

Vastgesteld d.d.
29 april 2021

Openbaar verslag van de 971^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 4 februari 2021 te Utrecht

| DATUM | AANPASSING | VERSIE |
|------------|---|--------|
| 03-06-2021 | Eerste versie openbaar verslag | 1 |
| 26-07-2023 | Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.b, 7.e, 7.g, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i, en 10.j. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 12.b. | 2 |
| | | |

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 968^e Collegevergadering d.d. 17 december 2020
 - 5.b Conceptverslag 969^e Collegevergadering d.d. 7 januari 2021
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Colchicine Tiofarma
colchicine
Reumatologie/Cardiovasculair
 - 7.b Dexamfetaminesulfaat DMB
dexamfetamine
Psychiatrie
 - 7.c Dolamizol
metamizol
Pijn
 - 7.d Evkeeza
evinacumab

- 7.e Cardiovasculair
Galafold
migalastat
Stofwisselingsziekten
- 7.f Agendapunt vervallen
- 7.g Propranolol HCl retard Teva
propranolol
Cardiovasculair
- 7.h Verquvo
vericiguat
Cardiovasculair
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Abylgis
arachis hypogaea extract (pinda-extract)
Allergologie
- 10.b Forxiga / Edistride
dapagliflozine
Endocrinologie / Cardiovasculair
- 10.c Lumevoq
lenadogene nolparvovec
Oogheekunde
- 10.d Octagam 10%
humaan normaal immunoglobuline
Immunologie / Auto-immuunziekten
- 10.e Rinvoq
upadacitinib
Immunologie / Auto-immuunziekten
- 10.f Saphnelo
anifrolumab
Auto-immuunziekten
- 10.g Seglatro / Segluromet / Steglujan
ertugliflozine / ertugliflozine en metformine / ertugliflozine en sitagliptine
Endocrinologie
- 10.h Tavneos
avacopan
Auto-immuunziekten
- 10.i Tecovirimat SIGA
tecovirimat
Infectieziekten
- 10.j Vosevi
sofosbusvir, velpatasvir en voxilaprevir
Hepatologie
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**

- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.a CHMP-verslag 25 -29 januari 2021
12.b CMDh-verslag 26-27 januari 2021
12.c PRAC-agenda 8-11 februari 2021
12.d COMP-verslag 19-21 januari 2021
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-verzoeken**
13.3.a Juridisch overzicht 4 februari 2021
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a *Regulatory Science*
13.7.b Notulen Commissie Wetenschap
13.7.c Definitief verslag Raad van Advies (RvA)
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
13.8.a CAT-verslag januari 2021
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 971^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.

Tevens is er een speciaal welkom voor mw. Fiebrich-Westra, lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 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 dit agendapunt. Gedurende de bespreking van agendapunt 10.g is Collegelid De Graeff voorzitter.

Dhr. Nurmohamed meldt ten aanzien van agendapunt 10.e 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. Nurmohamed zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

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

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid Belo is verhinderd.

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

Therapeutica:

Monoklonale antilichamen:

- Op 26 januari 2021 is een persbericht uitgebracht door Eli-Lilly. De firma claimt dat de combinatie van bamlanivimab en etesevimab zorgt voor 70% reductie van het aantal hospitalisaties en overlijdens bij patiënten met een recent gediagnosticeerde COVID-19-infectie met een hoog risico op een ernstig beloop. Eerder is in de *Journal of the American Medical Association* (JAMA) een artikel gepubliceerd, waarin een reductie in *viral load* gemeld werd bij niet-gehospitaliseerde patiënten met milde COVID-19. De *Food and Drug Administration* (FDA) heeft al een *emergency use authorisation* afgegeven voor bamlanivimab monotherapie. De combinatie van geneesmiddelen is daar nog onder evaluatie.

- In een persbericht van 26 januari 2021 claimt Regeneron dat uit een nog lopende fase III studie bij 400 patiënten met een hoog risico op een COVID-19-infectie is gebleken dat de combinatie casirivimab en imdevimab het risico op symptomatische en asymptomatische infecties vermindert. Eind vorig jaar heeft Regeneron in de *New England Journal of Medicine* (NEJM) een artikel gepubliceerd waarbij een afname van de *viral load* door deze combinatie werd gemeld.
- Voor beide producten wordt een 5(3)-arbitrageprocedure gestart. De *EMA pandemic Task Force* (ETF) heeft recent besloten de focus te leggen op patiënten met een hoog risico op progressie van de ziekte die geen extra zuurstof nodig hebben, ongeacht wel of geen hospitalisatie.
- Voor Regeneron is deze week een interactieve beoordeling (*rolling review*) gestart naast de artikel 5(3) procedure.
- Er zijn een aantal publicaties uitgebracht die laten zien dat monoklonale antilichamen niet alle nieuwe COVID-stammen goed neutraliseren. De werkzaamheid tegen virusmutanten zal van grote invloed zijn op de uiteindelijke inzetbaarheid van deze geneesmiddelen op het moment dat mutanten gaan circuleren .

Vaccins:

AstraZeneca:

- Recent is het vaccin van AstraZeneca door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) goedgekeurd voor de indicatie: “Immunisatie van personen van 18 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2.” Het vaccinatieschema bestaat uit twee afzonderlijke doses, waarbij de tweede dosis moet worden toegediend tussen de 4 en 12 weken na de eerste dosis. De werkzaamheid van 59.5% is op dit doseringsinterval gebaseerd. Personen zijn mogelijk pas 15 dagen na toediening van de tweede dosis volledig beschermd. De werkzaamheid ligt mogelijk iets hoger (62.6%) bij een langer doseringsinterval, maar de data die aanleiding tot deze conclusie geven zijn te beperkt om goede uitspraken over te kunnen doen.
- De Gezondheidsraad zal adviseren ook mensen van 55 tot 65 jaar te vaccineren met het AstraZeneca-vaccin. Er zijn echter slechts beperkte data uit deze patiëntengroep beschikbaar. Informatie uit nog lopende studies moet hierover meer duidelijkheid geven.
- Het bijwerkingenprofiel komt overeen met dat van Moderna en Comirnaty (voorheen het COVID-19-vaccin van Pfizer/BioNTech genoemd). Anafylaxie is bij het AstraZeneca-vaccin echter niet gemeld als bijwerking.
- Er is een lijst met *Specific Obligations (SOB's)* opgesteld waar de firma aan moet voldoen. Hieronder valt onder meer het uitvoeren van nader onderzoek naar de werkzaamheid tegen mutaties.

Janssen-vaccin:

- Op 29 januari 2021 is door Janssen een persbericht uitgebracht. De firma claimt een effectiviteit van het vaccin van 66%. De effectiviteit in het voorkomen van ernstige ziekte zou rond 85% liggen. Bescherming was consistent en onafhankelijk van ras of een leeftijd > 60 jaar. In tegenstelling tot de andere geregistreerde vaccins betreft dit een eenmalige dosis. Tot op heden zijn geen belangrijke veiligheidssignalen naar voren gekomen.
- Momenteel vindt een interactieve beoordeling plaats van het kwaliteits- en non-klinische deel. Klinische data worden op korte termijn aangeleverd.

Novavax:

- Op 3 februari 2021 is de interactieve beoordeling van het non-klinische deel van de resultaten gestart. Nederland is hiervoor Rapporteur.
- Toplineresultaten tonen in het Verenigd Koninkrijk (50% = Britse variant) een werkzaamheid van 89% en in Zuid-Afrika (90% = Zuid-Afrikaanse variant) een werkzaamheid van 49%. Additionele data worden afgewacht.

Eerste maandelijkse safety update van Comirnaty:

- De eerste maandelijkse update is inmiddels afgerond. Nederland is hiervoor PRAC-Rapporteur. Ten aanzien van anafylaxie is de firma gevraagd meer data in te dienen en te bediscussiëren of de 15 minuten observatieperiode nog steeds voldoende is. De vraag is bovendien of bij een ernstige overgevoeligheidsreactie, niet anafylactisch van aard, alsnog de tweede dosis toegediend kan worden. Vooral nog staat in de productinformatie alleen beschreven dat anafylaxie een reden is om geen tweede dosis toe te dienen.
- Er is tot op heden geen relatie gevonden tussen gemelde overlijdens na vaccinatie en het vaccin zelf. Veelal betroffen de overlijdensgevallen mensen > 75 jaar met meervoudige co-morbiditeit en die veel comedicatie gebruikten. Wel is de firma om een uitgebreider review van *fatal cases* gevraagd.
- Medicatiefouten zijn in clusters gemeld, vooral van buiten de Europese Unie. De medicatiefouten leidden over het algemeen tot bekende, reversibele bijwerkingen. Collectieve acties ter voorkoming van deze medicatiefouten zijn genomen. Er is geen reden om de productinformatie aan te passen.

Er zijn signalen dat personen met pre-existente COVID-19-infectie na vaccinatie met het Moderna-vaccin een heftiger ziektebeeld vertonen dan bij hun primaire COVID-19-infectie. Ook zou in de ziekenhuizen zijn opgemerkt dat een substantieel deel van de medewerkers die hun tweede gift van het vaccin kregen een dag uitvielen door ziekte (zo'n 5%). Er zijn hieromtrent nog weinig signalen bij Bijwerkingencentrum Lareb binnengekomen. Rapporteren is echter essentieel om hier meer zicht op te kunnen krijgen. Deze meldingen zullen in de komende maandelijkse rapporten worden meegenomen.

Communicatie over COVID-19

Op 29 januari 2021 heeft het CBG een persconferentie gegeven naar aanleiding van de goedkeuring van het vaccin van AstraZeneca, mede aangezien Nederland Co-Rapporteur was.

Op 31 januari 2021 werd "Het Grootste Coronaspreekuur – vragen over vaccins" uitgezonden op SBS6 en YouTube. 600.000 mensen bekeken de tv-uitzending en een webcareteam heeft live meer dan 600 vragen beoordeeld. Hier wordt met tevredenheid op teruggekeken.

Definitie genterapie

Er is een Europese definitie voor genterapie. In *International Council of Harmonisation (ICH)*-verband wordt een richtlijn geschreven voor biodistributiestudies voor genterapieproducten, waarbij een andere definitie voor genterapie wordt voorgesteld. De definitie van de ICH is over het algemeen iets breder dan de definitie die in Europa wordt gehanteerd. Naar aanleiding daarvan heeft de Europese Commissie aan de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* gevraagd te reflecteren op de (consequenties van de) verschillen in definities. Een aantal Collegeleden zal hier intern verder over spreken.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 968^e Collegevergadering d.d. 17 december 2020**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 969^e Collegevergadering d.d. 7 januari 2021**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Colchicine Tiofarma

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

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Adults:

- *Colchicine is indicated for the treatment of acute gout*
- *Colchicine is indicated for the prophylaxis of a gout attack during initiation of urate-lowering therapy*
- ***Colchicine is indicated for the treatment of acute and recurrent pericarditis (for aetiologies and concomitant conventional anti-inflammatory treatments, see section 5.1).***

Adults and paediatric patients:

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

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

De 1^e ronde van deze variatie 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 deze indicatie voor dit geneesmiddel. De literatuurgegevens wijzen op een positieve *benefit/risk* balans voor colchicine bij deze indicatie. De firma moet echter nog onderbouwen waarom de overlegde literatuur van toepassing is op het onderhavige geneesmiddel (*bridging*). Verder moet de indicatie in lijn worden gebracht met de studies waarnaar verwezen wordt.”

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

- De firma onderbouwt de indicatie-uitbreiding met literatuur. Eerder werd reeds gesteld dat onvoldoende onderbouwd was dat de literatuurdata waarnaar verwezen werd gebridget konden worden naar het onderhavige geneesmiddel. Hierover werd een *major objection* opgesteld. De firma heeft in de huidige ronde geen nieuwe data aangeleverd, waardoor deze *major objection* niet opgelost is.
- De eerder opgestelde *major objection* over de indicatie is opgelost. De firma heeft de indicatie in lijn gebracht met de studies waarnaar verwezen wordt, zoals door het College verzocht werd.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De firma heeft niet onderbouwd waarom de overlegde literatuur van toepassing is op het onderhavige geneesmiddel (*bridging*). Deze *major objection* is niet opgelost.

Agendapunt 7.b

Dexamfetaminesulfaat DMB

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Productnaam | Dexamfetaminesulfaat DMB |
| Werkzaam bestanddeel | dexamfetamine |
| Farmaceutische vorm en sterkte | tabletten: 5 mg |
| Indicatiegebied | Psychiatrie |
| ATC-code | N06BA02 |
| Procedure | Nationale procedure |
| RVG-nummer | 115446 |
| Zaaknummer | 761458, 762174 |

Het betreft de 3^e ronde van twee variaties via de nationale procedure. Dit product is sinds 2016 geregistreerd als generiek met dexamfetaminesulfaat uit het Verenigd Koninkrijk als referentieproduct.

Deze variatie betreft een aanvraag voor:

1. Een wijziging van de samenstelling van het product .
2. Een wijziging van het productieproces: wijziging van een natte granulatie in een droge granulatie als gevolg van de verandering in compositie .

Een parallel lopende variatie voor onder meer het toevoegen van een breukstreep en verlenging van de houdbaarheid is "on hold" gezet in verband met de samenhang met de onderhavige variaties.

De drie lopende variaties vormen samen een compleet nieuw eindproductdossier, ingediend als groep wijzigingen aan een bestaand product.

Kwaliteit

In eerdere besprekingen was het College van mening dat op basis van de beschikbare data niet gegarandeerd kon worden dat de grote veranderingen in samenstelling geen impact op absorptie en bio-equivalentie van dexamfetamine zouden hebben. Derhalve werd een bio-equivalentiestudie met de voorgestelde nieuwe formulering en referentieproduct Dexedrine noodzakelijk geacht.

Uiteindelijk vond op 18 december 2020 een hoorzitting plaats, waarbij de firma zijn standpunten kon verduidelijken.

Naar aanleiding van deze hoorzitting blijft het College bij diens eerdere conclusie dat de firma zijn eigen bio-equivalentiestudies moet aanleveren om de volgende redenen:

1. De voorgestelde veranderingen leiden tot een compleet nieuw product.
2. De kwalitatieve verschillen kunnen een biowaiver in geval van een *BCS-klasse III drug substance* niet toestaan.
3. De firma heeft data per hulpstof aangeleverd, maar niets over de *overall impact* van de verschillen op de bio-equivalentie, terwijl juist deze som der delen van belang is.
4. Een zodanige *overall impact* kan alleen aangetoond worden door eigen *in vivo* bio-equivalentiedata van de firma, met de ingebrachte wijzigingen in de formulering.

Non-klinische en klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze variaties. De firma moet aantonen dat de aangebrachte wijzigingen geen invloed hebben op de absorptie en bio-equivalentie van dexamfetamine.

Agendapunt 7.c

Dolamizol

| | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Productnaam | Dolamizol |
| Werkzaam bestanddeel | metamizol |
| Farmaceutische vorm en sterkte | tabletten: 250 mg en 500 mg |
| Indicatiegebied | Pijn |
| ATC-code | N02BB02 |
| Procedure | Nationale procedure |
| RVG-nummer | 124159, 124160 |
| Zaaknummer | 698851 |

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: *“Behandeling van hevige pijn en koorts of van pijn en koorts die niet op andere behandelingen reageren, als andere behandelingen gecontra-indiceerd zijn. Voor de kortdurende behandeling van maximaal twee weken. De behandeling dient te worden voorgeschreven door een specialist in pijnbestrijding in een ziekenhuisomgeving.”*

De 2^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. *Major objections* resterende op het gebied van kwaliteit. Indien deze worden opgelost zou het College positief kunnen zijn, op voorwaarde dat de voorgestelde risicominimaliserende maatregelen worden geïmplementeerd.”

Kwaliteit

In de vorige ronde resteerden twee *major objections* met betrekking tot dissolutie. Deze zijn inmiddels opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Eerder waren er grote onzekerheden ten aanzien van de bijwerking agranulocytose in combinatie met de toedieningsvorm (oraal in plaats van intraveneus), wat zou kunnen leiden tot een toename van (langduriger) gebruik van metamizol buiten de klinische setting (dus in de thuissituatie). Uiteindelijk besloot het College af te zien van een arbitrageprocedure, maar maximaal in te zetten op risicominimaliserende maatregelen om het risico op een agranulocytose te minimaliseren. Uiteindelijk vormden de resterende *major objections* aanleiding voor het uitsturen van een voornemen tot weigeren.

In de hierop volgende zienswijzeprocedure maakte de firma kenbaar een *controlled access program* voor dit geneesmiddel acceptabel te vinden.

Dit zou het volgende inhouden.

- Het voorschrijven vindt alleen in de ziekenhuissetting plaats en het geneesmiddel kan alleen afgegeven worden door een ziekenhuisapothek of poliklinische apothek. Ook is het gebruik van dit geneesmiddel beperkt tot maximaal twee weken.
- Nadat metamizol een jaar op de markt is rapporteert de firma over de werkzaamheid en ernstige bijwerkingen (waaronder agranulocytose en *Drug*

Induced Liver Disease [DILI]). Hierbij dient aangegeven te worden hoe het geneesmiddel in de praktijk wordt gebruikt.

- Er komt educatiemateriaal voor patiënten en zorgverleners, waarin onder andere een beschrijving wordt gegeven van het risico, de symptomen en de contra-indicaties van metamizol.

Inmiddels zijn de rubrieken over indicatie, contra-indicaties en waarschuwingen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) gewijzigd zoals verzocht en is ook het *Risk Management Plan* (RMP) naar tevredenheid aangepast.

Het College vindt het voorstel in principe acceptabel, maar is wel van mening dat enkele in de SmPC opgenomen onderdelen aandacht behoeven.

- Er zijn onduidelijkheden over het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen < 10 jaar. Volgens de SmPC wordt de toepassing bij kinderen < 10 jaar niet aanbevolen. Deze restrictie is echter niet opgenomen in de indicatie. Bovendien lijkt het geneesmiddel met de opgestelde risicominimaliserende maatregelen wel veilig te kunnen worden gebruikt in deze patiëntengroep.
- Voorgesteld wordt in de SmPC duidelijker weer te geven dat metamizol een NSAID-achtige stof is. Dit om te voorkomen dat dit geneesmiddel juist bij contra-indicaties voor NSAID's of in combinatie met een andere NSAID gegeven wordt. Contra-indicaties van metamizol overlappen met die van andere NSAID's.
- Gekeken wordt of de SmPC's van oraal metamizol en intraveneus metamizol met elkaar in lijn zijn.

Over de exacte bewoording van de SmPC wordt intern verder gediscussieerd.

Tot slot wordt voorgesteld terughoudend te zijn in de communicatie over dit onderwerp, en het besluit alleen te delen met de beroepsvereniging voor anesthesiologen, waarbij expliciet aandacht gevraagd zal worden voor de beperkende maatregelen die gelden.

Verder is het van belang om specifieke patiëntenorganisaties te betrekken in de communicatie, mede naar aanleiding van het educatiemateriaal dat uitgebracht zal worden.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op het gebied van kwaliteit zijn opgelost, en het voorgestelde pakket aan risicominimaliserende maatregelen is voldoende om de genoemde risico's te ondervangen.

Agendapunt 7.d

Evkeeza

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Evkeeza |
| Werkzaam bestanddeel | evinacumab |
| Farmaceutische vorm en sterkte | concentraat voor oplossing voor infusie: 150 mg/ml |
| Indicatiegebied | Cardiovasculair |
| ATC-code | Nog niet toegekend (03-06-2021: tussentijds gewijzigd in C10AX) |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Estland |
| RVG-nummer | 127110 |
| Zaaknummer | 823075 |

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Evkeeza is indicated as an adjunct to diet and other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) lowering therapies for the treatment of adult and adolescent patients aged 12 years and older with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH)*”.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 965^e Collegevergadering (d.d. 4 november 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De aangetoonde LDL-C-verlaging is indrukwekkend en relevant voor deze patiëntenpopulatie, maar er resteren onzekerheden omtrent het werkingsmechanisme. Mogelijk leidt het werkingsmechanisme ook tot effecten die van negatieve invloed zijn op het veiligheidsprofiel. Dit moet verder in kaart worden gebracht. Verder resteert er een *major objection* op het gebied van kwaliteit.”

Kwaliteit

De eerder opgestelde *major objection* ten aanzien van het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct is opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Onderzoek heeft aangetoond dat evinacumab leidt tot een verlaging van het LDL-C van 49%, maar ook een verlaging van het HDL-C van 30%. Het is onduidelijk wat de precieze effecten van deze HDL-C-verlaging zijn op het cardiovasculaire risico, maar verwacht wordt dat het positieve effect van de forse reductie van LDL-C groter is dan het negatieve effect door reductie van HDL-C. Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat sprake is van een positieve *benefit/risk*.
- De huidige beschikbare data bieden onvoldoende basis voor een *full approval*. Het College geeft aan wel akkoord te kunnen gaan met toekenning van een handelsvergunning *under exceptional circumstances*, aangezien op basis van de zeldzaamheid van deze aandoening op dit moment geen uitvoeriger datapakket kan worden verwacht. Een belangrijke voorwaarde is dat er in de komende jaren follow-updata over werkzaamheid en veiligheid aangeleverd worden. Dit is een (*specific obligation*). Het uitvoeren van vasculaire *imaging studies* wordt daarbij als toegevoegde waarde gezien.

- Eerder werd een *major objection* opgesteld met betrekking tot het gebruik bij kinderen ≥ 12 jaar, gezien de beperkte data in deze patiëntengroep. Inmiddels heeft de firma meer data aangeleverd die uitwijzen dat ook bij deze groep sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Deze *major objection* is opgelost.

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

Conclusie

Het College kan akkoord gaan met toekenning van een handelsvergunning *under exceptional circumstances*. De (beperkte) aangeleverde data bij deze zeldzame aandoening wijzen op een positieve *benefit/risk* balans. Wel dienen *post approval* aanvullende gegevens te worden ingediend ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid.

Agendapunt 7.e

Galafold

| | |
|--------------------------------|---|
| Productnaam | Galafold |
| Werkzaam bestanddeel | migalastat |
| Farmaceutische vorm en sterkte | harde capsules: 123 mg |
| Indicatiegebied | Stofwisselingsziekten |
| ATC-code | A16AX14 |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Tsjechië |
| RVG-nummer | 117544 |
| Zaaknummer | 849482 |

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

“Galafold is indicated for long-term treatment of adults and adolescents ~~aged 16 years and older~~ with a confirmed diagnosis of Fabry disease (α -galactosidase A deficiency) and who have an amenable mutation (see the tables in section 5.1).”

Wijzigingen ten opzichte van de huidige goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Galafold heeft een *orphan designation* voor de behandeling van de ziekte van Fabry.

Kwaliteit en Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een tweestaps open-label, ongecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van migalastat onderzocht. De studie is uitgevoerd bij patiënten van 12 tot 18 jaar met de ziekte van Fabry en migalastat-responsieve mutaties van het *gene encoding α -galactosidase A (GLA)*, met een lichaamsgewicht ≥ 45 kg. Alleen de interim-resultaten van stadium 1 zijn aangeleverd. Dit betreft PK-data. De werkzaamheidsdata volgen in een later stadium.

Op basis van de beperkte data van 9 adolescenten van 12 tot 18 jaar kan aan de hand van populatie farmacokinetiek (popPK) data worden geconcludeerd dat blootstelling in volwassenen en adolescenten ≥ 45 kg vergelijkbaar is bij de 150 mg migalastat capsule. Er zijn tot op heden geen nieuwe veiligheidssignalen naar voren. Behandeling met migalastat 150 mg bij patiënten van 12 tot 16 jaar leidt niet tot een ander veiligheidsprofiel dan bekend.

De *benefit/risk* balans voor deze indicatie-uitbreiding is positief. Wel wordt opgemerkt dat patiënten die responsieve mutaties hebben vermoedelijk een lichte vorm van de ziekte van Fabry hebben. Een dergelijke lichte vorm geeft op jonge leeftijd nog geen problemen. Dit roept de vraag op of dit geneesmiddel van meerwaarde is bij deze patiëntenpopulatie. Regulator gezien zijn er echter geen bezwaren.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel.

Agendapunt 7.g

Propranolol HCl retard Teva

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Propranolol HCl retard Teva |
| Werkzaam bestanddeel | propranolol |
| Farmaceutische vorm en sterkte | capsules met gereguleerde afgifte: 80 mg en 160 mg |
| Indicatiegebied | Cardiovasculair |
| ATC-code | C07AA05 |
| Procedure | Nationale procedure |
| RVG-nummer | 12821, 14353 |
| Zaaknummer | 799296 |

Het betreft een zienswijzeprocedure naar aanleiding van een voornemen tot schorsen van de handelsvergunning van dit geneesmiddel. De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Propranolol HCL retard Teva is uitsluitend bedoeld als onderhoudstherapie voor patiënten die reeds zijn ingesteld op propranolol in geval van:*

- *angina pectoris (met uitzondering van Prinzmetal angina)*
- *arteriële hypertensie (al dan niet gecombineerd met andere farmaca)*
- *migraine: onderhoudsbehandeling indien andere middelen niet kunnen worden toegepast*
- *tremor simplex.”*

In december 2019 is door de vergunninghouder (Teva) een productfout gemeld. Om het product in 1988 voor te bereiden op commercialisatie is de formulering van het product aangepast. Deze verandering in formulering is nooit opgenomen in het dossier, waardoor het product al meer dan 20 jaar in de handel is met een afwijkende formulering ten aanzien van hulpstoffen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit en klinische onderzoeken

Eerder in de procedure concludeerde het College dat de huidige situatie (formulering niet in lijn met dossier) niet aanvaardbaar is en opgelost moet worden. De bereiding van het product is niet in overeenstemming met het dossier, op grond waarvan de handelsvergunning is verleend. Hiermee is de Geneesmiddelenwet overtreden. Op 31 maart 2020 is een brief met het voornemen tot schorsing uitgestuurd.

Hierop volgde op 3 december 2020 een hoorzitting, waarna werd geconcludeerd dat de overlegde argumentatie onvoldoende was om de samenstelling te onderbouwen, omdat niet kon worden aangetoond dat de nieuwe goedgekeurde en oude (geregistreerde) formulering dezelfde biobeschikbaarheid hebben. Om dit vast te stellen is een nieuwe bio-equivalentiestudie nodig in lijn met de huidige bio-equivalentierichtlijnen. Dit is echter niet mogelijk, omdat het innovatorproduct (Inderal retard capsules) sinds 2013 niet meer wordt geproduceerd. Wel zijn er bio-equivalentiedata uit 1998, die in 2002 gebruikt zijn voor een dossierupdate van een in Frankrijk geregistreerd product met propranolol. De firma werd verzocht deze bio-equivalentiedata te overleggen.

Inmiddels zijn deze bio-equivalentiedata uit 1998 beschikbaar gekomen en beoordeeld. Het betreft een *single dose* bio-equivalentiestudie tussen 160 mg testformulering en Alvocardil Retard 160 mg innovatorcapsules. De bio-

equivalentiestudie, die destijds acceptabel was, is dat nu niet meer omdat de criteria voor bio-equivalentie gewijzigd zijn. Echter wanneer deze data destijds in Nederland zouden zijn ingediend, zouden deze hebben voldaan aan de criteria van dat moment. Daarmee zou de verandering in formulering voldoende zijn onderbouwd. Bovendien is de oude formulering inmiddels al 20 jaar op de markt is zonder bekende problemen en deze samenstelling wordt ook in Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk en Denemarken wordt toegepast. Op basis van deze overwegingen zijn er vanuit farmacokinetisch oogpunt geen grote zorgen meer over de (nieuwe) commerciële formulering. Deze overwegingen vormen voor het College aanleiding om af te zien van de voorgenomen schorsing. Ook de problematiek voor de patiënt, wat switchen bij wegvallen van dit laatste retardproduct met zich mee zou brengen, telt daarbij zwaar. Benadrukt wordt dat dit een uitzonderlijke situatie is waar geen precedentwerking van mag uitgaan.

Op korte termijn dienen variaties te worden ingediend om de samenstelling in het dossier (inclusief onderbouwing door middel van bio-equivalentiegegevens) in lijn te brengen met de gecommmercialiseerde samenstelling.

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

Conclusie

Het College ziet af van de voorgenomen schorsing van de handelsvergunning, op voorwaarde dat er op korte termijn variaties worden ingediend om de samenstelling in het dossier in lijn te brengen met de gecommmercialiseerde samenstelling.

Agendapunt 7.h

Verquvo

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Verquvo |
| Werkzaam bestanddeel | vericiguat |
| Farmaceutische vorm en sterkte | filmomhulde tabletten: 2,5 mg, 5 mg en 10 mg |
| Indicatiegebied | Cardiovasculair |
| ATC-code | Nog niet toegekend (03-06-2021: tussentijds gewijzigd in C01DX22) |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Estland |
| RVG-nummer | 126852, 126853, 126854 |
| Zaaknummer | 810901 |

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of symptomatic chronic heart failure in adult patients with ejection fraction less than 45% who had a previous ~~worsening heart failure~~ decompensation event (see section 5.1).”*

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. *Major objections* resteren op het gebied van kwaliteit en non-klinisch en over het ontbreken van een effect bij een aantal specifieke subgroepen.”

Kwaliteit

Eerder werden vier *major objections* opgesteld, die op een ander moment zullen worden besproken.

Non-klinische onderzoeken

Eerder is een *major objection* opgesteld ten aanzien van potentiële onzuiverheden. Niet voor alle potentiële onzuiverheden is geverifieerd of er sprake is van genotoxiciteit. Ondanks dat de firma additionele data heeft ingediend is deze *major objection* nog niet volledig opgelost. Een specifieke Ames-test dient nog te worden uitgevoerd.

Klinische onderzoeken

In de huidige ronde wordt geconcludeerd dat de data robuust genoeg zijn en dat voldoende analyses hebben plaatsgevonden. Ondanks dat een klinisch voordeel lijkt te ontbreken bij patiënten met een pro - *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) in het 4^e kwartiel, een ejectionfractie tussen 40 en 45%, een nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min./1.73 m²) en een leeftijd >75 jaar, is er wel een *overall effect* in de zin van een relatieve *hazard* reductie van 10% op basis van het samengestelde primaire eindpunt (*first occurrence of either cardiovascular death or heart failure [HF] hospitalization*). Het College gaat akkoord met een algemene indicatie, waarbij de subgroepanalyses adequaat worden beschreven in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Wel dient “*ejection fraction less than 45%*” te worden gewijzigd in “*reduced ejection fraction*” aangezien in de groep patiënten met een ejectionfractie tussen 40 en 45% geen effect is aangetoond.

Voorgesteld wordt de indicatie als volgt aan te passen: “*Verquvo is indicated for the treatment of symptomatic chronic heart failure in adult patients with reduced ejection fraction ~~less than 45%~~ who had a recent ~~previous~~ heart failure decompensation event requiring IV therapy (see section 5.1).*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Conclusie

Klinisch gezien zijn er geen bezwaren meer, mits de indicatie wordt aangepast in lijn met het voorstel van het College. De resterende *major objections* op gebied van kwaliteit en non-klinisch verhinderen echter vooralsnog een positief oordeel.

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 Abylqis

| | |
|--------------------------------|---|
| Productnaam | Abylqis |
| Werkzaam bestanddeel | <i>arachis hypogaea</i> extract (pinda-extract) |
| Farmaceutische vorm en sterkte | pleister: 250 microgram |
| Indicatiegebied | Allergologie |
| ATC-code | V01AA08 |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Denemarken |
| RVG-nummer | 127474 |
| Zaaknummer | 839266 |

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Abylqis is indicated:*

- *as immunotherapy for the treatment of children diagnosed with peanut allergy that has been confirmed with a positive skin prick test or in vitro testing for peanut-specific IgE antibodies.*
- *in children aged 4 to 11 years at the time of treatment initiation.”*

In december 2020 is de eerste allergene immunotherapie voor pinda-allergie, Palforzia, goedgekeurd door de Europese Commissie. Palforzia heeft een orale toedieningsvorm. Een alternatief voor orale therapie wordt wenselijk geacht.

Kwaliteit

Er is een *major objection* opgesteld met betrekking tot de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Abylqis vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten tussen de 4 en 11 jaar met een IgE-gemedieerde pinda-allergie en een positieve dubbelblinde placebogecontroleerde pindaprovocatietest bij minder dan 300 mg pinda-eiwit. Ernstige anafylaxie op pinda was een exclusiecriteria. Het primaire eindpunt was het verschil in percentage responders tussen de actieve arm en de placeboarm na 12 maanden. Een responder werd gedefinieerd als een toename van de *eliciting dose* van ≤ 10 initieel naar ≥ 300 mg pinda-eiwit na 12 maanden (subgroep 1) of van ≥ 10 mg naar ≥ 1000 mg pinda-eiwit na 12 maanden (subgroep 2). Na overleg met de *Food and Drug Administration* (FDA) zou het resultaat als positief mogen worden beschouwd als de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil in responders $\geq 15\%$ was en statistisch significant.

Na 12 maanden was 35.3% van de deelnemers in de groep met Abylqis responder, versus 13.6% in de placebogroep. De ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen *response rate* (RR) bij actieve

behandeling en placebo was echter minder dan de benodigde 15%, waardoor aan deze voorwaarde niet werd voldaan.

- De *benefit/risk* balans is negatief. Naast het feit dat het primaire eindpunt niet wordt behaald, is de klinische relevantie zeer beperkt. De opzet van het onderzoek is goed maar slechts 35% van de patiënten bemerkt een effect na 12 maanden behandeling. In absolute aantallen is het effect zeer gering. Bovendien is het niet bekend of er sprake is van een blijvend effect na staken van de pleisters of dat patiënten levenslang behandeld dienen te worden. Ook zijn patiënten met een ernstige anafylaxie op pinda geëxcludeerd. Hier wordt een *major objection* over opgesteld. Het standpunt van de Rapporteur in deze wordt door het College gesteund.
- De Rapporteur stelt dat er sprake is van een medische noodzaak, aangezien de onderhavige formulering een alternatief is voor de orale behandeling. Het College vindt dat in dit geval op basis van alleen de alternatieve toedieningsvorm geen medische noodzaak kan worden geclaimd.
- Beide Rapporteurs stellen dat de bewoording van de indicatie niet acceptabel is. Het werkingsmechanisme (*'as immunotherapy'*) dient te worden verwijderd uit de indicatie, de tekst moet beperkt worden tot de aandoening zonder toevoeging van diagnostische methodes, en opgenomen moet worden dat gelijktijdige strikte pindaverwijding gecontinueerd moet worden. Het College ondersteunt deze *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. Het primaire eindpunt van de studie is niet behaald, de klinische relevantie wordt ernstig betwijfeld en er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en over de indicatie.

Agendapunt 10.b

Forxiga / Edistride

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnamen | Forxiga / Edistride |
| Werkzaam bestanddeel | dapagliflozine |
| Farmaceutische vorm en sterkte | filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg |
| Indicatiegebied | Endocrinologie / Cardiovasculair |
| ATC-code | A10BK01 |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Zweden |
| RVG-nummer | 109233, 109234, 117675, 117676 |
| Zaaknummer | 846286 |

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

“Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.*

For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control, cardiovascular and renal events and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Type 1 diabetes mellitus - Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 1 diabetes mellitus as an adjunct to insulin in patients with BMI ≥ 27 kg/m², when insulin alone does not provide adequate glycaemic control despite optimal insulin therapy.

Heart failure - Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.

Chronic kidney disease - Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of chronic kidney disease.”

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 zijn de werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een eGFR tussen de 25 en 75 ml/min./1.73 m², een albumine-creatinineratio in de urine tussen de 200 en 5000 mg/g, met en zonder type 2 diabetes mellitus die worden behandeld met een achtergrondtherapie met ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers. Het samengestelde eindpunt is een (1) $\geq 50\%$ eGFR-achteruitgang, (2) eindstadium nierfalen en (3) renale of cardiovasculaire mortaliteit. De studie is vroegtijdig beëindigd op advies van de *Data Monitoring Committee* (DMC) vanwege een substantiële werkzaamheid na 408 van de 681 *events*.

- Er is sprake van een positief effect van dapagliflozine ten opzichte van placebo op alle eindpunten, onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van diabetes mellitus type 2.
- De *benefit/risk* balans is positief, maar de voorgestelde indicatie is nu te breed. Van belang is dat duidelijk wordt dat geselecteerd is op basis van eGFR én albuminurie. Bovendien zijn in de pivotale studie andere oorzaken van *chronic kidney disease*, zoals polycysteuze nierziekten of inflammatoire en immunologische aandoeningen geëxcludeerd. Ook dit moet in de indicatie terugkomen. De *major objection* die de Rapporteur hierover heeft opgesteld wordt door het College ondersteund.
 - De werkzaamheid van dapagliflozine is verminderd bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min./1,73 m². Bovendien zijn patiënten met een eGFR < 25 ml/min./1,73 m² niet onderzocht. De toepassing bij deze patiëntenpopulatie dient dan ook beter te worden onderbouwd. Het College steunt de *major objection* die Rapporteur hierover formuleert.
 - De incidentie van fracturen is verhoogd in de dapagliflozine groep. De Rapporteur formuleert hierover een *other concern*. Het College steunt deze *other concern*, met een aanvulling over het valrisico en de consequenties voor de *labelling*.
 - De vroegtijdige beëindiging van de studie bemoeilijkt de statistische analyse. Het College ziet dit niet als probleem, en wijst erop dat dit een logisch gevolg is van de vroegtijdige stopzetting van de studie.

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 deze geneesmiddelen. De *benefit/risk* balans is positief, maar er resteren *major objections* over de indicatie.

Agendapunt 10.c

Lumevoq

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Lumevoq |
| Werkzaam bestanddeel | lenadogene nolparvovec |
| Farmaceutische vorm en sterkte | suspensie voor injectie: 1 x 10 ¹² virale genomen/ml |
| Indicatiegebied | Oogheelkunde |
| ATC-code | Nog niet toegekend |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Oostenrijk |
| RVG-nummer | 127346 |
| Zaaknummer | 832559 |

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Lumevoq (lenadogene nolparvovec) is indicated for the treatment of patients with vision loss due to Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) caused by a confirmed G11778A mutation in the ND4 mitochondrial gene (see section 5.1).”* Lumevoq heeft een *orphan designation* voor de behandeling van LHON. Op dit moment is voor deze indicatie in de Europese Unie één geneesmiddel goedgekeurd, *under exceptional circumstances*, te weten Raxone (idebenone).

Kwaliteit

Het College steunt de door de Rapporteurs geformuleerde *major objections*, met uitzondering van de *major objection* over de gebrekkige karakterisering van het werkzame bestanddeel. Het College vindt dat een *other concern*, aangezien het één batch betreft, waarvan de vereiste karakterisering hoogstwaarschijnlijk niet van invloed is op de gestelde specificaties.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van lenadogene nolparvovec vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met LHON-ND4 ouder dan 15 jaar. Het rechteroog kreeg willekeurig ofwel Lumevoq ofwel placebo geïnjecteerd door middel van een *Intra Vitreous Injection (IVT)*. In het andere oog werd het middel geïnjecteerd dat niet rechts was toegediend. Het primaire eindpunt in beide studies was het verschil in verandering ten opzichte van baseline van *Best-Corrected Visual Acuity (BVAC)*-score na 48 weken behandeling tussen Lumevoq en placebo.

In beide studies werd het primaire eindpunt niet behaald. Vergeleken met een extern controlecohort wordt wel een voordeel gezien voor de met Lumevoq behandelde ogen. Deze vergelijking vormt de basis van de huidige indiening.

- De *benefit/risk* balans is negatief. De resultaten van de behandeling met Lumevoq en placebo zijn nagenoeg gelijk en aan het eind van de follow-up is de gezichtsscherpte van beide ogen weer terug op baseline-niveau. Een klinisch effect is derhalve niet aangetoond. Het College ondersteunt de *major objection* die hierover door de Rapporteurs is opgesteld.

- Voor de vermeende kruisbesmetting worden geen argumenten gegeven en het wordt ook niet onderbouwd met data. Daar komt bij dat de resultaten van de pivotale studies zwaarder wegen dan een latere vergelijking met een extern controlecohort. Ook hierover is door de Rapporteurs een *major objection* opgesteld, die door het College wordt ondersteund.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In beide pivotale studies wordt het primaire eindpunt niet behaald. Er wordt geen effect gezien ten opzichte van placebo. De resultaten van de pivotale studies wegen zwaarder dan een latere vergelijking met een extern controlecohort. Verder resteren er diverse *major objections* op het gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.d

Octagam 10%

| | |
|--------------------------------|---|
| Productnaam | Octagam 10% |
| Werkzaam bestanddeel | humaan normaal immunoglobuline |
| Farmaceutische vorm en sterkte | oplossing voor infusie: 100 mg/ml |
| Indicatiegebied | Immunologie / Auto-immuunziekten |
| ATC-code | J06BA02 |
| Procedure | Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland |
| RVG-nummer | 104459 |
| Zaaknummer | 845731 |

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

“Replacement therapy in adults and children and adolescents (0-18 years) in:

- *Primary immunodeficiency syndromes (PID) with impaired antibody production.*
- *Secondary immunodeficiencies (SID) in patients who suffer from severe or recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and either proven specific antibody failure (PSAF)* or serum IgG level of < 4 g/l*

PSAF = failure to mount at least a 2-fold rise in IgG antibody titre to pneumococcal polysaccharide and polypeptide antigen vaccines.

Immunomodulation in adults and children and adolescents (0-18 years) in:

- *Primary immune thrombocytopenia (ITP), in patients at high risk of bleeding or prior to surgery to correct the platelet count*
- *Guillain Barré syndrome*
- *Kawasaki disease (in conjunction with acetylsalicylic acid; see 4.2)*
- *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)*
- *Multifocal motor neuropathy (MMN)*
- *Dermatomyositis (DM)*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit en Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Octagam 10% vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 95 patiënten met een actieve dermatomyositis met na 16 weken een open-label extensie van 6 maanden. Het primaire eindpunt was een ≥ 20 punten verbetering op een samengestelde *improvement score* (TIS) en het niet bereiken van “*confirmed deterioration*”-criteria bij twee opeenvolgende bezoeken tot en met week 16. Het deel van de TIS-responders in week 16 is hoger in de Octagam-groep dan in de placebogroep (79% versus 44%) en dit effect houdt aan. Het veiligheidsprofiel was al bekend.

De *benefit/risk* balans is positief, maar er worden nog een aantal overwegingen kenbaar gemaakt.

- De firma stelt een indicatie op voor alle leeftijden, zonder data voor 0- tot 18-jarigen aan te leveren. De RMS stelt dat de indicatie à priori alleen voor volwassenen geldt. Extrapolatie naar kinderen met een dermatomyositis kan volgens het College echter van belang zijn. Er is een *proof of concept* en bewijs van veiligheid, gezien de toepassing bij kinderen en adolescenten bij andere immunomodulatie-indicaties van Octagam. In een *major objection* wordt de firma gevraagd de extrapolatie (vanuit volwassenen) naar een kinderindicatie beter te beargumenteren.
- De pivotale studie is uitgevoerd bij patiënten met een actieve dermatomyositis ondanks standaardbehandeling met corticosteroiden of bij patiënten intolerant voor corticosteroiden/immunosuppressiva. Volgens het College komt dit onvoldoende terug in de indicatie. Duidelijk moet worden dat het een tweedelijnsindicatie betreft. Hier stelt het College een *major objection* over op.
- De RMS wil weten of er een optie is om 1 g/kg als onderhoudsdosis te gebruiken. Dit is ook de dosering die bij de andere twee auto-immuunindicaties (CIDP en MMN) gebruikt wordt. Deze dosering zou mogelijk beter verdragen worden. Het College voegt hieraan toe dat een stopcriterium waardevol kan zijn, aangezien het niet wenselijk is dat patiënten deze onderhoudsbehandeling eindeloos gebruiken. Bovendien wordt opgemerkt dat Octagam in de studie gebruikt wordt naast een corticosteroid, maar dat corticosteroiden vaak na één tot twee jaar gebruik gestaakt worden. Het is de vraag wat de werkzaamheid van Octagam is na staken van het corticosteroid. De firma wordt gevraagd deze aspecten te bediscussieren.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief, maar er resteren nog *major objections* over de indicatie.

Agendapunt 10.e

Rinvoq

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Rinvoq |
| Werkzaam bestanddeel | upadacitinib |
| Farmaceutische vorm en sterkte | geregistreerd - tabletten met verlengde afgifte: 15 mg aangevraagd - tabletten met verlengde afgifte: 30 mg |
| Indicatiegebied | Immunologie / Auto-immuunziekten |
| ATC-code | L04AA |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland |
| RVG-nummer | 124367, 127466 |
| Zaaknummer | 839271 |

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

“Rinvoq is indicated:

- *for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)*
- *for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) heeft recent ook een positief advies gegeven ten aanzien van de indicaties ankyloserende spondylitis en arthritis psoriatica bij volwassenen in de tweede lijn.

Er wordt in de huidige procedure eveneens een aanvraag voor een nieuwe sterkte ingediend bij deze nieuw voorgestelde indicatie: 30 mg, *prolonged release*.

Kwaliteit en Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met drie gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van upadacitinib 15 en 30 mg als monotherapie of in combinatie met topicale corticosteroïden vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een matige tot ernstige atopische dermatitis met onvoldoende respons op topicale en/of systemische behandeling. Co-primaire eindpunten waren een score van 0 (schoon) of 1 (bijna schoon) op de *Investigator Global Assessment* (IGA) en een 75% reductie ten opzichte van baseline op de *Eczema Area Severity Index* (EASI 75) in week 16. Na week 16 werden alle patiënten die placebobehandeling hadden ondergaan nogmaals gerandomiseerd voor één van de twee doseringen upadacitinib, waarna de studies vervolgd werden tot week 52. Deze studies lopen nog.

In de afgeronde studies werden alle primaire en secundaire eindpunten behaald.

Effecten waren klinisch relevant en leken behouden te blijven over de tijd.

- De *benefit/risk* balans is positief voor patiënten < 65 jaar. Het gebruik van de 30 mg dosering bij patiënten > 65 jaar dient echter gerechtvaardigd te worden gezien de hogere frequentie van bijwerkingen in deze patiëntenpopulatie, leidend tot discontinuering van de medicatie. Dit weegt mogelijk niet op tegen de werkzaamheid in deze groep, waarbij opgemerkt wordt dat voor deze specifieke

patiëntenpopulatie geen werkzaamheidsanalyses zijn verricht. Hier stelt de Rapporteur een *major objection* over op, die wordt ondersteund door het College.

- Ook in de groep adolescenten lijkt de 30 mg dosering effectiever dan de 15 mg dosering. De firma beveelt echter alleen de 15 mg dosering aan voor deze patiëntenpopulatie. De firma wordt gevraagd te onderzoeken of het gebruik van 30 mg bij adolescenten een optie is, mede gelet op de bijwerkingen. Dit is door de Rapporteur als een *other concern* opgesteld en wordt door het College ondersteund.
- Bij JAK-remmers is sprake van een inconsistentie ten aanzien van het eventuele gebruik bij borstvoeding. De vraag is of dit een contra-indicatie of waarschuwing dient te zijn. De firma wordt gevraagd zijn standpunt hierover te bediscussiëren.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief voor beide doseringen bij patiënten < 65 jaar, maar een *major objection* resteert over de *benefit/risk* balans bij patiënten > 65 jaar. Bij deze groep worden meer bijwerkingen gezien.

Agendapunt 10.f

Saphnelo

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Saphnelo |
| Werkzaam bestanddeel | anifrolumab |
| Farmaceutische vorm en sterkte | concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg |
| Indicatiegebied | Auto-immuunziekten |
| ATC-code | Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L04AA</i>) |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Italië PRAC-Rapporteur = Nederland |
| RVG-nummer | 127460 |
| Zaaknummer | 838676 |

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Add-on therapy for the treatment of adult patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE) despite standard therapy (see section 5.1).”*

De enige geregistreerde doeltherapie voor SLE in de Europese Unie tot op heden is belimumab (Benlysta).

Kwaliteit

Door de Rapporteur is een *major objection* opgesteld met betrekking tot de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Dit wordt door het College ondersteund.

Non-klinische onderzoeken

Er wordt een toegenomen risico op vruchtdood gezien in de *development toxicity study*, waardoor een contra-indicatie in geval van zwangerschap geïndiceerd lijkt. Het College ondersteunt de hierover door de Rapporteur opgestelde *major objection*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met onder meer twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies en een extensiestudie gericht op de veiligheid. De studie is uitgevoerd bij patiënten met SLE volgens de *American College of Radiology (ACR)*-criteria, met specifieke antilichamen, gebruikmakend van orale corticosteroiden en/of immunosuppressie, met actieve ziekte volgens de *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)*-score en *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)*-score. Patiënten met actieve SLE-gedreven nierziekte werden geëxcludeerd. In eerste instantie was de *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)*-respons het primaire eindpunt in de hierboven genoemde studies. In één van de twee pivotale studies werd dit eindpunt behaald. Derhalve zijn door de firma ook de *BILAG Based Combined Lupus Assessment (BICLA)*-responses aangeleverd. Hierop werd wel een duidelijk voordeel van anifrolumab gezien ten opzichte van placebo. Bovendien gebruikten in week 52 meer patiënten met anifrolumab ≤ 7.5 mg corticosteroiden dan de placebogroep.

- De Rapporteur twijfelt aan de robuustheid en klinische relevantie van de data, gelet op de gefaalde fase III studie en de significante wijzigingen in het studieprotocol tijdens uitvoering en analyse van de studie.

Bovendien worden meer infecties, overgevoelighedsreacties en infusiegerelateerde bijwerkingen gezien in de anifrolumabgroep. De firma wordt verzocht de robuustheid van de resultaten en de klinische relevantie te bediscussiëren.

- Mogelijk kan op basis van additionele analyses een meer specifieke subpopulatie worden geïdentificeerd waarbij het effect optimaal is en de positieve *benefit/risk* positief. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd die wordt gesteund door het College. Mogelijk leidt een subgroepanalyse uiteindelijk tot een indicatie die beperkt wordt tot patiënten met hoge ziekteactiviteit, in lijn met Benlysta.
- De werkzaamheid en veiligheid bij ouderen is onvoldoende onderzocht. Dit is staat echter niet vermeld in rubriek 5.2 (farmacokinetische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). De firma wordt in een *other concern* gevraagd dit te verduidelijken.

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 robuustheid en klinische relevantie van de data dienen te worden bediscussieerd en er zijn *major objections* op het gebied van kwaliteit en zwangerschap.

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

Agendapunt 10.g Steglatro/Seglurome/Steglujan

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnamen | Steglatro / Segluromet / Steglujan |
| Werkzame bestanddelen | Steglatro: ertugliflozine Segluromet: ertugliflozine/metformine Steglujan: ertugliflozine/sitagliptine |
| Farmaceutische vorm en sterkte | Steglatro: 5 mg en 15 mg Segluromet: 2,5 mg/850 mg; 2,5 mg/1000 mg; 7,5 mg/850 mg en 7,5 mg/1000 mg Steglujan: 5 mg/100 mg en 15 mg/100 mg |
| Indicatiegebied | Endocrinologie |
| ATC-code | A10BK04, A10BD23, A10BD24 |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Zweden |
| RVG-nummer | 120661, 120662, 120626, 120629, 120630, 120631, 120656 en 120657 |
| Zaaknummer | 845616, 844741 |

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure. Middels deze variatie worden verschillende wijzigingen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van deze geneesmiddelen voorgesteld. Aanleiding voor deze wijzigingen zijn de resultaten van de recent afgeronde VERTIS CV studie. Voor Steglatro en Segluromet wordt tevens een aanpassing van de indicatie voorgesteld:

“Steglatro (ertugliflozin):

Steglatro is indicated for the treatment of in adults ~~aged 18 years and older~~ with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise ~~to improve glycaemic control:~~

- *as monotherapy ~~in patients for whom the use of when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications.~~*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.*

(For study results with respect to combinations of ~~and~~ therapies, effects on glycaemic control, cardiovascular events and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.)

Segluromet (ertugliflozin en metformin):

Segluromet is indicated in adults for the treatment of aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control:

- *in patients ~~not adequately~~ insufficiently controlled on their maximally tolerated dose of metformin alone*
- *in combination with ~~in patients on their maximally tolerated doses of metformin in addition to~~ other medicinal products for the treatment of diabetes in patients insufficiently controlled with metformin and these products*
- *in patients already being treated with the combination of ertugliflozin and metformin as separate tablets.*

(For study results with respect to combinations of therapies, and effects on glycaemic control, cardiovascular events and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.)

Wijzigingen ten opzichte van de goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit en Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie (*VERTIS CV* studie). Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine, 5 mg of 15 mg, vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus en vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte. Daarnaast is een subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten met graad 3 *chronic kidney disease*. De studie was voornamelijk opgezet ter evaluatie van de cardiovasculaire veiligheid en cardiovasculaire en renale werkzaamheid. Op het primaire eindpunt *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) werd wel non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van placebo, maar geen superioriteit. Ook voor de secundaire eindpunten cardiovasculaire sterfte en hospitalisatie ten gevolge van hartfalen is geen superioriteit aangetoond. Ditzelfde geldt voor de uitkomsten op renaal gebied.

- De Rapporteur vindt de toevoeging van de cardiovasculaire indicatie acceptabel. Het College ondersteunt dit niet. Voor soortgelijke producten als ertugliflozine kon een verwijzing naar cardiovasculaire uitkomsten alleen worden goedgekeurd indien superioriteit op MACE was aangetoond en dat is in deze setting niet het geval. Evenmin wordt een positief effect gezien op de drie belangrijkste secundaire eindpunten. Op het eindpunt hospitalisatie door hartfalen wordt wel een effect geconstateerd, maar dit eindpunt is minder relevant.
- Data wijzen uit dat er sprake is van een kleine reductie van HbA1c, lichaamsgewicht en systolische bloeddruk bij patiënten met stadium 3 *chronic kidney disease*, zonder positief effect op MACE. Derhalve is er onvoldoende grond voor een indicatie-uitbreiding naar deze patiëntenpopulatie. Hierover stelt de Rapporteur een *major objection* op. Het College ondersteunt dit.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief voor zowel de cardiovasculaire indicatie als voor stadium 3 *chronic kidney disease*.

Agendapunt 10.h

Tavneos

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Tavneos |
| Werkzaam bestanddeel | avacopan |
| Farmaceutische vorm en sterkte | harde capsules: 10 mg |
| Indicatiegebied | Auto-immuunziekten |
| ATC-code | Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L04</i>) |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland |
| RVG-nummer | 127465 |
| Zaaknummer | 839269 |

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tavneos is indicated for the treatment of adult patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA).”*

Het dossier van avacopan is in 2018 al ingediend voor een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* onder de naam Vynpenta. Het klinische deel bevatte toen echter slechts twee fase II studies met 73 met avacopan behandelde patiënten voor een duur van 12 weken. Dit werd door de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* als prematuur beschouwd. De firma trok avacopan hierop in de 2^e ronde terug.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

De Co-Rapporteur stelt een *major objection* op over het ontbreken van volledige carcinogeniteitsstudies. Het College wijst erop dat in eerdere wetenschappelijke adviezen is aangegeven dat dit ook *post approval* zou kunnen worden aangekaart door de firma. Derhalve stelt het College voor deze kwestie te downgraden tot een *other concern*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van avacopan 30 mg (2 maal per dag) vergeleken met prednison. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerde of teruggekeerde GPA of MPA. Alle patiënten werden gelijktijdig behandeld met rituximab (inductie zonder onderhoud) of met cyclofosfamide (inductie), gevolgd door azathioprine (onderhoud). Corticosteroiden konden als *rescue* medicatie gebruikt worden. Co-primaire eindpunten waren ziekeremissie in week 26 en aanhoudende remissie in week 52 (*Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0* en geen gebruik van corticosteroiden in de vier voorafgaande weken, zonder terugval tussen week 26 en 52). Daarnaast werden twee ondersteunde fase II studies ingediend.

Avacopan was in week 26 non-inferieur en in week 52 superieur aan corticosteroiden.

Er is een duidelijk beter effect wanneer avacopan wordt toegevoegd aan rituximab (15%) dan wanneer het wordt toegevoegd aan de combinatie cyclofosfamide/azathioprine (3,3%). Bovendien was het bijwerkingenprofiel van avacopan iets gunstiger dan dat van prednison.

- De Rapporteurs stellen een *major objection* op over de te brede voorgestelde indicatie. Deze zou de studiepopulatie beter moeten weergeven. Het College ondersteunt deze *major objection* en stelt dat in de indicatie duidelijker naar voren moet komen dat de in de studie geïnccludeerde patiënten actieve, ernstige ziekte hadden, waarbij moet worden aangegeven dat avacopan in een bepaalde combinatie werd gebruikt in lijn met de studieopzet en in lijn met de bewoording van de GPA/MPA-indicatie van rituximab.
- Het gebruik van avacopan als onderhoudsbehandeling dient beter gerechtvaardigd te worden. Dit is niet afgezet tegen de huidige rituximab-onderhoudsbehandeling, aangezien dit ten tijde van deze pivotale studie nog niet goedgekeurd was. Beide Rapporteurs achten het mogelijk dat de superioriteit van avacopan in week 52 met een behandelings-effect van 15% veroorzaakt wordt door het gebrek aan onderhoudsbehandeling in de patiëntengroep die behandeld wordt met prednison/rituximab. Toevoegen van avacopan aan het regiem van cyclofosfamide gevolgd door azathioprine lijkt geen meerwaarde te hebben (behandelings-effect van 3,3%). Derhalve wordt de Co-Rapporteur gesteund in diens mening dat de waarde van het toevoegen van avacopan aan azathioprine/mycofenolaat twijfelachtig is en verder onderzocht moet worden. Het College stelt voor ook het corticosteroïdegebruik en bijkomstige veiligheidsprofiel te laten onderzoeken, alsmede de noodzaak voor stopcriteria, aangezien het niet wenselijk is dat patiënten deze behandeling eindelijk gebruiken. Genoemde punten worden samengevoegd tot een *major objection*.

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

Conclusie (15-9-2021: er is een wijziging gedaan. Deze is in *blauw* weergegeven.)
Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief, maar *major objections* resteren o.a. ten aanzien van de indicatie. College staat **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Echter, de *benefit/risk* balans is negatief aangezien er *major objections* resteren o.a. ten aanzien van de indicatie.

Agendapunt 10.i Tecovirimat SIGA

| | |
|--------------------------------|---|
| Productnaam | Tecovirimat SIGA |
| Werkzaam bestanddeel | tecovirimat |
| Farmaceutische vorm en sterkte | harde capsules: 200 mg |
| Indicatiegebied | Infectieziekten |
| ATC-code | J05AX24 |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Litouwen |
| RVG-nummer | 127123 |
| Zaaknummer | 823380 |

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of orthopoxvirus disease (smallpox, monkeypox, cowpox and vaccinia complications) in adults 18 years of age and older and paediatric and adolescent patients weighing at least 13 kg.”*

Eerder heeft de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* een *marketing approval under exceptional circumstances* goedgekeurd voor tecovirimat.

Kwaliteit

Er worden diverse *major objections* opgesteld op het gebied van kwaliteit, onder meer ten aanzien van het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel, de dissolutiemethode en het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Deze worden door het College ondersteund.

Non-klinische en klinische onderzoeken

Aangezien klinische werkzaamheidsstudies niet mogelijk zijn wordt de aanvraag onderbouwd met *in-vitro* studies, *in-vivo* non-klinische onderzoeken (dierstudies) en populatie farmacokinetiek (*popPK*)-modellering om een veilige en effectieve dosis te kunnen vaststellen. Om de veiligheid van dit geneesmiddel te evalueren is een fase III studie uitgevoerd bij 359 gezonde vrijwilligers.

De dosisonderbouwing wordt voldoende geacht. *Proof of concept* is aangetoond en de werkzaamheid is op basis van non-klinische data en *PK-modelling* voldoende aangetoond. De veiligheidsdatabase is beperkt, maar de veiligheid lijkt acceptabel te zijn.

- De Rapporteur vindt de huidige bewoording van de indicatie niet acceptabel en stelt in een *major objection* dat deze moet worden gewijzigd in:
Tecovirimat SIGA is indicated for the treatment of the following viral infections in adults and children with a body weight of at least 13 kg:
 - *Smallpox*
 - *Monkeypox*
 - *Cowpox**Tecovirimat SIGA may also be used to treat complications due to replication of vaccinia virus following vaccination against smallpox in adults and children with a body weight of at least 13 kg.*
See sections 4.4 and 5.1.
Tecovirimat SIGA should be used in accordance with official recommendations.
Deze *major objection* wordt door het College ondersteund.

- Het College acht het van belang dat, mocht dit geneesmiddel gebruikt gaan worden, er *post approval* een studie uitgevoerd wordt om de werkzaamheid en posologie verder te onderzoeken. Dit is in lijn met het Anthrax-dossier.

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 zou positief kunnen zijn, maar er resteren nog *major objections* op het gebied van kwaliteit en over de indicatie.

Agendapunt 10.j

Vosevi

| | |
|--------------------------------|--|
| Productnaam | Vosevi |
| Werkzame bestanddelen | sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir |
| Farmaceutische vorm en sterkte | geregistreerd – filmomhulde tabletten: 400 mg/100 mg/100 mg aangevraagd – filmomhulde tabletten: 200 mg/50 mg/50 mg |
| Indicatiegebied | Hepatologie |
| ATC-code | J05AP56 |
| Procedure | Centrale procedure: Rapporteur = Zweden |
| RVG-nummer | 127369, 120459 |
| Zaaknummer | 832792 |

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

“Vosevi is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients aged 12 years and older or weighing at least 30 kg adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Er wordt tevens een nieuwe sterkte aangevraagd.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische en klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label fase II studie. Hierin zijn de farmacokinetiek (PK), veiligheid en antivirale activiteit van Vosevi onderzocht. De studie is uitgevoerd bij adolescenten met een chronische hepatitis-C-infectie. Data rondom werkzaamheid en veiligheid berusten vooral op het aantonen van een vergelijkbare blootstelling tussen volwassenen en adolescenten, gebaseerd op het principe van vergelijkbare systeemblootstelling door het gebruik van een PK-bridge, in lijn met de *HCV guideline* van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA).

- Door de Rapporteur wordt een *major objection* opgesteld ten aanzien van het al dan niet kunnen bridgen tussen deze tabletten met lagere sterkte en de geregistreerde tabletten. De firma moet aantonen dat de nieuwe formulering voldoet aan de criteria zoals deze aanbevolen worden in de richtlijn betreffende bio-equivalentie voor *biowaivers* op sterkte. Op dit moment is dat onvoldoende aangetoond. Het College ondersteunt deze *major objection*.
- De blootstelling aan voxilaprevir bij adolescenten lijkt lager te zijn dan bij volwassenen. Dit is het gevolg van problemen met de populatie farmacokinetiek (popPK) analyse. Gelijkheid in blootstelling is derhalve nog niet aangetoond tussen adolescenten en volwassenen. Hierover stelt de Rapporteur een *other concern* op, die wordt ondersteund door het College. Het College brengt hierbij twee aanvullende *other concerns* in:
 - De firma wordt gevraagd een beschrijvende analyse te geven van de geobserveerde plasmaconcentraties.

- De firma wordt gevraagd een update te geven van het popPK-model van VOX met data van volwassenen, om een meer formele vergelijking van plasmablootstelling mogelijk te maken tussen adolescenten en volwassenen.
- Kinderen van 12 jaar met een gewicht < 30 kg kunnen door de huidige indicatie overgedoseerd worden. De bewoording van de indicatie dient derhalve te worden aangepast, waarbij “or” vervangen moet worden door “and”. Hier wordt door de Rapporteur een *major objection* over opgesteld, die door het College ondersteund wordt.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het is o.a. nog onduidelijk of gebridget kan worden tussen de tabletten met lagere sterkte en de geregistreerde tabletten. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Ook over de indicatie is een *major objection* geformuleerd.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.a** **CHMP-verslag 25-29 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CHMP op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 26-27 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verdere verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CMDh op de website van de CMDh.
- De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 8-11 februari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van PRAC.
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 19-21 januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de COMP op de website van de COMP.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 4 februari 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Twee 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** **Regulatory Science**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Notulen Commissie Wetenschap**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.c** **Definitief verslag Raad van Advies (RvA)**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag januari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van de CAT.
- 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)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

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