

Vastgesteld d.d.
29 juli 2021

**Openbaar verslag van de 979^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 3 juni 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
17-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4 (deels), 7.a, 7.c, 7.d, 7.f, 8.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i, 12.a en 13.7.a. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 4 (deels) en 7.e.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 973^e Collegevergadering d.d. 4 maart 2021
 - 5.b Conceptverslag 974^e Collegevergadering d.d. 17 maart 2021
 - 5.c Conceptverslag 975^e Collegevergadering d.d. 1 april 2021
 - 5.d Conceptverslag 976^e Collegevergadering d.d. 14 april 2021
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Caprelsa
vandetanib
 - 7.b Oncologie
Doxylamine
doxylamine
 - 7.c Slaap
Kaftrio
ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor
Cystic fibrosis

- 7.d Nasolam
midazolam
Sedatie, inductie en anti-convulsie
- 7.e Discussie over een product met *nivolumab* en *ipilimumab* als werkzame bestanddelen.
- 7.f Orgovyx
relugolix
Oncologie
- 7.g XiaoYao
extract van *Bupleurum chinense* en *Paeonia lactiflora*
Psychiatrie
- 8** **Bezwaarschriften**
- 8.a Beslissing op bezwaar Implanon (Wob)
- 8.b Beslissing op bezwaar melatonine (Wob)
- 8.c Beslissing op bezwaar Semap (Sunset-clausule)
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Ayvakyt
avapritinib
Oncologie
- 10.b Navelbine
vinorelbine
Oncologie
- 10.c NGenla
somatrogon
Endocrinologie
- 10.d Padcev
enfortumab vedotin
Oncologie
- 10.e Qdenga
dengue virus serotypes
Infectieziekten
- 10.f Sevenfact (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Cevenfacta*)
eptacog beta (geactiveerd)
Hematologie
- 10.g Trodelvy
sacituzumab govitecan
Oncologie
- 10.h Vimpat
lacosamide
Neurologie
- 10.i Vydura
rimegepant
Neurologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 17-20 mei 2021

-
- 12.b CMDh-verslag 18-20 mei 2021
12.c PRAC-agenda 7-10 juni 2021
12.d COMP-verslag 10-12 mei 2021
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-verzoeken
13.3.a Juridisch overzicht 3 juni 2021
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
13.7.a Gefapixant (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lyfnua*)
gefapixant
Longziekten
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 979^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Het is de eerste voltallige Collegevergadering die mevr. Loekemeijer, de nieuwe directeur van het aCBG en eerste secretaris College, bijwoont.

Tot slot is er een speciaal welkom voor dhr. Korevaar en mevr. De Kanter, beiden lid van het Jong College.

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 4 volgt agendapunt 12.

Hierna volgen agendapunten 7.f, 10.a, 10.d, 10.g, 7.a en 7.c. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.c, 10.e, 10.b, 10.f, 10.h, 10.i, 7.b, 7.e en 7.g, waarna 8.a, 8.b, 8.c en 7.d volgen. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.

Afmeldingen

Collegelid Van Marum is verhinderd.

Afscheid dhr. Van Wijngaarden

Dhr. Van Wijngaarden legt zijn taken bij het CBG neer. Op 17 november 2014 is hij gestart als tweede secretaris van het College. De afgelopen jaren heeft hij het overleg over wetenschappelijk advies op poten gezet en heeft hij zich als tweede secretaris ingezet bij Collegevergaderingen, waarbij consistentie zijn speerpunt was. Het College bedankt dhr. Van Wijngaarden voor zijn inzet en wenst hem succes in zijn verdere loopbaan.

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

Vaccins

Novavax (Productnaam is tussentijds gewijzigd in Nuvaxovid)

In de 2^e ronde van deze interactieve beoordeling (rolling review) zijn non-klinische data aangeleverd. Alle vragen uit de 1^e ronde zijn naar wens beantwoord.

Er is een vervolgrapport geleverd van een studie met apen, die op dag 0 en dag 21 gevaccineerd zijn met recombinant spike-eiwit en adjuvans Matrix-M1. De antilichaamrespons na vaccinatie is nu bepaald tot op dag 182 (was eerder tot dag 49). De antilichaamrespons is maximaal 4-7 weken na vaccinatie en neemt daarna iets af.

Ook 6 maanden na de 1^e vaccinatie is echter nog een aanzienlijke hoeveelheid antilichamen terug te vinden. Ook de cellulaire respons is dan nog duidelijk aanwezig. De beste respons wordt opgewekt bij een dosering spike-eiwit van 5 microgram. Deze dosis zal uiteindelijk in de mens gebruikt gaan worden.

Verdere studies laten zien dat het noodzakelijk is dat Matrix-M1 op dezelfde plaats en tegelijkertijd met het spike-eiwit wordt toegediend. Wanneer Matrix-M1 wordt toegediend in de andere arm dan het spike eiwit, of wanneer er meer dan drie dagen spreiding tussen de toediening van het spike-eiwit en de toediening van Matrix-M1 zit, is geen respons meer aanwezig.

Het toedienen van Matrix-M1 resulteert in een goede cytokinerespons, die met name tussen de 6 en 18 uur na injectie optreedt en die na 6 dagen weer terug is op controleniveau. Dit betekent dat op het moment dat de antilichamen gevormd gaan worden de cytokinerespons weer normaal is.

Daarnaast zijn twee mutageniteitsstudies aangeleverd, nu wel volgens *Good Laboratory Practice* (GLP), waaruit geen bijzonderheden naar voren komen.

Ten slotte is het eindrapport van de DART-studie ingediend, waaruit blijkt dat er geen negatieve effecten optreden in de geteste zwangere dieren.

Vaxzevria (het COVID-19-vaccin van AstraZeneca)

Op 4 juni 2021 wordt het studierapport van de Amerikaanse studie ingediend en beoordeeld. Het betreft een grote fase III studie met ongeveer 30.000 deelnemers, gerandomiseerd naar placebo of Vaxzevria. Aanvankelijk zou het interval tussen de prikken 4 weken bedragen maar door de eerdere *clinical hold* lopen de intervallen uiteen. De impact hiervan op de studie is niet geheel duidelijk. Het studierapport moet hier meer inzicht ingeven.

Overall bedraagt de werkzaamheid bijna 74%. 20% van de deelnemers was 65 jaar of ouder, terwijl het oorspronkelijke dossier slechts 6% 65+'ers bevatte. De aantallen zijn klein, maar de effectiviteit in deze subgroep ouderen lijkt goed te zijn.

PRAC-signalen

- Het belangrijkste signaal met betrekking tot vaccins op dit moment betreft een signaal voor myocarditis en pericarditis voor mRNA-vaccins. In Israël heeft het Ministerie van Volksgezondheid een panel gevraagd dit signaal te onderzoeken. Het rapport zelf is nog niet ingezien, maar de onderzoekers zouden hierin concluderen dat er een aanwijzing is voor causaliteit. De *World Health Organization* (WHO) heeft het over een mogelijke associatie en meldt dat meer onderzoek nodig is. De *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) heeft dit issue in het kader van de maandelijkse veiligheidsrapportage beoordeeld. Voor beide aandoeningen waren op dat moment zo'n 100 cases beschreven. Van de myocarditisgevallen komt de helft uit Israël, waarbij met name jonge mannen aangedaan zijn. Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) heeft een *observed/expected*-analyse uitgevoerd. De ratio bedraagt 2,2 in de groep mannen van 18 tot 24 jaar oud, alhoewel deze *expected*-data met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. De firma is gevraagd additionele data aan te leveren. Het pathofysiologische mechanisme is nog onbekend.
- Voor Vaxzevria wordt een signaal van *Capillary Leak Syndrome* (CLS) besproken. De Rapporteur stelt voor een contra-indicatie toe te voegen voor patiënten die eerder een CLS hebben doorgemaakt. Nederland ondersteunt dit niet, aangezien een causaal verband vooralsnog niet is aangetoond.

- Voor de mRNA-vaccins is gekeken naar *Thrombosis with Trombocytopenia Syndrome* (TTS) en trombocytopenie. Hierbij zijn geen bijzonderheden naar voren gekomen. Voor de trombotische events bij Vaxzevria en het Janssen-vaccin is de signaalprocedure gesloten, maar zal verder onderzoek volgen.
- Voor Vaxzevria is een nieuw signaal ontstaan over *acute macular outer retinopathy*. Het betreft een klein aantal cases, maar wel met mogelijk blijvende schade. De firma is gevraagd aanvullende data aan te leveren.

Vertrouwelijke informatie weggelaten. Het betreft informatie waarvan openbaarmaking de internationale betrekkingen van Nederland schaadt.

Rol van de Co-Rapporteur

De EMA Management Board heeft een plan van aanpak opgesteld om op korte termijn meer regulatoire capaciteit vrij te maken voor het beoordelen van procedures, omdat er structureel onvoldoende nominaties zijn voor de aangemelde CHMP-/PRAC-(Co-)Rapporteurschappen, onder meer door de COVID-19-crisis en de Brexit. De voorgestelde maatregelen gelden vanaf 1 mei 2021 voor nieuwe aanvragen, zijn tijdelijk en hebben gevolgen voor de inrichting van het primaire proces binnen het (a)CBG.

De multidisciplinaire werkgroep groep in samenwerking met Werkgroep Centraal heeft een plan van aanpak uitgewerkt, na consultatie van afdelingshoofden, CBG Bestuur en *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP)-leden.

De door het EMA voorgestelde wijzigingen zijn de volgende:

- De *peer reviewer* rol centraal wordt afgeschaft.
- Initiële aanvragen:
 - De Co-Rapporteur geeft commentaar op het dag 80 beoordelingsrapport van de Rapporteur in de vorm van een Co-Rapporteur "critique". Er komt dus geen separaat overview en beoordelingsrapport.
 - Uitzonderingen betreffen COVID-dossiers, *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) en zeer complexe aanvragen en herbeoordelingen.
- Indicatie-uitbreidingen/*line-extensions*:
 - COVID-procedures: er wordt afgestemd of een critique voldoende is of dat een apart beoordelingsrapport vereist is. Dit hangt af van de complexiteit van de procedure.
 - Non-COVID-procedures: er vindt afstemming plaats tussen de Rapporteurs en het EMA over de rol van de Co-Rapporteur. Indien de Co-Rapporteur een aparte rol krijgt, dan zal dat zijn in de vorm van een Co-Rapporteur critique. De Co-Rapporteur kan de Rapporteur vervangen.

Op dag 80 wordt het beoordelingsrapport van de Rapporteur gecirculeerd in Europa. Op dag 95 volgt het Co-Rapporteur critique, waarbij het commentaar van de Co-Rapporteur in het dag 80 beoordelingsrapport van de Rapporteur is opgenomen. Vervolgens volgen de gewone tijdslijnen.

Uitgangspunt van het EMA blijft dat de onafhankelijke boordeling gehandhaafd blijft. De Nederlandse beoordeling vindt reeds plaats voordat het dag 80 beoordelingsrapport van de Rapporteur is ingezien, wat onafhankelijkheid borgt. Het EMA laat de praktische uitwerking over aan de lidstaten. Er zal onderlinge uitwisseling zijn over de manier van werken. Er is sprake van evaluatie van de tijdsinst/capaciteit door betrokken afdelingshoofden. Hierdoor zal een soort 'best practice' ontstaan.

De Collegebespreking vindt zoals altijd plaats rond dag 80.

De agendeerde stukken zullen veranderen. Naast de oplegnotitie zal er voortaan een beknopt intern beoordelingsrapport circuleren, evenals een SmPC-beoordeling en een

overview van de firma, eventueel met samenvatting. Eerder was dit een volledig beoordelingsrapport (overview met dossierdelen klinisch, non-klinisch, kwaliteit) en een SmPC-beoordeling.

In de nieuwe systematiek zal een Co-Rapporteur critique (een Rapporteur overview met bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) met daarin de aanvullingen van de Co-Rapporteur) worden verstuurd naar Europa, waar dit eerder volledige 'beoordelingsrapporten en een SmPC betrof.

Momenteel is het format voor een beknopt intern beoordelingsrapport in ontwikkeling. Vooral nog zal het de volgende zaken bevatten:

- Een inleiding met de therapeutische en regulatoire context (inclusief *scientific advice*).
- Kritische discussies per beoordelingsdiscipline (puntsgewijs, met een focus op de *benefit/risk* balans, *List of Questions* [LoQ] en de SmPC-beoordeling).
- Een *benefit/risk* beoordeling en LoQ.

Data worden niet afzonderlijk gepresenteerd, maar staan in het geagendeerde overview van de firma, eventueel aangevuld met een samenvatting van de firma. In de discussie c.q. *benefit/risk* beoordeling kunnen nog wel data worden vermeld bij de bespreking van de diverse kwesties, conform de huidige werkwijze. Indien noodzakelijk voor de besluitvorming van het College, worden aparte data middels verwijzingen onder de aandacht gebracht of incidenteel opgenomen in het beoordelingsrapport. Een uitzondering vormt de kwaliteitsbeoordeling, waarvoor data zullen worden opgenomen in het interne beoordelingsrapport, omdat er geen geschikt overview-document is om te agenderen.

In de zogenaamde Co-Rapporteur critique wordt het Rapporteurs overview becommentarieerd tussen dag 80 en dag 95. Dit gebeurt door middel van commentaarboxen in het overview, met aanvullingen op LoQ en SmPC.

Het Rapporteurs dag 80 beoordelingsrapport en Co-Rapporteur critique worden ter informatie geagendeerd voor het College, net zoals nu gebeurt voor het dag 80 beoordelingsrapport van de Rapporteur.

Het College is van mening dat het meenemen van een effecttabel in de aan het College aangeleverde data van grote waarde is om snel belangrijke zaken te kunnen beoordelen. Het bevat die elementen die bepalend zijn voor de uiteindelijke *benefit/risk* beoordeling.

European Medicines Regulatory Network (EMRN)

In de EMRN-bijeenkomst van 2 juni 2021 is naar voren gekomen dat het werkaanbod hoog blijft. Er is met name gesproken over de vele aanvragen voor versneld wetenschappelijk advies in het kader van COVID-19-gerelateerde producten. Er is in het Europese netwerk onvoldoende aandacht voor deze adviezen. Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) heeft om die reden voorgesteld tot maximaal 4 wetenschappelijke adviezen per maand door een team van het EMA te laten (voor)beoordelen. Dit zal nog worden besproken met de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). B

Het College is van mening dat het ook van belang is om naar andere oplossingen voor het capaciteitsgebrek voor versnelde beoordelingen in het algemeen te kijken. Firma's dienen frequent incomplete dossiers in. Beoordeling hiervan kost veel tijd en leidt uiteindelijk alsnog vaak tot de conclusie dat meer data nodig zijn. Goede selectiecriteria voor het wel of niet versneld beoordelen van ingediende dossiers zijn wenselijk. Een ander punt is dat geregeld tijdens versnelde procedures vertragingen ontstaan, zoals recent ook bij de COVID-19-vaccins. Ook dit bemoeilijkt een efficiënte

werkwijze. Deze aspecten zullen teruggekoppeld worden in de EMRN dan wel de *Heads of Medicines Agencies* (HMA).

Sartanen

Dit onderwerp is eerder besproken in de 977^e Collegevergadering (d.d. 29 april 2021). Toen werd teruggekoppeld dat al enige tijd onderzoek wordt gedaan naar een azide onzuiverheid in irbesartan afkomstig van één specifieke grondstoffabrikant. De mutageniciteit van deze onzuiverheid is aangetoond middels een Ames studie. Toegelicht werd dat deze onzuiverheid tevens in andere sartanen met een tetrazol ring kan voorkomen. Naar aanleiding hiervan zijn een aantal acties ondernomen in Nederland en de EU. Handelsvergunninghouders van sartanen is verzocht een risicobeoordeling uit te voeren. Voor het product met de specifieke grondstofleverancier is een vrijgiftestop afgekondigd. Batches moeten worden getest en mogen alleen worden vrijgegeven wanneer het gehalte onzuiverheid onder de gestelde limiet valt.

Verder is inmiddels bekend geworden dat ook andere sartanen deze verontreiniging kennen. Van valsartan en losartan is het reeds vastgesteld, van olmesartan en candesartan nog niet. De *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM) is voor alle API-manufactures met CEP-certificaat gegevens van testresultaten aan het verzamelen. Door de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures* (CMDh) en het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) is in april een bericht op de website geplaatst, waarin firma's worden verzocht een risico-analyse uit te voeren, tezamen met eventueel *confirmatory testen*. Wanneer een risico wordt bevestigd moet een controlestrategie worden geïmplementeerd.

In een eerdere terugroepactie met betrekking tot nitrosamines werden sartanen niet kritisch bevonden, omdat ze onderling vervangbaar zijn en eventueel uitgeweken kan worden naar ACE-remmers.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat het van belang is patiëntenorganisaties, zoals Harteraad en de Hartstichting, te betrekken voordat nieuws in de media wordt gebracht, omdat genoemde meldingen tot onrust bij patiënten kunnen leiden.

Aanpak vaccinincident

Op 14 maart 2021 is in overleg met de keten besloten het vaccineren met Vaxzevria tijdelijk stil te leggen gezien onduidelijkheid over een beeld met zowel tromboses als trombocytopenie als mogelijke bijwerking van vaccinatie. Dit onderwerp is eerder besproken in de 974^e Collegevergadering (d.d. 17 maart 2021). Het interne proces bij het aCBG, in aanloop naar deze kwestie, is destijds niet vlekkeloos verlopen. Het feit dat cruciale overleggen in het weekend moesten worden gevoerd bemoeilijkte de situatie. Deze procedure wordt momenteel geëvalueerd. Inmiddels is beter gewaarborgd dat de personen die bij dit soort zaken op de hoogte gesteld moeten worden ook daadwerkelijk worden betrokken. De tweede secretaris zal in de gaten houden of extra (College)leden moeten worden ingeschakeld. Nadat de evaluatie van de procedure is afgerond, zal hierop worden teruggekomen.

Concept tariefnotitie voor 2022

Met het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) hebben uitvoerige besprekingen plaatsgevonden over een duurzaam financieringsmodel. Dit omdat momenteel diverse activiteiten worden uitgevoerd, waarvoor geen duurzame financiering voorhanden is. VWS heeft zich bereid verklaard om een financiële bijdrage te leveren voor een aantal activiteiten en hiertoe een claim in te dienen bij het

Ministerie van Financiën. Op 31 mei 2021 is een tariefnotitie ingediend bij het departement. Dit wordt de komende tijd vervolgd.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. Het betreft informatie waarvan openbaarmaking de internationale betrekkingen van Nederland schaadt.

- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 973^e Collegevergadering d.d. 4 maart 2021**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 974^e Collegevergadering d.d. 17 maart 2021**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.c** **Conceptverslag 975^e Collegevergadering d.d. 1 april 2021**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.d** **Conceptverslag 976^e Collegevergadering d.d. 14 april 2021**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7 Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a Caprelsa

Productnaam	Caprelsa
Werkzaam bestanddeel	vandetanib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg, 300 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	108271, 108272
Zaaknummer	795732

Het betreft een aanvraag via de centrale procedure voor een omzetting van een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* naar een *Full Marketing Approval (FMA)*. De huidige goedgekeurde indicatie is: “*Caprelsa is indicated for the treatment of aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In 2012 is een CMA toegekend aan vandetanib voor de hierboven genoemde indicatie. Deze goedkeuring was destijds gebaseerd op een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij overall superioriteit van vandetanib was aangetoond tegenover placebo op het eindpunt *Progression Free Survival (PFS)*. Er was echter onduidelijkheid over de effectiviteit in de *Rearranged during Transfection (RET)*-negatieve patiëntenpopulatie, omdat maar 2 RET-negatieve patiënten in de Caprelsa-arm waren opgenomen. Destijds is een post-hocgroep vastgesteld met patiënten waarbij de RET-status onbekend of negatief was. De *Overall Response Rate (ORR)* was 35% voor patiënten zonder M918T-mutatie en zonder andere geïdentificeerde mutatie. Op basis hiervan werd een CMA toegekend, maar aangezien er onvoldoende data waren voor een goede bepaling van de *benefit/risk* balans bij RET-negatieve patiënten werd in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) in rubriek 4.1 (therapeutische indicaties) opgenomen: “*For patients in whom Rearranged during Transfection (RET) mutation is not known or is negative, a possible lower benefit should be taken into account before individual treatment decision.*”

Als *Specific Obligation (SOB)* moest de firma een studie uitvoeren om de werkzaamheid en veiligheid van vandetanib te bevestigen in zowel RET-negatieve en RET-positieve patiënten. Uiteindelijk werden gepoolde data aangeleverd van 55 RET-positieve patiënten en 20 RET-negatieve patiënten. De ORR was 42% voor RET-positieve patiënten en 5% voor RET-negatieve patiënten. In deze laatste groep was er slechts één responder met een partiële remissie.

- De FMA kan naar mening van het College worden toegekend. De SOB is voldaan; het gevraagde onderzoek is uitgevoerd. Wel is de indicatie nog een punt van discussie.

- Het College stelt een *major objection* op ten aanzien van de huidige indicatie en is van mening dat de nu ingediende data onvoldoende bewijs bieden voor werkzaamheid van vandetanib bij RET-negatieve patiënten. De *sample size* blijft zeer klein en het effect matig, bij een toch aanzienlijke toxiciteit. Waar eerder in de RET-negatieve groep een ORR van 35% werd gezien is dat nu slechts 5%. Een verklaring hiervoor wordt niet gegeven. Mogelijk dat een nieuwe analyse van de RET-status van patiënten uit de pivotale studie met nieuwe analysemethodes laat zien dat patiënten die eerder als RET-negatief werden aangeduid nu toch RET-positief blijken te zijn. Dit zou de discrepantie mogelijk kunnen verklaren. In een *major objection* wordt de firma gevraagd deze analyse uit te voeren en vervolgens opnieuw werkzaamheids- en veiligheidsdata aan te leveren voor de specifieke doelpopulaties, zodat opnieuw een *benefit/risk* balans kan worden bepaald. Bovendien wordt opgemerkt dat het hier een multikinaseremmer betreft en dat het mogelijk zinvol is om aanvullende markers te onderzoeken, anders dan RET.

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

Conclusie

Aangezien aan de SOB is voldaan, kan een FMA worden toegekend, maar er zijn twijfels bij over de werkzaamheid bij RET-negatieve patiënten. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 7.b

Doxylamine

Productnaam	Doxylamine
Werkzaam bestanddeel	doxylamine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 12,5 mg
Indicatiegebied	Slaap
ATC-code	R06AA09
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	126016
Zaaknummer	775790

Het betreft een zienswijzeprocedure naar aanleiding van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: “Kortdurende symptomatische behandeling van incidentele slapeloosheid bij volwassenen.”

De 2^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 968^e Collegevergadering (d.d. 17 december 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De in de vorige ronde geformuleerde *major objections* zijn niet opgelost. Ook is de voorgestelde UA-afleverstatus niet acceptabel. Besloten wordt een voornemen tot weigering uit te sturen.”

Op het uitsturen van het voornemen tot weigering heeft de firma gereageerd. De *major objections* uit de vorige rondes blijken echter niet te zijn opgelost. Er is geen *Well Established Use (WEU)* aangetoond voor de aangevraagde indicatie en *bridging* tussen het onderhavige product en producten uit de literatuur is niet gerechtvaardigd. Bovendien resteert er een *major objection* op het gebied van kwaliteit en zijn onvoldoende data aangeleverd om werkzaamheid en veiligheid te kunnen beoordelen voor het bepalen van de *benefit/risk* balans. Om deze redenen wordt besloten het product te weigeren.

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

Conclusie

Het College **besluit** de aanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren. WEU is niet aangetoond, er is onvoldoende data aangeleverd om de werkzaamheid en veiligheid te kunnen beoordelen en de *major objection* op gebied van kwaliteit is niet opgelost.

Agendapunt 7.c

Kaftrio

Productnaam	Kaftrio
Werkzame bestanddelen	ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 37,5 mg/25 mg/50 mg en 100 mg/50 mg/75 mg
Indicatiegebied	Cystische fibrose
ATC-code	R07AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	128110, 125765
Zaaknummer	870062

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

“Kaftrio is indicated in a combination regimen with ivacaftor ~~150 mg tablets~~ for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 6 ~~12~~ years and older who are homozygous for the F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene or heterozygous for F508del in the CFTR gene with a minimal function (MF) mutation (see section 5.1).”

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

Hierbij wordt ook een tablet met een nieuwe dosering geïntroduceerd voor kinderen van 6 tot 12 jaar (*line-extension*).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een eenarmige fase III studie. De studie is uitgevoerd bij patiënten met cystische fibrose tussen de 6 en 11 jaar oud. In de studie zijn de farmacokinetiek (PK), veiligheid en verdraagbaarheid bepaald in week 24. Secundair eindpunt was de werkzaamheid (longfunctie, FEV1).

Er wordt een klinisch relevante verbetering van de *percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second* (ppFEV1) gezien. Wel ontbreken veel data in de statistische analyse van de primaire eindpunten, mede door de COVID-19-problematiek. Kaftrio wordt in de populatie van 6 tot 12 jaar goed verdragen, vergelijkbaar met kinderen ≥ 12 jaar. Op basis van de huidige beschikbare data is de benefit/risk balans voor de aangevraagde indicatie positief.

- Het is onduidelijk of de missende data *at random* zijn opgetreden. Additionele analyse van data in week 12 is vereist. Aangezien de aanvraag is gebaseerd op PK-data en effectiviteitsdata hieraan ondergeschikt zijn, wordt hierover geen *major objection*, maar een *other concern* opgesteld.
- Bij deze aanvraag is nog niet de brede indicatie voor patiënten met de F/any-mutatie aangevraagd, aangezien deze indicatie nog niet door de Europese Commissie was goedgekeurd op het moment van indiening van deze *line-extension*. Het College anticipeert op een mogelijk verzoek van de firma tot goedkeuring van Kaftrio bij kinderen met een leeftijd vanaf 6 jaar bij de bredere F/any-mutatie en stemt hiermee in.

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 *benefit/risk* balans is positief.

Agendapunt 7.d

Nasolam

Productnaam	Nasolam
Werkzaam bestanddeel	midazolam
Farmaceutische vorm en sterkte	neusspray: 2,5 mg; 3,75 mg; 5 mg
Indicatiegebied	Sedatie, inductie en anti-convulsie
ATC-code	N05CD08
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126266, 126267, 126268
Zaaknummer	786704

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie:

- *“Conscious sedation before and during diagnostic or therapeutic procedures with or without local anesthesia.*
- *Premedication before induction of anesthesia.*
- *Treatment of prolonged, acute, convulsive seizures.”*

Dit is een generieke (hybride) aanvraag met Dormicum 5 mg/1 ml oplossing voor injectie als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Een *major objection* resteert over de specificatie voor het werkzame bestanddeel. Een aantal specifieke tests moeten nog worden opgenomen in deze specificatie.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit. Wanneer deze *major objection* niet wordt opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

Agendapunt 7.e

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.f

Orgovyx

Productnaam	Orgovyx
Werkzaam bestanddeel	relugolix
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 120 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L02BX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	128096
Zaaknummer	869704

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Orgovyx is a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist indicated for the treatment of adult patients with advanced prostate cancer.”*

Op 20 mei 2021 is Ryeqo (relugolix) door de *Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP)* goedgekeurd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uteriene fibroiden bij vrouwen in de vruchtbare fase. Momenteel wordt gewacht op goedkeuring van de Europese Commissie (EC).

Kwaliteit

In het traject richting goedkeuring van Ryeqo is het kwaliteitsdeel uitgebreid beoordeeld. Het fabricageproces is identiek aan dat van Orgovyx. Wel is er een *major objection* opgesteld ten aanzien van de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden en specificatie van de NMDA-limiet.

Non-klinische onderzoeken

In het Ryeqo-dossier zijn de aangedragen non-klinische punten adequaat opgepakt. In het onderhavige geval is echter vanwege de hogere dosis (120 mg Orgovyx vs. 40 mg Ryeqo) en de indicatie sprake van een andere reproductietoxicologie en dosis-toxicologie. Desondanks resteren er geen *major objections*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van relugolix vergeleken met leuprolide. De studie is uitgevoerd bij patiënten met androgeengevoelig gevorderd prostaatcarcinoom. Behandeling met relugolix resulteerde in een adequate, aanhoudende castratie (testosteronniveau < 50 ng/dL) na een jaar therapie. Bovendien werd *non-inferiority* aangetoond versus *standard of care* met leuprolide. Het veiligheidsprofiel is acceptabel.

- De *benefit/risk* balans is positief. Wel wordt een formele *major objection* opgesteld over de bewoording van de indicatie. Deze dient te worden aangepast en dient meer in lijn te worden gebracht met de populatie in de pivotale studie en de goedgekeurde indicatie bij andere GnRH-antagonisten, onder meer Firmagon. Bovendien dienen de richtlijnen van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) over de bewoording van therapeutische indicaties in acht te worden genomen en dient een referentie naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te worden

opgenomen. De indicatie dient als volgt te worden verwoord: *“Orgovyx is indicated for adult patients with advanced hormone-sensitive prostate cancer (see section 5.1).”*

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast en de resterende *major objection* op het gebied van kwaliteit wordt opgelost.

Agendapunt 7.g

Xiao Yao

Productnaam	Xiao Yao
Werkzame bestanddelen	extract van <i>Bupleurum chinense</i> / <i>Paeonia lactiflora</i> extract van <i>Angelica sinensis</i> / <i>Atractylodes macrocephala</i> / <i>Glycyrrhiza species</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 720 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	126209
Zaaknummer	783620

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor een traditioneel kruidengeneesmiddel voor de indicatie:

“Traditioneel kruidengeneesmiddel voor verlichting van symptomen van mentale stress en uitputting, zoals een slecht humeur, slaapstoornis, angst en verminderde eetlust. De toepassing is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik en niet op klinisch bewijs.”

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder 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. Er resteren belangrijke *major objections* ten aanzien van het veiligheidsprofiel en de indicatie.”

Het gaat hier om een vereenvoudigde procedure, waarbij geen klinische studies zijn vereist voor werkzaamheid. Wel moet traditioneel gebruik aangetoond worden door gegevens aan te leveren waaruit blijkt dat het kruidenpreparaat minstens 30 jaar gebruikt wordt in de medische praktijk, waarvan 15 jaar in de EU. Ook moeten voldoende veiligheidsgegevens aangeleverd worden om veiligheid en veilig gebruik te kunnen garanderen. De kwaliteitseisen voor een (traditioneel) kruidengeneesmiddel zijn dezelfde als voor een niet-kruidengeneesmiddel.

Traditioneel gebruik

In de huidige ronde zijn alle *major objections* uit de 1^e ronde opgelost.

- Furanocoumarines bleken niet aanwezig in het product, zodat de zorgen over een verhoogd risico op CYP3A4-remming, fotogenotoxiciteit en fotocarcinogeniteit ongegrond zijn.
- De firma heeft meer data aangeleverd over het veiligheidsprofiel. Alhoewel deze nog steeds beperkt zijn, is besloten dat met een behandelduurrestrictie van twee weken en een uitgebreide karakterisering van mogelijke interacties met reguliere geneesmiddelen het veiligheidsprofiel acceptabel is. De bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) is aangepast.
- De eerder voorgestelde indicatie was niet geschikt voor zelfzorg, aangezien hierin aandoeningen opgenomen waren waarvoor mogelijk betrokkenheid van een medische professional vereist was, onder meer slaapstoornis en angst. Hierop is de indicatie door de firma aangepast. De Rapporteur stelt nog een kleine wijziging voor naar: “Traditioneel kruidengeneesmiddel, toegepast ter verlichting van symptomen van mentale stress en uitputting, zoals een slecht humeur en verminderde eetlust. De toepassing is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik en niet op klinisch bewijs.” Toe te voegen tekst is onderstreept. Het College steunt dit voorstel.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit traditionele kruidengeneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld. De in de vorige ronde opgestelde *major objections* zijn opgelost. De *benefit/risk* balans is positief.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Beslissing op bezwaar Implanon (Wob)

Op 30 oktober 2019 heeft een particulier het College verzocht om, op grond van de Wob, een afschrift te verstrekken van documenten met betrekking tot de anticonceptiemiddelen Implanon en Implanon NXT. In overleg met de verzoeker is dit beperkt tot de klinische aspecten en gebruikersaspecten voor het radiopaque maken van Implanon.

De documenten zijn verzameld en ontdaan van vertrouwelijke informatie volgens het lakbeleid van de *Heads of Medicines Agencies* (HMA) / het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). De firma MSD is als belanghebbende partij in de gelegenheid gesteld om hun zienswijze naar voren te brengen over de voorgenomen openbaarmaking. Hierbij heeft de firma een aantal gemotiveerde suggesties gedaan aan het College om meer informatie in specifieke documenten te laten verwijderen. Het College heeft de zienswijze van MSD in overweging genomen en op 24 september 2020 een besluit op het verzoek van informatie, op grond van de Wob, genomen. Niet alle voorstellen van MSD zijn overgenomen.

MSD heeft hierop gebruikgemaakt van de mogelijkheid om rechtsmiddelen aan te wenden tegen de openbaarmaking door onder meer bij het College bezwaar te maken tegen het besluit van 24 september 2020. Het bezwaar bevat vier onderdelen.

De kern van het bezwaar ziet toe op herleidbaarheid van gevoelige informatie tot (proef)personen. De documenten bevatten gepseudonimiseerde persoonsgegevens en bijzondere persoonsgegevens (gezondheidsgegevens). Dit kan, onder andere, met zich meebrengen dat gevoelige informatie herleidbaar is tot een proefpersoon en dat inbreuk wordt gemaakt op de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer. De Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) is niet van toepassing op geanonimiseerde gegevens, maar wel op gepseudonimiseerde gegevens. Gepseudonimiseerde gegevens, zoals patiëntnummers, zijn tot personen herleidbare gegevens.

Het beroepsmatig handelen van burgers (in dit specifieke geval: de onderzoekers) heeft in beginsel geen betrekking op de persoonlijke levenssfeer. Vanwege proceseconomische redenen en efficiëntie heeft het College besloten om de via de Wob opgevraagde documenten niet openbaar te maken tot twee weken nadat het College op het bezwaar van MSD heeft beslist.

De bezwaarcommissie heeft advies ingewonnen van de landsadvocaat met betrekking tot de vraag of, en zo ja, in hoeverre, de openbaarmaking van de betreffende documenten op grond van de Wob in strijd zou zijn met de AVG en richtsnoeren van Europese privacytoezichthouders.

Volgens de landsadvocaat kan de openbaarmaking, zoals voorgenomen in het bestreden besluit, ertoe leiden dat bijzondere persoonsgegevens van proefpersonen openbaar worden gemaakt. Het is aannemelijk dat aan de hand van patiëntnummers individuele proefpersonen kunnen worden geïdentificeerd. De landsadvocaat adviseert dan ook deze en eventueel ook *treatment center numbers* weg te lakken.

De bezwaarcommissie gaat mee in dit voorstel. Daarnaast adviseert de bezwaarcommissie om ook de volgende informatie te lakken om herleidbaarheid tot proefpersonen te voorkomen:

- Datums, tijden en locaties (indien beschreven) in *description event* in geval van bijwerkingen (*description events* worden dus niet in het geheel gelakt).

- Medische voorgeschiedenis (geheel).
- Gelijktijdig medicatiegebruik (geheel).
- Andere bijwerkingen (geheel)
- Ras/ethniciteit.

Samengevat adviseert de bezwaarcommissie om het bezwaar van MSD (deels) **gegrond** te verklaren en alsnog tot weglating van bovenvermelde items over te gaan. Dit is in lijn met het advies van de landsadvocaat en vindt zijn oorsprong in de AVG. Los van dit bezwaarschrift, maar met het oog op toekomstige situaties, lijkt het aangewezen om het nu nog vigerende lakbeleid, wat grotendeels gebaseerd is op het HMA/EMA-document van 2012, aan te scherpen in die zin dat deze in lijn wordt gebracht met de vereisten conform de AVG. Ook de huidige wijze van lakken bij dossiers zoals getoond op de EMA-website wijst in die richting.

Agendapunt 8.b

Beslissing op bezwaar melatonine (Wob)

Op 28 juli 2020 heeft Van Hasselt Law het College op grond van de Wob verzocht om een afschrift van wetenschappelijke onderzoeken (publicaties) vanaf 1 juni 2016, waaruit blijkt dat melatoninehoudende voedingssupplementen reeds vanaf een grenswaarde van 0,3 mg een farmacologische werking hebben.

Het College werd verzocht om ten aanzien van de twee bijeenkomsten van de Adviesgroep Statusbepaling, waarin de grenswaarde van melatonine aan de orde is geweest, verschillende documenten te verstrekken (agenda, voorbereidende stukken, notulen, uitkomsten).

De stukken zijn verzameld en de vertrouwelijke informatie is weggelakt. Voordat een besluit is genomen, zijn de overige leden van de Adviesgroep Statusbepaling om een zienswijze gevraagd. Hierna is meer gelakt dan van tevoren was bepaald.

Nadat Van Hasselt Law de gelakte documenten had ontvangen, zijn zij tegen het besluit van openbaarmaking in bezwaar gegaan, omdat ze van mening waren dat het College te veel informatie heeft gelakt.

In het kort komt het erop neer dat openbaarmaking van de conclusies van de Adviesgroep Statusbepaling ten aanzien van het geagendeerde adviesverzoek omtrent melatonine ten onrechte achterwege is gelaten. Gesteld wordt dat een te ruime uitleg is gegeven aan de in artikel 11 lid 1 van de Wob neergelegde uitzonderingsgrond op basis waarvan persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad van openbaarmaking kunnen worden uitgezonderd.

In aanloop naar de beslissing op bezwaar heeft het College leden van de Adviesgroep Statusbepaling opnieuw gevraagd om een zienswijze. Dit keer zijn zij met een gezamenlijke reactie gekomen, die erop neerkomt dat algemene conclusies en adviezen van de Adviesgroep Statusbepaling openbaar kunnen worden gemaakt. Standpunten, conclusies en oordelen van één bepaalde organisatie of één bepaald persoon dienen vertrouwelijk te blijven, omdat openbaarmaking daarvan ertoe zou kunnen leiden dat de Adviesgroep Statusbepaling zich niet meer comfortabel voelt om vrijelijk met elkaar van gedachten te wisselen.

De bezwaarcommissie is mede op basis van de zienswijze van de Adviesgroep Statusbepaling tot de conclusie gekomen dat meer informatie openbaar kan worden gemaakt dan in eerste instantie was gedaan.

Het College stemt hiermee in. Dit houdt in dat het bezwaar van Van Hasselt Law **gegrond** wordt verklaard. Het primaire besluit tot openbaarmaking van de

documenten wordt herroepen en in plaats daarvan wordt een nieuw besluit genomen. Waar nodig wordt extra informatie openbaar gemaakt.

Agendapunt 8.c

Beslissing op bezwaar Semap (Sunset-clausule)

De onderhavige procedure betreft het bezwaar dat de firma Ace heeft aangetekend tegen het besluit van het College van 25 november 2020 om niet te bevestigen dat de handelsvergunning voor Semap tabletten 20 mg is vervallen op grond van artikel 47 lid 4 van de Geneesmiddelenwet. Dit artikel bepaalt dat indien een geneesmiddel gedurende drie opeenvolgende jaren niet daadwerkelijk in de handel is gebracht of is geweest, de desbetreffende handelsvergunning vervalt. In uitzonderlijke omstandigheden kan het College, om redenen van de volksgezondheid, de handelsvergunning in stand laten.

Ace Pharmaceuticals heeft zich in 2019 bij het College gemeld met het verzoek om te bevestigen dat de handelsvergunning voor Semap was komen te vervallen, omdat het geneesmiddel langer dan drie aaneengesloten jaren niet in de handel was. Ace zelf is producent van het nog ongeregistreerde Acemap, dat qua indicatie en werkwijze vergelijkbaar is met Semap, en heeft er dus belang bij dat de vergunning voor Semap niet meer geldig is.

Het College is naar aanleiding van het verzoek van Ace nagegaan of Semap de afgelopen jaren beschikbaar is geweest op de Nederlandse markt. Op 25 november 2020 heeft het College Ace per brief laten weten dat uit de database Stichting Farmaceutische Kengetallen kon worden afgeleid dat Semap in 2017 een aantal keer is voorgeschreven, waardoor de handelsvergunning niet zou zijn vervallen ten gevolge van de Sunset-clausule.

In reactie op die mededeling heeft Ace onderbouwd aangegeven waarom de conclusies van het College volgens Ace niet juist konden zijn. De schriftelijke reactie van Ace is aangemerkt als bezwaarschrift, waarna de onderhavige bezwaarprocedure is gestart.

Het bezwaar van Ace valt uiteen in twee bezwaargronden. Allereerst zou het bestreden besluit inhoudelijk onjuist zijn. Het besluit is uitsluitend gebaseerd op de database van de Stichting Farmaceutische Kengetallen en die bron levert geen bewijs dat en wanneer Semap sinds 2012 daadwerkelijk in de distributieketen is gebracht. Ace noemt een aantal andere bronnen waaruit zou blijken dat Semap niet op de Nederlandse markt kan zijn geweest.

Ace stelt voorts dat het bestreden besluit in strijd is met de algemene beginselen van behoorlijk bestuur (zorgvuldigheidsbeginsel, motiveringsbeginsel, rechtszekerheidsbeginsel, gelijkheidsbeginsel, fair-play-beginsel).

Er heeft een hoorzitting plaatsgevonden, waarbij alleen Ace aanwezig was. De handelsvergunninghouder van Semap, Efisciens, heeft enkel een schriftelijke reactie ingediend.

Efisciens stelt in zijn zienswijze dat de conclusies van Ace ten aanzien van de laatst geproduceerde batches en houdbaarheid onjuist zijn. Tevens heeft Efisciens aan een firma/groothandel in Nederland gerichte facturen overlegd inzake leveranties van Semap.

Op basis van de gegevens in de database Stichting Farmaceutische Kengetallen en de door Efisciens overlegde facturen van leveringen komt de bezwaarschriftencommissie tot de conclusie dat niet kan worden vastgesteld dat Semap drie aaneengesloten jaren niet op de Nederlandse markt is gebracht of geweest. De handelsvergunning voor Semap is dus niet vervallen ten gevolge van de Sunset-clausule.

Het College neemt het advies van de bezwaarschriftencommissie over en stelt de beslissing conform vast. Het bezwaar van Ace wordt **ongegrond** geacht en het bestreden besluit om niet te bevestigen dat de handelsvergunning van Semap is vervallen door de Sunset-clausule, blijft gehandhaafd.

Commercieel vertrouwelijke informatie is weggelaten.

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

Ayvakyt

Productnaam	Ayvakyt
Werkzaam bestanddeel	avapritinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg, 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Noorwegen PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	-
Zaaknummer	863341

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

“Ayvakyt is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM), including aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm (SM-AHN) and mast cell leukaemia (MCL), after at least one systemic therapy.”

Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Er wordt in de huidige procedure eveneens een aanvraag voor twee nieuwe sterktes ingediend (*line-extension*).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een eenarmige, open-label fase II studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Ayvakyt onderzocht. De studie is uitgevoerd bij 23 patiënten met een gevorderde systemische mastocytose, inclusief de sub-diagnoses ASM, SM-AHN en MCL. De *Overall Response Rate* (ORR) was 75%.

- Hoewel een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (RCT) de voorkeur heeft en de opzet van een eenarmige studie een vergelijking met Rydapt bemoeilijkt, kan de Co-Rapporteur zich voorstellen dat een RCT gegeven de zeldzaamheid van de aandoening moeilijk te realiseren is. De data zijn nu echter beperkt. In een *major objection* vraagt de Co-Rapporteur de firma meer mature data in te dienen en hierbij (interim-)data van ondersteunende studies mee te nemen, evenals geüpdatete data van de nog lopende pivotale studie. Het College ondersteunt deze *major objection*, maar is wel van mening dat de totale analyse moet worden beschouwd en geen interim-data.
- Het aantal bijwerkingen is aanzienlijk. Bijwerkingen zijn bovendien vaak ernstig met onder meer intracranieële bloedingen en cognitieve effecten. Dit is een punt van zorg. Mogelijk zijn de bijwerkingen in de groep die 200 mg Ayvakyt kreeg onderschat door een kortere follow-up-tijd in vergelijking met de groep die 300 mg voorgeschreven kreeg. De bloedingen werden in eerdere studies over het algemeen pas gezien na een behandelduur van minimaal 1 jaar.

De follow-up tijd is hiervoor in deze studie te kort. Bovendien moet de effectiviteit van de risicominimalisatiestrategie ten aanzien van intracraniale bloedingen en cognitieve effecten worden bediscussieerd. In een *major objection* wordt de firma door de Co-Rapporteur gevraagd geüpdatete veiligheidsdata aan te leveren en de aanvaardbaarheid van intracraniale bloedingen te bediscussiëren. Dit wordt door het College ondersteund.

- Er wordt een *major objection* opgesteld over de bewoording van de indicatie. Deze dient in lijn te worden gebracht met die van Rydapt. De verzamelterm 'AdvSM' dient te worden verwijderd en alle verschillende ziektes moeten apart worden benoemd. Het College ondersteunt deze *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* over de werkzaamheid, veiligheid en indicatie.

Agendapunt 10.b

Navelbine

Productnaam	Navelbine
Werkzaam bestanddeel	vinorelbine
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 20 mg, 30 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01CA04
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure RMS = Tsjechië
RVG-nummer	111393, 111394, 18020
Zaaknummer	859939

Dit betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure ter harmonisering van de indicaties van vinorelbine op Europees niveau, voor alle nationaal geregistreerde producten (intraveneus en capsulevorm) van de firma Pierre Fabre Medicament.

De voorgestelde indicatie Europees-breed is:

- "Non-small-cell lung cancer.
- Advanced breast cancer."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing van de indicatiewijziging heeft de firma een overzicht van literatuurstudies ingediend.

- De voorgestelde indicaties zijn in lijn met de richtlijnen van de *European Society for Medical Oncology* (ESMO), die in Nederland worden gevolgd. Voor de Nederlandse praktijk zal de indicatiewijziging geen impact hebben. Derhalve wordt het standpunt van de RMS gevolgd dat de *benefit/risk* balans positief is voor beide indicaties. Er zijn enkel *other concerns* opgesteld.
- Studies hebben inmiddels aangetoond dat vinorelbine niet alleen gebruikt kan worden bij gevorderde, maar ook bij vroege vormen van borstkanker. In Nederland wordt dit al zo toegepast. Dit kan in de huidige *worksharing procedure* niet aan de orde komen, aangezien die bedoeld is voor harmonisatie van de diagnoses en niet voor uitbreiding met nieuwe indicaties.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel. De voorgestelde wijziging is in lijn met de ESMO-richtlijn.

Agendapunt 10.c

Ngenla

Productnaam	Ngenla
Werkzaam bestanddeel	somatrogon
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde pen: 24 mg, 60 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in H01AC08</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	127968, 127969
Zaaknummer	863091

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Ngenla is indicated for the long-term treatment of paediatric patients with growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone.”*

Tot voor kort was groeihormoontherapie voor groeihormoondeficiëntie (GHD) enkel beschikbaar in de vorm van dagelijkse subcutane injecties met groeihormoon. Begin 2021 is een langwerkend groeihormoon (Sogroya) goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met een groeihormoondeficiëntie. Inmiddels is ook een handelsvergunning aangevraagd voor een ander langwerkend groeihormoon, Groveckly, voor de behandeling van kinderen, waarvoor Nederland Rapporteur is.

Kwaliteit

Het College is het eens met de Rapporteurs dat er geen *major objections* zijn op kwaliteitsgebied, maar stelt wel enkele aanvullende vragen. Zo kan met de huidige pen een kind met een gewicht van maximaal 45 kg behandeld worden. De vraag is hoe kinderen met een hoger lichaamsgewicht behandeld moeten worden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onder meer onderbouwd met een gerandomiseerde open-label, actief gecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Ngenla (1x/week) vergeleken met die van Genotropin (1x/dag). De studie is uitgevoerd bij groeihormoonbehandelingsnaïeve patiënten van 3 tot 11 jaar (meisjes) of 3 tot 12 jaar (jongens) met een groeihormoondeficiëntie. Het primaire eindpunt was de jaarlijkse groeisnelheid na 12 maanden behandeling. Non-inferioriteit is aangetoond ten opzichte van dagelijks gebruik van somatropin. Er zijn geen belangrijke veiligheidssignalen, alhoewel langetermijngegevens niet bekend zijn.

- Beide Rapporteurs stellen een *major objection* op over de voorgestelde pediatrische indicatie, aangezien GHD-patiënten < 3 jaar en > 12 jaar niet zijn meegenomen in de studie.

De Co-Rapporteur stelt een beperkte indicatie voor als de firma's respons hierop onvoldoende blijkt. Het College ondersteunt deze *major objection*. Zo lijken *Insulin-Like Growth Factor* (IGF)-spiegels, die worden gebruikt voor het goed titreren van de dosis groeihormoon, tussen adolescenten en jongere kinderen duidelijk te verschillen en bovendien neemt de heterogeniteit in groeisnelheid (groeispuurt)

toe in adolescenten. Dit maakt dat niet zomaar geëxtrapoleerd kan worden naar de groep 12- tot 18-jarigen. Het College acht het van belang dat deze *major objection* in lijn wordt gebracht met die bij Groveckly. Dit zal intern nader worden besproken.

- De Rapporteur vraagt de firma in een *major objection* om een *Post-Approval Safety Study* (PASS) uit te voeren om langetermijnveiligheid te bepalen bij wekelijks gebruik van de *New Active Substance* (NAS) somatrogon (onder andere ten aanzien van diabetes mellitus type 2 en maligniteiten). De Co-Rapporteur vindt dit een *other concern*. Het College vindt een PASS niet noodzakelijk. Voorgesteld wordt dit op dezelfde wijzen in te steken als bij Groveckly.

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

Conclusie

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

Agendapunt 10.d

Padcev

Productnaam	Padcev
Werkzaam bestanddeel	enfortumab vedotin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg, 30 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	128098, 128099
Zaaknummer	869721

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Padcev is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced (LA) or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a programmed death receptor 1 (PD-1) or programmed death ligand 1 (PD L1) inhibitor and who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjutant, locally advanced or metastatic setting.”*

Kwaliteit

De Co-Rapporteur heeft een *major objection* opgesteld over *Good Manufacturing Practice* (GMP)-compliance. Het College ondersteunt dit.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Padcev vergeleken met de keuze van de onderzoeker voor ofwel docetaxel, ofwel paclitaxel, ofwel vinflunine chemotherapie. De studie is uitgevoerd bij patiënten met LA of mUC, die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben gekregen en bij wie ziekteprogressie of een relapse ontstond tijdens of na behandeling met PD-1- of PD-L1-remmers. Het primaire eindpunt was *Overall Survival* (OS). Secundaire eindpunten waren *investigator-assessed Progression-Free Survival* (PFS), *Objective Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR). De OS in patiënten die Padcev ontvingen was significant beter dan in de chemo-arm. Ditzelfde gold voor de PFS. Bijwerkingen waren aanzienlijk, maar vergelijkbaar met die in de chemo-arm.

- De *benefit/risk* balans wordt door beide Rapporteurs als positief beschouwd. Dit wordt door het College ondersteund.
- Door de Rapporteur wordt een *major objection* opgesteld over de indicatie, waarbij voorgesteld wordt *“locally advanced”* en *“metastatic”* te vervangen door *“advanced”*. Dit wordt niet ondersteund door het College. De hier genoemde termen worden ook gebruikt bij andere recent goedgekeurde indicaties van andere geneesmiddelen (onder meer Opdivo, Keytruda, Tecentriq en Bavencio) en kan derhalve geaccepteerd worden.

Het College is echter wel van mening dat de indicatie moet worden aangepast, maar stelt dat deze overeen zou moeten komen met de studiepopulatie. De term *“monotherapie”* moet hierin worden genoemd en voorgaande behandelingen

moeten hierin terugkomen. Bovendien zou een verwijzing moeten worden opgenomen naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) voor wat betreft de neoadjuvante, adjuvante, *locally advanced* or *metastatic* setting. Derhalve wordt door het College de volgende indicatie voorgesteld:

*“Padcev as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced (LA) or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received **prior platinum-containing chemotherapy and a programmed death receptor 1 (PD-1) or programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor (section 5.1)** and ~~who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or metastatic setting.~~”* Wijzigingen ten opzichte van de door de firma voorgestelde indicatie zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld en de *major objection* op het gebied van kwaliteit wordt opgelost.

Agendapunt 10.e

Qdenga

Productnaam	Qdenga
Werkzaam bestanddeel	dengue virus serotype 1, 2, 3, 4
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in J07BX04</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Duitsland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	128082
Zaaknummer	868925, 872939

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Qdenga is indicated for the prevention of dengue disease caused by any dengue virus serotype in individuals 4 years to 60 years of age.*”

Dengvaxia is momenteel het enige denguevaccin dat geregistreerd is, maar dit geldt enkel voor gebruik in endemisch gebied. Qdenga wordt voorgesteld voor de Europese markt.

Kwaliteit

Er wordt een *major objection* voorgesteld over het ontbreken van een geldig *Good Manufacturing Practice* (GMP)-certificaat. Dit wordt door het College ondersteund.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een uitgebreid klinisch programma, bestaande uit 18 klinische trials, uitgevoerd in zowel endemische als non-endemische gebieden. De pivotale studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Qdenga vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij kinderen van 4 tot 16 jaar, woonachtig in endemisch gebied. De effectiviteit van Qdenga bedroeg 80,2%.

- De *benefit/risk* balans is momenteel negatief, vooral door zorgen over eventuele *disease enhancement* na vaccinatie van seronegatieve patiënten. De firma heeft een zeer effectief vaccin ontwikkeld tegen dengue veroorzaakt door dengue virus (DENV)-2 en ook voor (DENV)-1 is een redelijke werkzaamheid aangetoond. Bescherming tegen DENV-3 en DENV-4 is minder robuust, vooral bij seronegatieve patiënten. Er bestaat daarnaast een risico op *enhanced disease*, geassocieerd met DENV-3 en mogelijk DENV-4. Voor DENV-4 zijn de data beperkt. Bovendien zijn de risicominimaliserende maatregelen momenteel onvoldoende. De door de Co-Rapporteur opgestelde *major objection* hierover wordt door het College ondersteund.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit vaccin. Er is een *major objection* opgesteld gezien zorgen over het risico op *enhanced disease* bij DENV-3 en DENV-4 bij seronegatieve patiënten. Bovendien is er een *major objection* op het gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.f

Sevenfact

Productnaam	Sevenfact (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Cevenfacta</i>)
Werkzaam bestanddeel	eptacog beta (geactiveerd)
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 mg, 2 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BD08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Frankrijk PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127949, 127950, 127951
Zaaknummer	861794

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“This medicinal product is indicated for the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those patients undergoing surgery or invasive procedures, in children and adults with congenital haemophilia A or B with:*

- *High-response inhibitors to coagulation factors VIII or IX (i.e. ≥ 5 Bethesda Units (BU)), including those expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration;*
- *Low-response inhibitors (BU < 5) but expected to be refractory to increased dosing of FVIII or FIX.”*

Sevenfact is goedgekeurd in de Verenigde Staten in april 2020, maar was daar nog niet op de markt op het moment van indiening van de huidige procedure. Het is de eerste coagulatiefactor waarvoor een handelsvergunning wordt aangevraagd die verkregen is door expressie van het gen in de borstklier van een transgeen konijn.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met vier klinische studies, een fase Ib studie voor bepaling van de veiligheid en farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) en drie fase III studies voor het bepalen van de werkzaamheid. In de gerandomiseerde open-label crossoverstudies studies PerSept1 en PerSept2 is de werkzaamheid van Sevenfact bepaald bij twee dosisregiems (75 microgram/kg en 225 microgram/kg). Het primaire eindpunt was de respons “goed” of “excellent” op bloedingsepisodes, door patiënt/mantelzorger (bij milde tot matige bloedingen) of arts (bij ernstige bloedingen) gerapporteerd op een 4-punts hemostatische schaal, 12 uur na initiële toediening. De studie is uitgevoerd bij hemofiliepatiënten > 12 jaar (PerSept1) en < 12 jaar (PerSept2).

- De resultaten zijn veelbelovend, maar van groot belang is dat tijdens de ontwikkeling het fabricageproces is aangepast, leidend tot de twee processen A en B. De aangeleverde comparibiliteitstesten van de firma zijn onvoldoende. Daarom is het onzeker of de processen met elkaar te vergelijken zijn. Er worden grote verschillen gezien in farmacokinetiek (PK)-profielen tussen beide processen. Op zowel kwaliteitsgebied als op het gebied van farmacokinetiek dient dit nader onderzocht te worden. Hierover stelt de Rapporteur een multidisciplinaire *major objection* op.

- De werkzaamheid bij patiënten > 12 jaar lijkt acceptabel, maar hieraan kunnen vanwege de genoemde problematiek op het gebied van comparabiliteit geen conclusies worden verbonden. Er wordt echter een verminderde werkzaamheid gezien bij patiënten < 12 jaar. Hierover stelt de Rapporteur een *major objection* op.
- Er wordt door de Co-Rapporteur een *major objection* opgesteld over de indicatie. Deze zou gelijk moeten zijn aan de inclusiecriteria in de PerSept-werkzaamheidsstudies met betrekking tot de hoge anamnestiche response op FVIII en FIX. Het College ondersteunt dit en is daarnaast van mening dat inclusie van “*expected to be refractory to increased dosing of FVIII or FIX*” bij patiënten met een lage titer *inhibitors* zonder anamnestiche respons in de indicatie niet acceptabel is zonder verdere rechtvaardiging.
- De data ten aanzien van behandeling van ernstige bloedingsepisodes is schaars en werkzaamheid van Sevenfact in deze categorie is onvoldoende aangetoond. Het voorgestelde doseringsschema in rubriek 4.2 (posologie en wijze van toediening) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) wordt niet volledig ondersteund door beschikbare data. Hierover wordt door de Rapporteur een *major objection* opgesteld.
- Er wordt een *New Active Substance* (NAS)-status geclaimd, maar gezien de grote gelijkheid met eerder goedgekeurde bestanddelen, kan dit niet worden goedgekeurd. Hierover wordt een *major objection* opgesteld.
- Tot slot wordt door beide Rapporteurs een *major objection* opgesteld over het ontbreken van een *Good Manufacturing Practice* (GMP)-certificaat. De opgestelde *major objections* worden door het College gesteund, maar zullen na intern beraad worden geherformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De studie kent comparabiliteitsproblemen en er zijn diverse *major objections* op het gebied van kwaliteit, werkzaamheid en indicatie.

Agendapunt 10.g

Trodelvy

Productnaam	Trodelvy
Werkzaam bestanddeel	sacituzumab govitecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 180 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01FX06</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Denemarken PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	128094
Zaaknummer	869662

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Trovelvy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies, including at least one prior therapy for locally advanced or metastatic disease (see section 5.1).*

Kwaliteit

Sacituzumab is een *New Active substance* (NAS). De Co-Rapporteur stelt drie *major objections* op, te weten over het uitgangsmateriaal, een specifieke, nieuwe hulpstof en de ontbrekende risico-inventarisatie van nitrosamines. Het College vindt de laatsgenoemde kwestie een *other concern*, vanwege de gevorderde kankersetting. De andere *major objections* worden wel door het College ondersteund.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van Trovelvy vergeleken met de behandeling van keuze van de arts. De studie is uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker, eerder behandeld met minstens twee systemische chemotherapieregimens voor niet-operabele, lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte en zonder hersenmetastasen bij aanvang (BM-ve). Het primaire eindpunt was de *independently reviewed Progression-Free Survival* (PFS). Secundaire eindpunten waren *Overall Survival* (OS) in de BM-ve-populatie en PFS en OS in de *Intention to Treat* (ITT)-populatie. Er werd een klinisch relevant voordeel gezien van Trovelvy op basis van de PFS bepaald door het *Independent Review Committee* (IRC) en OS in zowel de BM-ve- als ITT-populatie. Het veiligheidsprofiel was acceptabel.

- De aangeleverde werkzaamheidsdata per *trophoblast cell-surface antigen 2* (trop-2)-status zijn onvoldoende om de werkzaamheid van Trovelvy te bepalen bij patiënten met een zwakke of afwezige trop-2-status. De Rapporteur vraagt de firma in een *major objection* meer trop-2-data aan te leveren en te bediscussiëren waarom een indicatie zonder uitsluiting van trop-2-negatieve patiënten gerechtvaardigd is. Het College ondersteunt het belang van

deze vraag, maar vindt dit een *other concern*. Trop-2-status is geen inclusiecriteria geweest. Het is niet bewezen dat patiënten met een negatieve trop-2-status in het geheel geen effect zullen ervaren van Troveldy. Wel is het toxiciteitsprofiel aanzienlijk en is het derhalve de vraag of de *benefit/risk* balans positief zal zijn in deze subgroep. Het wordt zinvol geacht de firma te vragen hierover *post-approval* data aan te leveren. Tot die tijd kan in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) worden opgenomen dat de werkzaamheid in de trop-2-negatieve patiëntenpopulatie of de patiëntenpopulatie waarbij de trop-2-status niet bekend is vooralsnog onvoldoende onderzocht is.

- De huidige indicatie reflecteert onvoldoende de ernst van de ziekte in de studiepopulatie, te weten inoperabele of gemetastaseerde ziekte met minstens 2 eerdere lijnen van systemische therapie. Het College ondersteunt de *major objection* die de Co-Rapporteur hierover opstelt, maar stelt voor deze te combineren met enkele gerelateerde *other concerns* van de Rapporteur.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en indicatie. Bovendien dient een discussie gevoerd te worden over de *benefit/risk* balans bij trop-2-negatieve patiënten.

Agendapunt 10.h

Vimpat

Productnaam	Vimpat
Werkzaam bestanddeel	lacosamide
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg stroop: 10 mg/ml oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	100297, 100301, 100302, 100303, 100307, 110535, 124802, 124803, 124804, 124805, 124806, 124807
Zaaknummer	869911

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

“Vimpat is indicated as monotherapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalization in adults, adolescents and children from 4 years 1 month of age with epilepsy.

Vimpat is indicated as adjunctive therapy

- *in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalization in adults, adolescents and children from 4 years 1 month of age with epilepsy.*
- *in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in adults, adolescents and children from 4 years of age with idiopathic generalized epilepsy.”*

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een aantal farmacokinetiek (PK)-modellen en een pivotale gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Vimpat onderzocht. Vimpat werd toegediend als aanvullende therapie bij gelijktijdig gebruik van 1 tot 3 anti-epileptica. De studie is uitgevoerd bij patiënten met ongecontroleerde *partial-onset seizures* (POS) met een leeftijd van 1 maand tot 4 jaar. De meeste patiënten waren tussen de 2 en 4 jaar oud. Eindpunten waren ofwel verandering van baseline in gemiddelde dagelijkse frequentie van elektrografische POS, ofwel de 50% *responder rate*, gedefinieerd als het deel van de patiënten dat $\geq 50\%$ reductie in gemiddelde dagelijkse frequentie van elektrografische POS ervaart vergeleken met baseline. Elektrografische POS werd gemeten door een video-EEG, beoordeeld door een lokale en centrale onderzoeker. Er wordt geen verschil gezien in seizure-gerelateerde eindpunten ten opzichte van placebo. Het veiligheidsprofiel was niet anders dan bij volwassenen en kinderen > 4 jaar.

- De Rapporteur stelt dat de werkzaamheid van Vimpat bij kinderen tussen de 2 en 4 jaar mogelijk geëxtrapoleerd kan worden op basis van een PK-bridge naar werkzaamheidsdata van volwassenen en oudere kinderen. Hij is van mening dat dit niet mogelijk is voor kinderen met een leeftijd tussen de 1 maand en 2 jaar.

Hierover wordt door de Rapporteur een *major objection* opgesteld, gezien het mogelijke verschil in pathofysiologie van POS tussen deze leeftijdscategorieën. Het College is het met de Rapporteur eens dat de pathofysiologie verschilt. Zo is bij jonge kinderen de breinstructuur om een insult te laten generaliseren nog niet aangelegd. Het College steunt deze *major objection* van de Rapporteur echter niet, aangezien volledig voorbijgegaan wordt aan het negatieve studieresultaat. Het is onduidelijk of Vimpat überhaupt werkt in deze populatie. Aldus de firma is het negatieve resultaat mogelijk het gevolg van een hoge variabiliteit tussen de raters van het video-EEG, maar dit wordt door het College onvoldoende verklaring gevonden. Ook alternatieve verklaringen moeten worden bekeken.

- De Rapporteur stelt een *major objection* op gezien vragen over de gekozen blootstellingsrange voor volwassenen, de dosisniveaus en de rechtvaardiging van de laaddosis, die moeten worden beantwoord voordat het doseringsregiem bij patiënten tussen de 1 maand en 4 jaar oud kan worden goedgekeurd. Deze *major objection* wordt door het College ondersteund.

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 pivotale studie heeft geen effect laten zien van Vimpat in de hier voorgestelde leeftijdsgroep. Ook zijn er o.a. twijfels over het al dan niet kunnen bridgen van PK-data van data van oudere kinderen en volwassenen naar kinderen van 1 maand tot 2 jaar oud, gezien een verschil in pathofysiologie.

Agendapunt 10.i

Vydura

Productnaam	Vydura
Werkzaam bestanddeel	rimegepant
Farmaceutische vorm en sterkte	orodispergeerbare tabletten: 75 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N02CD
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128013
Zaaknummer	865003

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Vydyra is indicated for the comprehensive management of migraine in adults, including prophylaxis of migraine and acute treatment of migraine with or without aura.”*

Dit is de eerste *small molecule CGRP-antagonist* voor zowel de behandeling van acute migraine als voor profylaxe.

Kwaliteit

Er worden *major objections* opgesteld over het uitgangsmateriaal, de *New Active Substance* (NAS)-claim en de dissolutie. Deze worden door het College ondersteund.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde *single attack* studies bij acute migraine en één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie gericht op migraineprofylaxe. Daarnaast is een open-label studie uitgevoerd met gebruikmaking van rimegepant zo nodig (bij acute aanvallen) of standaardgebruik om de dag (ter profylaxe) plus gebruik zo nodig.

- De Rapporteurs stellen meerdere *major objections* op over het klinische effect van dit geneesmiddel. Het College kan hiermee instemmen en stelt het volgende:
 - In de acute setting van een enkele aanval lijkt er slechts een bescheiden effect te zijn van Vydyra. De klinische relevantie kan betwijfeld worden.
 - Vydyra is slechts onderzocht bij het optreden van een enkele aanval. Een *multiple attack* studie is een vereiste volgens de migrainerichtlijnen. Ondanks dat dit ook in het door de firma aangevraagde *scientific advice* zo is aangegeven, ontbreekt deze studie.
 - Gezien de ingediende data is het zeer twijfelachtig of Vydyra effect heeft op het voorkomen van migraine.
 - Het maken van een vergelijking met reeds goedgekeurde middelen voor deze aandoening, waaronder triptanen, is niet goed mogelijk bij deze studieopzet.
 - Vydyra moet om de dag worden gebruikt in het kader van migraineprofylaxe, met een maximale dagelijkse dosering van 1 tablet. De vraag hierbij is hoe rimegepant in de klinische praktijk gebruikt kan

worden voor zowel behandeling van acute migraine als voor profylaxe, aangezien de patiënt zo alleen rimegepant “zo nodig” kan nemen bij een aanval op dagen dat hij niet zijn standaardtablet heeft ingenomen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren meerdere *major objections* over het klinische effect, de indicatie en de kwaliteit.

- 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 17-20 mei 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 verslag op de website van de CHMP.
- Lumakras**
Dit betreft een KRAS-remmer voor niet-kleincellig longcarcinoom. Er is een discussie gaande met betrekking tot de vraag of de eenarmige studiedata geaccepteerd kunnen worden in het kader van de tweedelijsbehandeling van niet-kleincellig longcarcinoom. Dit punt is al bij diverse geneesmiddelen naar voren gekomen. De *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP) vindt dat in het onderhavige geval geen bezwaar, aangezien er weinig effectieve alternatieven zijn (de comparator is docetaxel in de tweede lijn). Op 12 juni 2021 volgt een *Scientific Advisory Group* (SAG)-meeting voor Gavreto, waarbij gesproken wordt over eenarmige studies en de interpretatie van data die hieruit naar voren komen.
De kans bestaat dat men zich op een hellend vlak begeeft wanneer gekeken wordt naar de effectiviteit van de comparator. De vraag is wat een *reasonable alternative* in de tweedelij is en welke ondergrens qua *response rate* hierbij kan worden aangehouden. Het wordt zinvol geacht over dit onderwerp op een ander tijdstip verder te discussiëren.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 18-20 mei 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 verslag op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 7-10 juni 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA).
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 10-12 mei 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de COMP.

-
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 3 juni 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Zes adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Gefapixant** (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lyfnua*)
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

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

Auteurs verslag

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