

Vastgesteld d.d.
3 juni 2021

**Openbaar verslag van de 976^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 14 april 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
16-07-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
07-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 4 (deels), 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.g en 13.7.a. Voor het volgende agendpunt is nog geen definitief besluit genomen: 4 (deels).	2

- 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 Glycopyrroniumbromide
glycopyrronium
Sialorroë
 - 7.b Xeljanz
tofacitinib
Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**



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

www.cbg-meb.nl

- 10.a Brukinsa
zanubrutinib
Hemato-oncologie
- 10.b Crysvisa
burosumab
Stofwisselingsziekten
- 10.c Forxiga
dapagliflozin
Diabetes type II
- 10.d Octagam 10%
immunoglobuline
Immunologie / Auto-immuunziekten
- 10.e Ultomiris
ravulizumab
Hematologie
- 10.f Voxzogo
vosoritide
Achondroplasie
- 10.g Xarelto
rivaroxaban
Cardiovasculair
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a CHMP-agenda 19-22 april 2021
- 12.b CMDh-agenda 20-22 april 2021
- 12.c PRAC-verslag 6-9 april 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 Breyanzi
lisocabtagene maraleucel
Oncologie
- 13.8 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie***
- 14 *Rondvraag***

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 976^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegelid Kersting meldt ten aanzien van agendapunt 10.a dat zij betrokken is bij onderzoek naar een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Kersting zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 10.a, 13.7, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 7.a 7.b, 10.d, en 10.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

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Afmeldingen

Collegelid Sonke is verhinderd.

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

Vaccins

Update Vaxzevria (het COVID-19 Vaccin van AstraZeneca)

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 975^e Collegevergadering (d.d. 1 april 2021). Het betreft een veiligheidssignaal 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 6 en 7 april was er een bijeenkomst van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Daarin zijn een aantal zaken besproken.

- Het signaal voor Diffuse intravasale stolling (DIC) is niet bevestigd. Daar worden niet meer meldingen gezien dan verwacht.
- Voor embolische en trombotische *events* is de *observed vs. expected ratio* >1 bij de populatie <50 jaar. Voor Cerebrale Veneuze Sinus Trombose (CVST) is de *observed vs. expected ratio* zowel met als zonder bijkomende trombocytopenie >1. De meldingen die nu worden geëvalueerd betreffen de eerste dosis. Daarbij wordt opgemerkt dat er nog nauwelijks ervaring is met de tweede dosis. Het valt op dat hier in media veelal ten onrechte uit wordt opgemaakt dat de onderhavige *events* niet kunnen optreden na toediening van de tweede dosis. Er is echter nog onvoldoende ervaring met de tweede dosis om dergelijke uitspraken te kunnen doen.
- In een tabel worden de *observed vs. expected ratio's* gepresenteerd voor CVST *overall* en voor CVST met en zonder trombocytopenie. Het getal voor '*expected*' is gebaseerd op de achtergrondincidentie in verschillende lidstaten. Deze tabel is ook opgenomen in het publieke beoordelingsrapport (EPAR). Benadrukt wordt dat op

basis van de getallen in de tabel geen uitspraken kunnen worden gedaan over het relatieve risico tussen de verschillende leeftijdsgroepen onderling. Wat de tabel wel laat zien is dat de ratio voor de *events* zonder trombocytopenie hoger ligt dan de ratio voor de *events* met trombocytopenie.

- Op basis van de huidige beschikbare data stellen de PRAC-Rapporteurs twee aanpassingen aan de SmPC voor:
 - Rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) – toevoegen: *‘No specific risk factors have been identified. Benefit-risk should be considered taking into account the availability of the alternatives and epidemiological local data.’*
 - Rubriek 4.8 (bijwerkingen) – toevoegen: *‘Thrombocytopenia (common) + Thrombosis (e.g. CVST, splanchnic vein thrombosis, Arterial thrombosis) *.’*

Aanleiding voor de aanpassing van rubriek 4.8 is de onbalans in het aantal gevallen van trombocytopenie die in de klinische studies met het vaccin werd gezien tussen de vaccingroep en de controlegroep. Nederland heeft aangegeven het niet eens te zijn met de voorgestelde opmerking over de *benefit/risk* balans in rubriek 4.4. Dit aangezien in rubriek 4.1 (therapeutische indicatie) al is opgenomen dat het vaccin moet worden ingezet in overeenstemming met nationale *guidance*. Ook is Nederland het niet eens met het opnemen van trombose als op zichzelf staande entiteit in rubriek 4.8. In de *overall* populatie is de *observed vs. expected* ratio voor trombose niet verhoogd en bovendien heeft er geen causaliteitsanalyse plaatsgevonden van de meldingen die alleen trombose betroffen. De discussie over deze punten heeft uiteindelijk geleid tot de volgende uitkomst:

 - Rubriek 4.4: *‘The majority of these cases occurred within the first ~~seven to~~ fourteen days following vaccination and occurred mostly in women under 55 60 years of age’*. Toe te voegen tekst is onderstreept. De tekst met betrekking tot de *benefit/risk* balans is niet opgenomen.
 - Rubriek 4.8: Hier wordt ‘trombocytopenie’ opgenomen, en in plaats van trombose als op zichzelf staande entiteit is nu trombose + trombocytopenie als bijwerking opgenomen.
- In het kader van het *Risk Management Plan* (RMP) zijn een aantal studies opgelegd, waaronder een biodistributiestudie en non-klinische studies naar de *in vitro* expressie van het spike-eiwit.
- Het PRAC-besluit is toegelicht aan de ministers van Volksgezondheid uit de verschillende EU lidstaten. Bij hen bestond de behoefte om dit risico beter te kunnen plaatsen in de context van het klinische voordeel van dit vaccin. Tussen het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) en de Europese Commissie (EC) heeft vervolgens overleg plaatsgevonden met betrekking tot de vraag hoe op dat vlak meer informatie kan worden verstrekt. Inmiddels is door de EC een artikel 5(3) procedure gestart. Hierin vraagt de EC het EMA de *benefit/risk* balans verder te karakteriseren voor de verschillende leeftijdsgroepen en mogelijke andere risicofactoren. Het doel hiervan is om de lidstaten te ondersteunen bij het nemen van besluiten in het kader van vaccinatiecampagnes. De uitkomst van de artikel 5(3) procedure wordt 22 april verwacht.

Vanuit het College worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt.

- Bij klinici lijkt het beeld te bestaan dat CVST alleen optreedt in combinatie met trombocytopenie. CVST kan echter ook ontstaan in afwezigheid van trombocytopenie. Het is belangrijk dat klinici daar alert op zijn.
- Verschillende beroepsgroepen zijn voornemens een statement op te stellen waarin wordt gepleit voor de mogelijkheid dat mensen er zelf voor te kunnen kiezen om

toch met Vaxzevria gevaccineerd te worden, ondanks dat zij hier volgens het advies van de Gezondheidsraad niet voor in aanmerking zouden komen. Niettemin is het nog steeds zo dat de *benefit/risk* balans op individueel niveau bij jongere patiënten zonder specifieke COVID-19 risicofactoren anders is dan bij ouderen en bij patiënten met specifieke COVID-19 risicofactoren. Verwacht wordt dat hier met de uitkomst van de artikel 5(3) procedure meer inzicht over ontstaat.

Update Janssen-vaccin

Vorige week is door de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) een signaalprocedure gestart voor dit vaccin. Aanleiding zijn de meldingen (2 uit de Verenigde Staten, één uit een klinische studie) van trombose gepaard gaande met trombocytopenie, die mogelijk zijn geassocieerd met dit vaccin. De meldingen zijn vergelijkbaar met de meldingen voor Vaxzevria. Op dat moment vond de PRAC de data nog te beperkt om rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) aan te passen. Inmiddels zijn er meer meldingen vanuit de VS ontvangen. Voor de *Food and Drug Administration* (FDA) en de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) vormen deze meldingen aanleiding om de vaccinatie met dit vaccin te onderbreken. Vervolgens heeft de firma besloten om de uitrol van dit vaccin binnen Europa te onderbreken. Met de nieuwe meldingen is dit signaal urgenter geworden. Dit signaal zal spoedig opnieuw worden bediscussieerd in de PRAC.

Therapeutica

- Veklury (remdesivir) – De Solidarity studie is een wereldwijde gerandomiseerde niet-geblindeerde klinische studie naar de veiligheid en werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van o.a. remdesivir vergeleken met *Standard of Care* (SoC). Eerder werd op basis van de *overall* analyse al duidelijk dat na 28 dagen behandeling geen effect wordt gezien op mortaliteit. Hierop heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) de firma gevraagd om subgroepanalyses (*Post-Authorisation Measure*, PAM). Deze zijn inmiddels beschikbaar gekomen en beoordeeld. Uit de beoordeling blijkt dat de subgroepanalyses niet wijzen op een effect op mortaliteit, initiatie van beademing of tijd tot ziekenhuisontslag. Dit houdt in dat de enige onderbouwing die er nu is voor de werkzaamheid van remdesivir bestaat uit de resultaten van de ACTT-1 studie waarin de tijd tot herstel 11 dagen is in de remdesivir groep vs. 15 dagen in de placebogroep. Recent is in de Discovery-studie behandeling met remdesivir stopgezet omdat remdesivir niet werkzaam bleek. De data van deze studie zijn echter nog niet beschikbaar.
De Rapporteur concludeert dat aan de PAM – met betrekking tot de subgroepanalyses in de Solidarity studie - voldaan is, maar dat in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) moet worden bediscussieerd of de data van de Solidarity studie van invloed zijn op de *benefit/risk* balans van remdesivir. Nederland is het met de Rapporteur eens dat de PAM is voldaan, maar vindt dat de discussie over de *benefit/risk* balans pas kan worden gevoerd wanneer ook de resultaten van de Discovery studie beschikbaar zijn.
- Olumiant (baricitinib) – Baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling van reumatoïde artritis en atopische dermatitis. De firma wil de indicatie uitbreiden met de behandeling van COVID-19 patiënten die zuurstofbehoefstig zijn. Twee fase III studies vormen hiervoor de basis. De eerste is de ACTT-2 studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van baricitinib + remdesivir zijn vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van placebo + remdesivir bij gehospitaliseerde COVID-

19 patiënten. De resultaten wijzen uit dat het primaire eindpunt, de *time to recovery*, bij patiënten in de baricitinib-groep met één dag is verkort. De meeste *benefit* werd gezien bij patiënten met een baseline *ordinal scale* van 5 en 6. De tweede studie is de COV-Barrier/KHAA studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van baricitinib bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten wordt vergeleken met placebo. De topline resultaten van deze studie wijzen uit dat het primaire eindpunt niet wordt behaald. Het primaire eindpunt is het percentage patiënten dat overgaat van niet-invasieve beademing naar invasieve (mechanische) beademing of komt te overlijden. Wel wordt er een effect gezien op een van de secundaire eindpunten - een reductie in *all-cause* mortaliteit ten opzichte van SoC. De vraag is nu hoe dit moet worden gewogen. In de COVID-19 EMA *pandemic Task Force* (COVID-ETF) zal o.a. worden bediscussieerd of dit geneesmiddel met deze indicatie in aanmerking komt voor een versnelde beoordeling.

- Hyperimmuun globuline – in een persbericht stelt de firma Takeda dat de klinische eindpunten in de ITAC studie niet zijn behaald. ITAC is een fase III studie waarin wordt onderzocht of intraveneus toegediende hyperimmuun immunoglobuline (bovenop SoC) het risico op progressie kan verminderen bij hoogrisico COVID-19 patiënten.

Lijst ‘Wisselen ongewenst’

In de 975^e Collegevergadering (d.d. 1 april 2021) werd medegedeeld dat de lijst ‘Wisselen ongewenst’ is overhandigd aan VWS. Het betreft een lijst van geneesmiddelen waarbij wisselen, in het belang van de patiënt, niet wenselijk is. Duidelijk werd dat verschillende partijen kritisch hebben gereageerd op deze lijst. VWS gaf aan mede naar aanleiding van deze reacties een gesprek te gaan organiseren met de betrokken partijen.

Op 12 april vond deze bijeenkomst tussen VWS, het aCBG en de stakeholders plaats. Daarin is o.a. uitgelegd hoe de selectiecriteria tot stand zijn gekomen waaraan de geneesmiddelen op deze lijst moeten voldoen. Ook is stilgestaan bij de wijze waarop over dit onderwerp is gecommuniceerd. VWS maakte tevens duidelijk dat deze lijst niet in wet- of regelgeving verankerd kan worden. Dit is juridisch niet mogelijk, aangezien de geneesmiddelen op de lijst voldoen aan de vereisten omtrent bio-equivalentie. Komende vrijdag vindt soortgelijke bijeenkomst plaats tussen VWS, het aCBG, Bogin (Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland) en de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG).

In de 975^e Collegevergadering werd al opgemerkt dat de Nederlandse Hypofyse Stichting en Schildklier Organisatie Nederland (SON) ontstemd reageerden op deze lijst, omdat het schildkliergeneesmiddel levothyroxine niet op de lijst staat. Op donderdag 8 april heeft een bijeenkomst plaatsgevonden met deze partijen. Het televisieprogramma Radar besteedde in de uitzending van 12 april ook aandacht aan dit onderwerp. Daar was Collegevoorzitter De Boer aanwezig. Hij legde uit hoe de lijst tot stand is gekomen en waarom levothyroxine er niet op staat. Deze uitleg wordt door het College positief gewaardeerd.

Vanuit het College wordt opnieuw benoemd dat de relatie met de genoemde patiëntenorganisaties door dit onderwerp niettemin is verslechterd. De kritische geluiden komen niet alleen van patiëntenorganisaties maar ook van individuele patiënten. Ook na de toelichting in de uitzending van Radar bestaat er nog steeds verwarring en onbegrip over dit onderwerp. Dit laat zien hoe belangrijk adequate communicatie is, en dat had in dit geval ook beter gekund. Hier wordt lering uit getrokken. Ook wordt ervoor gepleit om in het vervolg patiëntenorganisaties beter te

betrekken bij dit soort onderwerpen. Ook de voorschrijvers dienen hierin te worden meegenomen.

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

Glycopyrroniumbromide

Productnaam	Glycopyrroniumbromide
Werkzaam bestanddeel	glycopyrronium
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 0,2 mg
Indicatiegebied	Sialorroe
ATC-code	A03AB02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	127329
Zaaknummer	832102

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij kinderen van 3 jaar en ouder en bij volwassenen met chronische neurologische aandoeningen.

Symptomatische behandeling van ernstige sialorroe (chronische pathologische speekselvloed) bij volwassenen met de ziekte van Parkinson."

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use*, WEU); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

Kwaliteit

Er zijn een aantal *major objections* geformuleerd. Eén van deze *major objections* betreft de formulering. Een aantal aspecten van de formulering behoeven nadere discussie in het licht van de beoogde toepassing bij kinderen. Het gaat met name over de noodzaak voor en hoeveelheid van een aantal hulpstoffen, en de mogelijke invloed hiervan op de geschiktheid voor de kinderopulatie.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *brigding* naar de overlegde literatuur is onvoldoende en hierover is een overkoepelende *major objection* geformuleerd. Hierbij wordt benadrukt dat voor elke indicatie separaat moet worden aangetoond dat kan worden gebridget naar de relevante literatuur. De firma heeft aangetoond dat het onderhavige product vergelijkbaar is met een gekozen referentiegeneesmiddel (een magistraal bereide LNA/FNA formulering). Er zijn echter verschillen tussen dit referentiegeneesmiddel en de producten waarnaar in de literatuur wordt verwezen. De firma heeft onvoldoende bediscussieerd of deze verschillen van invloed zijn op de farmacokinetiek (PK), werkzaamheid en veiligheid.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat dit in principe een welkom alternatief is voor de behandeling van sialorroe bij volwassenen Parkinsonpatiënten. Sialorroe wordt door deze patiënten als bijzonder vervelend ervaren. Daar staat tegenover dat dit een anticholinergicum is met bijkomend, substantieel veiligheidsprofiel.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de *bridging* van dit product naar de producten in de literatuur, en over verschillende kwaliteitsaspecten.

Agendapunt 7.b

Xeljanz

Productnaam	Xeljanz
Werkzaam bestanddeel	tofacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AA29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Nederland PRAC Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	862409

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Ankylosing spondylitis - Tofacitinib is indicated for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis (AS) who have responded inadequately to conventional therapy.”*

De huidige goedgekeurde indicaties zijn: *“Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, Ulcerative colitis.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies bij volwassen patiënten met actieve AS. De resultaten wijzen uit dat tofacitinib bij deze patiëntengroep werkzamer is dan placebo. Het effect is klinisch significant en houdt aan tot 48 weken na aanvang van de behandeling. Het veiligheidsprofiel is in lijn met de ervaringen bij de huidige goedgekeurde indicaties. Vanuit het College wordt opgemerkt dat in de aanvraagprocedures voor de huidige goedgekeurde indicaties de bijwerking *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) een belangrijk punt van zorg was. In reactie hierop wordt toegelicht dat in de onderhavige studies weinig patiënten >65 jaar zijn opgenomen, aangezien AS voornamelijk bij jongere personen voorkomt. Dat verklaart mogelijk waarom er in deze studies geen Veneuze Trombo Embolie (VTE) gerelateerde bijwerkingen werden gezien. Daarom wordt nu geconcludeerd dat er op dit gebied geen nieuwe veiligheidssignalen worden gezien. Aangevuld wordt dat MACE in het *Risk Management Plan* (RMP) is opgenomen als *important potential risk* voor alle indicaties. Tot op heden wordt geen disbalans in MACE gezien ten opzichte van andere behandelingen in dit indicatiegebied, met uitzondering van één specifiek studie bij patiënten >50 jaar met additionele cardiovasculaire risicofactoren. Dat signaal is onder beoordeling. De uitkomst van die beoordeling is relevant voor alle indicaties van tofacitinib.

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. De werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende aangetoond.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a Brukinsa

Productnaam	Brukinsa
Werkzaam bestanddeel	zanubrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 80 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in: L01EL03</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	126840
Zaaknummer	810449

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Brukinsa as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.”* De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 962^e Collegevergadering (d.d. 24 september 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het primaire eindpunt in de studie is niet behaald, en er is geen superioriteit of non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van ibrutinib. Verder resteren er o.a. *major objections* op gebied van kwaliteit en over de indicatie.”

Kwaliteit

De twee *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

Non-klinische onderzoeken

In de vorige ronde werd vastgesteld dat de veiligheidsstudies niet zijn uitgevoerd in een land dat zich verbindt aan het OECD/MAD *mutual recognition program*. Tot op heden heeft de firma deze keuze onvoldoende gerechtvaardigd. Middels een *major objection* wordt een *Good Laboratory Practice* (GLP) inspectie voorgesteld. Het College steunt dit voorstel.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde waren er zorgen over de *Good Clinical Practice* (GCP) status van de studie. In de onderhavige ronde geven de Rapporteurs aan dat het grote aantal protocolwijzigingen hoogstwaarschijnlijk niet van invloed is op de resultaten. Volgens de Rapporteurs is deze *major objection* opgelost. Het College deelt deze zienswijze.
- In de vorige ronde werd geconcludeerd dat door het falen van de klinische studie geen *benefit/risk* balans kan worden opgemaakt. Het primaire eindpunt in de studie is niet behaald, en er is geen superioriteit of non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van ibrutinib. In de onderhavige ronde komen de Rapporteurs tot de conclusie dat toch sprake is van een klinisch voordeel. Bij nader inzien was de in de vorige Collegevergadering ingenomen negatieve positie aan de strenge kant.

Gewezen wordt de hoge *response rate*, op basis waarvan geconcludeerd wordt dat zanubrutinib in deze setting werkzaam is, en op het feit dat het beschikbare bewijs voor klinische effectiviteit uitvoeriger is dan de bewijsvoering op basis waarvan het vergelijkbare ibrutinib is goedgekeurd. Al met al is er geen reden om aan te nemen dat de werkzaamheid van zanubrutinib inferieur is aan de werkzaamheid van ibrutinib. Daarbij vormt zanubrutinib voor deze patiëntenpopulatie een alternatieve behandeloptie in dezelfde setting als ibrutinib, met een mogelijk gunstiger veiligheidsprofiel voor patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit. Op basis van deze overwegingen wordt de *major objection* uit de vorige ronde als opgelost beschouwd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Echter, klinisch gezien is het College overtuigd geraakt van een klinisch voordeel van zanubrutinib bij deze indicatie, en bij wegnemen van de *major objection* op gebied van GLP zou zich bij verdere discussie in de CHMP een positief scenario kunnen ontvouwen waar het College dan niet tegen zou zijn.

Agendapunt 10.b

Crysvita

Productnaam	Crysvita
Werkzaam bestanddeel	burosumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg, 20 mg en 30 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	M05BX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120397, 120398, 120399
Zaaknummer	855395

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“CRYSVITA is indicated for the treatment of X-linked hypophosphataemia, in children and adolescents aged 1 to 17 years with radiographic evidence of bone disease, and in adults.*

CRYSVITA is indicated for the treatment of FGF23-related hypophosphataemia in tumour-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumours that cannot be curatively resected or localised in patients aged 1 year and over.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee eenarmige, open-label fase II studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van burosumab onderzocht bij patiënten met klinisch vastgestelde *Tumour-Induced Osteomalacia* (TIO). Er zijn een aantal bezwaren.

- Het is de vraag of het aangetoonde PD-effect zicht vertaalt naar een klinisch relevant voordeel voor de patiënt. Beide Rapporteurs formuleren hierover een *major objection*. Het College stelt voor de elementen uit de *major objections* van de Rapporteurs samen te voegen en te herformuleren. De belangrijkste zaken die de firma dient te bediscussiëren zijn de beperkingen in de studies (in het bijzonder de ogenschijnlijke onderdosering), en de potentiële extrapolatie van data vanuit studies voor de *X-linked hypophosphataemia* (XLH) indicatie ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid bij de nu aangevraagde indicatie.
- In de studies zijn geen kinderen geïncludeerd. In een *major objection* stelt de Co-Rapporteur dat de werkzaamheid en veiligheid kan niet kunnen worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen. De Rapporteur deelt deze mening niet en geeft aan dat de dosisaanbevelingen voor kinderen gelijk zijn aan de dosisaanbevelingen voor de XLH indicatie. Ook is het PD-effect bij TIO vergelijkbaar met het PD-effect bij XLH, en daarom is de Rapporteur positief over de extrapolatie naar kinderen. Het College deelt de mening van de Rapporteur.
- De voorgestelde maximale dosering voor volwassenen wijkt af van de goedgekeurde maximale dosering voor de XLH indicatie. Over de voorgestelde maximale dosering is te weinig data overlegd. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt ondersteund door het College.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het aangetoonde PD-effect, en over de voorgestelde maximale dosering voor volwassenen.

Agendapunt 10.c

Forxiga

Productnaam	Forxiga
Werkzaam bestanddeel	dapagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Diabetes type II
ATC-code	A10BK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	109233, 109234, 117675, 117676
Zaaknummer	838106

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Edistride/Forxiga “is indicated in adults and children aged 10 years and above for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise*

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.*
 - *in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.*
- For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.”*
Toe te voegen tekst is onderstreept.

Daarnaast worden er wijzigingen voorgesteld in rubrieken 4.2 (dosering en wijzen van toediening), 4.8 (bijwerkingen), 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) en 5.2 (gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Dapagliflozine is een *Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2)* remmer.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische en Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) studie bij kinderen en adolescenten met type 2 diabetes mellitus (T2DM) in de leeftijd van 10 tot 17 jaar, en een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie naar de werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine (10 mg) bij T2DM patiënten in de leeftijd van 10 tot 24 jaar.

De primaire en secundaire eindpunten in de fase III studie worden niet behaald. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicatie-uitbreiding. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt gesteund door het College. Wel worden een aantal aanvullingen voorgesteld.

- Benadrukt wordt dat in de dapagliflozine-arm 39 patiënten waren geïncludeerd, waarvan er 29 jonger waren dan 18 jaar. Er is geen subgroep-analyse op basis van leeftijdsgroep uitgevoerd. Een dergelijke subgroepenanalyse is vereist om de werkzaamheid bij de leeftijdsgroep van 10 tot 18 jaar te kunnen beoordelen. Voorgesteld wordt dit aspect aan de *major objection* toe te voegen.
- Bij volwassenen leidt behandeling met SGLT2-remmers tot gewichtsverlies. In de onderhavige studie was het gewichtsverlies in de placebogroep echter groter dan bij de groep behandeld met dapagliflozin. De firma wordt gevraagd de afwezigheid

van een effect op lichaamsgewicht bij kinderen te bediscussiëren in context van de *benefit/risk* balans.

- Met betrekking tot de veiligheid wordt opgemerkt dat de beschikbare data lijken te wijzen op een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van de volwassen patiëntenpopulatie. De dataset voor de groep in de aangevraagde indicatie is echter beperkt, en er wordt op gewezen dat de betreffende leeftijdsgroep een speciale, specifieke patiëntenpopulatie betreft met een mogelijk afwijkend veiligheidsprofiel. Dit vraagt om een subgroepanalyse van de veiligheidsdata specifiek voor de leeftijdsgroep van 10 tot 18 jaar. Voorgesteld wordt dit verzoek aan de *major objection* toe te voegen. Verder wordt opgemerkt dat SGLT-2 remmers mogelijk een effect hebben op de ontwikkeling van de nieren. Specifiek wordt gewezen op de resultaten van de juveniele toxiciteitsstudies bij ratten. Die wijzen op een effect op de nieren van jonge ratten. De firma wordt verzocht te bediscussiëren wat de relevantie van deze bevinding is voor de situatie in de mens, en de mogelijke impact op de *benefit/risk* balans.
- Het PK profiel bij kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar lijkt niet af te wijken van dat van volwassenen. Het College steunt de *other concerns* van de Rapporteur waarin de firma wordt verzocht de blootstelling bij de specifieke leeftijdsgroepen (10-13 en 14-17) verder te analyseren, en waarin de firma wordt gevraagd in hoeverre op basis van de PK data kan worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen.

Geneesmiddelenbewaking

De veiligheid over langere termijn bij kinderen > 10 jaar moet in het *Risk Management Plan* (RMP) worden opgenomen als '*missing information*'.

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 huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicatie-uitbreiding. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Om meer inzicht te krijgen in de werkzaamheid en veiligheid zijn leeftijdsspecifieke subgroepanalyses vereist. Tevens moet worden bediscussieert wat de relevantie is van het in de dierstudies waargenomen effect op de nieren van jonge ratten.

Agendapunt 10.d

Octagam 10%

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

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

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

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

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

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

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

Immunomodulation in adults in:

- *Dermatomyositis (DM) treated with immunosuppressive drugs including corticosteroid*
- *Dermatomyositis (DM) where immunosuppressive drugs including corticosteroid are not indicated.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept. De in **blauw** weergegeven delen zijn in de onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De eerder geformuleerde *other concerns* over het opnemen van de infusiesnelheid en een stopcriterium in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) zijn inmiddels opgelost.
- In de vorige ronde gaf het College aan bezwaar te hebben tegen de toepassing bij kinderen zonder verdere onderbouwing. Hierover werd een *major objection* geformuleerd. In de onderhavige ronde heeft de firma de aangevraagde DM indicatie beperkt tot volwassenen. Daarmee is het bezwaar van het College niet meer van toepassing.

- Verder gaf het College in de vorige ronde aan dat uit de aangevraagde indicatie onvoldoende duidelijk wordt dat het gaat om toepassing in de tweedelijnssetting. Hierover werd een *major objection* geformuleerd. Dit bezwaar is nog niet opgelost. In de onderhavige ronde wordt voorgesteld wordt de indicatie als volgt te verwoorden: “*Immunomodulation in adult patients with active dermatomyositis treated with immunosuppressive drugs including corticosteroids, or with intolerance or contra-indications to those drugs.*” Met deze bewoording is de indicatie in lijn met de patiëntenpopulatie in de studie. Wel wordt de *major objection* met betrekking tot de indicatie gedowngraded tot *other concern*. Reden hiervoor is dat het niet waarschijnlijk is dat dit geneesmiddel in de praktijk door behandelaars in de eerste lijn wordt ingezet, ongeacht de bewoording van de indicatie.

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, maar heeft wel de voorkeur voor een andere bewoording, zodat het duidelijker wordt dat het gaat om een tweedelijnssetting. Dit is een *other concern*.

Agendapunt 10.e

Ultomiris

Productnaam	Ultomiris
Werkzaam bestanddeel	ravulizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg/3 ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L04AA43
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	123410, 126019, 126020
Zaaknummer	855313

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Ultomiris is indicated in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH):*

- *in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity.*
- *in patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months.*

Ultomiris is further indicated in the treatment of patients with a body weight of 10 kg or above with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) who are complement inhibitor treatment-naïve or have received eculizumab for at least 3 months and have evidence of response to eculizumab (see section 5.1).”

Te verwijderen tekst is doorgehaald.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label, eenarmige fase III studie. Deze is uitgevoerd in lijn met de vereisten in het *Paediatric Investigation Plan* (PIP). De studie is uitgevoerd bij 12 kinderen (< 18 jaar en een lichaamsgewicht van ≥5 kg) met PNH. Het betreft zowel kinderen die al waren behandeld met eculizumab (8), als kinderen die nog niet met eculizumab waren behandeld (4). De studie had als primaire doel het evalueren van de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) bij deze patiënten. Werkzaamheid was een secundair eindpunt.

- De resultaten wijzen uit dat het PK/PD profiel bij kinderen vergelijkbaar is met dat van volwassenen. Ook wijzen de resultaten op een substantiële werkzaamheid bij kinderen >30 kg. Volgens de Rapporteurs is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief. Het College vindt de *benefit/risk* balans positief voor zowel de groep >30 kg als de groep ≥10 kg tot <30 kg. De Rapporteur formuleert in een *major objection* dat de data voor de groep ≥10 kg tot <30 kg te beperkt zijn. Het College erkent dit, maar opgemerkt wordt dat er geen reden is om aan te nemen dat ravulizumab niet ook bij deze groep werkzaam is. Bij het vergelijkbare eculizumab was deze redenering ook van toepassing. Bovendien is het gelet op de zeldzaamheid van de aandoening moeilijk om kinderen <30 kilo te includeren. Het College steunt deze *major objection* daarom niet. Wel moet in de indicatie de ondergrens voor lichaamsgewicht (≥10 kg) worden opgenomen. Dit is in lijn met de indicatie van andere AHUS-geneesmiddelen

- Langere termijn veiligheids- en werkzaamheidsdata zijn niet beschikbaar. De Co-Rapporteur vraagt de firma middels een *major objection* deze data aan te leveren. De Rapporteur voert dit op als *other concern*. Het College is het met de Rapporteur eens dat dit een *other concern* is, aangezien deze data eenvoudigweg nog niet beschikbaar zijn

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, op voorwaarde dat hierin het afkappunt voor lichaamsgewicht (≥ 10 kg) wordt opgenomen.

Agendapunt 10.f

Voxzogo

Productnaam	Voxzogo
Werkzaam bestanddeel	vosoritide
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 0,4 mg; 0,56 mg; 1,2 mg en 1,4 mg
Indicatiegebied	Achondroplasie
ATC-code	Nog niet toegekend (13-07-2021: tussentijds gewijzigd in M05BX07)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	127116, 127117, 127118, 127119
Zaaknummer	823128

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Voxzogo (formerly known as Vyspree) is indicated for the treatment of achondroplasia in patients 2 years of age and older and whose epiphyses are not closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing.”*

Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De huidige beschikbare data wijzen op een positieve *benefit/risk* balans bij kinderen ≥ 5 jaar. Voor de groep jonger dan 5 jaar (2 tot < 5 jaar) zijn de beschikbare data nog te beperkt om uitspraken te kunnen doen over de *benefit/risk* balans. De studies met deze leeftijdsgroep lopen nog. Voor zowel de groep ≥ 5 jaar als de groep 2 tot < 5 jaar zijn er geen data omtrent de werkzaamheid over langere termijn.

Het belangrijkste discussiepunt is de vraag of de firma op basis van de huidige dataset in aanmerking komt voor een *Full Approval* (FA), of dat een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) in dit geval meer passend zou zijn. Opgemerkt wordt dat het erop lijkt dat op basis van de beschikbare farmacokinetiek (PK) data kan worden geëxtrapoleerd van de groep ≥ 5 jaar naar de leeftijdsgroep 2 tot < 5 jaar.

Een goedkeuring op basis van FA (met als *post-approval commitment* een *Post-Approval Efficacy Study*, PAES) zou gevolgen hebben voor de lopende studie. Het betreft een placebogecontroleerde studie. Bij goedkeuring op basis van FA zal de placebogroep waarschijnlijk worden overgezet op vosoritide. In dat geval is de kans op het beschikbaar komen van de vereiste placebogecontroleerde, langere termijn data klein. Met een CMA zijn er meer waarborgen voor het beschikbaar komen van deze data. Het College vindt een CMA dan ook het meest passend.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van een goedkeuring van een CMA voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans

positief voor de groep ≥ 5 jaar. De beschikbare data voor de groep van 2 tot < 5 jaar zijn nog beperkt. Een belangrijke voorwaarde in het kader van de CMA is dat de verwachte data voor de groep van 2 tot < 5 jaar worden overlegd wanneer deze beschikbaar komen, alsmede de lange termijn data voor zowel de groep ≥ 5 jaar als de groep van 2 tot < 5 jaar.

Agendapunt 10.g

Xarelto

Productnaam	Xarelto
Werkzaam bestanddeel	rivaroxaban
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten; 2,5 mg; 10 mg, 15 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AF01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	111484, 101535, 109000, 109002
Zaaknummer	829205

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure. De variatie betreft een aantal voorgestelde wijzigingen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) op basis van de uitkomsten van de VOYAGER PAD studie. De huidige goedgekeurde indicatie blijft ongewijzigd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De VOYAGER PAD studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van rivaroxaban is onderzocht bij patiënten met symptomatische perifere vaatziekte (*Peripheral Artery Disease, PAD*) die een revascularisatieprocedure van de onderste ledematen hadden ondergaan. Specifiek is onderzocht of rivaroxaban bij deze patiënten de kans op ernstige trombotische events kan verminderen. Op basis van de studieresultaten stelt de firma voor in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) waarschuwingen en een bijgewerkte dosisaanbeveling op te nemen voor patiënten die een revascularisatieprocedure ondergaan. Tevens wordt voorgesteld de studieresultaten op te nemen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen). Verder worden een aantal wijzigingen voorgesteld in rubrieken 4.4 (bijzonder waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen)

- Op basis van de studieresultaten werd eerder in de procedure al geconcludeerd dat sprake is van een matig maar klinisch relevant effect op *Acute Limb Ischemia (ALI)*. De grootte van het effect varieert echter tussen de verschillende subpopulaties en bij bepaalde subgroepen is er sprake van een onbalans (in het nadeel van rivaroxaban) in cardiovasculaire mortaliteit en *all cause* mortaliteit. Deze bevindingen zijn consistent met de resultaten die in de VOYAGER studie werden gezien bij de subgroep patiënten met *Peripheral Artery Disease (PAD)* zonder gelijktijdige *Coronary Artery Disease (CAD)*. Tezamen met het bekende veiligheidsprofiel van Xarelto werd de *benefit/risk* balans voor deze subgroep negatief bevonden. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- In de onderhavige ronde concludeert de Rapporteur dat de resultaten voor de subgroep patiënten met PAD zonder gelijktijdige CAD minder gunstig zijn, maar nog steeds consistent zijn met de resultaten voor de *overall* populatie. Dit betekent dat de *benefit/risk* balans positief blijft. De voorgestelde aanpassing van rubriek 5.1 wordt akkoord bevonden. Ook de voorgestelde aanpassingen in rubrieken 4.4 en 4.8 zijn grotendeels acceptabel. De voorgestelde aanpassing van rubriek 4.2 wordt

niet acceptabel bevonden, aangezien deze niet wordt ondersteund door de studiedata.

Het College steunt de conclusie van de Rapporteur.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze variatie, met uitzondering van de voorgestelde aanpassing van rubriek 4.2. Op basis van de VOYAGER PAD studie blijft de *benefit/risk* balans positief. In lijn met het voorstel kunnen de studieresultaten, hoewel defacto nogal bescheiden, worden opgenomen in de SmPC.

- 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**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 19-22 april 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 20-22 april 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda 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 de openbare agenda op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 6-9 april 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de PRAC.
- Vaxzevria (voorheen: AstraZeneca-vaccin)**
De PRAC is een signaalprocedure gestart Vaxzevria. Aanleiding hiervoor zijn vijf gevallen van *capillary leak syndrome* bij personen die waren gevaccineerd met Vaxzevria. Uitgezocht wordt of sprake is van een causaal verband. Dit onderwerp komt terug in de volgende PRAC-bijeenkomst.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.

Agendapunt 13.5 Wetenschappelijke adviezen
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.

Agendapunt 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7 Overige zaken

Agendapunt 13.7.a Breyanzi

Productnaam	Breyanzi
Werkzaam bestanddeel	lisocabtagene maraleucel
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: $\geq 5.1 \times 10^6$ cellen [CD8 component], $\geq 5.1 \times 10^6$ cellen [CD4 component]
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	126985, 126986
Zaaknummer	817218

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) and follicular lymphoma grade 3B (FL3B) after at least two prior therapies.”* De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 964^e Collegevergadering (d.d. 22 oktober 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Major objections* resteren met betrekking tot de *benefit/risk* balans, de inconsistentie in resultaten tussen beide studies, en de indicatie.”

Kwaliteit

Drie van de eerder geformuleerde vijf *major objections* zijn opgelost. De twee resterende *major objection* betreffende microbiologische controle van het eindproduct en *Good Manufacturing Practice* (GMP).

Non-klinische onderzoeken

In de vorige ronde werd een aantal *other concerns* geformuleerd. Deze zijn niet allemaal beantwoord. Hoewel dit enigszins onbevredigend is, staan de onbeantwoorde vragen op dit gebied een eventuele goedkeuring niet in de weg.

Klinische onderzoeken

De huidige stand van zaken wordt aan het College toegelicht, aan de hand van de beoordeling van de Rapporteurs.

- Inconsistente resultaten tussen de studie uitgevoerd in de Europese Unie (EU) en de studie uitgevoerd in de Verenigde Staten (VS) – in reactie op de hierover

opgestelde *major objection* heeft de firma *updated* data overlegd (langere follow-up en grotere *sample size* voor EU studie). Hieruit blijkt dat zowel de EU studiepoulatie als de EU studieresultaten meer overeenkomen met de VS data dan de initiële data deden suggereren. Er wordt nog gevraagd om meer follow-updata, maar deze kwestie is geen *major objection* meer.

- Externe validiteit en generaliseerbaarheid van de data – in de vorige ronde leidden de eenarmige studieopzet en het verschil in studiepoulaties tussen de EU en de VS studie tot de vraag hoe de data zich verhouden tot de *real world* DLBCL patiënten. In reactie hierop zijn veel additionele analyses gedaan door de firma, en zijn *updated real world data* uit de EU overlegd. De analyses laten zien dat er binnen de groep DLBCL patiënten een subgroep is die *CART-eligible* is, en dat verschillen in karakteristiek en uitkomsten tussen de studies en *real world* onwaarschijnlijk zijn. Deze *major objection* is opgelost.
- Wijzigingen in fabricageproces – in de vorige ronde waren er zorgen dat wijzigingen in het fabricageproces van invloed zou zijn op de klinische uitkomsten. Inmiddels heeft de firma aangetoond dat dit het niet geval is.
- Benefit/risk balans bij patiënten met graad IIIB folliculair lymfoom (FL3B) – in de vorige ronde werd opgemerkt dat er voor deze groep onvoldoende data beschikbaar zijn, en dat extrapolatie vanuit de DLBCL patiënten onvoldoende is onderbouwd. In de onderhavige ronde is door de firma verder onderbouwd waarom extrapolatie naar deze patiëntengroep acceptabel is.

Op basis van deze overwegingen wordt vastgesteld dat de belangrijkste klinische bezwaren uit de vorige ronde zijn opgelost. Op klinisch gebied is de *benefit/risk* balans positief. Dit geneesmiddel met zijn mogelijk gunstiger toxiciteitsprofiel is een welkom alternatief voor de huidige goedgekeurde anti-CD19 CAR T-cel producten (Yescarta en Kymriah). Wel moet de firma in het licht van een aantal resterende onzekerheden *post-approval commitments* aangaan. Deze onzekerheden hebben o.a. betrekking op de lange termijn werkzaamheid en veiligheid en de beperkte *Duration of Response* (DoR) in de EU studie.

Nederland steunt grotendeels de beoordeling van de Rapporteurs, met uitzondering van het standpunt over het opnemen van FL3B in de indicatie. Opgemerkt dat nog nadere discussie nodig is over de verschillende manieren waarop dit beschouwd kan worden; FL3B als op zichzelf staande ziekte-entiteit of als subgroep in het verlengde van DLBCL. Ook het meest passende type goedkeuring is nog een punt van discussie.

Conclusie

Het College steunt het voorgestelde Nederlandse commentaar.

Agendapunt 13.8

Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie

Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

Agendapunt 14

Rondvraag

Janssen vaccin

Inmiddels is bekend geworden dat de firma Janssen de lidstaten die het Janssen vaccin al in voorraad hebben opgeroepen heeft deze nog in quarantaine te houden.

Aanleiding zijn een aantal meldingen van en de zeer zeldzame combinatie van stolselvorming met een verlaagd aantal bloedplaatjes die worden geassocieerd met dit vaccin.

Agendapunt 15

Sluiting

De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
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)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma