directe relatie met het vaccin geconstateerd. De *Food and Drug Administration* (FDA) en *Medicines and Healthcare products Registration Agency* (MHRA) kwamen tot dezelfde conclusie, ook voor de gevallen die de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk werden gezien.
In totaal zijn tot nu toe wereldwijd 188 *fatal cases* gemeld, waarbij benadrukt wordt dat de drempel om te rapporteren lager ligt dan bij andere vaccins, door de massavaccinatie die plaatsvindt met dit nieuwe vaccin. Hierdoor worden meer bijwerkingen gerapporteerd dan bij onder andere het reguliere griepvaccin waar mensen al bekend mee zijn.
De firma is op 18 januari 2021 gevraagd in een review een uitgebreider overzicht te geven van deze *fatal cases*. Deze data worden beoordeeld en in de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) besproken. Momenteel is er geen aanleiding urgentiemaatregelen te nemen.
- COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccinaties**
Therapeutica
- Baricitinib - dit betreft een JAK-remmer, waar Nederland Rapporteur voor is. De firma heeft het studierapport van de ACTT2-studie aangeleverd, waarbij baricitinib in combinatie met remdesivir wordt vergeleken met remdesivir alleen. Initieel is door de firma aangegeven dat ze alleen op basis van deze data een extensie van de indicatie zouden willen aanvragen voor patiënten met COVID-19. Nederland heeft hierbij aangegeven te willen wachten op de resultaten van de lopende KHAA-

studie, waarbij baricitinib ook zonder remdisivir als *Standard of Care* (SoC) is onderzocht. Ook na het bekijken van het studierapport van de ACTT2-studie houdt Nederland vast aan de benodigde KHAA-data voor beoordeling van de indicatie-uitbreiding. Dit zal binnenkort bij de *EMA pandemic Task Force* (ETF) besproken worden.

- REMAP-CAP-studie - dit betreft een grote internationale *adaptive platform trial*, al gestart voordat COVID-19 uitbrak, waarin behandelstrategieën bij patiënten met een ernstige longontsteking worden onderzocht. Resultaten uit een preprint laten zien dat de IL6-remmers tocilizumab en sarilumab de mortaliteit kunnen reduceren. Verdere data worden afgewacht.
- Monoklonale antistoffen - ondanks dat nog geen *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) is ingediend voor deze producten bij COVID-19, onderzoekt het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) hoe deze producten toch binnen Europa beschikbaar kunnen komen voor patiënten met milde symptomen, als daar vraag naar is, maar dan het liefst op geharmoniseerde wijze. Het EMA heeft bij de lidstaten uitgevraagd of er een voorkeur is voor ofwel een artikel 5.3 procedure, een specifiek soort advies dat gebruikt kan worden als basis voor een eventuele *emergency use*, of een *compassionate use programme*. Nederland heeft aangegeven een voorkeur te hebben voor een interactieve beoordeling (*rolling review*) met CMA. Indien dat niet tot de mogelijkheden behoort dan wordt een *compassionate use programme* acceptabel geacht. Er moet nog een definitieve keuze worden gemaakt.

Vaccins:

- Pfizer/BioNTech (Comirnaty) - recent is een variatie goedgekeurd, waarbij 6 in plaats van 5 doses uit een ampul kunnen worden gehaald. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid (RIVM), de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA) bekijken momenteel ook of in gespecialiseerde settings toegestaan kan worden dat met een speciale spuit 7 doses uit een ampul te halen zijn.
- Momenteel wordt in de ETF een discussie gevoerd over de te nemen maatregelen wanneer circulerende virusvarianten ontstaan waar de vaccins niet meer goed werkzaam tegen zouden zijn. In dat geval zou het vaccin moeten worden aangepast. Dit roept de vraag op wat voor data vereist zijn om een dergelijke wijziging te kunnen goedkeuren.

Saxenda (liraglutide)

Dit onderwerp is eerder besproken in de 968^e Collegevergadering (d.d. 17 december 2020). Het betrof toen de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Adolescents (≥ 12 years): Saxenda can be used as an adjunct to a healthy nutrition and increased physical activity ~~counselling~~ for weight management in adolescent patients from the age of 12 years and above with:*

- ~~*body weigh above 60 kg and*~~
- *obesity (BMI corresponding to ≥ 30 kg/m² for adults by international cut-off points) and*
- *body weight above 60 kg.*

Treatment with Saxenda should be discontinued and re-evaluated if patients have not lost at least 4% of their BMI or BMI z-score after 12 weeks on the 3.0 mg/day or maximum tolerated dose.

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 2^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

In de 3^e ronde werd door het College de volgende conclusie getrokken: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn niet opgelost en er is geen subgroep geïdentificeerd waarbij wel een klinisch relevante gewichtsafname wordt bewerkstelligd.

De lopende procedure wordt nu in deze Collegevergadering gebracht vanwege een mogelijke onverwachte opinievorming tijdens de komende *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP)-vergadering.

Het College was eerder negatief omdat de klinische relevantie van de reductie in BMI (-0.22 BMI SDS) en lichaamsgewicht (4.5 kg) borderline significant is. Bovendien worden hierbij geen verbeteringen gezien op andere gezondheidsgerelateerde uitkomsten als bloeddruk, HbA1c en lipidspectrum, wat bij leefstijlinterventies wel het geval is. Het middel kent bijwerkingen en een behandelduur van tientallen jaren is nodig, terwijl langetermijnveiligheidsdata niet beschikbaar zijn. Het College heeft de firma gevraagd een subgroep te definiëren die het meeste voordeel zou kunnen hebben van behandeling met liraglutide. Hierop is door de firma een *stopping rule* geformuleerd. De verbetering van de effectiviteit (een afname van de BMI van 0.22 naar 0.27 SDS en een afname van het gewichtsverlies van 4.5 naar 5.3 kg) hierbij wordt echter door het College onvoldoende geacht. De meningen van de diverse lidstaten lopen uiteen, waarbij een deel wel akkoord kan gaan met goedkeuring na vaststelling van deze *stopping rule*.

Nederland zal aansturen op een consult van de *Ad Hoc Expert Group* (AHEG). Indien een consultatie mocht gaan plaatsvinden dan zal dit onderwerp opnieuw voor een Collegevergadering worden geagendeerd na bekend worden van de resultaten hiervan. Mocht de CHMP in de komende ronde al positief worden en afzien van consultatie van de AHEG zal Nederland echter geen divergente opinie opstellen.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

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

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Bijuva

Productnaam	Bijuva
Werkzame bestanddelen	estradiol en progesteron
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 1 mg / 100 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	G03FB08
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125821
Zaaknummer	768187

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale periode voor de indicatie: *“Continuous combined hormone replacement therapy (HRT) for oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women with intact uterus and with at least 12 months since last menses. The experience in treating women older than 65 years is limited.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 951^e Collegevergadering (d.d. 22 april 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op het gebied van kwaliteit, over de veiligheid en de dosering.”

Kwaliteit

In de 2^e ronde werden de vijf *major objections* op het gebied van kwaliteit als opgelost beschouwd. In deze ronde stelt een *Concerned Member State* (CMS) echter dat nog drie *major objections* resteren, waarvan twee *major objections* met betrekking tot de dissolutiemethode. Het College ondersteunt deze *major objections* niet en blijft bij het eerdere standpunt dat deze opgelost zijn.

Het College ondersteunt de *major objection* over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het bereidingsproces van een specifieke kleurstof. Mocht hierbij nitrosamineverontreiniging in het eindproduct worden aangetoond, dient meegenomen te worden dat een kleurstof relatief makkelijk te vervangen is.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinisch onderzoeken

In de 2^e ronde werden de twee *major objections* op farmacokinetiek-(PK)-gebied en de *major objection* over de indicatie als opgelost beschouwd.

Er bleef echter een *major objection* bestaan op klinisch gebied aangezien nog niet kon worden beoordeeld of met het voorgestelde doseringsschema voldoende bescherming van het endometrium werd geboden. Een deel van de onzekerheden is op basis van beschikbaar gekomen data weggenomen, maar de firma moet nog wel een nieuwe *endometrial safety analysis* aanleveren met een *two-sided 95%* betrouwbaarheidsinterval, waarbij het geïdentificeerde geval van endometriumhyperplasie moet worden meegenomen. De resultaten van deze analyse moeten in lijn zijn met de vereisten in de HRT *guideline* van het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA). Voor een nieuwe HRT moet de incidentie van endometriumhyperplasie na één jaar behandeling statistisch minder dan 2% zijn.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en veiligheid.

Agendapunt 7.b

Bylvay

Productnaam	Bylvay
Werkzaam bestanddeel	odevixibat
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 200, 400, 600 en 1200 microgram
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	Nog niet toegekend (21-05-2021: ATC code is tussentijds gewijzigd in A05AX05)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	127604, 127605, 127606, 127607
Zaaknummer	846050

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Bylvay is indicated for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in patients aged 6 months or older.”*

Behandeling voor PFIC bestaat momenteel uit een operatieve interventie of off-label symptomatische behandeling. Er is nog geen farmaceutische behandeling goedgekeurd voor gebruik bij PFIC. Er is sprake van een *unmet medical need*.

Bylvay heeft een *orphan designation* voor de indicaties PFIC, *Alagille syndrome* (ALGS), *Primary Biliary Cirrhosis* (PBS) and *Biliary Atresia* (BA).

Kwaliteit

Er zijn twee *major objections* opgesteld.

- Het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel is niet acceptabel.
- Gezien de hoeveelheid werkzaam bestanddeel per eenheid dienen de procesvalidatiedata beschikbaar te zijn ten tijde van indiening van het dossier. De firma geeft aan dat deze vereiste leidt tot het later beschikbaar komen van het geneesmiddel, wat disproportioneel lijkt bij deze hoge medische noodzaak. Van deze procedure kan worden afgeweken, maar dit is ter beoordeling aan de Inspectie. Inmiddels is door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) een inspecteur aangesteld. Hierover is nog geen informatie aangeleverd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Bylvay vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 62 patiënten met een bevestigde diagnose van PFIC type 1 of type 2. Het primaire eindpunt betrof een 70% afname van serumgalzuren ten opzichte van baseline of het bereiken van een niveau aan serumgalzuren < 70 micromol/l na 24 weken behandeling. Secundaire eindpunten waren gerelateerd aan kwaliteit van leven (pruritus, slaap). Ook resultaten van een extensiestudie werden aangeleverd.

De klinische eindpunten werden in beide studies behaald. In veel gevallen werd ook een relevante reductie van hinderlijke pruritus gezien.

Het College heeft de volgende *major objections* geformuleerd:

- Klinische eindpunten (o.a. een reductie van fibrosering of uitstel van levertransplantatie) zijn vooralsnog niet behaald, mogelijk deels door de korte studieduur en het vaak ontbreken van fibrose at baseline. Een relatie tussen een afname van de cholestase en een afgenomen risico op fibrosering zou echter te verwachten zijn. De firma wordt gevraagd dit te bediscussiëren.
- In de pivotale studie zijn alleen patiënten met PFIC 1 en 2 geïncludeerd. Gezien het werkingsmechanisme is het de verwachting dat ook andere PFIC-varianten met dit geneesmiddel geholpen kunnen worden, maar dit is nog niet aangetoond. De firma wordt gevraagd de brede indicatie te onderbouwen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en indicatie.

Agendapunt 7.c COVID-19 Vaccin AstraZeneca

Productnaam	COVID-19 Vaccin AstraZeneca
Werkzame bestanddelen	recombinant ChAdOx1-S
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 1 x 10 ¹¹ vp/mL
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	830697

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “For active immunisation of individuals ≥18 years old for the prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19).”

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

Deze aanvraag ligt in het verlengde van een eerdere beoordeling van de beschikbare data in het kader van een interactieve beoordeling (*rolling review*). De interactieve beoordeling maakt deel uit van een pakket aan initiatieven vanuit het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) om de ondersteuning bij de ontwikkeling en beoordeling van COVID-19 vaccins en behandelingen te bespoedigen.

De interactieve beoordeling is besproken in de 969^e Collegevergadering d.d. 7 januari 2021. Het College kwam toen tot de volgende 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.”

Kwaliteit

Gedurende de interactieve beoordeling zijn *major objections* geformuleerd over zowel het werkzame bestanddeel als het eindproduct. Deze hadden met name betrekking op het gebrek aan data voor verschillende kwaliteitsaspecten. Inmiddels zijn door de firma additionele data aangeleverd. De stand van zaken is nu als volgt.

- *Werkzame bestanddeel* – er zijn nu voldoende data aangeleverd met betrekking tot validatie en vergelijkbaarheid. De vergelijkbaarheidscriteria zijn aangescherpt. Deze zullen verder worden aangescherpt op basis van de data die nog beschikbaar komen. Ook zijn de validatiegegevens voor een belangrijke veiligheidstest (replicatie competente adenovirussen) inmiddels overlegd. Hierover resteren nog een aantal *other concerns*.
- *Eindproduct* – het belangrijkste bezwaar was dat de houdbaarheidsspecificatie voor infectiviteit substantieel lager was (4-6x) dan dat van het product gebruikt in de klinische studies. De firma heeft deze specificatie nu aangescherpt. Op basis van de aangescherpte specificatie komt de concentratie infectieuze deeltjes nu overeen met de laagste dosering die is gebruikt in de klinische studies. In het kader van de beoogde CMA is een *Specific Obligation* (SOB) opgesteld waarin de firma wordt verzocht deze laagste dosering klinisch verder te onderbouwen. Deze openstaande SOB staat een goedkeuring echter niet in de weg.

Verder wordt de firma verzocht te waarborgen dat de huidige houdbaarheidsspecificaties leiden tot een eindproduct dat de gewenste concentratie infectieuze deeltjes bevat. Voorts zijn er ook voor het eindproduct nu voldoende data aangeleverd met betrekking tot validatie en vergelijkbaarheid en zijn de vergelijkbaarheidscriteria voldoende aangescherpt.

Opgemerkt wordt dat zowel voor het werkzame bestanddeel als voor het eindproduct in een SOB om additionele data wordt gevraagd met betrekking tot vergelijkbaarheid en validatie.

- *Humaan leukocytenantigeen (HLA)-antilichamen* – Opgemerkt wordt dat er in een recente klinische studie met een cytomegalovirus (CMV) vaccin antilichamen tegen HLA werden gezien bij 8% van de gevaccineerde personen. De virale vectoren van dit CMV-vaccin worden, net als het onderhavige vaccin, gekweekt op een specifieke *Human Embryonic Kidney* (HEK)-cellijn. Dit roept de vraag op of vaccinatie met het onderhavige vaccin ook kan leiden tot antilichaamvorming tegen HLA. Dit is inmiddels uitgezocht en er zijn geen aanwijzingen dat het eindproduct HLA van HEK cellen bevat.

Het College vindt deze update van de kwaliteitsdata geruststellend. De belangrijkste bezwaren zijn voldoende geadresseerd. Het is aannemelijk dat de firma in staat is een kwalitatief consistent eindproduct te waarborgen.

Non-klinische onderzoeken

Eerder werd al vastgesteld dat de dierstudies waarin specifiek wordt gekeken naar mogelijke effecten tijdens zwangerschap nog niet zijn afgerond. De resultaten van de preliminaire *Developmental And Reproductive Toxicology* (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 2021 beschikbaar. Daarop vooruitlopend is de firma verzocht te bediscussiëren wat de risico's zijn van een adenovirusinfectie gedurende zwangerschap.

Inmiddels zijn, op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp, de voordelen en nadelen van de toediening van een adenovirus tijdens zwangerschap tegen elkaar afgewogen. Adenovirussen komen veel voor. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat een adenovirusinfectie gedurende zwangerschap leidt tot problemen, met uitzondering van één publicatie waarin een associatie wordt beschreven tussen een adenovirusinfectie gedurende de zwangerschap en congenitale afwijkingen. Een causale relatie is echter niet aangetoond en deze associatie is niet bevestigd in andere onderzoeken. Tevens wordt erop gewezen dat de adenovector in het vaccin replicatie-incompetent is gemaakt. Op basis van deze analyse, deze overwegingen en de resultaten van de preliminaire DART-studie is het College er voldoende van overtuigd geraakt dat dit vaccin veilig kan worden toegepast gedurende zwangerschap.

Klinische onderzoeken

In de interactieve beoordeling werd vastgesteld dat bij twee toedieningen met een tussentijd van 4-12 weken de effectiviteit rond de 60% ligt. Verder werd de firma o.a. gevraagd de nieuw beschikbaar gekomen data (met afkappunt 7 december) aan te leveren. Deze data betreffen een periode waarin er veel circulatie van het virus is geweest. Ook is de firma gevraagd meer inzicht te geven in effectiviteit van het vaccin tussen de eerste en de tweede dosis en waren er nog vragen over de waargenomen neuro-inflammatoire bijwerkingen.

De huidige stand van zaken wordt toegelicht.

- De recent beschikbaar gekomen data (met afkappunt 7 december) zijn aangeleverd door de firma. Deze bestrijken een periode waarin er een toename was in het aantal *events*, waardoor de bewijskracht van de studies toeneemt. De beschikbaar gekomen resultaten zijn in lijn met die van de eerder (tijdens de interactieve beoordeling) aangeleverde interim-analyse. Het bewijs voor de effectiviteit van het vaccin is daarmee verstevigd. Dit geldt zowel voor de fase II/III studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (VK) als voor de fase II/III studie uitgevoerd Brazilië. De beschikbaar gekomen data suggereren, net zoals de eerdere waarneming, dat een langer dosisinterval tussen de twee doseringen leidt tot een grotere effectiviteit. Het blijft echter zo dat *confounding* niet kan worden uitgesloten omdat dit niet op gerandomiseerde wijze is onderzocht. Om op dit gebied betere aanbevelingen te kunnen doen blijven additionele, bevestigende data vereist.
- Tijdens de interactieve beoordeling werd opgemerkt dat het VK in de bijsluiter heeft opgenomen dat de effectiviteit na één dosis 73% is. De firma werd verzocht hierover meer data aan te leveren, aangezien ook werd geclaimd dat de effectiviteit na de tweede dosis 60% is. De firma heeft inmiddels additionele analyses uitgevoerd. Hieruit blijkt dat de effectiviteit drie weken na de eerste dosis op ongeveer 40% ligt in de VK-studie en op ongeveer 80% in de Braziliaanse studie. Deze inconsistentie en de mogelijke gevolgen voor het te hanteren dosisinterval zijn nog onderwerp van discussie. Nederland is van mening dat op basis van deze (gepoolde) analyse niet kan worden geclaimd dat de effectiviteit 3 weken na één dosis 73% is aangezien de effecten in de studies niet consistent met elkaar zijn en dit lijkt gedreven te worden door een verschil in intervalduur tussen de twee studies
- De huidige beschikbare data bieden onvoldoende basis voor het vaststellen van een optimaal doseringsinterval. Mogelijk resulteert een langer interval in betere bescherming na de tweede dosis, echter dit is onzeker en zal afgewogen moeten worden tegen de mogelijk beperktere bescherming na de eerste dosis die tevens van onbekende duur is. Op dit moment kan Nederland zich vinden in het voorstel van de firma voor een doseringsinterval van 4 tot 12 weken.
- In totaal zijn in beide studies zes gevallen van mogelijke neuro-inflammatoire bijwerkingen gezien, op ongeveer 25.000 patiënten. De aandoeningen waren divers qua klinische presentatie en het gaat daarom over geïsoleerde gevallen. Verder werden er ook in de controlegroep vergelijkbare aantallen gezien binnen deze klasse. Uit additionele analyses blijkt dat in vier gevallen niet uit te sluiten valt dat deze werden veroorzaakt door het vaccin. Daarbij wordt wel benadrukt dat dit niet betekent dat de mogelijke bijwerking daadwerkelijk werd veroorzaakt door het vaccin. Door de resterende onzekerheid op dit gebied is dit als *Important Potential Risk* opgenomen in het *Risk Management Plan* (RMP). De firma gaat dit extra monitoren in de lopende studies, zodat er meer duidelijkheid komt over de mogelijke causaliteit. Ook na een mogelijke goedkeuring wordt dit op basis van verschillende farmacovigilantie-activiteiten opgevolgd. Dit aspect is een punt van aandacht maar op dit moment is er geen duidelijk signaal en is de invloed op de *benefit/risk* balans van dit vaccin beperkt.

Geconcludeerd wordt dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Vanuit het College worden een aantal opmerkingen gemaakt.

- Met betrekking tot het waargenomen verschil in effectiviteit na één dosering (tussen de VK-studie en de Braziliaanse studie) worden een aantal factoren opgevoerd die hierin mogelijk een rol spelen, waaronder een verschil in

blootstelling aan circulerend virus. Daar wordt echter tegenover gezet dat er na toediening van de tweede dosering geen sprake meer is van een verschil in effectiviteit tussen beide studies. Ook lijkt deblinding hier geen rol te spelen, aangezien het aantal negatieve PCR-tests in beide studies vergelijkbaar is tussen de studiearmen. Verwacht wordt dat de analyses die nog worden uitgevoerd met de nieuwere data (met afkappunt 7 december) mogelijk meer inzicht zouden kunnen geven in deze kwestie.

- Verder wordt toegelicht dat voorgesteld wordt in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) de waarschuwing op te nemen dat er geen data beschikbaar zijn over de effectiviteit van dit vaccin bij ouderen. Ook is bekend dat dit vaccin bij ouderen een lagere immunogeniciteit geeft dan bij personen uit jongere leeftijdsgroepen. Of dit ook als zodanig in de productinformatie moet worden opgenomen is nog een punt van discussie.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van een CMA voor dit vaccin. Op het gebied van kwaliteit zijn de belangrijkste bezwaren geadresseerd. De huidige beschikbare non-klinische data wijzen uit dat dit vaccin gedurende zwangerschap kan worden toegepast. De klinische data wijzen op een effectiviteit en een acceptabel veiligheidsprofiel. Over een aantal aspecten van de verschillende dossierdelen zijn nog additionele vragen geformuleerd. Deze staan een CMA echter niet in de weg.

Agendapunt 7.d

Evrenzo

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

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “Treatment of ~~anaemia~~ in adult patients with anaemia associated with chronic kidney disease (CKD).”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 958^e Collegevergadering (d.d. 30 juli 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is aangetoond, maar op het gebied van veiligheid resteert een *major objection*. Op basis van de huidige beschikbare data valt moeilijk te beoordelen/voorspellen bij welke patiënten de risico’s van behandeling met roxadustat het grootst zijn.”

Kwaliteit

De *major objections* ten aanzien van uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel en de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden zijn opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de 1^e ronde is de werkzaamheid (verhoging van het Hb) van het middel aangetoond, maar waren er zorgen over de veiligheid, waarbij details omtrent het risico op mortaliteit en MACE verder moesten worden uitgewerkt. Aanvullende data hebben de onzekerheid op dit punt in beide groepen (zowel bij dialysepatiënten als bij patiënten die niet dialyseafhankelijk zijn) niet weggenomen. In een *major objection* wordt de firma gevraagd factoren in kaart te brengen die kunnen bijdragen aan het risico op mortaliteit en MACE en aan te geven welke maatregelen genomen zouden kunnen worden om dat risico te verminderen. Het College merkt hierbij nog op dat het opvallend is dat de verhoging van het Hb niet leidt tot een door de patiënt gerapporteerde verbetering van de kwaliteit van leven. Vooralsnog is de *benefit/risk* balans negatief.
- Bij behandeling met Evrenzo lijkt vaker een sepsis op te treden. De firma wordt gevraagd te bediscussiëren welk werkingsmechanisme hieraan ten grondslag zou kunnen liggen.
- De indicatie is door de firma aangepast en reflecteert de doelgroep nu adequaat (patiënten met een anemie ten gevolge van *chronic kidney disease*).

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

Conclusie

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

Agendapunt 7.e

Koselugo

Productnaam	Koselugo
Werkzaam bestanddeel	selumetinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 10 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EE04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126469
Zaaknummer	795393

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Koselugo is indicated for the treatment of paediatric patients aged 3 years and above, with neurofibromatosis type 1 (NF1) and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromatosis (PN).*”

In de Europese Unie is nog geen medische behandeling goedgekeurd ter genezing, preventie of reductie van volume van plexiforme neurofibromen. Er is derhalve een hoge *medical need*.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 954^e Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020), waarbij door het College de volgende conclusie werd getrokken: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en *benefit/risk* balans.”

Kwaliteit

De *major objection* ten aanzien van de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden is nog niet opgelost. De overige *major objections* op gebied van kwaliteit zijn opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In het *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP)-overleg na de 1^e ronde is besloten een *Ad Hoc Expert Group* (AHEG) te consulteren. De resultaten van deze AHEG worden nog afgewacht.

- Eerder is een *major objection* geformuleerd vanwege de onzekerheid ten aanzien van de effectgrootte. Deze onzekerheid is nog niet geheel weggenomen, maar dit is geen *major objection* meer. De *Objective Response Rate (ORR)* ligt mogelijk tussen de 40 en 66%, een effect in de zin van stabilisatie van volume of krimp van tumoren wordt gezien. De opinie van de AHEG wordt tegemoet gezien.
- NF type 1 betreft een zeldzaam ziektebeeld met een zeer divers klachtenpatroon, variërend van onder meer druk van neurofibromen op de luchtpijp tot pijn of misvorming.

Het is niet mogelijk gebleken op populatieniveau een afname in volume/groeisnelheid van plexiforme neurofibromen te correleren aan een verbetering in ziektegerelateerde symptomen. De klinische relevantie op populatieniveau is derhalve moeilijk in te schatten. Dit zou op patiëntniveau wel mogelijk kunnen zijn. Hiervoor moet aan twee voorwaarden worden voldaan. De voorschrijver moet patiënten kunnen identificeren die waarschijnlijk voordeel van behandeling zullen hebben en er moeten *stopping rules* worden opgesteld wanneer geen voordeel wordt gezien/kan worden verwacht. Dit wordt geformuleerd als *other concern*. Ook hier wordt de AHEG-opinie afgewacht.

- Eerder is een *major objection* geformuleerd ten aanzien van de grootte van de farmaceutische vorm/capsule. Het lijkt echter niet redelijk om jonge patiënten die wel kunnen slikken dit geneesmiddel om die reden te onthouden. Het risico te stikken in de capsule, dat laag is gebleken bij onderzoek, is opgenomen in het *Risk Management Plan* (RMP) en in rubriek 4.2 (posologie en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Bovendien zijn er granules in ontwikkeling. Deze *major objection* wordt als opgelost beschouwd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit en de opinie van de AHEG wordt afgewacht aangaande een aantal onzekerheden over effectgrootte en klinische relevantie.

Agendapunt 7.g

Lonafarnib

Productnaam	Lonafarnib (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy</i>)
Werkzaam bestanddeel	lonafarnib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg, 75 mg
Indicatiegebied	<i>Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome</i>
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126495, 126499
Zaaknummer	796085

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Lonafarnib is indicated for the treatment of patients 12 months of age and older with a body surface area (BSA) of 0.39 m² and above with a genetically confirmed diagnosis of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome or a processing-deficient Progeroid Laminopathy associated with either a heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation or a homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutation.*

Zokinvy (lonafarnib) is not expected to be effective for the treatment of progeroid syndromes caused by mutations in genes other than LMNA or ZMPSTE24 and laminopathies not associated with the accumulation of progerin-like proteins. Zokinvy is not expected to be effective in the treatment of the following progeroid syndromes: Werner syndrome, Bloom syndrome, Rothmund-Thomson syndrome, Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and ataxia-teleangiectasia.”

- ~~*“To reduce the risk of mortality in patients 12 months of age or older with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.*~~
- ~~*For the treatment of Progeroid Laminopathies in patients 12 months of age or older with a processing-deficient mutation in LMNA or ZMPSTE24 (e.g. ZMPSTE24 mutations that cause mandibuloacral dysplasia type B).”*~~

Weergegeven zijn de wijziging en ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 954^e Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections*, voornamelijk ten aanzien van de werkzaamheid, de indicatie en kwaliteit.”

Kwaliteit

In de 1^e ronde zijn diverse *major objections* opgesteld. De *major objections* over het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel, de dissolutiespecificatie en de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden zijn nog niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Ter demonstratie van de robuustheid van de resultaten zijn meer survivalanalyses aangeleverd. De *proof of concept* lijkt nu voldoende onderbouwd te zijn, maar de *benefit/risk* balans is nog negatief, aangezien de resultaten voor de twee studies (Proton 1 en 2) gepoold zijn en het niet duidelijk is of dit mogelijk is gezien verschillen tussen de twee groepen. Resultaten van Proton 1 en Proton 2 lijken niet volledig met elkaar in lijn te zijn. Mogelijk zijn de patiënten in Proton 2 zelfs slechter af als ze lonafarnib krijgen. De vraag is of de geobserveerde overleving in de *pooled data* voornamelijk gedreven wordt door de gegevens uit Proton 1. In een *major objection* wordt de firma gevraagd om verdere uitleg geven en extra data aan te leveren van beide studies individueel.
- Eerder is gevraagd om een *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie vanwege veel ontbrekende data. Aangezien de *benefit/risk* balans nu vooral gebaseerd zal zijn op de post-hoc survivalanalyse wordt een GCP-inspectie niet meer nodig geacht.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op gebied van kwaliteit en werkzaamheid.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a Blincyto

Productnaam	Blincyto
Werkzaam bestanddeel	blinatumomab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 12,5 mcg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC19
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	116506
Zaaknummer	839793

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Blincyto is indicated as monotherapy for the treatment of paediatric patients aged 1 year or older with high-risk first relapsed Philadelphia chromosome negative CD19 positive B-precursor ALL as consolidation therapy.”*

Voor een uitgebreide omschrijving van de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label, gecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Blincyto vergeleken met standaardconsolidatietherapie. De studie is uitgevoerd bij patiënten ouder dan 28 dagen en jonger dan 18 jaar met *high-risk first relapsed B-cell precursor ALL*. Een interim-analyse met afkappunt juli 2019 wordt aangeleverd en eindresultaten worden verwacht in 2023. Er worden significante verschillen gezien in *Event-Free Survival (EFS)*, *Overall Survival (OS)* en mortaliteit ten faveure van Blincyto. Er zijn geen onverwachte veiligheidssignalen naar voren gekomen.

- De Rapporteurs formuleren enkele *other concerns* ten aanzien van onder meer de posologie, het open-label design van de studie, beperkte data door het prematuur stoppen van de werving op 17 juli 2019 en belangrijke protocolwijzigingen. Werkzaamheid en veiligheid zijn echter voldoende aangetoond en de *benefit/risk* balans is positief. Het College ondersteunt dit standpunt.
- De voorgestelde indicatie suggereert dat de standaardconsolidatietherapie in zijn geheel vervangen zou kunnen worden door Blincyto, terwijl in de studies alleen in de 3^e cyclus van de consolidatietherapie Blincyto werd gebruikt. De indicatie dient hierop aangepast te worden, zodat duidelijk is dat Blincyto een onderdeel is van de consolidatietherapie. Dit betreft een *major objection*.

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 in lijn met het commentaar van het College.

Agendapunt 10.b

Galvus, Jaira, Xiliarx

Productnamen	Galvus, Jalra, Xiliarx
Werkzaam bestanddeel	vildagliptine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	A10BH02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	73399, 103256, 103255
Zaaknummer	830202

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een wijziging van de indicatie, resulterend in:

“Vildagliptin is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve the glycaemic control in adults with type 2 diabetes mellitus:

- *as monotherapy*
- *as combination therapy:*
 - *initial combination with metformin when diabetes is not adequately controlled by diet and exercise alone.*
 - *in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes, including insulin, when these do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).”*

Voor een uitgebreide omschrijving van de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase IV studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van de initiële combinatie van vildagliptine en metformine vergeleken met metformine monotherapie, waaraan later eventueel vildagliptine is toegevoegd. De 5 jaar durende studie is uitgevoerd bij behandelingsnaïeve patiënten met type 2 diabetes mellitus.

- Het College is van mening dat de studieresultaten van deze post-hoc analyse lastig te interpreteren zijn. Initieel is er een kleine vermindering van het risico op therapiefalen ten faveure van de initiële combinatietherapie, maar hierbij wordt een aanzienlijk deel van de mensen overbehandeld, omdat zij hadden kunnen volstaan met alleen monotherapie. Ook op het HbA1c en het tijdstip van starten van insulinothérapie werd geen blijvende invloed gezien. Het College ondersteunt derhalve de door de Rapporteurs vastgestelde negatieve *benefit/risk* balans. Het opnemen van de resultaten in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) behoort wel tot de mogelijkheden. Het College benadrukt hierbij dat het geen voorstander is van het direct starten met combinatietherapie bij dergelijke aandoeningen, gelet op het de mogelijke overbehandeling en een hoger risico op bijwerkingen geeft.

- De firma stelt tevens een uitbreiding van de monotherapie-indicatie voor vildagliptine voor, omdat de beperking “*in patients inadequately controlled by diet and exercise alone and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance*” geen deel meer uitmaakt van de aangepaste indicatie. Vildagliptine monotherapie is in deze setting echter niet onderzocht en deze wijziging van indicatie is derhalve niet acceptabel. Dit is een *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De meerwaarde van direct starten met de combinatietherapie vildagliptine/metformine ten opzichte van sequentieel toegevoegd vildagliptine is onvoldoende aangetoond. Bovendien is de uitbreiding van de indicatie voor vildagliptine in het kader van monotherapie niet acceptabel.

Agendapunt 10.c Gavreto

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

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“GAVRETO is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) ~~previously treated with platinum-based chemotherapy~~”*.

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 960^e Collegevergadering (d.d. 27 augustus 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. De data zijn immatuur, er is onvoldoende *Major Therapeutic Advantage* (MTA) aangetoond en de indicatie is te breed.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De firma heeft updated werkzaamheids- en veiligheidsdata ingediend. De resultaten wijzen op een effect op *Overall Response Rate* (ORR), maar de bijwerkingen zijn substantieel. De dataset is nog steeds beperkt.

Ten opzichte van de 1^e ronde zijn er in de onderhavige ronde een aantal zaken gewijzigd.

- De firma heeft aangegeven te willen gaan voor een *Full Approval* (FA) in plaats van een *Conditional Marketing Approval* (CMA).
- Het indicatievoorstel is aangepast. De nu voorgestelde indicatie is lijn-agnostisch (in plaats van beperkt tot de eerste lijn).
- De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) is positief over het toekennen van een CMA voor een tweedelijnsindicatie in dezelfde doelpopulatie aan een vergelijkbaar geneesmiddel met eenzelfde werkingsmechanisme (selpercatinib). De formele goedkeuring moet echter nog worden afgegeven door de Europese Commissie (EC).
- De firma heeft aangegeven dat er in de komende beoordelingsronde meer data beschikbaar komen. De dataset zal uit een groter aantal patiënten bestaan en ook de follow-up zal worden geupdated.

Twee belangrijke punten van discussie zijn de *benefit/risk* balans in de eerste lijn en het type aanvraag.

- *Benefit/risk balans eerste lijn* – het College is het met de Co-Rapporteur eens dat de huidige dataset te beperkt is (n=29) om een eerstelijnsindicatie te kunnen rechtvaardigen, waarbij de onderzochte patiëntenpopulatie niet representatief is voor de eerstelijnssetting (de patiënten waren niet geschikt voor standaard therapie). De firma geeft aan, dat de dataset in de volgende ronde vergroot zal worden met ongeveer 21 patiënten, die representatief zullen zijn voor de eerstelijnsindicatie. Volgens het College is deze aanvullende dataset vereist om inzicht te krijgen in de *benefit/risk* balans voor de eerste lijn. Verder moet de *major objection* van de Co-Rapporteur worden aangevuld met een verzoek aan de firma om te onderbouwen waarom de huidige beschikbare data en de data die verwacht worden gepoold kunnen worden (gelet op tussentijdse protocolaanpassingen).
- *Type aanvraag* – volgens het College zou op basis van de huidige dataset een CMA voor een tweedelijnsindicatie tot de mogelijkheden behoren, aangezien hier de *benefit/risk* balans positief is. Echter, de recente (nog lopende) toekenning van een CMA aan selpercatinib (ook voor een tweedelijnsindicatie) zorgt mogelijk voor regulatoire complicaties, aangezien op basis van de huidige dataset de *benefit/risk* balans van pralsetinib minder positief lijkt te zijn dan die van het vergelijkbare selpercatinib. Wanneer selpercatinib is goedgekeurd door de Europese commissie, dan zal een *Major Therapeutic Advantage* (MTA) ten opzichte van selpercatinib moeten worden aangetoond. Dit zal lastig worden. De mogelijke minder positieve *benefit/risk* balans ten opzichte van selpercatinib zou ook een eventuele FA bemoeilijken, aangezien het niet wenselijk is om een geneesmiddel een FA te verschaffen terwijl aan een vergelijkbaar geneesmiddel met een meer positieve *benefit/risk* balans een CMA is toegekend. Het besluit voor een FA zou echter weer anders liggen wanneer de verwachte data over de eerstelijnssetting wijzen op een positieve *benefit/risk* balans. De bovengenoemde onzekerheden ten gevolge van de nog onvolledige data set en de lopende aanvraag voor CMA voor selpercatinib maken dat op het op dit moment in de procedure lastig is om een positie in te nemen over het type aanvraag.

Naar verwachting zal de nog aan te leveren update van de aanvullende data leiden tot nieuwe discussies over de aanvaardbaarheid van de lijn-agnostische indicatie en over het type aanvraag. Gelet op de regulatoire complexiteit die ontstaat door de lopende toekenning van een CMA aan selpercatinib zou het volgens het College goed zou zijn als de verschillende scenario's worden verkend en bediscussieerd, in afwachting van de nieuwe data.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan voor de eerstelijnssetting geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Dit is een *major objection*. Voor de tweedelijnsindicatie is de *benefit/risk* balans positief en zou een CMA tot de mogelijkheden behoren. Op dit moment kan echter nog geen standpunt worden ingenomen, mede gelet op de nog aan te leveren data en de mogelijke regulatoire complicaties wanneer Selpercatinib door de Europese commissie is goedgekeurd.

Agendapunt 10.d

Nexpovio

Productnaam	Nexpovio
Werkzaam bestanddeel	selinexor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet: 20 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (tussentijds gewijzigd in L01XX66)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Denemarken PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124442
Zaaknummer	708969

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Nexpovio is indicated in combination with dexamethasone for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least ~~three~~ four prior therapies and whose disease is refractory to ~~at least one~~ two proteasome inhibitor (PI), ~~at least one~~ two immunomodulatory agent (IMiD) and an anti-CD38 monoclonal antibody (mAb).”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 926^e Collegevergadering (d.d. 4 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan geen adequate *benefit/risk* balans worden opgemaakt.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Eerder in de procedure was er vooral discussie over de *Response Rate* (RR), gelegen tussen de 18 en 26%. Tijdens een *oral explanation* is gebleken dat dit door de *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP) geaccepteerd gaat worden. Meer recent ingediende producten hebben echter een iets hogere RR en vooral een veel langere *Duration of Response* (DoR). Hierop heeft de firma aangegeven de indicatie te willen wijzigen, zodat alleen patiënten die pentarefractair zijn worden geïnccludeerd. Er moest bovendien progressie zijn onder deze laatste therapie. Voor deze patiëntengroep bedraagt de RR 25,3, is de DoR 3,8 maanden en de *overall survival* (OS) 8,4 maanden. Toxiciteit bleek eerder al aanzienlijk, met vooral hematologische toxiciteit en misselijkheid, waardoor 30% van de patiëntenpopulatie stopte met de studie. In de nieuw geïdentificeerde patiëntengroep was deze toxiciteit niet ernstiger en viel een minder groot deel van de populatie hierdoor uit. De Rapporteurs zijn in deze ronde positief, maar stellen wel dat de bewoording van de indicatie aangepast moet worden naar:

“Nexpovio is indicated in combination with dexamethasone for the treatment of ~~adult patients with relapsed-refractory multiple myeloma (RRMM)~~ in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitor, two immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on last therapy.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

In het kader van de aangevraagde *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) zijn de resultaten van de Boston-studie (een fase III studie in een vroegerelijnsbehandeling) een belangrijke voorwaarde. Gezien het verschil in studiepopulatie kan deze studie alleen gebruikt worden ten aanzien van de veiligheid, niet ten aanzien van de werkzaamheid.

Het College is van mening dat het middel ondanks de forse toxiciteit en beperkte werkzaamheid waardevol kan zijn bij pentarefractaire patiënten. Van belang hierbij is de hoge medische noodzaak. Het middel kan bovendien oraal ingenomen worden en kent een ander werkingspatroon dan de andere middelen. Derhalve ondersteunt het College het standpunt van de Rapporteurs dat de *benefit/risk* balans positief is, mits de aangegeven wijziging in de indicatie wordt doorgevoerd.

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 in lijn met het commentaar van de Rapporteurs.

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

Agendapunt 10.e **Nucala**

Productnaam	Nucala
Werkzaam bestanddeel	mepolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO)
ATC-code	R03DX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	116501, 123821, 123822
Zaaknummer	840525

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Severe eosinophilic asthma - Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1).

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) - Nucala is indicated as an add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with inadequately controlled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Nucala vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met ernstige CRSwNP, die minstens één eerdere operatie in de voorafgaande 10 jaar moesten hebben gehad voor verwijdering van neuspoliepen. De studie voldeed aan zijn co-primaire eindpunt: verandering in de *Endoscopic Nasal Polyp Score* in week 52 en verandering in *Nasal Obstruction Visual Analogue score* gedurende 4 weken voor week 52. De resultaten worden ondersteund door secundaire eindpunten in de vorm van de *overall VAS symptom score* (aangaande neusobstructie, vermindering van reuk). Het veiligheidsprofiel is acceptabel en bekend.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* met enkele sub-bedenkingen ten aanzien van de statistische en klinische bewijsvoering. Het College is het eens met het feit dat deze opmerkingen worden gemaakt, maar stelt voor deze te downgraden tot *other concerns*. Daarnaast worden enkele uitbreidingen van de *other concerns* van de Rapporteur voorgesteld met betrekking tot interne consistentie en patiëntenpopulatie.
- Het College stelt in een *major objection* voor de indicatie te wijzigen in lijn met de voor Xolair goedgekeurde indicatie, die een vergelijkbare studiepulatie kent:

“Nucala is indicated as an add-on treatment with for intranasal corticosteroids (INC) for the treatment of adult patients with severe CRSwNP for whom therapy with INC does not provide adequate disease control ~~with inadequately controlled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps.~~” Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De indicatie dient in lijn te worden gebracht met de indicatie van Xolair. Verder resteren enkel nog *other concerns*.

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

Agendapunt 10.f Nucala

Productnaam	Nucala
Werkzaam bestanddeel	mepolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO)
ATC-code	R03DX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	116501, 123821, 123822
Zaaknummer	839291

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Severe eosinophilic asthma - Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1).

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) - Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.”

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, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van mepolizumab vergeleken met placebo bij 136 volwassen patiënten met een historie van recidiverende of refractaire EGPA, die behandeld worden met corticosteroïdtherapie, met of zonder gelijktijdige immunosuppressieve therapie. De werkzaamheid en veiligheid bij kinderen wordt geëxtrapoleerd vanuit volwassenen op basis van een populatie-farmacokinetiek (popPK)-model. Het primaire eindpunt (gebaseerd op tijd tot remissie) werd bereikt.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de beoogde toepassing bij kinderen, gelet op een aantal onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie en de voorgestelde dosering. Het College steunt deze *major objection*. Om te kunnen extrapoleren moet eerst worden aangetoond dat ‘verlaging van het aantal eosinofielen in het bloed’ een geschikte marker is voor farmacodynamiek (PD).
- Het College steunt tevens de *major objection* van de Rapporteur over de indicatie. In de indicatie moet worden opgenomen dat het patiënten betreft met een historie van recidiverende of refractaire EGPA en die behandeld worden met corticosteroïdtherapie.
- De Rapporteur stelt in een aantal *other concerns* dat het effect op vasculitis moet worden opgehelderd.

Dit aangezien tussen mepolizumab en placebo geen statistisch significant verschil in de *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) wordt gezien. Het College steunt deze vragen, maar intern wordt nog uitgezocht of dit mogelijk moet worden opgewaardeerd tot een *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de bewoording van de indicatie en over de werkzaamheid, veiligheid en dosering bij kinderen.

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

Agendapunt 10.g

Nucala

Productnaam	Nucala
Werkzaam bestanddeel	Mepolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	R03DX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	116501, 123821, 123822
Zaaknummer	839238

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Severe eosinophilic asthma - Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1).

Hypereosinophilic syndrome (HES) - Nucala is indicated for the treatment of adult patients with hypereosinophilic syndrome.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Nucala vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een minimaal 6 maanden daarvoor bevestigde diagnose HES. De studie laat zien dat behandeling met Nucala leidt tot minder exacerbaties van de aandoening (primaire eindpunt). Het veiligheidsprofiel is acceptabel en bekend.

De Rapporteur formuleert een *major objection* ten aanzien van de te brede indicatie. In de studie zijn patiënten geïncludeerd met een ernstigere vorm van HES en een voorgeschiedenis met twee of meer exacerbaties in de laatste 12 maanden voor screening. Bovendien zijn patiënten met een *F/P fusion tyrosine kinase gene translocation* geëxcludeerd. Dit moet terugkomen in de indicatie. Indien de indicatie wordt aangepast in lijn met dit commentaar, dan vindt de Rapporteur de *benefit/risk* balans positief. Dit wordt door het College ondersteund.

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 in lijn wordt gebracht met de onderzochte patiëntenpopulatie.

Agendapunt 10.h

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC32
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310, 123815
Zaaknummer	776384

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Tecentriq as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have a PD-L1 expression \geq 50% tumour cells (TC) or \geq 10% tumour-infiltrating immune cells (IC) and who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC (see section 5.1).”*

Atezolizumab is al goedgekeurd voor de behandeling van *urothelial carcinoma, non-small cell lung cancer* en *triple-negative breast cancer*. Voor een uitgebreide omschrijving van de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

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. De studieresultaten wijzen op werkzaamheid bij een subgroep patiënten met hoge PD-L1-expressie, maar een aantal constatering zorgt voor twijfels over de betrouwbaarheid van de studieresultaten.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op een studie met vele wijzigingen in protocol en statistisch analyseplan. Uiteindelijk zijn alleen de resultaten van een veel kleinere subgroep met een hoge PDL1-expressie gepresenteerd als onderbouwing voor de indicatie. Om deze reden is een *Good Clinical Practice (GCP)*-inspectie uitgevoerd.

De inspecteurs waren van mening dat de data niet kunnen worden gebruikt, onder meer omdat in de *Trial Master File (TMF)* essentiële documenten miste, en deze ongestructureerd was en niet alle gevraagde gegevens werden overgedragen.

Daarnaast hadden biostatistici toegang tot bepaalde data, waardoor zij tussentijds *exploratory analyses* zouden kunnen hebben verricht. Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) is echter van mening dat een product niet alleen op basis van kritische GCP-bevindingen kan worden afgewezen, maar dat hierbij gekeken moet worden wat de impact van de GCP-uitkomsten is op de overlegde dataset.

Er heeft een uitgebreide analyse plaatsgevonden. Hieruit komt naar voren dat de brondata betrouwbaar lijken. De resultaten uit de interim-analyse lijken niet beïnvloed door de negatieve bevindingen van de inspecteurs. Er is derhalve sprake van een duidelijk *Overall Survival (OS)*-voordeel van 7 maanden. De *benefit/risk* balans is positief. Het College steunt dit, maar geeft wel aan moeite te hebben met de slechte

kwaliteit van de studie en de vele kritische GCP-bevindingen. De wijze waarop de studie is uitgevoerd is zorgwekkend. Het College wenst hier een verdere discussie over in de *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP), tezamen met de inspecteurs. In de *European Public Assessment Report* (EPAR) dient daarnaast uitgebreid beargumenteerd te worden waarom ondanks de uitkomsten van de GCP-inspectie wel besloten is tot een positieve *benefit/risk* balans, mede ter voorkoming van precedentvorming.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel gezien de positieve *benefit/risk* balans, maar heeft grote moeite met de vele kritische GCP-bevindingen en zorgwekkende studie-uitvoer. Dit zal op Europees niveau worden ingebracht.

Agendapunt 10.i

Siklos

Productnaam	Siklos
Werkzaam bestanddeel	hydroxycarbamide
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 1000 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L01XX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Griekenland
RVG-nummer	73026, 107071
Zaaknummer	818634

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *"Siklos is indicated in adults, adolescents and children older than 2 years suffering from sickle cell syndrome for:*

- *the prevention of recurrent painful vaso-occlusive crises including acute chest syndrome in symptomatic patients (see section 5.1),*
- *the treatment of severe chronic anemia (haemoglobin level <6 g/dL or >7 g/dL with poor clinical or functional tolerance)."*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn aangegeven. Voor een omschrijving van de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 963^e Collegevergadering (d.d. 7 oktober 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor werkzaamheid bij deze patiëntenpopulatie. De indicatie is geen goede afspiegeling van de onderzochte patiëntenpopulatie en de klinische relevantie van het effect is onduidelijk."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op een subgroepanalyse van een ongecontroleerde observationele studie. Er ontbrak veel data en het betrof een zeer klein aantal patiënten.

In deze ronde blijft het College van mening dat de werkzaamheid niet goed te bepalen is. De kwaliteit en grootte van de aangeleverde database maakt een goede *benefit/risk* inschatting niet mogelijk. Slechts 18 patiënten vallen in de doelpopulatie en de effectgrootte in deze populatie kan niet met zekerheid worden bepaald. De voorgestelde indicatie kan derhalve niet worden goedgekeurd. Het College formuleert hierover een *major objection*. Het wordt erg onwaarschijnlijk geacht dat deze nog opgelost kan worden.

Het Collegestandpunt wijkt af van dat van de Rapporteurs, die aangeven positief te kunnen zijn over de indicatie-uitbreiding.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans kan niet worden bepaald aan de hand van de huidige gegevens met zeer kleine aantallen in een subgroepanalyse van een ongecontroleerde observationele studie met veel missende data.

- 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 25-29 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 26-27 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda 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 openbare verslag van de CMDh op de website van CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 11-14 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van PRAC.
- Pfizer/BioNTech-vaccin (Comirnaty)**
Nederland is PRAC-rapporteur voor dit vaccin. Het eerste maandelijkse *safety report* is ingediend en wordt momenteel beoordeeld. Er lijken geen ernstige nieuwe bijwerkingen naar voren te zijn gekomen. De firma zal gevraagd worden een betere analyse in te dienen ten aanzien van gevallen van anafylaxie, waarbij er ook aandacht dient te zijn voor de aanbeveling in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) om patiënten tot een kwartier na toediening te observeren. Er blijkt vaker sprake te zijn van bijwerkingen als misselijkheid, braken en diarree, waarbij alleen de eerste bijwerking opgenomen is in de productinformatie. Hierover wordt ook verduidelijking gevraagd.
Opgemerkt wordt dat bij het ontstaan van veiligheidssignalen ook bij vergelijkbare vaccins proactief gegevens opgevraagd kunnen worden over dit signaal om te bezien of daar dezelfde problematiek zou kunnen spelen. Het streven is bovendien om maandelijkse rapporten van vergelijkbare vaccins in dezelfde *time table* te laten lopen, zodat ze parallel beoordeeld kunnen worden en in dezelfde PRAC-vergadering kunnen worden besproken.

-
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- 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)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteurs verslag

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