

Vastgesteld d.d.  
3 juni 2021

**Openbaar verslag van de 973<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 4 maart 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-06-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
29-07-2021	Aanpassing betreft de toevoeging van bijlage 1 aan het verslag	2
08-04-2022	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.d, 7.e, 7.h, 7.j, 10.a, .10.b, 10.e, 10.f, 10.h, 10.i, 10.j en 10.k. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.i, 10.c, 10.d en 10.g.	3
26-07-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 10.c, 10.d en 10.g. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 4 en 7.i.	4

- 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 Disulfiram Medcor  
disulfiram  
Verslaving
- 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *trinatrium-citraat* als werkzaam bestanddeel, waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
- 7.c Erlotinib MSN / Vivanta  
erlotinib  
Oncologie

- 7.d Esbriet  
pirfenidon  
Luchtwegen
- 7.e Flecaïnide Alkaloïd  
flecaïnide  
Cardiovasculair
- 7.f NoPhos  
nicotinamide  
Hyperfosfatemie
- 7.g Agendapunt vervallen
- 7.h Pneumococcal Polysaccharide 15-valent vaccine MSD (V114) (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Vaxneuvance*)  
pneumococcal polysaccharide serotypes  
Infectieziekten
- 7.i Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *immunoglobuline, humaan, tetanus* als werkzaam bestanddeel, waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
- 7.j Tentin  
dexamfetamine  
Psychiatrie
- 8** **Bezwaarschriften**
- 8.a Beslissing op bezwaar Wob-verzoek vaccins
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Kerendia  
finerenon  
Nefrologie / Cardiovasculair
- 10.b Livmarili  
maralixibat  
Hepatologie
- 10.c Miplyffa  
arimoclomol  
Stofwisselingsziekten
- 10.d Neffy  
adrenaline-epinefrine  
Allergologie
- 10.e Noxafil  
posaconazol  
Infectieziekten
- 10.f Posiforlid  
bibrocathol  
Dermatologie
- 10.g Rayvow  
lasmiditan  
Neurologie
- 10.h Tepmetko  
tepotinib  
Oncologie

10.i	Teriparatide Cinnagen Co. teriparatide Osteoporose
10.j	Xeomin <i>Clostridium botuline neurotoxine type A (150 kD), free from complexing proteins</i> Sialorro
10.k	Zeposia ozanimod Gastro-enterologie
<b>11</b>	<b>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</b>
<b>12</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking</b>
12.a	CHMP-verslag 22-25 februari 2021
12.b	CMDh-verslag 23-24 februari 2021
12.c	PRAC-agenda 8-11 maart 2021
12.d	COMP-verslag 16-18 februari 2021
<b>13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b>
<b>13.2</b>	<b>Actiepuntenlijst</b>
<b>13.3</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-verzoeken</b>
13.3a	Juridisch overzicht 4 maart 2021
<b>13.4</b>	<b>Overzicht perscontacten</b>
<b>13.5</b>	<b>Wetenschappelijke adviezen</b>
<b>13.6</b>	<b>Pediatische onderzoeksplannen</b>
<b>13.7</b>	<b>Overige zaken</b>
<b>13.8</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie</b>
13.8.a	CAT-verslag februari 2021
<b>14</b>	<b>Rondvraag</b>
<b>15</b>	<b>Sluiting</b>
<b>Bijlage 1</b>	<b>Verslag ingelaste bespreking Janssen-vaccin d.d. zaterdag 6 maart 2021</b>

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 973<sup>e</sup> 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 en mw. Crombag, beiden lid van het Jong College.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.d, 7.f, 7.h, 7.j, 7.b, 7.i en 7.a. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.h, 10.c, 10.d, 10.g, 10.j, 10.k, 10.a, 10.i, 10.b, 10.e, 10.f, 7.c en 7.e. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 8 en 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

*De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

**Afmeldingen**

Collegelid Deneer is verhinderd.

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

Therapeutica:

*Monoklonale antilichamen* - Recent heeft de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) een opinie gegeven over monoklonale antilichamen van Regeneron in het kader van een 5(3) procedure. Dit betreft een procedure waarbij de CHMP een wetenschappelijke opinie geeft over het bewijs dat er op dat moment ligt voor het gebruik en de inzetbaarheid van deze geneesmiddelen, zodat dit gebruikt kan worden als basis voor bijvoorbeeld een *compassionate use of emergency use program*. Op korte termijn worden ook de monoklonale antilichamen van andere firma's, onder andere Eli Lilly, op deze wijze beoordeeld. Voor al deze geneesmiddelen loopt al een interactieve beoordeling (*rolling review*) of deze zal op korte termijn starten.

*Renewal Veklury (remdesivir)* - De *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) voor dit geneesmiddel is gebaseerd op resultaten uit de ACTT-1-studie uit juli 2020. De firma vraagt nu een *renewal* aan, die wederom een jaar zal gelden.

Hierbij worden finale studierapporten van de pivotale studie en ondersteunende studies ingediend die destijds ook aan de primaire aanvraag ten grondslag lagen. Gebaseerd op de data die nu zijn ingediend heeft de Rapporteur een klinische *major objection* opgesteld ten aanzien van de indicatie. Patiënten die op het moment van start van de behandeling ofwel aan de non-invasieve mechanische ventilatie liggen ofwel *high flow oxygen* krijgen, dienen aldus de Rapporteur uitgesloten te worden van de indicatie. In de ACTT-1-studie is de primaire uitkomst de *time to recovery*, waarbij

*recovery* gezien wordt als het niet langer in het ziekenhuis liggen of nog wel in het ziekenhuis liggen, maar geen medische hulp meer nodig hebben. Er wordt gebruik gemaakt van een ordinale schaal ter definiëring van de klinische respons. Het primaire eindpunt van de studie werd gehaald. Het verschil tussen remdesivir en placebo in *time to recovery* bedroeg 5 dagen ten faveure van de remdesivirgroep. Al eerder is score 7 van de ordinale schaal (ECMO of invasieve mechanische ventilatie bij start van behandeling) uit de indicatie gehaald vanwege het ontbreken van effect en mogelijk zelfs het toebrengen van schade in deze groep. De Rapporteur stelt nu dat dit ook dient te gebeuren voor patiënten met een score 6 *at baseline* (*high flow oxygen* of non-invasieve mechanische ventilatie bij start van de behandeling). De *hazard ratio* ligt in deze groep dicht tegen de 1. De mortaliteit op dag 29 na start van de behandeling bedraagt 11% in de remdesivir groep en 15% bij gebruik van placebo (niet-significant). Het College vindt de bewijsvoering rond werkzaamheid in de subgroep met score 6 *at baseline* inderdaad mager, maar er kan niet uitgesloten worden dat deze patiënten alsnog gebaat kunnen zijn bij start met remdesivir. Aangezien een ordinale schaal houvast biedt bij het identificeren van de verschillende patiëntenpopulaties, is het een goed bruikbare tool voor het opzetten en analyseren van studies. Het blijft echter een arbitrair instrument. De schaal is gestaafd op de behandeling die de arts aan de patiënt geeft en die de patiënt op dat moment krijgt, maar zegt niet per definitie waar de patiënt in het ziekteproces zit. Dit lijkt sterk gecorreleerd te zijn aan elkaar, maar er is hier geen zwart-witrelatie. In plaats van exclusie van de patiëntenpopulatie met score 6 *at baseline* kan ervoor gekozen worden de data goed te beschrijven in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) en de keuze van inzet van remdesivir bij deze groep aan de voorschrijvende artsen over te laten.

Er zijn inmiddels meer data beschikbaar gekomen dan alleen die van de ACTT-studie. Ook de Solidarity studie is gepubliceerd. Deze heeft andere eindpunten, zonder ordinale schaal, en is gericht op mortaliteit. Bovendien is een persbericht uitgebracht over de Discovery studie. Deze studies met negatieve signalen zouden meegenomen moeten worden bij het bepalen van de *benefit/risk* balans die ten grondslag ligt aan deze vernieuwing van de CMA. Het opvragen van de voorlopige data hiervan verloopt moeizaam. Volgens het College zouden deze data echter beoordeeld moeten kunnen worden voordat een definitief standpunt wordt ingenomen.

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

#### Vaccins:

- *Sputnik-vaccin* (Gamaleya) - de interactieve beoordeling (*rolling review*) is van start gegaan. Tijdslijnen zijn nog niet gepland. De Rapporteur wil een *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie uit laten voeren. De *EMA Task Force* (ETF) ondersteunt dit, maar de CHMP dient hier nog over te beslissen.
- *Curevac-vaccin* - ook hier is de interactieve beoordeling (*rolling review*) van het non-klinische en een deel van het klinische deel gestart. Nederland is Rapporteur.
- De Gezondheidsraad is gevraagd een advies uit te brengen over het gebruik van het AstraZeneca-vaccin bij 65+'ers. Recent zijn in een preprint de data gepubliceerd van twee observationele studies uit het Verenigd Koninkrijk en Schotland, waarin gesuggereerd wordt dat in deze patiëntenpopulatie een enkele prik een bescherming geeft van 60% tegen milde ziekte en een nog betere bescherming tegen ernstige ziekte. 90% van de hospitalisaties door COVID-19 lijkt voorkomen te worden 3 tot 28 dagen na een eerste prik.

- Bij bijwerkingencentrum Lareb zijn met betrekking tot de geregistreerde vaccins vooralsnog geen nieuwe veiligheidssignalen naar voren gekomen. De bijwerkingen die gemeld worden, zijn reeds bekend uit klinische studies.

#### *Janssen-vaccin*

- Op 11 maart 2021 wordt het Janssen-vaccin beoordeeld door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). Op 6 maart 2021 wordt in een ingelaste Collegevergadering van het College het Nederlandse standpunt hierin bepaald.
- Op kwaliteitsgebied is recent een *major objection* vastgesteld met betrekking tot *Good Manufacturing Practice* (GMP). Op non-klinisch vlak zijn er geen *major objections*.
- Op klinisch gebied wordt de aanvraag onderbouwd met een gerandomiseerde, placebogecontroleerde en dubbelblinde studie (Ensemble-trial). Hierin zijn de effectiviteit en veiligheid van een enkele dosis van het Janssen-vaccin onderzocht. De studie is uitgevoerd bij volwassenen. Het primaire eindpunt is bescherming tegen matige tot ernstige COVID-19, 14 en 28 dagen na vaccinatie. Op beide momenten wordt 66-67% bescherming gezien. Het secundaire eindpunt is bescherming tegen ernstige COVID-19, waarbij een bescherming van 77% versus 85% na 14 resp. 28 dagen wordt gezien.

De studie is uitgevoerd in de Verenigde Staten, Zuid-Afrika en Brazilië, waarbij gedurende de studie de Zuid-Afrikaanse en Braziliaanse variant op kwamen. De werkzaamheid tegen de Zuid-Afrikaanse variant blijkt minder te zijn dan tegen de oorspronkelijke stam, maar nog steeds is er een effectiviteit van 52% na 14 dagen en 64% na 28 dagen. Bescherming tegen ernstige ziekte door de Zuid-Afrikaanse variant was nog beter. Over de bescherming tegen de Braziliaanse variant kan nog geen uitspraak worden gedaan. Bij ouderen is het vaccin effectief. De effectiviteit lijkt zelfs iets toe te nemen met de leeftijd. Concluderend kan dus met een enkele prik van het vaccin een goede bescherming tegen COVID-19 worden opgewekt. Gekeken naar de duur van de bescherming kan met zekerheid worden geconcludeerd dat bescherming geboden wordt voor minimaal acht weken en dat deze bescherming twee tot drie weken na vaccinatie opkomt. Aanvullende studies worden uitgevoerd, maar worden bemoeilijkt doordat mensen in de controlegroep gevaccineerd gaan worden nu effectiviteit is aangetoond. De Ensemble-2-studie loopt, waarbij de firma ook het effect van twee prikken met een tussentijds interval van acht weken onderzoekt. Initieel was het plan twee prikken te vergelijken met placebo, maar door de werkzaamheid van het vaccin krijgen personen uit de placebogroep nu ook één prik aangeboden. Aanvullende data worden afgewacht.

#### *Novavax*

- Op 3 februari 2021 is de interactieve beoordeling (*rolling review*) van het non-klinische deel van de resultaten gestart. Nederland is Rapporteur.
- Dit is een ander soort COVID-vaccin dan tot nu toe geregistreerd. Het betreft een recombinant spike-eiwit nanopartikel, toegediend tezamen met een adjuvant, Matrix-M1. Op dag 0 en dag 21 wordt een dosis van 5 microgram spike-eiwit met 50 microgram adjuvant gegeven via een intramusculaire injectie. Het spike-eiwit dat hiervoor gebruikt wordt, is gemaakt van het wildtype SARS-CoV-2 glycoproteïne van het Wuhan-Hu1-isolaat. Hierin zijn enkele substituties aangebracht om te zorgen dat het spike-eiwit gestabiliseerd wordt en in een *prefusion confirmation* blijft. Het adjuvant is op saponine gebaseerd en zorgt ervoor dat een snelle en plaatselijke activatie van het immuunsysteem optreedt, waardoor het immuunsysteem sterker getriggerd wordt dan wanneer alleen het

spike-eiwit gegeven zou worden. Het geheel wordt geproduceerd in een baculovirussysteem. Dit kan gevolgen hebben voor de glycosylering van het product, waarover een vraag is gesteld.

- Er zijn diverse dierstudies uitgevoerd bij onder meer bavianen, muizen, *Syrian Gold* hamsters en specifieke groepen apen. Werkzaamheid werd aangetoond middels ELISA op basis van anti-spike IgG en de remming van de receptorbinding van de hACE2-receptor. In bavianen wordt een goede respons gezien. In muizen is de confirmatie van het eiwit getest, waarbij uiteindelijk het optimale eiwit is bepaald, dat zowel anti-spike- als ACE-2-receptorbindingremming geeft. In bavianen is onder meer gekeken naar een dosering van 25 microgram van het gestabiliseerde spike-eiwit alleen en daarnaast veel lagere doseringen van het spike-eiwit in combinatie met Matrix-M1. Hierbij wordt duidelijk gezien dat het Matrix-M1 nodig is om een goede respons te krijgen. Verhoging van 5 microgram antigeen naar 25 microgram antigeen had geen additioneel effect en werkte juist averechts. De studie laat zien dat de ratio tussen spike-eiwit en adjuvant van belang is. In muizen is aangetoond dat immunisatie met SARS-CoV-2 rS met Matrix-M1 virale replicatie remt, longinflammatie reduceert en systemische morbiditeit (gewichtsverlies) vermindert na een SARS-CoV-2-challenge. De cellulaire immuniteitsrespons is indicatief voor een Th1-gestuurde respons. Nog niet alle farmacodynamische studies zijn helemaal afgerond. Van sommige studies wordt in een latere ronde een update verwacht.
- Matrix-M1 is een nieuw adjuvant, dat nog niet in humane producten op de markt is. Om deze reden heeft de firma een biodistributiestudie gepland in muizen om te kijken hoe Matrix-M1 zich verspreidt. Resultaten worden pas in Q4 van 2021 verwacht.
- Toxicologie: er is een *repeated dose* studie uitgevoerd bij konijnen, met het vaccin en met en zonder Matrix-M1. De konijnen zijn 4x gevaccineerd met 50 microgram spike-eiwit en 50 microgram Matrix-M1. De dosis van Matrix-M1 is derhalve gelijk aan die gebruikt bij mensen, maar de dosis van het spike-eiwit ligt 10x zo hoog. Hierover zijn vragen gesteld, aangezien gebleken is dat de ratio van het spike-eiwit en het adjuvant wel degelijk effect heeft op de werking. Er zijn ook studies uitgevoerd bij ratten en konijnen met andere vaccins, met of zonder Matrix-M1 of met alleen Matrix-M1, maximaal in een dosering van 100 microgram. Er worden afwijkende effecten gezien. Er wordt duidelijk aangetoond dat antistoffen tegen het ingespoten eiwit worden aangemaakt en dat dat versterkt wordt door toevoeging van Matrix-M1. Testen met betrekking tot genotoxiciteit, verricht omdat het Matrix-M1 een nieuwe stof is, zijn alleen uitgevoerd met Matrix-M1, niet met het hele vaccin. Er zijn twee studies die niet volgens *Good Laboratory Practice* (GLP) zijn uitgevoerd: een standaard Ames-test en een *in vitro* chromosomale aberratietest. Deze zijn beide negatief. Er zijn nog twee *GLP-compliant* studies gaande: een Ames-test en een micronucleustest *in vitro*. Deze data worden op korte termijn verwacht. Verder is gekeken naar reproductietoxiciteit, waarbij geen effect op reproductie of ontwikkeling wordt gezien. Wel is het opvallend dat in de *Developmental And Reproductive Toxicology* (DART)-studie bij geen enkele foetus variaties of malformaties worden gezien. Dit wordt onwaarschijnlijk geacht aangezien bij deze grote hoeveelheid dieren die wordt gebruikt er altijd wel een paar een kleine afwijkingen hebben. Hierover wordt een *other concern* opgesteld.

### **Update over de Brexit compliance check**

Dit onderwerp is eerder besproken in de 969<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d.7 januari 2021). Per 1 januari 2021 zijn de EU-regels op het gebied van geneesmiddelen niet langer van toepassing op het VK. Dit heeft als gevolg dat de handelsvergunninghouder, *batch control site*, vrijgiftefabrikant, *Qualified Person for Pharmacovigilance* (QPPV) en *Pharmacovigilance System Master File* (PSMF) vanaf dat moment niet langer gelocaliseerd mogen zijn in het VK (met uitzondering van Noord-Ierland). Deze entiteiten moeten voor het einde van de transitieperiode dan ook zijn overgezet naar een EU27 / EEA lidstaat. Toegelicht werd dat naar aanleiding van de Brexit 200 producten nog niet compatibel waren gezien de aanwezigheid van entiteiten uit het Verenigd Koninkrijk die nog moesten worden overgezet naar de Europese Unie. Er is hierop een aanvullende reminder gestuurd, wat ertoe heeft geleid dat alsnog veel wijzigingen zijn ingediend. Uiteindelijk is slechts voor 92 van de 200 producten een voornemen tot schorsing uitgegaan. 85 van deze 92 producten zijn niet in de handel. De impact van deze problematiek lijkt derhalve beperkt. Firma's krijgen nu eerst nog de mogelijkheid hun zienswijze te overleggen, waarna een definitief besluit zal worden genomen. Voor deze producten zijn de wijzigingen alsnog ingediend. *Vertrouwelijk informatie is weggelaten. Het betreft commerciële vertrouwelijke informatie.*

### **Lynoral/Aceyl: gebruik van groeiremmer in relatie tot onvruchtbaarheid**

Dit onderwerp wordt besproken naar aanleiding van twee uitzendingen van Radar. Lynoral is in 1990 geregistreerd voor gemetastaseerde borstkanker en amenorroe. In 2001 is de registratie op verzoek van de firma doorgehaald. Kinderendocrinologen bleken ethinyloestradiol echter off-label toe te passen bij meisjes met een constitutioneel lange lengte. Daarom verzochten zij de firma het geneesmiddel weer op de markt te brengen. De firma is op dit verzoek ingegaan en heeft gevraagd de doorhaling op te heffen. Een handelsvergunningaanvraag voor de nieuwe indicatie werd onderbouwd door data over werkzaamheid en veiligheid. Destijds waren er geen langetermijndata beschikbaar betreffende een mogelijk risico op borstkanker of vruchtbaarheidsproblemen. In 2004 werd in de Lancet een Australische epidemiologische studie gepubliceerd, waarin een verminderde vruchtbaarheid na gebruik van DES, geconjugeerde oestrogenen of ethinyloestradiol werd gesuggereerd. De firma heeft de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) en de bijsluiter niet bijgewerkt met deze informatie. In 2007 is een *Periodic Safety Update Report* (PSUR) uitgebracht en in 2012 vond in Nederland een studie plaats naar de effecten van de dosering zoals opgenomen in de SmPC. Naar aanleiding van de resultaten van deze studie, waar uit naar voren kwam dat een verminderde vruchtbaarheid een gevolg zou kunnen zijn van het gebruik van oestrogenen, heeft de firma alsnog een variatie ingediend om een waarschuwing in de SmPC op te laten nemen. Radar heeft twee uitzendingen aan dit onderwerp gewijd, waarin ook patiënten aan het woord kwamen. Hierop kwamen veel reacties binnen. Meer onderzoek en een betere communicatie werden van belang geacht. Er werd o.a. voorgesteld te kijken naar ovariële reserves, aangezien deze zouden kunnen afnemen bij het gebruik van oestrogenen op jonge leeftijd. Zo nodig kan een traject opgezet worden om de kans op zwangerschap in de toekomst te vergroten. Een ander voorstel was het aantal IVF-vergoedingen te verruimen voor deze patiëntengroep. Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) laat in een reactie weten dat het geneesmiddel onder strikte voorwaarden moet worden gebruikt. In de SmPC staat opgenomen dat het moet worden voorgeschreven door een kinderendocrinoloog. VWS stelt voor dat het CBG in gesprek gaat met de



beroepsvereniging om het risico nogmaals onder de aandacht te brengen. Ook vanuit het College wordt gewezen op het belang van het betrekken van de patiëntenorganisaties.

De consequenties van deze uitzendingen van Radar en de reactie van VWS ten aanzien van onder meer communicatie naar arts dan wel patiënt, aanscherping van de SmPC of bijsluiter of de ontwikkeling van een nieuwe patiëntenfolder, worden geëvalueerd. VWS heeft verzocht te overwegen of de *benefit/risk* balans opnieuw beoordeeld moet worden. Dit onderwerp komt terug in een komende Collegevergadering.

**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

Disulfiram

Productnaam	Disulfiram Medcor
Werkzaam bestanddeel	disulfiram
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 250 mg
Indicatiegebied	Verslaving
ATC-code	N07BB01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	127054//03182
Zaaknummer	820150

Het betreft een weigeringsbesluit voor een parallelaanvraag van Refusal 250 mg tabletten via de nationale procedure. Het parallelproduct is afkomstig uit Spanje. Het Nederlandse referentieproduct en het parallelproduct behoren niet tot dezelfde *global marketing authorisation holder*. Het betreft een aanvraag conform het Kohlpharma-arrest.

Disulfiram kan gebruikt worden ter ondersteuning van het stoppen met drinken in de behandeling van alcoholisme.

Eerder in de procedure is besloten een voornemen tot weigering uit te sturen om twee redenen, te weten een verschil in samenstelling en het ontbreken van de breukstreep op het parallelproduct.

Hierop heeft de firma in november 2020 een schriftelijke zienswijze ingediend. Er heeft geen hoorzitting plaatsgevonden. Naar aanleiding van de responses van de firma wordt geconcludeerd dat de bedenkingen niet zijn opgelost en dat de aanvraag geweigerd moet worden op basis van de volgende argumentatie:

1. Een verschil in samenstelling: de kwalitatieve samenstelling voor wat betreft de hulpstoffen moet gelijk zijn tussen in dit geval het Nederlandse referentieproduct en het parallelproduct. Dat is niet het geval. Het gaat om twee formuleringen met een andere samenstelling en geproduceerd op een andere locatie. Bio-equivalentiedata ontbreken. Het is dus niet bekend of de biobeschikbaarheid gelijk is. Een mogelijk afwijkende absorptie van disulfiram, door een verschil in hulpstoffen, kan leiden tot andere plasmaspiegels van het geneesmiddel en daardoor een mogelijk verschil in werkzaamheid en veiligheid. De producten kunnen daarom niet als (nagenoeg) gelijk worden beschouwd, waardoor niet wordt voldaan aan artikel 48, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet.
2. Het ontbreken van de breukstreep: door het ontbreken van een breukstreep op het parallelproduct is de dosering van het Nederlandse product niet volledig uitvoerbaar met het aangevraagde parallelproduct. Er wordt daarmee niet voldaan aan artikel 48, tweede lid, van de Geneesmiddelenwet, waarin wordt bepaald dat de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van het Nederlandse referentieproduct voor wat betreft dosering van toepassing moet (kunnen) zijn voor het parallelproduct. Door het ontbreken van de breukstreep kan de 125 mg dosering niet toegepast worden.

Dit betrof een aanvraag in de context van een tekortsituatie. Als contextueel argument heeft de firma opgevoerd dat er ten tijde van de aanvraag een tekortsituatie van disulfiram-producten was. Los van het feit dat dit geen valide argument is om over de *major objections* heen te stappen, is deze tekortsituatie sinds november 2020 opgelost met het in Nederland beschikbaar komen van Antabus.

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

**Conclusie**

Het College **besluit** de aanvraag voor dit parallelproduct te weigeren. Het parallelproduct kan niet als (nagenoeg) gelijk worden beschouwd aan het referentieproduct omdat sprake is van een verschil in samenstelling, en door het ontbreken van een breukstreep op het parallelproduct is de dosering van het Nederlandse product niet volledig uitvoerbaar met het aangevraagde parallelproduct

**Agendapunt 7.b**

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.c

Erlotinib MSN / Vivanta

Productnamen	Erlotinib MSN / Vivanta
Werkzaam bestanddeel	erlotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg, 100 mg, 150 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125291, 125292, 125293, 125294, 125295, 125296
Zaaknummer	745143

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure  
"Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

- *Erlotinib MSN / Vivanta is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations.*
- *Erlotinib MSN / Vivanta is indicated for switch maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR activating mutations and stable disease after first-line chemotherapy.*
- *Erlotinib MSN / Vivanta is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen. In patients with tumours without EGFR activating mutations, Erlotinib MSN / Vivanta is indicated when other treatment options are not considered suitable.*

*Pancreatic cancer*

- *Erlotinib MSN / Vivanta in combination with gemcitabine is indicated for the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer."*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een bio-equivalentiestudie. Reeds eerder in de procedure bleek dat geen conclusie kon worden getrokken over de bio-equivalentie, aangezien bij één deelnemer geen concentratie van het testproduct aantoonbaar was. Gebaseerd op de ingediende bio-equivalentiestudie is bio-equivalentie niet aangetoond aangezien exclusie van een deelnemer uit de statische analyse niet acceptabel is. Erlotinib MSN / Vivanta 150 mg wordt derhalve niet beschouwd als bio-equivalent aan Tarceva 150 mg. Hierdoor kan de biowaiver voor de lagere sterktes niet worden toegekend. Hierover is een *major objection* opgesteld, waarop een *Break-Out Session* heeft plaatsgevonden op 1 maart 2021.

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

---

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.d

Esbriet

Productnaam	Esbriet
Werkzaam bestanddeel	pirfenidon
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 267 mg filmomhulde tabletten: 267 mg, 534 mg, 801 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	L04AX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	107369, 119252, 119253, 119254
Zaaknummer	857385

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

*“Esbriet is indicated:*

- *in adults for the treatment of mild to moderate Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)*
- *in adults for the treatment of Unclassifiable Interstitial Lung Disease (UIILD).*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Esbriet heeft een *orphan designation* voor de indicatie IPF. Voor UILD is dit aangevraagd, maar afgewezen in oktober 2020.

Op het moment dat de pivotale studie werd gestart in 2017, was geen therapie voor UILD geregistreerd. In mei 2020 keurde de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* echter Ofev (nintedanib) goed voor volwassenen met *other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs)* met een progressief fenotype.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde dubbelblinde fase II studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van pirfenidon vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij volwassenen met UILD met tekenen van progressieve ziekte door ofwel een verlaging van de *Forced Vital Capacity (FVC)* > 5%, ofwel door een significante symptoomtoename die niet het gevolg is van cardiaal, pulmonaal, vasculair of ander lijden.

De eerste analyse na 24 weken en 4 weken follow-up liet zien dat de gegenereerde datakwaliteit van de thuispirometrie slecht was. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen behandelarmen ten aanzien van het primaire eindpunt (de verslechtering van FVC bij thuispirometrie). Hierop heeft de firma een externe organisatie de database laten opschonen, waarna op deze opgeschoonde data alsnog een werkzaamheidsanalyse werd verricht en gebruik is gemaakt van het belangrijkste secundaire eindpunt, klinische spirometrie.

- Het College heeft moeite met de verandering van het primaire eindpunt van thuispirometrie naar klinische spirometrie. Er kan niet uitgesloten worden dat deze wijziging datagedreven is. De resultaten van de thuispirometrie toonden een lichte verslechtering van FVC bij het gebruik van pirfenidon en juist een lichte verbetering in de placebogroep. Uitgaande van het primair afgesproken eindpunt is de studie negatief. Bovendien zijn er twijfels over de statische analyse en wordt het niet wenselijk geacht dat gebruikgemaakt wordt van een opgeschoonde database in

plaats van de primaire resultaten. Wanneer dit opschonen van de database op een ongeblindeerde manier is gebeurd dan heeft dit een negatieve impact op de validiteit van de studiedata. Hierover formuleert het College een *major objection*.

- Gebruikmakend van de opgeschoonde database met klinische spirometrie als eindpunt wijzen de huidige studieresultaten op een afname van FVC-achteruitgang bij klinische spirometrie en een verbetering van de 6-minutenloopafstand bij een beperkte populatie (patiënten met UILD met tekenen van progressieve ziekte). Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie hiermee in lijn te brengen. Dit is ook in lijn met de indicatie van het recent goedgekeurde nintedaneb.

*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 studie is negatief wanneer uitgegaan wordt van het vooraf gedefinieerde primaire eindpunt. Er kan niet uitgesloten worden dat de keuze voor wijziging van dit eindpunt datagedreven is en bovendien wordt bij de analyse gebruikgemaakt van een opgeschoonde database, waardoor er twijfels zijn over de validiteit. Daarnaast resteert een *major objection* over de indicatie.



Agendapunt 7.e

Flecainide Alkaloid-INT

Productnaam	Flecaïnode Alkaloid-INT
Werkzaam bestanddeel	flecaïnode
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01BC04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125437, 125445
Zaaknummer	751740

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een generieke aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Tambocor als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Tambocor zijn goedgekeurd:

- *“AV nodal reciprocating tachycardia; arrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White Syndrome and similar conditions with accessory pathways, when other treatment has been ineffective.*
- *Severe symptomatic and life-threatening paroxysmal ventricular arrhythmia which has failed to respond to other forms of therapy or where other treatments have not been tolerated.*
- *Paroxysmal atrial arrhythmias (atrial fibrillation, flutter and tachycardia) in patients with disabling symptoms after conversion, provided that there is definite need for treatment on the basis of severity of clinical symptoms, when other treatment has been ineffective.”*

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure is een *major objection* opgesteld over de dissolutielimiet. Deze is nog niet opgelost. Het College heeft gevraagd om een versmalling van de dissolutielimiet in lijn met de *Reflection Paper on the Dissolution Specification for Generic Solid Oral Immediate Release Products with Systemic Action*. De firma heeft schriftelijk laten weten bereid te zijn de dissolutiespecificatie zoals verzocht aan te passen, maar aangezien nog geen formele respons is ontvangen, leidt dit tot een voornemen tot weigering wanneer dit niet alsnog binnen de afgesproken termijn wordt opgepakt.

**Non-klinische & 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 dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.f

NoPhos

Productnaam	NoPhos
Werkzaam bestanddeel	nicotinamide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsule met gereguleerde afgifte: 250 mg
Indicatiegebied	Hyperfosfatemie
ATC-code	VO3AE
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127572
Zaaknummer	843599

Dit betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een hybride aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie:

*“NoPhos is intended for adult dialysis patients who present with persistent hyperphosphatemia despite treatment with oral phosphate binders. NoPhos should be taken as part of a combination therapy together with oral phosphate binders.”*

Er wordt gebruikgemaakt van een Europees referentieproduct uit Oostenrijk. De sterkte, farmaceutische vorm en indicatie van NoPhos wijken af van dit referentieproduct en er is geen bio-equivalentie aangetoond.

**Kwaliteit**

Er zijn drie *major objections* opgesteld, te weten over de ontwikkeling van de dissolutietestmethode, de dissolutiespecificatie en het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van nicotinamide als *add-on* therapie vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij dialysepatiënten met een hyperfosfatemie (> 1,45 mmol/l), ondanks stabiele achtergrondtherapie met fosfaatbinders. De resultaten wijzen op een klein verschil in fosfaatreductie, dat na 52 weken nagenoeg geheel verdwenen was. Het bijwerkingenprofiel is aanzienlijk. De farmacokinetiek (PK) van de nicotinamide formulering met gereguleerde afgifte is geëvalueerd in drie fase I studies. In het algemeen is de PK voldoende gekarakteriseerd.

De *benefit/risk* balans is negatief. Een langetermijneffect van nicotinamide ontbreekt, en daar staan aanzienlijke bijwerkingen tegenover. Er is o.a. sprake van een verhoogde incidentie van cardiovasculaire stoornissen en neoplasmata. Deze risico's zijn moeilijk te ondervangen.

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

---

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. De werkzaamheid is gering en het bijwerkingenprofiel is aanzienlijk. Bovendien resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.h

**Pneumococcal Polysaccharide 15-valent vaccine MSD (V114)**

Productnaam	Pneumococcal Polysaccharide 15-valent vaccin MSD (V114) ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Vaxneuvance</i> )
Werkzaam bestanddeel	pneumococcal polysaccharide serotype 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in voorgevulde spuit: 2 microgram/serotype (4 microgram voor serotype 6B)
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in J07AL02</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127395
Zaaknummer	835891

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “V114 is indicated for active immunization for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in adults 18 years of age and older.” Het betreft een nieuw geconjugeerd pneumokokkenvaccin, dat lijkt op het reeds geregistreerde vaccin Prevenar13. V114 bevat echter de serotypes 22F en 33F extra.

**Kwaliteit**

Er worden *major objections* opgesteld over *Good Manufacturing Practice* (GMP) en het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

De firma claimt dat er sprake is van een *New Active Substance* (NAS). Dit wordt niet onderbouwd. Aangezien 13 van de 15 serotypes reeds bekend zijn, kan deze claim niet worden toegekend. Hierover wordt een *major objection* opgesteld.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In lijn met het wetenschappelijk advies zijn geen werkzaamheidsstudies uitgevoerd. De firma heeft de immunologische respons van V114 gebridget naar Prevenar13.

De aanvraag wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies met actieve comparator Prevenar13. Hierin zijn de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van V114 onderzocht en vergeleken met Prevenar13. De ene studie is uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers  $\geq 50$  jaar, de andere bij 18- tot 49-jarigen met of zonder risicofactoren voor pneumokokkenziekte. De resultaten wijzen uit dat V114 een immuunrespons opwekt tegen de 15 serotypen in het conjugaatvaccin. Dit is gebaseerd op een stijging van functionele antilichamen in de MOPA-assay. Op basis van bridging van de immunologische respons van V114 naar Prevenar13 kan worden geconcludeerd dat V114 bescherming biedt tegen pneumokokkenziekte. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van Prevenar13.

Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief. Het is voldoende aangetoond dat V114 bescherming biedt tegen pneumokokkenziekte. Het bijwerkingenprofiel is bekend en acceptabel.

---

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit vaccin. De *benefit/risk* balans is positief, maar de *major objections* op gebied van kwaliteit verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

---

**Agendapunt 7.i**

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.j

Tentin

Productnaam	Tentin
Werkzaam bestanddeel	dexamfetamine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 5 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N06BA02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	124800
Zaaknummer	852630

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

*“Dexamfetamine is geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor attention deficit/hyperactivity disorder (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, oftewel ADHD) bij kinderen en adolescenten van 3 6 tot 17 jaar, wanneer de respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch ontoereikend bleek.*

*Een uitgebreid behandelprogramma bestaat gewoonlijk uit psychologische, pedagogische en sociale maatregelen. De diagnose dient gesteld te zijn overeenkomstig de criteria van de DSM-5 of de richtlijnen in de ICD-10 en dient gebaseerd te zijn op een volledige multidisciplinaire beoordeling van de patiënt. De behandeling met dexamfetamine is niet geïndiceerd voor alle kinderen met ADHD en de beslissing om dexamfetamine te gebruiken dient te worden genomen op basis van een grondige beoordeling van de ernst en de chroniciteit van de symptomen van het kind in relatie met de leeftijd van het kind en de kans op misbruik, onjuist gebruik of fraude.*

*De behandeling dient te worden gegeven onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen of adolescenten.”*

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

Vanaf 2014 was Tentin 5 mg in Europees verband geregistreerd op basis van *well established use*. Vanaf 2015 was dit product bekend onder de naam Amfexa. Na een duplexprocedure in 2019 van het Europese product Amfexa is dexamfetamine 5 mg tablet als een nationaal product geregistreerd, wederom onder de naam Tentin (onderhavige product). Het Europese product Amfexa is vervolgens in Nederland doorgehaald in juni 2020.

Eind 2019 kwamen er bij het bijwerkingencentrum Lareb signalen binnen van bijwerkingen van het dexamfetamineproduct dat destijds geregistreerd was (Amfexa). Dat gebeurde nadat de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) had aangegeven dat apotheekbereide dexamfetamine alleen nog maar mocht worden verstrekt als een dosering van 5 mg Amfexa niet mogelijk was. Daardoor kon de situatie ontstaan dat de gebruiker bij een dosering van 7,5 mg 5 mg van het geregistreerde product kreeg en 2,5 mg magistraal bereid product. Het College vond dit onwenselijk.

Amfexa had op dat moment wel een soort breukkruis, maar dat was nog niet functioneel. Daarop is in 2020 een variatie voor het geregistreerde product ingediend om het breukkruis functioneel te maken.

Die variatie is goedgekeurd, waardoor de tablet in 2 of 4 gelijke delen gesplitst kon worden, wat een aanpassing van de dosering mogelijk maakte.

Bij deze goedkeuring van het breukcruis is ook aangegeven dat de noodzaak voor deze sterkte niet voldoende expliciet in het doseringsadvies wordt genoemd. De firma heeft hierop deze variatie ingediend. Deze heeft zowel betrekking op een nieuwe dosering (2,5 mg) als op een uitbreiding van de indicatie naar kinderen vanaf 3 jaar.

#### **Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

#### **Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt enkel onderbouwd met literatuur. Het betreft hier naturalistische en cross-over studies, evenals *case reports*. Hierbij worden ook data ingediend van andere stimulantia dan dexamfetamine. Deze worden als niet-relevant voor de huidige aanvraag beschouwd.

- Het College komt tot de conclusie dat de literatuur data de werkzaamheid van dexamfetamine bij de behandeling van kinderen < 6 jaar onvoldoende onderbouwd:
  - De verschillende onderzoeksopzetten zijn onvoldoende om robuust bewijs te kunnen leveren over de werkzaamheid.
  - De resultaten zijn in een enkel geval gecombineerd met methylfenidaat en *mixed group* dexamfetamine. Daardoor kunnen de specifieke effecten van dexamfetamine niet worden onderscheiden.
  - Resultaten verkregen met *Mixed Amphetamine Salts (MAS)* en lisdexamfetamine kunnen niet per definitie geëxtrapoleerd worden naar dexamfetamine, voornamelijk door een andere farmacodynamiek.
  - Er zijn weinig data beschikbaar met betrekking tot 3-jarigen.

Een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie is wenselijk.

Het doseeradvies van 2,5 mg voor kinderen van 3 tot 5 jaar is daarnaast voornamelijk gebaseerd op de productinformatie van andere bekende producten en het Kinderformularium. Dit is onvoldoende onderbouwing voor deze posologie. In een *major objection* wordt de firma gevraagd de werkzaamheid en het voorgestelde doseeradvies beter te onderbouwen.

- Data over de veiligheid van het gebruik bij kinderen van 3 tot 5 jaar zijn beperkt en langtermijndata ontbreken. Mogelijke verschillen in veiligheidsprofiel bij jongere kinderen door een verschil in hersenontwikkeling en maturiteit, vergeleken met kinderen > 6 jaar, zijn onduidelijk en worden niet bediscussieerd. Dit geldt ook voor langetermijneffecten van een gewichtstoename bij jonge kinderen. Hierdoor kan geen goed veiligheidsprofiel worden bepaald voor de leeftijdsgroep < 6 jaar. Hier wordt een *major objection* over opgesteld. De firma wordt bovendien gevraagd te bediscussiëren of een post-marketing studie opgezet kan worden om alsnog data over de langetermijneffecten te verkrijgen in de groep van 3- tot 5-jarigen.
- Het *Risk Management Plan (RMP)* is niet up-to-date. Het veiligheidsprofiel bij kinderen van 3 tot 5 jaar kan niet worden bepaald. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd.
- Het gebruik van dexamfetamine wordt door de firma gepositioneerd in de tweede lijn, na methylfenidaat. Hierdoor zou het idee kunnen ontstaan dat het gebruik van methylfenidaat voor kinderen van 3, 4 en 5 jaar is goedgekeurd, maar dit is niet het geval. Dit zou kunnen leiden tot off-label gebruik van methylfenidaat in deze patiëntenpopulatie. Dit is een punt van zorg.



- Als aanvullende opmerking meldt het College dat het erg moeilijk is om de diagnose ADHD bij deze zeer jonge kinderen te stellen, aangezien de symptomen van ADHD overlappen met het zeer variabele gedrag van kinderen in deze leeftijdsfase, vooral bij kinderen van 3 jaar.
- Indien deze variatie geweigerd wordt, dan is het nog steeds wenselijk 2,5 mg (als helft van een tablet van 5 mg) geregistreerd te krijgen voor patiënten die doseringen van 7,5 mg gebruiken. De functionele breukstreep is goedgekeurd, maar een onderbouwing van die functionele breukstreep is er tot op heden niet. Dit zal nog worden bediscussieerd met de firma.

*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. Er zijn *major objections* op het gebied van werkzaamheid, veiligheid en het *Risk Management Plan* (RMP). Bovendien wordt betwijfeld of de diagnose ADHD bij patiënten van 3 tot 5 jaar gesteld kan worden.

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

**Agendapunt 8.a**

**Beslissing op bezwaar Wob-verzoek vaccins**

Op 19 augustus 2019 heeft het CBG een Wob-verzoek ontvangen, waarin wordt verzocht om publicatie van alle documenten waaruit de veiligheid blijkt van ieder vaccin op dit moment in Nederland door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) goedgekeurd, per vaccin alle studies die het RIVM heeft toegepast en beoordeeld, alle correspondentie van ieder vaccin met leveranciers en beoordelingscommissies en specifiek alle documentatie over Infanrix Hexa van de firma GSK.

Aangezien dit verzoek te algemeen en breed was geformuleerd, heeft een preciseringsgesprek plaatsgevonden met de vragende partij. Tijdens dit gesprek werd afgesproken dat het CBG over ieder vaccin uit het huidige Rijksvaccinatieprogramma en in aanvulling daarop Infanrix Hexa twee tot drie documenten openbaar zou maken, waarbij aan het CBG de vrijheid is gelaten om zelf te bepalen welke documenten dit zouden zijn.

Op 10 juli 2020 is een besluit op het Wob-verzoek uitgestuurd, met daarbij conform afspraak twee tot drie documenten per vaccin (*Periodic Safety Update Reports* [PSUR]-beoordelingsrapporten), *Public Assessment Reports* [PAR's] en overige beoordelingsrapporten). De vragende partij vond dit niet voldoende en is in bezwaar. De vragende partij is van mening dat er geen documenten zijn aangeleverd waaruit kan worden opgemaakt dat vaccineren werkzaam en/of veilig is. Daarnaast zou de aangeleverde documentatie niet volledig zijn.

De bezwaarcommissie heeft de bezwaren bekeken en komt tot de volgende conclusies:

- De door het CBG verstrekte documenten geven een overzicht van de documentatie zoals door de firma's aangeleverd en van de beoordeling door de geneesmiddelenautoriteit en geven dan ook wel degelijk inzicht in de (beoordeling van) werkzaamheid en veiligheid van vaccins.
- Het CBG heeft inderdaad niet alle documenten over vaccins aangeleverd, omdat in het preciseringsgesprek is afgesproken dat het CBG naar eigen inzicht twee tot drie documenten zou selecteren en openbaar zou maken. Dit is gebeurd, de afspraken zijn nagekomen.

Het College is het eens met de bezwaarcommissie en verklaart het bezwaar **ongegron**d.

**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 Kerendia**

Productnaam	Kerendia
Werkzaam bestanddeel	finerenon
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet: 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Nefrologie / Cardiovasculair
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127586, 127587
Zaaknummer	845607

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Kerendia is indicated to delay progression of kidney disease and to reduce the risk of cardiovascular mortality and morbidity in adults with chronic kidney disease (stage 3 and 4 with albuminuria) and type 2 diabetes.*”

**Kwaliteit**

De Rapporteurs stellen twee *major objections* op over de onvoldoende onderbouwde *New Active Substance* (NAS) claim en over het ontbreken van een volledige risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Tevens formuleert de Co-Rapporteur een *major objection* over de ontwikkeling van het productieproces.

**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 finerenon vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en gevorderde chronische nierziekte. Op het primaire eindpunt nierfalen (een aanhoudende afname van de eGFR  $\geq$  40% of renale mortaliteit) wordt een significant effect gezien. Daarnaast wordt een voordeel gezien op secundaire eindkomsten met betrekking tot cardiovasculaire mortaliteit, niet-fatale hartinfarcten, niet-fatale herseninfarcten en hospitalisatie door hartfalen. Tevens wordt er een numerieke verbetering op *overall* mortaliteit gezien. Het bijwerkingenprofiel was acceptabel. Daarnaast werden twee fase II studies uitgevoerd ter bepaling van de dosis, drie ondersteunende fase II studies bij patiënten met hartfalen en er loopt momenteel nog een studie waarbij finerenon in een vroeg stadium van nierfalen wordt gebruikt, met als primair doel het onderzoeken van het effect op cardiovasculaire uitkomsten.

- Beide Rapporteurs vinden de *benefit/risk* balans negatief wanneer gekeken wordt naar het vertragen van de progressie van chronisch nierfalen. De risico-afname op cardiovasculair gebied is gebaseerd op één studie en de Rapporteurs vinden de data niet robuust genoeg. Interne consistentie is hierbij een

kritisch aspect. Variabiliteit in subgroepen dient verder bediscussieerd te worden. Hierover worden door de Rapporteurs meerdere *major objections* opgesteld. Daarnaast formuleert de Rapporteur een *major objection* over het bijwerkingenprofiel, onder andere met betrekking tot het vaker optreden van een (ernstige) hyperkaliëmie. Het College neemt een wat positiever standpunt in en vindt dat een klinisch relevant effect is aangetoond ten aanzien van het vertragen van de progressie van chronisch nierfalen, al is dit effect gering. Er wordt bovendien een gunstig effect gezien op het secundaire cardiovasculaire eindpunt.

- De Co-Rapporteur stelt een aanvullende *major objection* op met betrekking tot *Good Clinical Practice* (GCP). 60 patiënten zijn geëxcludeerd uit de analyse o.a. door dubbele randomisering. Deze *major objection* wordt door het College ondersteund.
- Het College formuleert een *major objection* met betrekking tot de indicatie. De eindpunten van de studie dienen hieruit verwijderd te worden.
- Er bestaat twijfel over de plaatsbepaling in de therapie, gezien de meer uitgesproken nier-beschermende effecten van SGLT-2-remmers en de afwezigheid van robuuste data ten aanzien van toevoeging van finerenon-behandeling aan het gebruik van SGLT-2-remmers. Deze twijfel heeft echter geen invloed op de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel.

*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 zijn *major objections* op het gebied van kwaliteit en op klinisch vlak, onder meer ten aanzien van GCP-issues en de indicatie.

Agendapunt 10.b

Livmarli

Productnaam	Livmarli
Werkzaam bestanddeel	maralixibat
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 9,5 mg/ml
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	127595
Zaaknummer	846001

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Livmarli is indicated for the treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2 (PFIC2) in patients 1 year of age and older.”*

Er is momenteel geen farmaceutische behandeling geregistreerd voor PFIC. Er is een hoge medische noodzaak voor deze patiëntenpopulatie, wiens behandelopties beperkt zijn tot operatieve behandelingen en off-label symptomatische medicatie.

Maralixibatc heeft sinds 2013 een *orphan designation* voor de indicatie progressieve familiale intrahepatische cholestase.

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label fase II studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van maralixibat onderzocht. De studie is uitgevoerd bij patiënten met PFIC1 (8 patiënten) en PFIC2 (25 patiënten, 6 t-PFIC en 19 nt-PFIC) met cholestase. Het primaire eindpunt was verlaging van het gehalte aan serumgalzuren in week 13. Eén van de secundaire eindpunten was een afname van de pruritus.

Patiënten uit de open-label studie konden worden overgezet naar een langetermijnstudie met een follow-up tot 280 weken behandeling.

In de ingediende pivotale studie werd het primaire eindpunt niet gehaald. Er werd enkel een marginale reductie van serumgalzuren bereikt na 13 weken behandeling. Ook de secundaire eindpunten werden niet behaald. Onder continue behandeling werd na 280 weken wel een significante verlaging van serumgalzuren en pruritus waargenomen bij patiënten met PFIC2. Het behandel-effect was echter verschillend tussen patiënten met nt-PFIC2 (een mild tot matig-ernstig beeld) en t-PFIC2 (een ernstig beeld), wat kan passen bij een verschil in resteiwitfunctionaliteit van de *Bile Salt Export Pump* (BSEP). Alle patiënten met t-PFIC2 staakten de studiemedicatie.

Bij 7 van de 19 patiënten met nt-PFIC2 was er sprake van een duidelijke en blijvende reductie in serumgalzuren. Deze groep bleef ook levertransplantatievrij na 6 jaar. Er worden met name gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd.

- De *benefit/risk* balans voor de totale populatie is negatief. Eindpunten van de pivotale studie worden niet behaald. De studie is te klein en resultaten zijn niet overtuigend. Duidelijke conclusies over de werkzaamheid van maralixibat bij patiënten met PFIC2 kunnen derhalve niet worden getrokken. Beide Rapporteurs stellen hierover een *major objection* op. Het College ondersteunt dit, maar vraagt zich af of middels een subgroepanalyse mogelijk toch een specifieke populatie met een positieve *benefit/risk* balans zou kunnen worden geïdentificeerd. De firma wordt gevraagd dit te onderzoeken en ook onderscheid te maken in onder meer BSEP-status.
- De Rapporteur stelt een *major objection* op over de indicatie, aangezien deze de studiepopulatie niet goed reflecteert. Deze *major objection* bestaat uit twee delen.
  - Het College is het eens met het de stelling dat t-PFIC2-patiënten biologisch gezien waarschijnlijk geen effect zullen ervaren van behandeling met maralixibat. Data ondersteunen dit standpunt. De firma wordt gevraagd de brede indicatie van PFIC2-patiënten te justifieren.
  - De Rapporteur stelt daarnaast dat geen data beschikbaar zijn met betrekking tot kinderen > 13 jaar. Het College is echter van mening dat extrapolatie naar oudere patiënten (> 13 jaar) mogelijk is aangezien verwacht wordt dat het werkingsmechanisme (remming van de IBAT-receptor) niet verschilt van die bij jongere patiënten. Dit deel van de *major objection* wordt derhalve niet door het College ondersteund.
- In de 970<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021) werd het product Bylvay (odevixibat) besproken, waarvoor de volgende indicatie werd aangevraagd: *“Bylvay is indicated for the treatment of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) in patients aged 6 months or older.”* Na 24 weken behandeling met Bylvay werd een significante verlaging van het gehalte aan serumgalzuren gezien. Een mogelijke verklaring voor het verschil in werkzaamheid tussen maralixibat en odevixibat is dat maralixibat mogelijk te laag gedoseerd is bij aanvang. De firma stelt dan ook voor om een nieuwe studie uit te voeren met hogere startdosering. Dit wordt door het College gesteund. Voor Bylvay zijn nog geen langetermijndata bekend en er is nog niet gekeken naar het effect op levertransplantaties. Deze data worden afgewacht.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en indicatie. Mogelijk kan een subgroepanalyse een specifieke subpopulatie identificeren waarbij sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 10.c

Miplyffa

Productnaam	Miplyffa
Werkzaam bestanddeel	arimoclomol
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 31 mg, 47 mg, 62 mg, 93 mg, 124 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	127599, 127600, 127601, 172602, 127603
Zaaknummer	846042

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Miplyffa is indicated for the treatment of Niemann-Pick disease type C (NPC) in patients aged 2 years and older.”*

Momenteel zijn geen curatieve of ziektemodificerende therapieën bekend voor NPC. Derhalve is er een hoge medische noodzaak voor nieuwe behandelopties.

Miglustat is in de Europese Unie geregistreerd voor de behandeling van progressieve neurologische manifestaties bij patiënten met NPC.

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

De Rapporteur stelt een *major objection* op over het gebrek aan genotoxiciteitsdata van belangrijke metabolieten van Miplyffa. Het College vindt het onwaarschijnlijk dat mutagene metabolieten ontstaan, maar vindt het wel van belang dat dit geadresseerd wordt en stelt derhalve voor dit te downgraden tot *other concern*.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met onder meer een gerandomiseerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Miplyffa vergeleken met placebo. De studie bestond uit een periode van 12 maanden met een dubbelblinde behandeling, gevolgd door twaalf maanden open-label extensie. De studie is uitgevoerd bij patiënten tussen de 2 en 18 jaar met Nieman-Pick type C. Standaardtherapie werd gecontinueerd. Het primaire eindpunt betrof de verandering op de *5-domain Nieman-Pick Type C Clinical Severity Scale (NPCCSS)* na 12 maanden.

- De *benefit/risk* balans is negatief. Het geringe, niet-significante effect op het primaire eindpunt wordt niet gesteund door secundaire eindpunten. 7 van de 34 patiënten hebben behandeling gestaakt. Bovendien zijn de resultaten op meerdere manieren te interpreteren, wat de instabiliteit van de data verder onderstreept. De disbalans in NPCCSS-score aan het begin van de studie is groot. Bij start van de behandeling waren patiënten in de placebogroep minder ernstig aangedaan dan patiënten die behandeld werden met Miplyffa. Het is onduidelijk of de placebogroep verslechterd is doordat er meer ruimte was voor ziekteprogressie dan in de groep met Miplyffa. Deze disbalans kan derhalve de effectgrootte beïnvloeden. Daarnaast gedraagt de placebogroep zich niet als de *natural-history* groep, waardoor de data lastig te interpreteren zijn. Dit alles samengenomen maakt de werkzaamheid van Miplyffa bij de behandeling van NPC onzeker. De

*major objection* van de Rapporteurs wordt ondersteund, maar enigszins aangepast. Klinische relevantie is hierbij het belangrijkste onderdeel en niet het accepteren van de 5-domein NPCCSS als klinisch eindpunt, aangezien dit door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) is goedgekeurd.

- De Rapporteurs stellen een uitgebreide *major objection* op over de indicatie. De voorgestelde indicatie weerspiegelt de studiepopulatie onvoldoende. Miplyffa is gegeven als add-on-therapie, terwijl een *stand-alone* indicatie is aangevraagd. In de studies zijn patiënten van 2 tot 18 jaar geïnccludeerd. Extrapolatie naar volwassenen moet gerechtvaardigd worden. Dit geldt ook voor patiënten jonger dan 4 jaar, gezien niet eenduidige resultaten in deze patiëntenpopulatie, en voor patiënten met een *early-infantile onset*. Deze onderdelen van de *major objection* worden gesteund door het College. Het onderdeel van de extrapolatie naar subtypes van NPC wordt door het College niet geheel begrepen en daarom niet 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. De *benefit/risk* balans is negatief. Werkzaamheid en klinische relevantie zijn onvoldoende aangetoond. Ook is een *major objection* geformuleerd over de indicatie.



Agendapunt 10.d

Neffy

Productnaam	Neffy
Werkzaam bestanddeel	adrenaline-epinefrine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing in een <i>single dose container</i> , nasale spray: 1 mg/dosis
Indicatiegebied	Allergologie
ATC-code	C01CA24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	-
Zaaknummer	846215

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *"Neffy should be used for the emergency treatment of allergic reactions, including anaphylaxis."*

**Kwaliteit**

De Rapporteurs stellen een *major objection* op ten aanzien van de hoge dosis antimicrobiële conserveermiddelen (benzalkonium) in het geneesmiddel. Deze *major objection* wordt door het College ondersteund. Allereerst wordt gevraagd te rechtvaardigen waarom een conserveermiddel überhaupt nodig is, aangezien Neffy eenmalig zal worden gebruikt. Mocht toevoeging hiervan toch noodzakelijk zijn, dan dient dit zo laag mogelijk te worden gedoseerd, zeker indien het ook geschikt moet zijn voor kinderen.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met drie vergelijkende biobeschikbaarheids- en bio-equivalentiestudies. Hierin zijn de farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) eigenschappen van epinefrine intranasaal vergeleken met epinefrine 0,3 mg intramusculair en subcutaan. Alle studies hadden een cross-overopzet. De studies zijn uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. In twee studies werd een allergische rhinitis geïnduceerd in één van de behandelperiodes met als doel de invloed van oedeem van de neusmucosa op de farmacokinetiek van intranasaal toegediend epinefrine te onderzoeken. Een intranasale epinefrinedosis van 1 mg geeft een vergelijkbare blootstelling als een EpiPen-dosis van 0,3 mg. Na intranasale toediening wordt de maximale plasmaconcentratie sneller bereikt dan bij gebruik van de EpiPen, wat gunstig kan zijn voor de werkingsnelheid. De *benefit/risk* balans is echter vooralsnog negatief.

- Volgens het College zijn meer gegevens nodig dan aangeleverd door de ingediende PK/PD-studies bij gezonde vrijwilligers. Een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie is niet mogelijk, maar op zijn minst kan een gebruikersstudie worden uitgevoerd waarin de veiligheid en werkzaamheid van Neffy bij patiënten met een ernstige allergische/anafylactische reactie in de praktijk worden geëvalueerd. *Biosimilarity* tussen Neffy en de EpiPen is niet aangetoond, maar ook al zou dat het geval zijn, dan nog vindt het College een klinische studie noodzakelijk.

- Er is een snellere en meer uitgesproken farmacodynamische respons bij patiënten met een geïnduceerde rhinitis met ook een snellere reductie van hemodynamische respons. Het wordt niet verwacht dat dit tot belangrijke bijwerkingen zal leiden, maar dit maakt wel dat wordt getwijfeld aan de duur van het effect bij deze patiënten. Het brengt het risico met zich mee dat symptomen terugkeren. Hierover stelt de Rapporteur een *major objection* op, die door het College wordt ondersteund.  
Het overige deel van deze door de Rapporteur geformuleerde *major objection* wordt niet begrepen en derhalve niet ondersteund.
- Er zijn onvoldoende data beschikbaar over de absorptie van epinefrine bij een beschadigde neusmucosa, neusseptumdefecten, overgewicht/obese patiënten of patiënten die gelijktijdig onder meer nasale decongestiva en intranasale of geïnhaleerde corticosteroïden gebruiken. Zelfs gezonde vrijwilligers tonen een significante interindividuele variabiliteit in absorptieparameters. Dit brengt de zorg met zich mee dat sommige patiënten de plasmaconcentraties benodigd voor een therapeutisch effect mogelijk niet halen. Hierover wordt door de Co-Rapporteur een *major objection* opgesteld, die door het College wordt gesteund. Ook verkoudheden en rookgedrag dienen hierbij meegenomen te worden.
- Er zijn onvoldoende data beschikbaar voor het adequaat kunnen vaststellen van de dosering bij adolescenten. Hierover stelt het College een *other concern* op.
- De Co-Rapporteur merkt op dat de blootstelling na intranasale toediening veel lager is dan na gebruik van de EpiPen en formuleert hierover een *major objection*. Deze opmerking van de Co-Rapporteur wordt echter niet onderbouwd door data en gebaseerd op de farmacodynamische respons zou dit sowieso geen probleem zijn. Het is juist dat niet alle patiënten (< 10%) de drempelwaarde hebben behaald, maar de verschillen zijn klein en dit moet afgewogen worden tegen de observatie dat de patiënten bij wie dit wel het geval was de respons sneller was. Het College ondersteunt deze *major objection* derhalve niet.

*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 ingediende PK/PD-studies bieden onvoldoende onderbouwing voor goedkeuring van de indicatie. Een gebruikersstudie wordt essentieel bevonden. Bovendien zijn er *major objections* op het gebied van kwaliteit en PK/PD.

Agendapunt 10.e

Noxafil

Productnaam	Noxafil
Werkzaam bestanddeel	posaconazol
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>geregistreerd</i> - maagsapresistente tablet, concentraat voor oplossing voor infusie aangevraagd - maagsapersistent poeder en oplossing voor orale suspensie: 300 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J02AC04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	127370, 72550, 113587, 114355
Zaaknummer	833141

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

*Noxafil gastro resistant powder and solvent for oral suspension is indicated for use in the treatment of the following fungal infections and paediatric patients from 2 years of age (see sections 4.2 and 5.1):*

- *Invasive aspergillosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B or itraconazole or in patients who are intolerant of these medicinal products.*
- *Fusariosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B or in patients who are intolerant of amphotericin B.*
- *Chromoblastomycosis and mycetoma in patients with disease that is refractory to itraconazole or in patients who are intolerant of itraconazole.*
- *Coccidioidomycosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B, itraconazole or fluconazole or in patients who are intolerant of these medicinal products.*

*Refractoriness is defined as progression of infection or failure to improve after a minimum of 7 days of prior therapeutic doses of effective antifungal therapy.*

*Noxafil gastro-resistant powder and solvent for oral suspension is indicated for prophylaxis of invasive fungal infections in the following adult and paediatric patients from 2 years of age:*

- *Patients receiving remission-induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML) or myelodysplastic syndromes (MDS) expected to result in prolonged neutropenia and who are at high risk of developing invasive fungal infections.*
- *Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients who are undergoing high-dose immunosuppressive therapy for graft versus host disease and who are at high risk of developing invasive fungal infections."*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Er wordt tevens een nieuwe voor deze leeftijd (voor kinderen vanaf 2 jaar oud ) geschikte farmaceutische vorm aangevraagd.

**Kwaliteit**

De Rapporteurs stellen drie *major objections* op ten aanzien van *Good Manufacturing Practice* (GMP) en één over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Het College formuleert een *other concern* op over maatverdeling op het spuitje, en de mogelijkheid om de dosering af te ronden.

#### **Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

#### **Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op *bridging* en wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label studie. Hierin zijn de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van intraveneuze en poeder voor suspensie-formuleringen onderzocht. De studie is uitgevoerd bij patiënten tussen de 2 en 18 jaar met aanwezigheid of verwachte neutropenie en met een verhoogd risico op de ontwikkeling van schimmelinfecties. Daarnaast werd onder meer een studie uitgevoerd om de relatieve biologische beschikbaarheid van de nieuwe pediatrie formulering te bepalen. PK-*bridging* is gebruikt om de extrapolatie van de indicatie van volwassenen naar kinderen te ondersteunen, gebruikmakend van een populatie farmacokinetiek (popPK)-model.

Werkzaamheidsdata zijn niet beschikbaar, maar PK-bridgestudies tonen aan dat blootstelling aan posaconazol met deze nieuwe formulering gelijk is aan die bij volwassenen en in dezelfde therapeutische *range* ligt. Ook het veiligheidsprofiel komt overeen.

- De verschillende formuleringen van Noxafil zijn niet uitwisselbaar. Dit staat al beschreven in onder meer de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) en het verpakkingsmateriaal, maar om medicatiefouten te voorkomen worden een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) en waarschuwingen in de productinformatie worden door de Rapporteur van belang geacht. Het College ondersteunt dit.
- Mogelijk worden kinderen tussen de 2 en 7 jaar met 6 mg/kg te laag gedoseerd. Het lijkt erop dat de blootstelling bij deze patiëntenpopulatie 25% lager ligt en dat de gekozen doelconcentratie aan de lage kant is. De firma wordt in een *major objection* gevraagd dit te bediscussiëren. Aangezien gedoseerd wordt op basis van gewicht wordt de firma eveneens gevraagd simulaties aan te leveren voor de gewichtsklasse 12-30 kg. Er zijn tot nu toe enkel simulaties opgevoerd voor een leeftijd van 2 tot 7 jaar of een gewicht > 30 kg.

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

#### **Conclusie**

Het College zou **positief** kunnen zijn over deze indicatie voor dit geneesmiddel, mits de *major objections* op het gebied van kwaliteit en de dosering bij kinderen tussen de 2 en 7 jaar worden opgelost.

Agendapunt 10.f

Posiforlid

Productnaam	Posiforlid
Werkzaam bestanddeel	bibrocathol
Farmaceutische vorm en sterkte	oogzalf: 20 mg/g
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	S01AX05
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	127073
Zaaknummer	820989

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Chronic inflammation of the lid margin (blepharitis chronica)*.”

**Kwaliteit**

De RMS stelt twee *major objections* voor met betrekking tot potentiële genotoxische onzuiverheden in het werkzame bestanddeel en het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Deze worden door het College ondersteund.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met twee pivotale gerandomiseerde, dubbelblinde studies, zowel fase III als fase IV. De studies zijn identiek in opzet. In de studies zijn de werkzaamheid en veiligheid van bibrocathol vergeleken met placebo. De studies zijn uitgevoerd bij patiënten met een blepharitis chronica. Patiënten met antibiotica- of corticosteroïdengebruik in de laatste twee tot vier weken voor inclusie werden geëxcludeerd uit de studies. Het primaire eindpunt bestond uit een verandering ten opzichte van baseline op een scorelijst, ingevuld door de onderzoeker na twee weken behandeling. Hierbij werd gekeken naar uiterlijke kenmerken van het ooglid. Het secundaire eindpunt betrof de door de patiënt gerapporteerde *ocular discomfort score*. In beide studies werden de primaire en secundaire eindpunten behaald. Het geneesmiddel werd lokaal goed verdragen en werd niet geabsorbeerd, waardoor geen systemische bijwerkingen werden gezien.

De RMS vindt de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel positief. Het College is echter van mening dat eerst nog twee *major objection* opgelost dienen te worden.

- Patiënten die in de twee tot vier weken voor de inclusie antibiotica hadden gebruikt, werden uitgesloten uit de studie en ook gelijktijdig gebruik van lokale antibiotica tijdens de studies was niet toegestaan. Het is onduidelijk of bibrocathol oogzalf werkzaam en veilig is bij patiënten met een actieve blepharitis die antibiotica nodig hebben. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke interactie van bibrocathol met lokale antibiotica en het is niet uit gesloten dat de toepassing van bibrocathol de absorptie van lokale antibiotica zou verstoren. Daarom zou de indicatie chronische blepharitis moeten worden uitgebreid met de toevoeging “die geen antibiotische behandeling vereist”.

- Er is een gebrek aan lange termijn veiligheids- en werkzaamheidsdata. Gezien het chronische karakter van de aandoening dient dit nader bediscussieerd te worden. Chronisch gebruik van dit geneesmiddel lijkt niet wenselijk. Als aanvullende data niet ingediend kunnen worden, zou kunnen worden voorgesteld de gebruiksduur te beperken tot veertien dagen. Dit is ook meer in lijn met wat voor kinderen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) hierover staat genoteerd.

*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, over de indicatie en over het ontbreken lange termijn veiligheids- en werkzaamheidsdata.

Agendapunt 10.g

Rayvow

Productnaam	Rayvow
Werkzaam bestanddeel	lasmiditan
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 100 mg, 200 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N02CC08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127596, 127597, 127598
Zaaknummer	846024

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Rayvow is indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults."

**Kwaliteit**

Er wordt een *major objection* opgesteld over het ontbreken van een adequate risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Dit wordt door het College ondersteund.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met drie gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies met één open-label extensiestudie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van lasmiditan vergeleken met placebo bij ofwel een enkele acute migraineaanval ofwel maximaal vier migraineaanvallen. Patiënten met cardiovasculaire risicofactoren werden niet geëxcludeerd en in twee studies werden ook patiënten met bekend coronairlijden, klinisch significante aritmieën of ongecontroleerde hypertensie geïnccludeerd. Verschillende doseringen lasmiditan werden onderzocht. Het primaire eindpunt betrof de afwezigheid van pijn 2 uur na inname van lasmiditan. In de studie waarin multipale aanvallen werden onderzocht waren er twee co-primaire eindpunten: de afwezigheid van pijn 2 uur na inname van lasmiditan en de afwezigheid van pijn 2 uur na inname van lasmiditan bij minstens 2/3 aanvallen.

- Het College ziet het als een gemis dat in de studies geen directe vergelijking is gemaakt met triptanen als actieve *comparator*, vooral met betrekking tot cardiovasculaire aspecten. In de vigerende richtlijn wordt dit wel geadviseerd. Het gebruik van lasmiditan leidt tot cardiovasculaire effecten, onder meer een bloeddrukverhoging. De vraag is of patiënten die vanwege hun cardiovasculaire risicoprofiel geen triptanen kunnen gebruiken, wel geïnccludeerd zijn in deze studies met lasmiditan. Bovendien is het de vraag of in de ingediende studies daadwerkelijk secundaire schade als gevolg van cardiovasculaire risicofactoren (onder meer myocardinfarcten en Cerebro Vasculaire Accidenten [CVA's]) is meegenomen. De firma wordt gevraagd dit nader te bediscussiëren.
- De Co-Rapporteur stelt een *major objection* op ten aanzien van de voorgestelde begindosis van 100 mg. Het is de vraag waarom een startdosis van 50 mg niet afdoende zou zijn. Bovendien wordt niet aangetoond dat 200 mg tot een betere

werkzaamheid leidt dan 100 mg, terwijl het wel aanleiding geeft tot meer bijwerkingen. De firma wordt gevraagd dit te onderbouwen. Het College ondersteunt deze vraag, maar vindt dat dit gedowngraded kan worden tot *other concern* aangezien titreeropties beschikbaar moeten zijn.

- Volgens de Co-Rapporteur zijn er daarnaast onvoldoende data die bij het terugkeren van klachten een tweede dosis van lasmiditan binnen 24 uur rechtvaardigen. De Co-Rapporteur vindt dat in de posologie terug moet komen dat slechts 1 dosis gegeven mag worden in 24 uur. Het College ondersteunt dit niet. Data wijzen uit dat een tweede dosis wel degelijk effectief kan zijn en veilig is. Wel mag in 24 uur in totaal maximaal 200 mg worden ingenomen.

*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 ontbreken van een vergelijkende studie met triptanen is een gemis en er zijn onzekerheden over het al dan niet kunnen gebruiken van Rayvow bij cardiovasculair aangedane patiënten. Hierover zijn vragen gesteld in de vorm van *other concerns*. Er resteert bovendien een *major objection* op het gebied van kwaliteit.



Agendapunt 10.h

Tepmetko

Productnaam	Tepmetko
Werkzaam bestanddeel	tepotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 225 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	127594
Zaaknummer	845981

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tepmetko is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET) exon 14 (MET ex14) skipping alterations.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een nog lopende, eenarmige, open-label fase II studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van tepotinib onderzocht. De studie is uitgevoerd bij patiënten met gevorderde (lokaal gevorderde of gemetastaseerde) NSCLC met *MET ex14 skipping alterations* of MET-amplificatie. Het primaire eindpunt is *Objective Response Rate (ORR) as per independent review*. Secundaire eindpunten zijn *Duration of Response (DoR)*, *Progression-Free Survival (PFS)* en *Overall Survival (OS)*. De ORR was 45,2%, de mDOR 11,1 maanden, de mPFS 8,9 maanden en de mOS 17,6 maanden. Het bijwerkingenprofiel is aanzienlijk.

- Data zijn afkomstig uit een eenarmige studie. Door deze eenarmige opzet kunnen de studieresultaten moeilijk in de context van andere behandelingen worden geplaatst. In een derdelijnssetting waarvoor geen standaardtherapie bestaat is dit acceptabel, maar voor eerste- en tweedelijnssetting is een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) haalbaar gezien de alternatieve behandelopties in deze populatie. Het betreft bovendien een nieuwe klasse geneesmiddelen, waar weinig ervaring mee is opgedaan en weinig data over bekend zijn. Dit gaat gepaard met een aanzienlijke toxiciteit. Aanvullende data uit een RCT zijn derhalve gewenst. Hierover stelt het College een *major objection* op.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de onzekerheid met betrekking tot de mogelijkheid van diagnostische testen om verlies van exon 14 vast te kunnen stellen. De firma wordt gevraagd dit te bediscussiëren. Het College ondersteunt deze vraag, maar vindt dat dit gedowngraded kan worden tot *other concern*.
- De Co-Rapporteur stelt een uit meerdere delen bestaande *major objection* op over de indicatie:
  - De Co-Rapporteur vindt dat in de indicatie terug moet komen dat patiënten nooit eerder met MET-remmers zijn behandeld. Het College ondersteunt dit niet en stelt dat dit in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) kan worden beschreven.

- Het College is het eens met het deel van de *major objection* dat stelt dat in de indicatie moet staan dat tepotinib als monotherapie wordt gebruikt.
- Volgens de Co-Rapporteur moet in de indicatie terugkomen dat het om gemetastaseerde ziekte gaat. Het College wijst erop dat dit verzoek niet van toepassing is wanneer het lijnagnostische indicatiedeel wordt weggelaten. Wanneer het lijnagnostische indicatiedeel behouden blijft, dan dient wel duidelijk te worden aangegeven dat het om gemetastaseerde ziekte gaat. Het geneesmiddel dient niet te worden gebruikt wanneer patiënten nog curatieve opties hebben.
- Er wordt een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) aangevraagd. Dit wordt in een volgende ronde nader beoordeeld, wanneer een update van de data heeft plaatsgevonden en het duidelijker is voor welke lijn tepotinib geschikt wordt 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. De *benefit/risk* balans zou positief kunnen zijn voor de derde lijn, waarin er geen alternatieve behandelopties zijn. Voor de eerste en tweede lijn is de *benefit/risk* balans echter niet goed te bepalen aangezien slechts een eenarmige studie is uitgevoerd, terwijl er wel geregistreerde behandelopties zijn. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie is wenselijk. Tevens resteert een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 10.i Teriparatide Cinnagen Co.

Productnaam	Teriparatide Cinnagen Co.
Werkzaam bestanddeel	teriparatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde pen: 20 microgram/80 microliter
Indicatiegebied	Osteoporose
ATC-code	H05AA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	127538
Zaaknummer	842934

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fracture (see section 5.1). In postmenopausal women, a significant reduction in the incidence of vertebral and non-vertebral fractures but not hip fractures has been demonstrated.*

*Treatment of osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy in women and men at increased risk for fracture.”*

Het betreft een biosimileraanvraag met Forsteo van Eli Lilly Nederland B.V. als referentieproduct. De aangevraagde indicaties voor teriparatide in de behandeling van osteoporose zijn gelijk aan die van het referentieproduct.

**Kwaliteit**

Er worden diverse *major objections* opgesteld door de Rapporteurs. Deze worden door het College ondersteund. Het College formuleert een aanvullende *major objection*. De *major objection* van de Co-Rapporteur met betrekking tot het aantonen van gelijkheid tussen de werkzame bestanddelen voor twee de processen P1 en P2 in de klinische batches wordt gesteund. Het College stelt dat dit direct invloed heeft op de conclusie over *biosimilarity*, aangezien de analytische *biosimilarity studies* uitgevoerd zijn met P1-materiaal, waarbij niet is aangetoond dat dit vergelijkbaar is met de commerciële *drug substance*. Gezien het ontbreken van details over het P1-proces en de ontbrekende informatie over de vergelijkbaarheid van P1 en P2, wordt dit opgevoerd als een aanvullende *major objection* met betrekking tot de *biosimilarity claim*.

De *other concern* van de Co-Rapporteur met betrekking tot het ontbreken van het *bioanalytical report* wil het College upgraden tot *major objection*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD)-bio-equivalentiestudie, een gerandomiseerde, open-label studie. Hierin zijn de PK, relatieve biobeschikbaarheid, verdraagbaarheid en veiligheid van teriparatide vergeleken met het referentieproduct.

Over het algemeen zijn de PK-resultaten in lijn met de vooraf gespecificeerde limieten, maar omdat dit een biosimilar betreft ligt de nadruk op het aantonen van gelijkheid op het gebied van kwaliteit.

De pen die gebruikt wordt voor toediening van teriparatide kan een variabele dosis afgeven terwijl maar één dosering wordt voorgesteld, wat het risico op medicatiefouten kan vergroten. Hierover stelt de Rapporteur een *major objection* op, die wordt gesteund door het College.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* met Forsteo is niet aangetoond. Er resteren voornamelijk *major objections* op het gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.j

Xeomin

Productnaam	Xeomin
Werkzaam bestanddeel	Clostridium Botulinum neurotoxine A (150 kD), <i>free from complexing proteins</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	units poeder voor oplossing voor injectie: 50/100/200
Indicatiegebied	Sialorroe
ATC-code	M03AX01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	113961, 113963, 115734
Zaaknummer	837999

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Xeomin is indicated:

- *in adult for the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm, rotational cervical dystonia, spasticity of the upper limb and chronic sialorrhea due to neurological disorders.*
- *as symptomatic treatment in children and adolescents aged 2 to 17 years of chronic sialorrhea due to neurological disorders and/or intellectual disability.”*

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 van 16 weken met een open-label extensiestudie tot minimaal 56 weken. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Xeomin vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar) met chronische hinderlijke sialorroe, geassocieerd met neurologische stoornissen en/of een verstandelijke handicap. Co-primaire eindpunten waren een verandering ten opzichte van baseline in *unstimulated Salivary Flow Rate* (uSFR) en de *Global Impression of Change Scale* (GICS). Er werd een statistisch significant effect op deze eindpunten aangetoond. Het bijwerkingenprofiel was acceptabel. De *benefit/risk* balans is positief. Wel resteren er enkele *other concerns*.

- Ten aanzien van de indicatie stelt het College voor “*and/or intellectual disability*” uit de indicatie te halen, aangezien dit in lijn is met de indicatie bij volwassenen. De oorzaak van de mentale retardatie is gelegen in de neurologische aandoening. Bovendien vraagt de RMS de firma in een *other concern* in de indicatie naar voren te laten komen dat er sprake moet zijn van een gewicht  $\geq 12$  kg.
- De RMS stelt dat in een pivotale studie de P-waarde van 0,03 voor het co-primaire eindpunt GICS te klein is en dat verdere analyses ter onderbouwing van de robuustheid nodig zijn. Aangezien het College verwacht dat de gegevens ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid geëxtrapoleerd kunnen worden vanuit de data van volwassenen wordt dit niet opgeworpen als *major objection*, maar als *other concern*.
- In de groep van 13- tot 17-jarigen is geen effect op de GICS aangetoond. De RMS vindt dat de *benefit/risk* balans in deze groep gerechtvaardigd moet worden

middels additionele subgroepanalyses. Hierover formuleert de RMS een *other concern*. Dit wordt door het College gesteund. Het College vraagt hierbij ook om een subgroepanalyse voor de verschillende gewichtsklassen uit te voeren voor een betere onderbouwing van de dosering per klasse.

*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. Er resteren nog enkele *other concerns*.

Agendapunt 10.k

Zeposia

Productnaam	Zeposia
Werkzaam bestanddeel	ozanimod
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 0,23 mg; 0,46 mg en 0,92 mg
Indicatiegebied	Gastro-enterologie
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Portugal, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124639, 124640
Zaaknummer	849575

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

*“Multiple sclerosis:*

*Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease as defined by clinical or imaging features.*

*Ulcerative colitis:*

*Zeposia is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met drie klinische studies, onder meer een gerandomiseerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van ozanimod vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa. De studie bestond uit twee fases: een inductie van 10 weken, gevolgd door een onderhoudsfase van 42 weken. In de inductiefase werd de patiënten uit cohort 1 gerandomiseerd voor ofwel placebo ofwel ozanimod, in cohort 2 werd open-label ozanimod gegeven. Responders na beëindiging van de inductiefase werden opnieuw gerandomiseerd voor de behandeling gedurende de onderhoudsperiode. Het primaire eindpunt was het bereiken van klinische remissie in week 10 en week 52. De effectgrootte bedroeg 15 tot 25% ten opzichte van placebo. Deze effecten zijn eerder bij andere geneesmiddelen als klinisch relevant beschouwd. Het bijwerkingenprofiel is bekend van het gebruik bij multiple sclerose en is acceptabel.

De *benefit/risk* balans is positief. Er is een duidelijk bewijs van werkzaamheid, zowel op de korte als lange termijn. Werkzaamheid is aangetoond met betrekking tot de symptomen van de ziekte, maar ook met betrekking tot prognostische factoren voor de langere termijn. Het veiligheidsprofiel is bekend en hanteerbaar. Wel heeft de Co-Rapporteur enige twijfels over het bijwerkingenprofiel op langere termijn, gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, de beperkte data bij ouderen en het potentieel optreden van een reboundfenomeen. Hierover zijn *other concerns* opgesteld.

---

*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. Er resteren een aantal *other concerns*.



- Agendapunt 11**      **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijke 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 22-25 februari 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 op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b**      **CMDh-verslag 23-24 februari 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van CMDh.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-agenda 8-11 maart 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 op de website van de PRAC.
- Agendapunt 12.d**      **COMP-verslag 16-18 februari 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 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 13.3a**      **Juridisch overzicht 4 maart 2021**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Zes adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- 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**
- Agendapunt 13.8.a**      **CAT-verslag februari 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)  
Dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma  
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Dr. S. Kersting (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)  
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)

**Auteurs verslag**

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

**Bijlage 1**

**Verslag ingelaste bespreking Janssen-vaccin d.d. zaterdag 6 maart 2021**  
(deze bijlage is op 29-07-2021 aan het verslag toegevoegd)

Productnaam	COVID-19 vaccin Janssen
Werkzaam bestanddeel	Ad26COV2.S.
Farmaceutische vorm en sterkte	flacon: 3,1 ml (5 doses van 0,5 ml)
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	---
Zaaknummer	848795

Het betreft een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “COVID-19 Vaccine Janssen is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen van 18 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2. Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.” Het betreft een vaccin gebaseerd op adenovirus type 26 (humaan adenovirus). Het Adeno26 platform is al eerder gebruikt voor een Ebola-vaccin (geregistreerd in 2020).

**Kwaliteit**

Voor een specifieke locatie ontbreekt het *Good Manufacturing Practice* GMP-certificaat Dit wordt naar verwachting per 10 maart opgelost. Aanbevelingen hebben betrekking op stabiliteitsstudies en afronding van rapportages. Het dossier is van hoge kwaliteit en bijna volledig. Er resteren geen grote issues meer.

De firma gaat uit van 5 doses van 0,5ml (5x10<sup>10</sup> *virus particles*) per flacon van 3,1 ml. Na 5 doses resteert 0,6 ml. Mogelijk zijn er 6 doses uit een flacon te halen maar dat is afhankelijk van het beschikbare toedieningsmateriaal. De firma zal hier naar alle waarschijnlijkheid ook verder onderzoek naar doen. Maar formeel is het aantal doses per flacon 5.

In tegenstelling tot het College is VWS niet content met tussentijdse wijziging van het aantal doses per flacon door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), aangezien dat de gemaakte berekeningen doorkruist. Er bestaan overigens geen vastgestelde eisen voor de overmaat per flacon.

**Non-klinische onderzoeken**

- Het non-klinische deel was eerder in de interactieve beoordeling (*rolling review*) al vrijwel rond en er waren geen openstaande vragen meer. De immunogeniciteit is onderzocht bij muizen, konijnen, hamsters en apen. Dit resulteerde in een inductie van antilichamen, vorming van neutraliserende antilichamen, specifieke T-cel respons en een respons die richting TH1 gaat.
- In de meeste dierstudies zijn twee vaccindoseringen gegeven en de hoeveelheid antilichamen nam na de tweede dosis nog verder toe. Het lijkt erop dat een extra dosering ook extra respons geeft maar dat is niet met 100% zekerheid bewezen aangezien deze studies niet te vergeleken zijn met studies met een eenmalige dosering.
- De mate van protectie na infectie met SARS-CoV-2 is onderzocht bij hamsters en bij apen en daaruit blijkt een duidelijke verlaging van de *viral load* in de hogere en lagere luchtwegen. Bij de lagere luchtwegen is afname van de *viral load* bij elke dosering te

zien maar in de bovenste luchtwegen is die afname meer dosisafhankelijk: hoe hoger de dosis hoe groter de afname. Na een tweede injectie treedt dat effect sterker op. Na vaccinatie zijn wat lagere histopathologie scores te zien.

- De immuunrespons bij de proefdieren houdt minimaal 6 maanden aan. De meer langdurige studies lopen nog. Een immuunrespons van 6 maanden betekent in ieder geval dat er in die periode nog antistoffen meetbaar zijn. Of hierbij ook *late challenges* (wat doet het vaccin nog na een bepaalde tijd) zijn onderzocht is niet bekend.
- Bij de dieren zijn geen tekenen gezien van vaccin *associated enhanced respiratory disease* (VAERD) en samen met de TH-reactie van de cellulaire immuun-respons lijkt het risico daarop laag te zijn.
- Niet met dit vaccin maar met hetzelfde platform zijn twee studies uitgevoerd naar biodistributie bij konijnen die wijzen op een vrij gelimiteerd distributieprofiel dat voornamelijk is geconcentreerd rondom de injectieplaats, de afvoerende lymfevaten en een beetje in de milt. Elders in het lichaam gaat het om zeer lage concentraties. Het aantal vectorkopieën neemt zoals verwacht door de tijd heen af. De vector van het adenovirus is dus niet replicerend.
- Een *repeated dose study* met dit vaccin is uitgevoerd bij konijnen. Daarnaast zijn meer dan 10 platformstudies met vergelijkbare adeno26 vectoren met andere eiwitten uitgevoerd bij ratten en konijnen. Uit al deze studies komen geen vreemde resultaten naar voren maar enkel de te verwachten ontstekingen rondom de injectieplek en een duidelijke immuunrespons. Deze effecten nemen af na een herstelperiode.
- Er is ook een gecombineerde EFD-/PPND-studie bij konijnen gedaan zowel met deze als met de vector met een ebola antigeen. Daaruit blijken geen effecten op de vrouwelijk fertiliteit of ontwikkeling van de foetussen. Konijnen lijken qua placentale overdracht op mensen en er worden zowel antilichamen in moeders als in foetussen als in pasgeboren konijntjes gevonden.
- In rubriek 4.6 (vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) zijn de humane ervaringen die reeds met het Ebolavaccin zijn opgedaan ook opgenomen aangezien het Jansenvaccin daarop lijkt.
- Het risico bij het Jansenvaccin schuilt er mogelijk in dat men bij de eerste prik al afweerstoffen tegen adeno26 heeft. Mogelijk is er een kans dat mensen daaraan al via de natuurlijke weg eerder aan blootgesteld zijn geweest en daardoor mogelijk immuun zijn. Hoewel het gaat om een zeldzaam adenovirus is het toch minder zeldzaam dan gedacht. In Brazilië betrof het een percentage van 24%, in de Verenigde Staten van 4% die adeno hadden gehad. Derhalve is goed gekeken naar de respons van seropositieven en naar de relatie tussen het aantal antistoffen tegen de vector en de opgewekte respons tegen de inserts. Daar is geen correlatie uitgekomen. Ook bij degenen die seropositief waren voor de vector was de respons goed.

#### **Klinische onderzoeken**

De ENSEMBLE-trial betreft een lopende studie naar het Janssen-vaccin bij 43.783 personen in de Verenigde Staten, Argentinië, Brazilië, Peru, Mexico, Colombia en Zuid-Afrika met als primaire uitkomstmaat PCR *confirmed* COVID-19. De onset is bekeken na 14 dagen en 28 dagen na vaccinatie. De mediane follow-up tijd is kort (circa 58 dagen). De groep waarin de follow-up tot 4 maanden doorliep is zeer klein. Bij het primaire eindpunt is 66/67% effectiviteit behaald met weinig verschil vanaf 14 of 28 dagen na vaccinatie. Bij het secundaire eindpunt (*severe/critical COVID-19*) is effectiviteit na 28 dagen toegenomen tot 85,4%.

In deze studie wijken de casusdefinities (*moderate tot severe /critical* COVID-19) af van die in andere studies. De definitie van moderate bevat ook al een groot deel mild maar welke definitie men ook neemt, de effectiviteit is aangetoond voor alle landen en leeftijdsgroepen. En zoals te verwachten ligt de effectiviteit lager bij mildere varianten. De effectiviteit is aangetoond tot dag 56. Na dag 56 is de follow-up nog te kort om meer over de mate van effectiviteit te kunnen zeggen.

Het is niet bekend of nog een tussentijdse update volgt over de langere termijn of dat de updates direct in het finale rapport zullen worden opgenomen. Er zijn in deze studie geen interim-analyses gedaan. De studie loopt twee jaar.

Antistoftiterdata tonen een stabiele antistoftiter aan tot ten minste drie maanden na vaccinatie.

Er loopt ook nog een studie waarin een tweede dosis op dag 56 wordt gegeven. De resultaten van die studie zullen mogelijk beschikbaar zijn voordat er 56 dagen zijn verstreken na de eerste vaccinatie van de Nederlandse gevaccineerden.

De follow-up voor het Moderna-vaccin loopt tot 90 dagen en die van het Janssen-vaccin tot 50. Dit zou een stimulans voor Janssen moeten zijn om die aanvullende data ook te leveren. De Rapporteur heeft de firma gevraagd om expliciet contact op te nemen met het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) over hun plannen hieromtrent. Met betrekking tot de ENSEMBLE-1 studie is Janssen na goedkeuring in de VS alle placebopersonen ook gaan vaccineren. Zowel de groep die al eerder een vaccin kreeg en de placebogroep die nu ook een actief vaccin heeft gekregen worden nu verder gevolgd. *Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.*

Aangezien de studie deels in Brazilië en deels in Zuid-Afrika is uitgevoerd zijn er al data over de effectiviteit van die varianten beschikbaar. Dat geldt echter niet voor de Engelse variant waarvan alleen *in vitro* data beschikbaar zijn.

De firma heeft een tekstvoorstel voor rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SmPC waarover nog discussie is omdat eerst meer onderzoek nodig is.

De firma is nu bezig met het sequencen van alle *breakthrough cases* en heeft inmiddels circa 70% gesequenced. Niet alle samples kunnen gesequenced worden vanwege een te lage *viral load*. Datgene wat gesequenced is uit Zuid-Afrika betreft vrijwel allemaal samples met de Zuid-Afrikaanse variant met een klein verschil tussen placebo en actief vaccin. Het verschil in Brazilië is ook niet echt groot. De effectiviteit tegen de Zuid-Afrikaanse variant kan extrapolierend gelijkgesteld worden met de effectiviteit van de Zuid-Afrikaanse data, omdat deze variant in >90% van de gesequencede samples gevonden is. Voor Brazilië geldt dat 70% van de samples de Braziliaanse variant betreft en 30% een andere variant.

Een effectiviteitspercentage per variant bepalen is lastig. De aantallen worden kleiner en de *viral load* voor sequencing is bij de varianten hoger. Wel kan een redelijk goede indicatie omtrent de bescherming gegeven worden.

Opgemerkt wordt dat in deze studie, anders dan die van Pfizer met ongeveer dezelfde omvang, veel meer cases zijn en ook ernstiger. Blijkbaar betrof het een gebied met meer infecties, mede ook gezien het feit dat het onderzoek van latere datum is.

De overall effectiviteit ligt op 70% bij mildere COVID-19 en hoger bij ernstiger COVID-19. De bijwerkingen lijken milder dan die van de mRNA-vaccins. Het verband tussen het optreden van acute perifere aangezichtsverlamming in relatie tot het vaccin is niet aangetoond. Of dit in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de SmPC moet worden opgenomen is discutabel. Hoewel er een hogere incidentie is, ontbreekt het bewijs en bij AstraZeneca is het destijds ook niet opgevoerd.

Er wordt ook onderzoek gedaan onder adolescenten. Ter vergadering is nog niet bekend wanneer de resultaten daarvan verwacht worden.

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin met deze indicatie. Op geen van de dossierdelen (kwaliteit, non-klinisch en klinisch) zijn er bezwaren die een goedkeuring in de weg staan. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

### **Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (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)  
Dr. S. Kersting (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)