

Vastgesteld d.d.

3 juni 2021

**Openbaar verslag van de 975^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 1 april 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
14-07-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
26-07-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.a, 7.c, 7.d, 7.f, 7.g, 10.a, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 12.a en 13.7.a. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.b.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegereverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Lareb overzicht overlijdens na COVID-19 vaccinatie
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Carbamazepine Umedica
carbamazepine
Neurologie
 - 7.b Koselugo
selumetinib
Oncologie
 - 7.c Lumify
brimonidine
Oogheelkunde
 - 7.d Oxbryta
voxelotor



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

www.cbg-meb.nl

- 7.e Hematologie
Tavulus
tiotropium
Luchtwegen
- 7.f Wegovy
semaglutide
Lichaamsgewicht
- 7.g Sunitinib Synthron, Sugamet/Sinitinib DOUBLE-E, Sunitinib krka/SuniTAD
Sunitinib
Oncologie
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Voorstel aanpassing afhandeling *biosimilars*
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Hebthiro (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in PreHevbri*)
hepatitis b oppervlakte antigeen
Vaccin
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *bevacizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01XC07, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Agendapunt vervallen
- 10.d Uplizna
inebilizumab
Auto-immuunziekten
- 10.e Upstaza
vector genomes of eladocagene exuparvovec
Stofwisseling
- 10.f Vyepti
eptinezumab
Pijn
- 10.g Yselty
Linzagolix
Gynaecologie
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 22-25 maart 2021
- 12.b CMDh-verslag 23-25 maart 2021
- 12.c PRAC-agenda 6-9 april 2021
- 12.d COMP-verslag 16-18 maart 2021
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**

-
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
13.5 **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a *Pneumococcal Polysaccharide 15-valent vaccine MSD (V114) (Productnaam is tussentijds veranderd in Vaxneuvance)*
 pneumococcal polysaccharide
 Infectieziekten
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
13.8.1 CAT-verslag 17-18 maart 2021
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 975^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. Collegelid De Graeff is deze Collegevergadering voorzitter.

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

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 3 volgt agendapunt 6. Hierna volgen agendapunten 12, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e en 7.f. De agenda wordt voortgezet met agendapunt 9, gevolgd door 10.b, 10.a, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 7.a en 7.g. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Boersma en Bosch zijn verhinderd.

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

Update Vaxzevria (het COVID-19 Vaccin van AstraZeneca)

Dit onderwerp is eerder besproken in de 974^e Collegevergadering (d.d. 17 maart 2021). Het betreft een veiligheidssignaal dat naar voren gekomen is met betrekking tot het optreden van ernstige, zeldzame ziektebeelden van trombose, gepaard gaande met trombocytopenie, na toediening van het AstraZeneca-vaccin. De huidige stand van zaken wordt toegelicht.

- Op 16 en 18 maart is de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) bijeengekomen. Op 18 maart is besloten om de productinformatie van Vaxzevria aan te passen en een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uit te sturen. De aanpassing van de productinformatie bestaat uit het opnemen van een waarschuwing in de bijsluiter en in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Daarin wordt o.a. het beeld van trombose en trombocytopenie beschreven, en wordt tevens het feit uitgelicht dat de meeste meldingen vrouwen <55 jaar betreffen. Mogelijk komt dat omdat het vaccin bij die groep meer wordt ingezet o.a. in de gezondheidszorg.
- Half maart bevatte de database van AstraZeneca (hierna: de firma) 269 gevallen van trombotische en/of embolische events, waaronder vier gevallen van Cerebrale Veneuze Sinus Trombose (CVST) en één geval van Diffuse intravasale stolling (DIC). Op basis van zijn eigen database concludeert de firma dat geen sprake is van een bepaald patroon of risico. De firma komt uit op een *observed vs. expected* ratio van

ver onder de 1 terwijl deze ratio op basis van data uit de Eudravigilance database boven de 1 ligt. Dit roept de vraag op of de firma wel beschikt over de meest recente data.

- In een review van de Eudravigilance database kwam het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) uit op 293 *case reports* van trombotische en/of embolische events. Ongeveer een vijfde daarvan had een fatale afloop. Tot en met 12 maart lag het totaal aan CVST cases op vijf en het aantal DIC cases op vier. Op 16 maart was dit opgelopen tot, respectievelijk, achttien en zeven cases.
- Op 29 maart vond een bijeenkomst van de *Ad Hoc Expert Group* (AHEG) plaats. Hieraan namen ook Nederlandse experts deel. Eén van de uitkomsten is dat een sterke relatie wordt gezien tussen de gerapporteerde events en vaccinatie met Vaxzevria. Dit komt met name door het disproportionele aantal gerapporteerde cases van CVST + trombocytopenie, ook in relatie tot de andere COVID-19 vaccins. Als mogelijke verklaring wordt een atypisch, Heparine geïnduceerde Trombocytopenie (HIT) achtig syndroom het meest waarschijnlijk geacht. Mogelijk heeft de adenovirale vector in het vaccin een additief effect. Volgens de AHEG zijn er op dit moment te weinig data om adviezen te kunnen geven over diagnose, behandeling, preventie of risicofactoren.
 - Er is een bijeenkomst geweest in voorbereiding op de PRAC-bijeenkomst van volgende week. Hierin is het standpunt van de AHEG besproken, alsmede de laatste stand van zaken met betrekking tot de cases in de Eudravigilance database. Het rapport van de PRAC-Rapporteur komt op korte termijn beschikbaar. Deze zal o.a. bestaan uit een verdere analyse van de Eudravigilance data en de input van de AHEG. Mede aan de hand hiervan wordt komende week besproken wat de impact is van de bevindingen, wat de eventuele gevolgen zijn voor de productinformatie, en of verder onderzoek noodzakelijk is. De impact van de bevindingen op de *benefit/risk* balans van dit vaccin, waaronder in specifieke subgroepen, wordt daar nog niet besproken, aangezien hiervoor andere data nodig zijn dan nu beoordeeld worden in de signaal procedure.

Vanuit het College worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.

- In het Verenigd Koninkrijk (VK) worden relatief minder cases gezien. Daar wordt dit vaccin ingezet bij een bredere leeftijdsgroep (ook bij personen > 65 jaar). In Nederland werd dit vaccin tot voor kort voornamelijk ingezet bij zorgmedewerkers, waaronder veel vrouwen <50 jaar. In het VK ligt de gemiddelde leeftijd van de personen gevaccineerd met dit vaccin hoger. Mogelijk verklaart dit waarom tot op heden in het VK minder cases worden gezien dan in de Europese Unie (EU).
- In de aangepaste productinformatie wordt opgenomen dat personen die zijn gevaccineerd met Vaxzevria medische hulp moeten inschakelen wanneer zij één of meerdere van de opgesomde klachten ervaren. Het gaat hier echter om risico's waarvan nog op dit moment niet zeker is of deze worden veroorzaakt door het vaccin. Bovendien lijkt met deze SmPC tekst het probleem bij de zorgverleners neer te worden gelegd. In reactie hierop wordt toegelicht dat deze waarschuwingen niet alleen zijn opgenomen in de SmPC, maar ook in de bijsluiters. Bovendien krijgt dit naar verwachting ook een plaats in de documentatie 'vaccin in het kort'. Dit is een nieuwe, digitale en korte vorm van vaccininformatie, als aanvulling op de officiële bijsluiters.
- Binnen de beroepsgroep(en) is er veel discussie over dit onderwerp. Met name vasculair geneeskundigen vinden dat er voldoende bewijs is dat de onderhavige signalen vaccin-gerelateerd zijn. Bij de beroepsgroep zijn er zorgen dat er mogelijk

kwetsbare patiënten zijn die een verhoogd risico hebben op deze bijwerkingen van het vaccin. Ook onder patiënten is hierover veel onrust ontstaan. In reactie hierop wordt opnieuw benadrukt dat de huidige beschikbare data te beperkt zijn om uitspraken te kunnen doen over het risico voor specifieke groepen. Wel is het zo dat het *benefit* voor verschillende risicogroepen anders is, aangezien oudere patiënten een groter risico hebben op een ernstig beloop van een COVID-19 infectie dan jongere patiënten zonder specifieke COVID-19 risicofactoren.

- Wanneer deze bijwerkingen specifiek blijken te zijn voor dit vaccin, dan leidt dit er mogelijk toe dat mensen minder bereid zijn er mee te willen worden gevaccineerd. Een dergelijke conclusie is echter niet waarschijnlijk, aangezien de data te beperkt zijn om hier überhaupt uitspraken over te kunnen doen. In dit kader wordt nog opgemerkt dat er ook enkele gevallen van trombose met trombocytopenie zijn gezien bij het recent goedgekeurde Janssen vaccin. Dat is ook een adenovirus vector-vaccin. Ook voor het Janssen vaccin is inmiddels een PRAC-signaalprocedure gestart.
- Het is belangrijk om de risico's van dit vaccin in perspectief te plaatsen. Het risico op de mogelijke bijwerking is nog steeds erg zeldzaam, en het risico op trombose bij een IC-opname is vele malen hoger, alsook het risico op een ernstig beloop van een COVID-19 infectie.
- Benadrukt wordt dat voorkomen moet worden dat het beeld ontstaat dat het aCBG adviezen geeft voor de vaccinstrategie als gevolg van dit signaal. Eerder ontstond dit beeld nadat het aCBG een schriftelijk advies uitgebracht had op verzoek van de minister (974^e Collegevergadering d.d. 17 maart 2021). Dit gebeurde uit hoofde van de keten, maar wel op briefpapier van het aCBG.
- Het is echter niet aan de nationale geneesmiddelenautoriteiten om adviezen te geven omtrent de vaccinatiestrategie. In Nederland is dit de verantwoordelijkheid van de Gezondheidsraad waarbij de Minister uiteindelijk besluit. Hoewel de rolzuiverheid tijdens het overleg met de ketenpartners groot was, is dit in de externe communicatie vertroebeld geraakt. Dit mag niet opnieuw gebeuren.

Samengevat wordt vastgesteld dat er op dit moment nog geen uitspraken kunnen worden gedaan over de mogelijke gevolgen van het onderhavige signaal, mede in relatie tot verschillende mogelijke risicogroepen. Vooral nog is de *benefit/risk* balans van dit vaccin nog steeds positief. Het betreft een ernstig, maar zeer zeldzaam effect waarvan de causaliteit nog niet is vastgesteld.

Bestuurlijk overleg aCBG en CCMO

Recent vond er een bestuurlijk overleg plaats tussen het aCBG en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Daar is gesproken over de implementatie van de nieuwe Europese *clinical trial* verordening die eind januari 2022 plaatsvindt. De CCMO heeft het aCBG benaderd met een verzoek om samenwerking op dit gebied.

Lijst 'Wisselen ongewenst' overhandigd aan VWS

Het aCBG heeft een lijst opgesteld van geneesmiddelen waarbij wisselen, in het belang van de patiënt, niet wenselijk is. Het gaat hierbij om bio-equivalente geneesmiddelen waarbij een verkeerde inname leidt tot ernstige problemen. Deze lijst is opgesteld in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport. De door het aCBG opgestelde lijst is 30 maart overhandigd aan VWS. Inmiddels is er door diverse partijen gereageerd op het beschikbaar komen van de lijst. Zo heeft Schildklier Organisatie Nederland (SON) aangegeven erg teleurgesteld te zijn dat het schildkliergeneesmiddel

levothyroxine niet op deze lijst staat. Ook vanuit andere partijen is kritisch gereageerd op deze lijst. Dit onderwerp staat ook op de agenda van de komende bijeenkomst van de Contact Commissie Registratie (CCR, overleg tussen het aCBG en koepelorganisaties van de farmaceutische industrie). VWS heeft aangegeven mede naar aanleiding van de reacties een gesprek te gaan organiseren met de betrokken partijen.

Vanuit het College wordt aangevuld dat de kritische geluiden niet alleen komen van patiëntenorganisaties maar ook van individuele patiënten. Door hen wordt teleurgesteld en boos gereageerd. De vraag is nu wat er gaat gebeuren met de lijst, en of (en hoe) dit door VWS wordt omgezet in beleid omtrent wisselen. Bij patiënten bestaat de vrees dat deze lijst een vrijbrief vormt voor het wisselen van geneesmiddelen die niet op de lijst staan maar in hun ogen om verschillende redenen niet gewisseld zouden mogen worden.

Tot slot wordt opgemerkt er nog een evaluatie uitgevoerd gaat worden voor zowel het interne proces als de wijze waarop dit geland is in het veld.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

Agendapunt 6	Geneesmiddelenbewaking
Agendapunt 6.1	Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS
Agendapunt 6.1.a	<p>Lareb overzicht overlijdens na COVID-19 vaccinatie</p> <p>Het betreft een overzicht van de 94 meldingen van overlijdensgevallen die het bijwerkingencentrum Lareb ontving gedurende de eerste 8 weken van de Nederlandse COVID-19 vaccinatiecampagne. In deze periode zijn voornamelijk zorgmedewerkers, ambulancepersoneel, ouderen in verzorgingstehuizen en zelfstandige ouderen (90+) gevaccineerd. Dit betekent dat de eerste weken van de vaccinatiecampagne voornamelijk gericht waren op de meest kwetsbare populatie (afgezien van het zorgpersoneel).</p> <p>In het onderhavige Lareb overzicht wordt inzicht gegeven in de achtergrond van de meldingen, de patronen van bijwerkingen en hun relatie met de overlijdensgevallen, en de mogelijke rol van een bijwerking in het overlijden.</p> <p>Een overlijdensgeval na vaccinatie hoeft niet altijd in te houden dat er sprake is van een causaal verband. De achtergrondincidentie voor mortaliteit is relatief hoog voor de betreffende leeftijdsgroep. Het overgrote deel van de meldingen betrof ouderen met meerdere progressieve comorbiditeiten en een kwetsbare gezondheid. Daarom is het voor het merendeel van deze meldingen waarschijnlijk dat de doodsoorzaak niet vaccin-gerelateerd was. Bij de meldingen is er sprake van een grote verscheidenheid op gebied van ziektebeloop, events voor en na vaccinatie en doodsoorzaken. De meldingen lijken niet te wijzen op ongebruikelijke doodsoorzaken voor personen in deze leeftijdscategorie. Lareb ziet geen patronen die wijzen op ernstige bijwerkingen die de dood tot gevolg hebben.</p> <p>Het College deelt de zienswijze van Lareb.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het merendeel van de meldingen betreft kwetsbare ouderen. Bij deze groep is sprake van een veelvoud aan comorbiditeiten, en met name bij ouderen in verpleegtehuizen valt de doodsoorzaak vaak moeilijk vast te stellen. • Om te zien of het vaccin een verhoogde kans op overlijden geeft moet de overlijdenskans bij deze groep gevaccineerden vergeleken worden met de verwachte overlijdenskans voor deze groep. Op dit moment is de verwachte kans op overlijden voor deze groep echter lager dan normaal, aangezien er in 2020 sprake was van oversterfte in deze groep. Hierdoor is er nu ondersterfte in deze groep ouderen. Dit bemoeilijkt een vergelijking. • Wanneer er geen relatie is met het vaccin dan is de verwachting dat het aantal overlijdens gelijk verdeeld is over de tijd. In de dagen rondom de vaccinatie wordt echter een drie- tot viervoudige verhoging in het aantal overlijdensgevallen gezien ten opzichte van baseline. In reactie hierop wordt toegelicht dat uit voorzichtigheid veel meer is gemeld dan bij bijvoorbeeld het griepvaccin. En hoewel er in een aantal gevallen een tijdsrelatie lijkt te zijn, ziet het Lareb hierin geen causaal verband. <p>Aangezien er meldingen van overlijdensgevallen bij ouderen blijven binnenkomen, zal door Lareb op termijn een updated overzicht worden gemaakt.</p>

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 Carbamazepine Umedica

Productnaam	Carbamazepine Umedica
Werkzaam bestanddeel	carbamazepine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 100 mg, 200 mg, 400 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AF01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125265, 125266, 125267
Zaaknummer	744863

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Carbamazepine Umedica als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als die voor Carbamazepine Umedica zijn goedgekeurd: *“Epilepsy - generalised tonic-clonic and partial seizures.*

Note: Carbamazepine tablet is not usually effective in absences (petit mal) and myoclonic seizures.

<Product name> can be used both as monotherapy and in combination with other anti-epileptic treatment.

The paroxysmal pain of trigeminal neuralgia.

For the prophylaxis of manic-depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy.”

Kwaliteit

Eerder in de procedure is de firma middels een *major objection* verzocht de specificatielimiet voor dissolutie in lijn te brengen met de vereisten in de *reflection paper* (*‘EMA Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action’*).

Inmiddels zijn de specificaties aangescherpt, alleen heeft de firma nog niet laten zien dat de 100 mg en 200 mg sterkte voldoen aan de deze specificaties. Daarom kan aan deze sterktes nog geen houdbaarheidstermijn worden toegekend. Indien deze kwestie niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost dan wordt een besluit tot weigeren uitgestuurd voor deze sterktes.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de 400 mg sterkte. Het College is **negatief** ten aanzien van de 100 mg en de 200 mg sterkte. Hiervoor resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.b

Koselugo

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

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

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

De 2^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 970^e Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit en de opinie van de AHEG wordt afgewacht aangaande een aantal onzekerheden over effectgrootte en klinische relevantie.”

Kwaliteit

De *major objection* ten aanzien van de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden is nog niet opgelost. Er zijn op dit gebied wel stappen gezet door de firma, maar de risico-evaluatie is op dit moment nog niet adequaat.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *Ad Hoc Expert Group* (AHEG) is van mening dat het klinische voordeel van deze behandeling voldoende is aangetoond. Gelet op de beperkte dataset geeft de firma in deze ronde aan te willen opteren voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). De firma heeft voldoende onderbouwd dat wordt voldaan aan de vereisten voor een CMA. De *benefit/risk* balans is positief, de voorgestelde *Specific Obligations* (SOB) leiden uiteindelijk tot adequate post-autorisatie data, selumetinib vervult een medische noodzaak en de voordelen van het snel beschikbaar komen voor patiënten wegen op tegen de risico's die gepaard gaan met een goedkeuring op basis van beperkte data.

De bewoording van indicatie leidt in het College nog tot discussie. Dit resulteert uiteindelijk in het voorstel om ‘*neurofibromatosis type 1 (NF1) plexiform neurofibromas (PN)*’ naar het einde van de indicatie te verplaatsen. Met deze aanpassing is het duidelijker dat neurofibromen onderdeel zijn van NF1.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van een CMA voor dit geneesmiddel met deze indicatie, op voorwaarde dat de resterende *major objection* op gebied van kwaliteit wordt opgelost. De firma heeft voldoende onderbouwd dat wordt voldaan aan de voorwaarden voor een CMA. Wel wordt er nog een suggestie gedaan voor een aanpassing van de indicatie.

Agendapunt 7.c

Lumify

Productnaam	Lumify
Werkzaam bestanddeel	brimonidine
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels: 0,025%,
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01GA07
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127771
Zaaknummer	852812

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Topical treatment of conjunctival hyperemia due to minor eye irritation in adults*”.

Kwaliteit

Er zijn *major objections* geformuleerd over het sterilisatieproces voor het *container closure system* en over de specificaties voor de pH waarde van de oplossing.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In totaal zijn zes studies uitgevoerd, waaronder een farmacokinetiek (PK) studie en drie studies waarin de werkzaamheid is onderzocht. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief. Er zijn een aantal *major objections* geformuleerd.

- De aangevraagde indicatie suggereert dat louter een cosmetisch effect wordt beoogd. Bij de patiënten in de studies is niet duidelijk wat de oorzaak was van de conjunctivale hyperemie. Dit roept de vraag op of patiënten met dit middel wel voldoende worden behandeld. Het vermindert de roodheid maar pakt de onderliggende oorzaak niet aan. Daar wordt tegenover gezet dat er meerdere topische geneesmiddelen zijn die alleen aan symptoombestrijding doen. Belangrijk is alleen wel dat in dat geval in de productinformatie duidelijk wordt gemaakt dat bij aanhoudende klachten een arts geraadpleegd moet worden.
- De statistische significantie van het effect is aangetoond maar de klinische relevantie ervan is discutabel.
- Het effect wordt niet ondersteund door een effect op andere uitkomstmaten die worden geassocieerd met conjunctivale hyperemie. De generaliseerbaarheid van de resultaten is daarom niet evident.

Tot slot wordt aangevuld dat er zorgen zijn over de mogelijke gewenning/afhankelijkheid die kan optreden bij gebruik van dit geneesmiddel over langere termijn.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de aanvaardbaarheid van de indicatie, de klinische relevantie van de resultaten en de generaliseerbaarheid van de studieresultaten. Verder resteren er een aantal *major objections* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.d

Oxbryta

Productnaam	Oxbryta
Werkzaam bestanddeel	voxelotor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 500 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in B06AX03</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127847
Zaaknummer	857137

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Oxbryta is indicated for the treatment of haemolytic anaemia in adults and paediatric patients 12 years of age and older with sickle cell disease (SCD). Oxbryta can be administered alone or in combination with hydroxycarbamide.”*

Kwaliteit

De firma claimt dat voxelotor een *New Active Substance* (NAS) is, maar deze claim is onvoldoende onderbouwd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

De resultaten van dierstudies (bij ratten, muizen en apen) wijzen uit dat voxelotor zorgt voor een instabiele hemoglobine (Hb) *occupancy*. Ook worden toxische effecten gezien bij de mate van Hb *occupancy* die men in de klinische setting wil bereiken. Er wordt aanwijzing voor een verminderde *offloading* van zuurstof naar weefsels gezien met compensatoire erythropoëse in het beenmerg en de milt. Dit manifesteert zich o.a. als een verhoogde rode bloedcelmassa, hypercellulair beenmerg en een verhoogd miltgewicht.

Ook worden in de dierstudies bijwerkingen gezien bij doses gelijk of lager aan de blootstelling zoals beoogd in de klinische setting. Verder is met name het aantal apen waarbij de behandeling vroegtijdig moest worden afgebroken opvallend. Het is de vraag wat hieraan ten grondslag ligt en of dit kan worden vertaald naar de klinische situatie.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt voornamelijk onderbouwd met een dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie. Hierin is de veiligheid en werkzaamheid van voxelotor gedurende 72 weken vergeleken met die van placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 65 jaar met sikkelcelziekte (SCD), inclusief hemoglobine (Hb) sikkelcelziekte met 2 sikkelcelgenen (HbSS), hemoglobine sikkelcelziekte met 1 HbS-sikkelcelgen en 1 hemoglobine C-gen (HbSC), HbS β -thalassemie, en andere sikkelcelsyndroomvarianten. De patiënten moesten bij aanvang van de studie voldoen aan een specifieke baseline Hb-waarde, en in de 12 maanden voorafgaand aan de studie minstens één Vaso-Occlusive Crisis (VOC) hebben ervaren.

De resultaten wijzen uit dat in de groep behandeld met voxelotor vaker sprake was van een baseline Hb-verhoging (>1 g/dL) dan in de placebogroep. Ook blijkt

behandeling met voxelotor te resulteren in een snelle afname in hemolysemarkers. Deze afname lijkt wel te verminderen over langere termijn. Hoewel voxelotor leidt tot een statistisch significante en aanhoudende toename in HB, valt de daadwerkelijke grootte van het behandel-effect moeilijk vast te stellen, mede gelet op het werkingsmechanisme van voxelotor. Voxelotor veroorzaakt een verhoging van de affiniteit van het Hb voor zuurstof en stabiliseert het Hb in de *oxygenation state*, wat leidt tot verminderde Hb polymerisatie en een verminderd risico op sikkelcelvorming en hemolyse. Daar staat echter een ander effect tegenover: in de haarvaatjes van weefsels is er waarschijnlijk sprake van verminderde zuurstof *offloading* door het voxelotor gestabiliseerde Hb. Dit zou mogelijk het eerdergenoemde effect tegen kunnen werken. Tezamen met de non-klinische bevindingen zorgt dit voor onzekerheid, zowel op gebied van werkzaamheid als veiligheid. Ook is de klinische relevantie van de aangetoonde Hb verhoging en vermindering in hemolyse onduidelijk. Deze zaken moeten worden bediscussieerd door de firma. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Besloten wordt separate *major objections* te formuleren voor de werkzaamheidsaspecten en de veiligheidsaspecten.

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 werkingsmechanisme maakt dat werkzaamheidsdata moeilijk te interpreteren zijn, en het effect op hemolyse lijkt over langere termijn te verminderen. Verder zijn de risico's en de gevolgen van het bijkomende effect (verminderde zuurstofafgifte in weefsels) onvoldoende in kaart gebracht. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.

Agendapunt 7.e

Tavulus

Productnaam	Tavulus
Werkzaam bestanddeel	tiotropium
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder in harde capsules: 18 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03BB04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125890
Zaaknummer	770651

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Spiriva als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Spiriva is goedgekeurd: *“Tiotropium is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).”*

Kwaliteit

- Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de stabiliteit van de inhalatiecapsules nadat deze uit de blister zijn verwijderd. Het blijkt dat de inhalatiecapsules buiten de blister vochtgevoelig zijn. De firma werd verzocht aan te tonen dat Tavulus het in dit opzicht niet slechter doet dan het referentiegeneesmiddel. Inmiddels heeft de firma dit gedaan. Ook het referentiegeneesmiddel blijkt gevoelig voor luchtvochtigheid. Het is daarom belangrijk dat deze producten nadat deze uit de blister zijn gehaald zo snel mogelijk worden gebruikt. Hiertoe zijn instructies opgenomen in de bijsluiter. Geconcludeerd wordt dat de *major objection* is opgelost.
- Opgemerkt wordt dat in de productinformatie staat omschreven dat wanneer een blister per ongeluk wordt opengemaakt, de capsule moet worden weggegooid. Dit is een ongelukkige formulering, aangezien geneesmiddelen niet zomaar mogen worden weggegooid.
- Gevraagd wordt of er is gekeken naar de gebruiksvriendelijkheid van de blister van Tavulus. Wanneer dit niet het geval is dan bestaat het risico dat thuiszorgzorgmedewerkers of naasten van de patiënt de blister alvast voor de patiënt openmaken wanneer hij of zij dat niet kan. Dit kan ertoe leiden dat het product niet meteen wordt gebruikt en dat is onwenselijk. Dit wordt bij de firma aangekaart.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* die eerder in de procedure werd geformuleerd is opgelost.

Agendapunt 7.f

Wegovy

Productnaam	Wegovy
Werkzaam bestanddeel	semaglutide
Farmaceutische vorm en sterkte	Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 1,7 mg en 2,4 mg
Indicatiegebied	Lichaamsgewicht
ATC-code	Nog niet toegekend (ATC-code tussentijds gewijzigd in: A10BJ06)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	127807, 127808, 127809, 127810, 127811
Zaaknummer	855261

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“As an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management, including weight loss and weight maintenance, in adults with an initial Body Mass Index (BMI) of*

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesity), or
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ to $<30 \text{ kg/m}^2$ (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity”.

Semaglutide is onder een andere naam (Ozempic) reeds geregistreerd voor de behandeling van Diabetes Mellitus Type II.

Kwaliteit

Er is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

Non-klinische onderzoeken

Dierstudies wijzen uit dat semaglutide de bloed-hersenbarrière passeert, en van invloed is op voedselinname en gewicht.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met acht klinische studies, waaronder vier fase IIIa studies. Zes klinische studies zijn nog lopende. De huidige beschikbare data wijzen uit dat behandeling met semaglutide leidt tot een klinisch relevante gewichtsreductie van $\geq 5\%$, en tot een verbetering op aan gewicht gerelateerde eindpunten bij personen met overgewicht of obesitas, met en zonder type 2 diabetes mellitus. Het aangetoonde effect is daarmee groter dan dat van andere Glucagonachtige Peptide-1 (GLP-1) agonisten. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van andere GLP-1 agonisten. Wel is er sprake van meer gastro-intestinale bijwerkingen, en er zijn een aantal nieuwe bijwerkingen, waaronder diabetische retinopathie.

- Over langere termijn lijkt het effect af te nemen, en om het behaalde effect te behouden moet dit geneesmiddel langdurig worden gebruikt. De lopende studies zullen naar verwachting meer inzicht geven in het effect over langere termijn. Het substantiële effect weegt echter op tegen deze resterende onzekerheid. Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief.
- In het richtsnoer ‘*Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management*’ is een *stopping rule* opgenomen waarbij er voor doorbehandelen na 20 weken minimaal een gewichtsverlies moet zijn opgetreden van 5%. Voorgesteld wordt deze *stopping rule* niet van toepassing te laten zijn op

het onderhavige geneesmiddel omdat ook in de groep die minder snel reageert er nog een toegenomen effect te zien is wanneer er langer behandeld wordt. Dit kan worden overgelaten aan behandelaar en patiënt.

- Onder de tabellen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) zijn voetnoten opgenomen waarin staat vermeld dat de tabellen patiënten betreffen die de studies hebben afgerond (*'hypothetical estimate'*). Hoewel dit niet gebruikelijk is (*'intention to treat'* is gebruikelijk) is dit volgens het College wel nuttige informatie voor de behandelaar.

Conclusie

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

Agendapunt 7.g

Sunitinib Synthron, Sugamet/Sinitinib DOUBLE-E, Sunitinib krka/SuniTAD

Productnamen	Sunitinib Synthron, Sugamet/Sinitinib DOUBLE-E, Sunitinib krka/SuniTAD
Werkzaam bestanddeel	sunitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 12,5 mg; 25 mg; 37,5 mg en 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126135-38 +46+50-51+59+64+66-68 (Sunitinib Synthron) 126625+28-29+31-33 (Sugamet/Sinitinib DOUBLE-E) 126636+53-54+56-58 (Sunitinib krka/SuniTAD)
Zaaknummer	781106, 799641, 800036

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Sutent. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Sutent zijn goedgekeurd: "Gastro-intestinale stromatumor (GIST) - Sutent is geïndiceerd voor de behandeling van niet operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromatumoren (GIST) bij volwassenen na het falen van behandeling met imatinib als gevolg van resistentie of intolerantie. Gemetastaseerd niercelcarcinoom (MRCC) - Sutent is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd/gemetastaseerd niercelcarcinoom (MRCC) bij volwassenen. Neuro-endocriene tumoren van de pancreas (pancreasNET) - Sutent is geïndiceerd voor de behandeling van niet operatief te verwijderen of gemetastaseerde goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas (pancreasNET) met ziekteprogressie bij volwassenen."

Kwaliteit

Eerder in de procedure zijn *major objections* geformuleerd over het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel. Deze zijn tot op heden niet opgelost. Indien deze *major objections* niet voor het afronden van de procedure worden afgerond dan vormt dit een weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Voorstel aanpassing afhandeling *biosimilars*

Volgens het vigerende agenderingsbeleid dienen alle biosimilaraanvragen in de eerste ronde te worden besproken met het College. Inmiddels is er voor enkele biosimilars voldoende ervaring opgedaan om de aandachtspunten van beoordelaars en Collegeleden goed te richten. In de 956^e Collegevergadering (d.d. 2 juli 2021) is aan de hand van een uitgewerkte lijst aandachtspunten voor bevacizumab biosimilars een voorstel gedaan voor afhandeling van aanvragen voor nieuwe bevacizumab biosimilars. Kern van dat voorstel was dat alle biosimilaraanvragen voor bevacizumab conform het vigerend beoordelingsbeleid worden beoordeeld, en dat deze niet meer worden geagendeerd wanneer de beoordeling geen nieuwe aandachtspunten laat zien en de beoordeling van de Rapporteurs worden ondersteund. Het College ondersteunde dit voorstel.

Hierop voortbordurend wordt nu een procedure voorgesteld voor een aanpassing van de afhandeling van andere biosimilaraanvragen. Hierbij wordt in eerste instantie gedacht aan pegfilgrastim, teriparatide en adalimumab. Voorgesteld wordt af te wijken van het bestaande agenderingsbeleid indien er van een werkzaam bestanddeel reeds meerdere biosimilars zijn beoordeeld, en de aanmelding van andere registratieaanvragen te verwachten valt. Hierbij wordt aan de hand van aandachtspunten uit eerdere beoordelingen een profiel opgesteld middels een sjabloon dat ontwikkeld is met *guidance*. Dit is een multidisciplinaire activiteit en wordt in principe bij beoordeling van een nieuwe aanvraag voor een al bekende biosimilar uitgevoerd. Het uitgewerkte stof-specifieke profiel zal ter goedkeuring aan het College worden voorgelegd. Voor werkzame bestanddelen waar nu al veel ervaring mee is, kan dit echter ook los van een specifieke aanvraag worden opgesteld. Een biosimilaraanvraag van een werkzaam bestanddeel waarvoor een profiel is goedgekeurd zal conform het vigerend beoordelingsbeleid worden beoordeeld, maar dit product zal dan in bovengenoemd scenario niet meer voor een Collegevergadering worden geagendeerd tenzij er resterende discussiepunten zijn die besproken moeten worden.

Het College accordeert dit voorstel tot aanpassing voor de afhandeling van nieuwe aanvragen voor al bekende biosimilars. Aanbevolen wordt om bij het opstellen van de genoemde stof-specifieke profielen ook post-marketing data mee te nemen. In reactie hierop wordt toegelicht dat dit nu ook al gebeurt. Dit is echter geen factor of beslis criterium in het agenderingsbeleid.

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

Agendapunt 10.a Hebthiro

Productnaam	Hebthiro (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in PreHevbri</i>)
Werkzaam bestanddeel	hepatitis b oppervlakte antigenen
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: 10 microgram
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	J07BC01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	127664
Zaaknummer	848198

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Hebthiro is indicated for the prevention of infection caused by all known subtypes of the hepatitis B virus in adults. The use of Hebthiro should be in accordance with official recommendations.*

It can be expected that hepatitis D will also be prevented by immunisation with Hebthiro as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.”

Kwaliteit

De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Het College steunt deze *major objection*.

Verder stelt de Co-Rapporteur een aantal vragen omtrent de vergelijkbaarheid van de producten afkomstig van productieproces B en productieproces C. Het College steunt deze vragen niet aangezien in de batches die zijn gebruikt in de klinische studie alleen met proces C zijn geproduceerd en dit proces is vastgelegd als het proces dat in de toekomst gehanteerd gaat worden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee klinische studies. De eerste studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde studie waarin de immunogeniciteit en veiligheid van Hebthiro zijn vergeleken met die van comparator Engerix B. De studie is uitgevoerd bij personen in de leeftijd van 18 jaar en ouder met een stabiele gezondheid of met chronische aandoeningen die onder controle zijn, zonder voorafgaande HBV infectie. De tweede studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde studie waarin de equivalentie van drie geproduceerde partijen Hebthiro is onderzocht, en waarin de immunogeniciteit en veiligheid is vergeleken met die van de comparator Engerix B. Deze studie is uitgevoerd bij personen in de leeftijd van 18 tot 45 jaar zonder voorafgaande HBV infectie.

Er zijn geen studies gedaan naar de klinische effectiviteit van dit vaccin. Dit is acceptabel aangezien er een adequate surrogaatmarker voor effectiviteit gebruikt is, namelijk antistofvorming.

In beide studie is non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van Engerix B. Eén van de studies wijst op superioriteit van Hebthiro bij personen vanaf 45 jaar.

Op basis van de huidige beschikbare data is op klinisch gebied de *benefit/risk* balans positief. Wel wordt nog een aanpassing van het *Risk Management Plan* (RMP) en van rubriek 5.1 van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) voorgesteld.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op klinisch gebied is de *benefit/risk* balans positief, maar een *major objection* op gebied van kwaliteit verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.b

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.d

Uplizna

Productnaam	Uplizna
Werkzaam bestanddeel	inebilizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	127696
Zaaknummer	848877

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adults with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) to reduce the risk of attacks and associated worsening of disability (see section 5.1).”*

Kwaliteit

- Er ontbreekt een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd.
- De Co-Rapporteur stelt in een *major objection* dat nog moet worden aangetoond dat inebilizumab specifiek bindt aan de CD19 receptor, en niet aan andere B-cel receptoren. Het College steunt deze *major objection* niet, aangezien dit al op basis van het non-klinische dossierdeel is aangetoond.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van inebilizumab vergeleken met die van placebo. De studie is uitgevoerd bij 231 patiënten met NMOSD, waarvan 50% eerder een immunosuppressieve therapie had ondergaan. Het primaire eindpunt was de *‘time to onset of a NMOSD attack’*. De resultaten wijzen uit dat de werkzaamheid van inebilizumab bij AQP4-IgG seropositieve NMOSD patiënten vergelijkbaar is met die van eculizumab en wat beter is dan die van satralizumab.

Er zijn een aantal *major objections* geformuleerd.

- In de indicatie wordt geen onderscheid gemaakt tussen AQP4-IgG seropositieve en NMOSD AQP4-IgG seronegatieve patiënten. Aangezien alleen bij AQP4-IgG seropositieve patiënten een effect is aangetoond dient de indicatie te worden beperkt tot deze groep. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteurs hierover formuleren.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de firma de mogelijke interacties met andere immunosuppressieve therapieën moet bediscussiëren. Het College vindt het goed dat deze vraag gesteld wordt, maar vindt dit geen *major objection*. De helft van de patiënten in de studie had eerder een immunosuppressieve therapie ondergaan, en ook bij deze patiënten is inebilizumab werkzaam. Het College acht het daarom onwaarschijnlijk dat inebilizumab hinderlijke interacties aangaat met andere immunosuppressieve therapieën. Wel wordt de mogelijkheid

van een tekst in de productinformatie geopperd, waarin gewaarschuwd wordt voor overbehandeling met immunosuppressieve therapie. Overbehandeling kan leiden tot opportunistische infecties.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare klinische data is de *benefit/risk* balans in principe positief, maar *major objections* resteren over de indicatie en over een specifiek kwaliteitsaspect.

Agendapunt 10.e

Upstaza

Productnaam	Upstaza
Werkzaam bestanddeel	<i>vector genomes of eladocagene exuparvovec</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2,8 x 10 ¹¹ vg/0,5 ml
Indicatiegebied	Stofwisseling
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in A16AB26</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	126214
Zaaknummer	783704

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Upstaza is indicated for the treatment of ~~adult and~~ paediatric patients with genetically confirmed aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency.*” De weergegeven wijzigingen zijn in de onderhavige ronde aangebracht. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 952^e Collegevergadering (d.d. 7 mei 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond, maar de historische controle zorgt voor twijfels over de betrouwbaarheid van de effectschatting. Ook is de aangevraagde brede indicatie onvoldoende onderbouwd. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.”

Kwaliteit

Uit de voorgaande ronde resteren nog *major objections* betreffende *Good Manufacturing Practice* (GMP) en procesvalidatie. Het College steunt deze *major objections*. Verder zijn er in de onderhavige ronde nieuwe *major objections* geformuleerd over de *master cellbank*, en over de steriliteit van het eindproduct. Ook deze *major objections* worden gesteund door het College.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De indicatie is aangepast, maar deze is nog steeds te breed. De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten < 6 maanden en > 12 jaar is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende onderbouwd. De *major objection* over de indicatie blijft daarom van toepassing.
- De *benefit/risk* balans blijft een punt van discussie. Hierover is ook een *major objection* geformuleerd. Het is de vraag of de werkzaamheid opweegt tegen het veiligheidsprofiel. Opgemerkt wordt dat het nog steeds niet geheel duidelijk is of de in de studie gebruikte controlegroep geschikt is. Er is nog weinig bekend over het natuurlijke beloop van deze ernstige, zeldzame aandoening. De vragen die hierover aan de firma zijn gesteld zijn nog niet naar tevredenheid beantwoord. Opnieuw wordt opgemerkt dat sprake is van een hoge medische noodzaak voor deze patiëntenpopulatie. Het College is het eens met het voorstel om de *Scientific Advisory Group* (SAG) te raadplegen over de klinische relevantie van de behaalde

uitkomstmaten, en over de risico's van de vereiste chirurgische ingreep. Opgemerkt wordt dat de Rapporteurs in één van hun vragen de SAG verzoeken om de *benefit/risk* balans te bediscussiëren. Voorgesteld wordt deze vraag te herformuleren, aangezien de SAG niet gaat over de *benefit/risk* balans.

- Het College steunt de vraag om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie. De Rapporteurs geven aan dat de nadruk bij een inspectie zou moeten liggen op de veiligheidsuitkomsten. Het College vindt dat ook de werkzaamheidsuitkomsten geïnspecteerd moeten worden, omdat de onderhavige aanvraag daar voornamelijk op leunt.

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 is werkzaamheid aangetoond, maar de klinische relevantie hiervan is nog een punt van discussie. Ook is het de vraag of de werkzaamheid opweegt tegen de risico's die gepaard gaan met deze behandeling. De uitkomst van de SAG wordt afgewacht en het College steunt het verzoek om een GCP inspectie. Verder resteren er *major objections* over de indicatie en over diverse kwaliteitsaspecten.

Agendapunt 10.f

Vyepti

Productnaam	Vyepti
Werkzaam bestanddeel	eptinezumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Migraine
ATC-code	N02CD05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Portugal PRAC – Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127633
Zaaknummer	847204

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For the prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.”*

Eptinezumab is een monoklonaal antilichaam (mAb) gericht tegen het *Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP)*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Twee studies zijn uitgevoerd bij patiënten met episodische en chronische migraine. Deze studies zijn in lijn met de aanbevelingen in het migraine richtsnoer van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). De studieresultaten wijzen op een effect dat vergelijkbaar is met dat van andere CGRP mAbs. Het placebo-effect is groot. Dit is bij migraine-studies vaker het geval. De rationale voor deze intraveneuze toedieningsvorm voor migraine profylaxe is niet geheel duidelijk.

- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de 100 mg dosering beter moet worden onderbouwd, aangezien de 300 mg dosering superieur is aan de 100 mg en de bijwerkingen vergelijkbaar. Het College steunt deze vraag, maar vindt dit een *other concern* aangezien deze kwestie een goedkeuring niet in de weg hoeft te staan.
- Opgemerkt wordt dat het effect niet groot is. Dit komt mede door het grote placebo-effect. Gevraagd wordt of de klinische relevantie niet beter zou moeten worden bediscussieerd. In reactie hierop wordt toegelicht dat het effect vergelijkbaar is met het aangetoonde effect van andere CGRP mAbs.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het aangetoonde effect is vergelijkbaar met dat van andere CGRP mAbs met deze indicatie. Het openstaande punt met betrekking tot de 100 mg dosering vindt het College een *other concern*.

Agendapunt 10.g

Ysely

Productnaam	Ysely
Werkzaam bestanddeel	linzagolix
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	H01CC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Kroatië
RVG-nummer	127665, 127666
Zaaknummer	848234

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*For the management of heavy menstrual bleeding (HMB) associated with uterine Fibroids.*”

Kwaliteit

Het College steunt de door de Rapporteurs geformuleerde *major objections*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de voorlopige resultaten van twee placebogecontroleerde fase III studies, PRIMROSE 1 en 2. Beide studies lopen nog. Voor PRIMROSE 1 zijn data tot 24 weken beschikbaar. Voor PRIMROSE 2 zijn data tot 52 weken beschikbaar. De data tot 52 weken voor PRIMROSE 1 en tot week 76 (24 weken follow-up na stoppen Ysely bij week 52) voor beide studies worden nog aangeleverd. In de studies wordt de werkzaamheid van placebo, 100 mg, 100 mg + hormonal *Add-Back Therapie* (ABT), 200 mg en 200 mg + ABT onderling met elkaar vergeleken.

- De voorlopige resultaten wijzen uit dat linzagolix 100 mg/ 200 mg met of zonder ABT een statistisch significante verbetering geeft in HMB ten opzichte van placebo. Belangrijke bijwerkingen zijn een afname in *Bone Mineral Density* (BMD) en een QTc-verlenging (met name bij de hoogste dosering). Er zijn een aantal bezwaren op gebied van werkzaamheid en veiligheid en in afwezigheid van de volledige data kan de dosering inclusief beoogde gebruiksduur op dit moment nog niet worden goedgekeurd. Het College is het met de Rapporteurs eens dat de *benefit/risk* balans op basis van de huidige beschikbare data negatief is. Het College steunt de *major objections* die de Rapporteurs hierover formuleren grotendeels.
- De *benefit/risk* balans van de 200 mg dosering op zichzelf is negatief door het ongunstige veiligheidsprofiel. Aan deze dosering moet ABT worden toegevoegd. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat de huidige beschikbare data suggereren dat de 100 mg + ABT dosering net zo effectief is als 200 mg + ABT, en minder BMD verlies geeft. De *benefit/risk* balans van de 100 mg + ABT dosering lijkt positief te zijn. De firma wordt gevraagd te bediscussiëren waarom de 100 mg + ABT dosering niet als behandeloptie wordt opgevoerd.

- De 100 mg dosering op zichzelf is geen valide dosering, aangezien deze dosering (zonder ABT) onvoldoende werkzaam is. Bovendien zijn er effectievere behandelingen beschikbaar voor vrouwen die geen ABT kunnen of willen nemen.
- De firma stelt in de productinformatie dat non-oestrogene anticonceptiva kunnen worden gebruikt. De patiënten in de studie gebruikten echter barrière anticonceptiva. Het gelijktijdige gebruik van linzagolix + ABT en non-oestrogene anticonceptiva is dus niet onderzocht. Mogelijk beïnvloeden deze middelen elkaars werkzaamheid. De Rapporteur formuleert dit als *other concern* maar het College vindt dit een *major objection*.
- Met name de hoogste geteste dosering (700 mg) in de QT studie geeft een risico op QTc-verlenging. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat dit een *other concern* is.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare (voorlopige) data is de *benefit/risk* balans negatief. De week 76 resultaten van beide studies zijn vereist om beter inzicht te krijgen in een aantal zaken waarover *major objections* zijn geformuleerd.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.a** **CHMP-verslag 22-25 maart 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.
- Enspryng (satralizumab)**
De deze aanvraag is besproken in o.a. de 972^e Collegevergadering (d.d. 17 februari 2021). Toen gaf het College aan dat de resultaten van de *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie de studie onbruikbaar maakten, en dat de werkzaamheid niet adequaat kan worden beoordeeld. De CHMP heeft echter een positief advies afgegeven, omdat men van mening is dat (ver de GCP bevindingen niet van invloed zijn op de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel.
- Regdanvimab**
Dit betreft een artikel 5(3) procedure. Hiermee wordt de CHMP om een mening gevraagd over een wetenschappelijk onderwerp gerelateerd aan de beoordeling van geneesmiddelen. In dit geval gaat het om een monoklonaal antilichaam, gericht tegen het spike-eiwit van SARS-CoV-2. Op basis van de beperkt beschikbare data heeft de CHMP een advies gegeven over het mogelijke gebruik van dit geneesmiddel. Vanuit het College wordt opgemerkt dat er geen noodzaak meer is voor dit soort middelen, wanneer het overgrote deel van de mensen gevaccineerd is tegen COVID-19. Alleen bij patiënten met een afweerstoornis zouden dit soort middelen dan nog nut kunnen hebben. Het is daarom belangrijk dat deze patiëntengroep wordt meegenomen in de klinische studies.
- Tepmetko (tepotinib)**
Deze aanvraag is besproken in de 973^e Collegevergadering (d.d. 4 maart 2021). Toen zette het College vraagtekens bij de klinische relevantie van de data voor de eerste- en tweedelijnssetting. De firma vraagt een lijn-agnostische indicatie aan voor patiënten met een specifieke vorm van longkanker. De CHMP deelt de mening van het College betreffende de eerstlijn setting, maar voor de tweedelijns setting is de CHMP van mening dat het effect (ondanks de eenarmige studie-opzet) dermate groot is dat er geen twijfel is over de klinische relevantie van het effect in deze setting.
- Libtayo (cemiplimab)**
Dit betreft een aanvraag voor een indicatie-uitbreiding die is besproken in o.a. de 974^e Collegevergadering (d.d. 17 maart 2021). Het College gaf toen aan positief te kunnen zijn over de aangevraagde indicatie voor niet-kleincellige longkanker. Door de firma wordt geen indicatie aangevraagd voor de patiëntengroep met uitzaaiingen, terwijl er

voor deze groep wel data beschikbaar zouden zijn. Inmiddels is besloten de firma middels een *major objection* te verzoeken om deze data alsnog aan te leveren.

Opdivo (nivolumab)

Dit betreft een aanvraag voor een indicatie-uitbreiding die is besproken in o.a. de 974^e Collegevergadering (d.d. 17 maart 2021). De firma vraagt om een uitbreiding van de indicatie naar adjuvante behandeling van slokdarmkanker. Het College gaf aan negatief te zijn over deze indicatie-uitbreiding. Het primaire eindpunt in de studie is *Disease-Free Survival* (DFS). Volgens het College zijn data over het effect op *Overall Survival* (OS) vereist. Uit de CHMP bespreking wordt duidelijk dat definitieve OS data niet kunnen worden aangeleverd gedurende deze aanvraagprocedure. Uiteindelijk is besloten wel te vragen om updated OS data, maar omdat het effect op DFS dusdanig groot is, wordt er geen negatief op de OS verwacht en kan hiermee volstaan worden. Dit onderwerp zal opnieuw worden geagendeerd voor een komende Collegevergadering.

Agendapunt 12.b

CMDh-verslag 23-25 maart 2021

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Co-ordination 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 de CMDh.

Agendapunt 12.c

PRAC-agenda 6-9 april 2021

Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda de website van de PRAC.

Agendapunt 12.d

COMP-verslag 16-18 maart 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.

Amivantamab

Dit is een antilichaam gericht tegen zowel MEK *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MEK) als *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Dit geneesmiddel wordt ontwikkeld voor patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) waarbij andere EGFR-remmers niet of verminderd werkzaam zijn. *Medical plausibility* is aangetoond maar de vraag is nu of de indicatie NSCLC met EGFR mutaties als weesindicatie kan worden beschouwd. NSCLC op zichzelf is immers geen zeldzame aandoening en de COMP vindt het 'opknippen' van indicaties om zodoende bij een weesindicatie uit te komen onwenselijk. Het College deelt deze mening.

Agendapunt 13	Zaken ter informatie
Agendapunt 13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld Er zijn geen zaken geagendeerd.
Agendapunt 13.2	Actiepuntenlijst Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
Agendapunt 13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken Er is geen overzicht geagendeerd.
Agendapunt 13.4	Overzicht perscontacten Er is geen overzicht geagendeerd.
Agendapunt 13.5	Wetenschappelijke adviezen <i>Elf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.</i>
Agendapunt 13.6	Pediatrische onderzoeksplannen Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
Agendapunt 13.7	Overige zaken
Agendapunt 13.7.a	<i>Pneumococcal Polysaccharide 15-valent vaccine MSD (V114) (Productnaam is tussentijds veranderd in Vaxneuvance)</i> Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
Agendapunt 13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
Agendapunt 13.8	CAT-verslag 17-18 maart 2021 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
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

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

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma