

Vastgesteld d.d.
23 september 2021

**Openbaar verslag van de 981^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 1 juli 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
25-11-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
09-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 4 (deels), 6.2.a, 7.e, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.h, 10.i, 10.j, 10.k, 13.7.a en 13.7.c. Voor het volgende agendapunt 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**
 - 6.2.a
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Cardimyn
ubidecarenone
Cardiovasculair
 - 7.b Agendapunt vervallen
 - 7.c Nortriptyline Aurobindo
nortriptyline
Psychiatrie
 - 7.d Raylumis
tanezumab
 - 7.e Pijn
Thiosix



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

www.cbg-meb.nl

7.f	tioguanine Gastro-intestinaal Zaponex clozapine Psychiatrie
8	Bezwaarschriften
8.a	Concept beslissing op bezwaar
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Dupixent dupimulab Luchtwegen
10.b	Epclusa sofosbuvir en velpatasvir Infectieziekten
10.c	Filsuvez oleogel-S10 Wondzorg
10.d	Sudormin glycopyrroniumbromide Overmatig zweten
10.e	Kapruvia difelikefalin Nefrologie
10.f	Agendapunt vervallen
10.g	Oportuzumab Monatox oportuzumab monatox Oncologie
10.h	Apexnar diverse <i>pneumococcal polysaccharide serotypes</i> Infectieziekten
10.i	Quviviq daridorexant Slaap
10.j	Sinupret droog extract (3-6:1) van gentiaanwortel, primula bloem, krulzuring, vlierbloesem en ijzerhard Infectieziekten
10.k	Skyrizi risankizumab Artritis psoriatica
10.l	Sondelbay teriparatide Orthopedie
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking

-
- 12.a CHMP-verslag 21-24 juni 2021
 - 12.b CMDh-verslag 22-23 juni 2021
 - 12.c PRAC-agenda 5-8 juli 2021
 - 12.d COMP-verslag 15-17 juni

 - 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 Pediatrische onderzoeksplannen**
 - 13.7 Overige zaken**
 - 13.7.a Orgovyx
relugolix
Oncologie
 - 13.7.b Lareb overzicht overlijdens na Covid-19 vaccinatie - update
 - 13.7.c Aduhelm
aducanumab
Neurologie
 - 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
 - 13.8.a CAT-verslag 16-18 juni 2021

 - 14 Rondvraag**

 - 15 Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 981^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**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 7.e, 10.h, 10.b, 10.j, 6.2.a, 10.g, 7.d, 10.a, 10.c, 10.d, 10.i, 10.k, 7.a, 10.e, 10.l, 7.b. hierna volgen de agendapunten 7.c, 7.f, 8.a en 5. Hierna wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
Collegelid Van Rensen is verhinderd.
- COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**
De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Monoclonale antilichamen
Op dit moment zijn een aantal monoclonale antilichamen onder evaluatie. Het betreft Xevudy (sotrovimab, firma GSK), bamlanivimab + etesivimab (firma Eli-Lilly), casivirimab + imdevimab (firma Regeneron) en Regkirona (regdanvimab, firma Celltrion). Voor deze vier (combinaties van) monoclonale antilichamen zijn in artikel 5(3) procedures positieve opinies afgegeven door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Voor een aantal is al een interactieve beoordeling (*rolling review*) gestart. Aan het College wordt een overzicht gepresenteerd van o.a. de klinische studieprogramma's, therapeutische indicaties en klinische eindpunten die de basis vormden voor de artikel 5(3) procedures. Opgemerkt wordt dat voor elk van deze monoclonale antilichamen meermaals wetenschappelijk advies is afgegeven door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). Dit heeft geleid tot een zekere mate van uniformiteit in studiepopulaties en eindpunten tussen de verschillende monoclonale antilichamen. De studiepopulatie bestaat met name uit patiënten met een milde tot matige COVID-19-infectie die geen extra zuurstof nodig hebben. In de meeste gevallen was in de klinische studies het primaire eindpunt '*risk of hospitalization or death from any cause within a certain timeframe*'. De voorgestelde indicaties betreffen patiënten met een bevestigde COVID-19-infectie die geen extra zuurstof nodig hebben, en die een verhoogd risico hebben op een ernstig ziektebeloop. Punten van aandacht op gebied van veiligheid zijn de potentiële kans op anafylaxie, overgevoeligheidsreacties en *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE).
- *Xevudy* – de voorgestelde dosering voor dit antilichaam is 500 mg per eenmalige infusie. De dosering is gebaseerd op *in vitro* neutralisatiedata, *in vitro*

resistentiedata en een extrapolatie van apen naar mensen op basis van farmacokinetiek (PK).

De COMET-ICE studie vormde de basis van de artikel 5(3) studie voor Xevudy. In deze placebogecontroleerde studie is de werkzaamheid en veiligheid van Xevudy onderzocht bij niet-gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 en een hoog risico op een ernstig ziektebeloop. De resultaten wijzen op een klinisch significant effect bij patiënten die zijn behandeld met Xevudy ten opzichte van placebo.

- *Bamlanivimab + etesivimab* – voor deze combinatie van antilichamen zijn in een fase II/III studie (PYAB) verschillende doseringen onderzocht. De resultaten van deze studie laten een vlakke dose-response curve zien wat doet vermoeden dat al snel hoog genoeg gedoseerd wordt en verder verhogen van de dosering geen winst in effectiviteit met zich mee brengt. Aanvankelijk stond deze studie gepland als een fase II studie om verschillende doseringen van monocomponent bamlanivimab te evalueren, met als primaire eindpunt een reductie in *viral load*. Het primaire eindpunt van deze fase II studie werd niet gehaald voor monotherapie met bamlanivimab. Met de combinatie bamlanivimab + etesivimab werd dit eindpunt wel behaald en naar aanleiding hiervan is deze combinatie verder onderzocht in het fase III deel van de studie. Het primaire eindpunt in het fase III deel van de studie was *'risk of hospitalization or death from any cause within a certain timeframe'*. Dit eindpunt werd behaald bij de groep patiënten met een bevestigde COVID-19-infectie die geen extra zuurstof nodig hadden, en die een verhoogd risico hadden op een ernstig ziektebeloop. Bij deze groep wordt een klinisch significant effect gezien bij de patiënten die zijn behandeld met bamlanivimab + etesivimab ten opzichte van placebo. In de lopende interactieve beoordeling zijn *major objections* geformuleerd ten aanzien van bamlanivimab monotherapie en ook bamlanivimab + etesivimab combinatie therapie. De *major objection* tegen de combinatie berust op methodologische onzekerheden in de klinische studie.
- *Casirivimab + imdevimab* – in de klinische studies zijn twee verschillende (intraveneuze) doseringen geëvalueerd (8000 mg [4000 mg van elke component] en 2400 mg [1200 mg van elke component]). Uit eerdere farmacokinetiek (PK) / farmacodynamiek (PD) simulaties bleek dat met de 2400 mg dosering voldoende PK/PD effect werd bereikt. Desalniettemin wordt de dosering van 4000 mg ook geëvalueerd in de studies, voor die gevallen waar een hogere dosering vereist is voor meer werkzaamheid.

In de *'outpatient trial'* die de basis vormde voor de artikel 5(3) procedure was *'reduction in medically attended visits'* het primaire eindpunt. Hierin is mortaliteit dus niet opgenomen. Opgemerkt wordt dat *'medically attended visits'* breed te interpreteren valt en kan variëren van een kort ziekenhuisbezoek tot een lange ziekenhuisopname. Een eerste analyse van de *'outpatient trial'*, ten tijde van de artikel 5(3) procedure, betrof 799 patiënten. Deze analyse wijst op een kleine maar significante reductie in *medically attended visits* voor patiënten behandeld met casirivimab + imdevimab ten opzichte van placebo. Er is ook een profylaxe-studie (*'Household contact' prophylaxis trial*) uitgevoerd. De resultaten van deze studie waren nog niet beschikbaar ten tijde van de artikel 5(3) procedure. Het is de verwachting dat deze gedurende de interactieve beoordeling worden ingediend. De firma is voornemens ook een profylaxe-indicatie aan te vragen. Verder is een *'hospitalized patient trial'* uitgevoerd, waarvan de resultaten naar verwachting beschikbaar komen gedurende de interactieve beoordeling.

- *Regkirona* – de voorgestelde dosering is een eenmalige intraveneuze toediening van 40 mg/kg. De dosering is gebaseerd op eerdere non-klinische en PK studies die zijn uitgevoerd met een structureel vergelijkbaar anti-influenza antilichaam.

Vervolgens is de (serum)blootstelling onderzocht en twee fase I studies en een fase II/III studie.

Het eerste deel van de fase II/III studie, waarin de 40 mg/kg en de 80 mg/kg dosering zijn onderzocht bij patiënten met een milde tot matige vorm van COVID-19, vormde de basis voor de artikel 5(3) opinie. In de studie wordt gekeken naar werkzaamheid, veiligheid, PK en virologie. Het primaire eindpunt is de fractie patiënten die tot aan dag 28 na behandeling klinische symptomen ontwikkelen die leiden tot ziekenhuisopname, zuurstofbehandeling of mortaliteit. De resultaten wijzen niet op een statistisch significant verschil tussen de verschillende behandelgroepen (40 mg/kg, 80 mg/kg en placebo). Wel wordt in een post-hoc analyse een significant verschil gezien bij patiënten ≥ 50 jaar en patiënten met pneumonie.

- Opgemerkt wordt dat één van de antilichaam van Regeneron en één antilichaam van Eli Lilly verminderd werkzaam blijken te zijn tegen de Zuid-Afrikaanse variant (van SARS CoV-2). Dit laat zien dat de virusvarianten een rol gaan spelen bij de inzetbaarheid van deze monoclonale antilichamen.
- Een belangrijk discussiepunt is de vraag of de indicaties voor deze monoclonale antilichamen moeten worden beperkt tot patiënten met een hoog risico op ziekteprogressie. Verwacht wordt namelijk dat de werkzaamheid van deze middelen niet afhangt van het wel of niet hebben van een hoog risico op ziekteprogressie. Een ander belangrijk discussiepunt is de vraag of de indicaties beperkt moeten worden tot seronegatieve patiënten, aangezien deze middelen bij deze patiënten het meest werkzaam zijn. Verder moet nog worden gesproken over een behandel-indicatie vs. een profylaxe-indicatie en over de impact van een (COVID-19-)vaccinatie op de werkzaamheid van deze middelen.
- Het College vraagt zich af welke plaats monoclonale antilichamen zouden hebben in de huidige klinische praktijk. Het aantal patiënten waarbij een COVID-19 infectie een ernstig beloop kent is immers relatief laag, en dit wordt nog lager door vaccinaties. In reactie hierop wordt gewezen op de groep patiënten met een immuundeficiëntie waarbij vaccins niet werkzaam zijn. Mogelijk dat deze groep baat zou kunnen hebben bij behandeling met monoclonale antilichamen.

Lopende signalen voor COVID-19 vaccins

- mRNA vaccins (Pfizer & Moderna):
Myocarditis/pericarditis – deze signaalprocedure loopt nog, waarbij Nederland PRAC-Rapporteur is voor het Pfizer-vaccin. Voor het Pfizer-vaccin zijn er wereldwijd 358 gevallen van myocarditis en 296 gevallen van pericarditis die worden geassocieerd met dit vaccin. In totaal zijn er 542 miljoen doses toegediend. Een beoordeling van dit signaal leidt tot de conclusie dat een causale rol voor dit vaccin mogelijk wordt geacht. Er wordt een consistent patroon gezien in het aantal meldingen van myocarditis bij jongere leeftijdsgroepen, met name bij mannen ligt dit hoger dan verwacht. Hierop wordt aangevuld dat dit aantal hoogstwaarschijnlijk nog zal toenemen. Voor de gevallen van alleen pericarditis is dit minder uitgesproken en is de *observed vs. expected* ratio < 1 . Geconcludeerd wordt dat een causaal verband nog niet onomstotelijk is aangetoond. Niettemin wordt een voorstel gedaan voor aanpassing van de SmPC (rubriek 4.4, 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik') en het *Risk Management Plan* (RMP). Tevens wordt voorgesteld een DHPC uit te sturen.
In de EU is de vaccinatie van jongeren net gestart. In Israël, Canada, de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk worden al langer jongeren gevaccineerd. In elk

van deze landen zijn myocarditis en pericarditis in de SmPC opgenomen als bijwerking.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat dit een belangrijk signaal is, mede gelet op het feit dat in Nederland jongeren voornamelijk gevaccineerd worden ten behoeve van de te verwachten gezondheidswinst voor de gehele bevolking. Dit maakt de afweging voor jongeren op individueel niveau complex.

Erythema Multiforma – dit is een nieuw signaal voor deze vaccins. In de periode t/m 21 juni zijn er 72 cases gemeld, waarvan 60 ernstige gevallen en 12 niet-ernstige gevallen. Deze moeten nog worden bevestigd.

Glomerulonephritis (IgA nefropathie) – ook dit is een nieuw signaal dat nog moet worden bevestigd.

- Adenovirusvaccins

Astrazeneca-vaccin (Vaxzevria):

Capillary Leak Syndrome – De procedure voor dit signaal is eerder besproken in o.a. de 980^e Collegevergadering (d.d. 16 juni 2021). Deze signaalprocedure heeft geleid tot een update van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) en er is een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uitgestuurd.

Acute macular outer retinopathy – Dit is een nieuw signaal voor dit vaccin. De procedure hiervoor loopt nog.

Janssen-vaccin:

Trombose met trombocytopenie - dit signaal is eerder besproken in o.a. de 977^e Collegevergadering (d.d. 29 april 2021). De signaalprocedure is afgerond en heeft geleid tot een aanpassing van de SmPC en het uitsturen van een DHPC.

Capillary Leak Syndrome – dit signaal heeft geleid tot een voorstel voor een SmPC aanpassing en een DHPC.

- *Lareb overzicht COVID-19 vaccins* - Lareb heeft een hernieuwde analyse uitgevoerd met betrekking tot alle overlijdensgevallen na vaccinatie. De data laten geen patronen zien die leiden tot nieuwe inzichten.

Junior coronacollege: vragen over vaccins

Op maandag 12 juli 2021 organiseert het CBG samen met de Universiteit Utrecht (UU) en U-talent het 'Junior coronacollege: vragen over vaccins'. Het Junior coronacollege is opgezet naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad om ook gezonde kinderen vanaf 12 jaar een vaccin tegen COVID-19 aan te bieden.

Het juniorcollege is gericht op leerlingen van de onderbouw middelbare school, maar is open voor alle jongeren van 12 tot 17 jaar, hun ouders en andere geïnteresseerden. De 'docenten' zijn Collegevoorzitter Ton de Boer en dr. Naomi van Steenberghe (ethicus en filosoof, UU). Tijdens het college leren de scholieren over wat een vaccin doet in hun lichaam, wat de voor- en nadelen van vaccinatie zijn als je jong bent, en in hoeverre zij zelf mogen bepalen of ze zich willen laten vaccineren.

aCBG maakt overstap naar divisiemodel

Naar aanleiding van signalen en knelpunten uit de organisatie over onder andere de toegenomen werkdruk, verschil in omvang van afdelingen, het aantal afdelingen, onduidelijkheid over rollen en verschil in manieren van werken is er enige tijd geleden gesproken over het verbeteren en herstructureren van de organisatie. In november 2020 is een kwartiermakersorganisatie gestart met een nieuwe organisatiestructuur, het divisiemodel waarmee de verschillende signalen en knelpunten konden worden getackeld. De directie heeft er nu voor gekozen om definitief door te gaan met dit model. Dit betekent dat het aCBG de komende tijd gereorganiseerd wordt. De reorganisatie wordt opgesplitst in twee delen. Begonnen wordt met een reorganisatie

van de topstructuur. Als tweede stap van de reorganisatie wordt de structuur en werkwijze binnen de divisies verder uitgewerkt.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag ingelaste bespreking Janssen-vaccin d.d. zaterdag 6 maart 2021
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 977^e Collegevergadering d.d. 29 april 2021
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.c

Conceptverslag 978^e Collegevergadering d.d. 12 mei 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

Agendapunt 6.2.a Iberogast

Productnaam	Iberogast
Werkzaam bestanddeel	diverse ethanolische kruidenextracten
Farmaceutische vorm en sterkte	vloeistof voor oraal gebruik
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A03AX
Procedure	Centrale procedure: <i>Lead Member State</i> = Duitsland
RVG-nummer	103997
Zaaknummer	861273

Het betreft een PSUSA (*Periodic Safety Update Single Assessment*) voor Iberogast. Een actief bestanddeel of dezelfde combinatie van actieve bestanddelen van een geneesmiddel dat in meer dan één lidstaat is geregistreerd, wordt beoordeeld volgens het principe van de Europese enkele beoordeling; de zogenaamde '*single assessment*'. Een dergelijke beoordeling betreft een uitgebreide kritische analyse van bestaande of nieuwe risico's en het eventuele effect daarvan op van de *benefit/risk* balans van de producten die het betreffende actieve bestanddeel bevatten. Ook wordt gekeken of vervolgens verder onderzoek nodig is en of de handelsvergunning moet worden aangepast (bijvoorbeeld door het aanpassen van de productinformatie). In de 944^e Collegevergadering (d.d. 9 januari 2020) heeft het College een aanvraag voor een nationale variatie voor Iberogast geweigerd. Het betrof een variatie waarmee de firma rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wilde aanpassen, waarvoor meldingen van leverschade de aanleiding vormden. Het College vond toen dat er onvoldoende bewijs was voor een causale relatie tussen Iberogast en leveraandoeningen.

Er is sprake van een groot aantal gebruikers (7 miljoen sinds 1992). De signalen voor een mogelijk verband zijn gebaseerd op post-marketing data. Ten tijde van de eerdergenoemde, nationale variatie ging het om negen cases die al eerder waren beoordeeld. Sindsdien zijn er acht cases bijgekomen, waarbij in één geval een levertransplantatie noodzakelijk was. In de meeste gevallen waren er andere factoren (onderliggende aandoeningen of comedatie) die konden hebben bijgedragen aan het ontstaan van de leverschade.

De LMS pleit voor:

- Het opnemen van een contra-indicatie voor patiënten die leveraandoeningen hebben en/of geneesmiddelen gebruiken die kunnen leiden tot leverschade.
- Het opnemen van een waarschuwing in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van SmPC, waarin de patiënt erop wordt gewezen dat bij signalen voor leverschade een arts moet worden geraadpleegd.
- Het opnemen van 'leverschade' in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de SmPC.
- Het terugbrengen van de gebruiksduur van 14 naar 7 dagen.

De LMS baseert zich hierbij voornamelijk op twee sterke cases, op basis waarvan volgens de LMS kan worden geconcludeerd dat sprake is van een causale, temporele relatie tussen Iberogast en het optreden van leverschade.

Conclusie

Het College is het met de LMS eens dat het opnemen van een waarschuwing gerechtvaardigd is, en dat 'leverschade' als bijwerking in rubriek 4.8 moet worden opgenomen. Het College is het echter niet eens met de voorgestelde contra-indicatie. Dit wordt gezien als een disproportionele risicominimalisatie maatregel. De beperkte hoeveelheid bewijs voor een causaal verband rechtvaardigt een contra-indicatie niet. In de cases is veel sprake van *confounding* en er is geen intrinsieke, dosisafhankelijke relatie vastgesteld.

Het College is het ook niet eens met de LMS eens dat de gebruiksduur moet worden teruggebracht van 14 naar 7 dagen, aangezien adequate argumentatie hiervoor ontbreekt. De mogelijke consequenties hiervan voor de afleverstatus komen in een komende Collegevergadering aan bod.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Cardimyn

Productnaam	Cardimyn
Werkzaam bestanddeel	ubidecarenone
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 100 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01EB09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127131
Zaaknummer	824359

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Adjuvant therapy for heart failure (HFrEF) to improve the clinical status by restoring Coenzyme Q10 deficiency in the myocardium.”*

In de vorige ronde werd de volgende indicatie aangevraagd: *“Adjuvant treatment for alleviating symptoms (reflected by NYHA classification and cardiovascular complications) in adults with chronic heart failure.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder 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. WEU is onvoldoende aangetoond. Ook kan niet worden gebridget tussen Cardimyn en de producten in de literatuur waarnaar verwezen wordt. Verder is de werkzaamheid bij patiënten met een *preserved ejection fraction* onvoldoende gerechtvaardigd op basis van de studies waarnaar verwezen wordt. Dit zijn *major objections*. Daarnaast resteren er *major objections* op gebied van kwaliteit.”

Kwaliteit

Major objections resteren over de componenten van het eindproduct die worden getest op onzuiverheden, over de controle van de onzuiverheden en over de controle van een specifieke crystalline vorm.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Inmiddels heeft de firma voldoende aangetoond dat binnen de Europese Unie (EU) sprake is van WEU van Co-enzym Q10 bij de aangevraagde indicatie. Ook is nu voldoende aangetoond dat kan worden gebridget van de producten uit de literatuur naar Cardimyn.
- In de onderhavige ronde heeft de firma de indicatie aangepast, zodat deze in lijn is met het Hongaarse product waarnaar verwezen wordt in de onderbouwing voor WEU. Deze indicatie is echter niet lijn met vigerende richtsnoer ‘*Wording of therapeutic indication EMA/CHMP/483022/2019*’. Hieruit valt op te maken dat de afkorting HFrEF uitgeschreven moet worden, dat moet worden toegevoegd dat het om patiënten met ‘*symptomatic chronic*’ hartfalen gaat en dat de indicatie moet

worden beperkt tot volwassenen. Verder horen klinische eindpunten niet in de indicatie te staan. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie op deze punten aan te passen.

- Het College is er op basis van de huidige beschikbare data nog steeds niet van overtuigd dat sprake is van werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie. Volgens het College mag de hierover geformuleerde *major objection* zwaarder worden aangezet. De Q-SYMBIO wordt als pivotal opgevoerd, maar het aantal geïncludeerde patiënten is laag en de studie is vroegtijdig stopgezet. Ook het gehanteerde eindpunt *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) is een punt van discussie, omdat dit eindpunt in dit geval niet goed gedefinieerd is. Verder wordt opgemerkt dat de farmacokinetische rationale voor werkzaamheid niet erg sterk is. Het betreft een molecuul met een lipofiele staart, waardoor het onwaarschijnlijk is dat ubidecarenone weet door te dringen in de mitochondriën (waar het verondersteld wordt een effect te sorteren).

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Inmiddels is voldoende aangetoond dat sprake is van WEU binnen de EU, en dat kan worden gebridget naar de overlegde literatuur. Er resteren echter *major objections* op gebied van kwaliteit, over de indicatie en met betrekking tot de werkzaamheid die onvoldoende is aangetoond.

Agendapunt 7.c

Nortriptyline Aurobindo

Productnaam	Nortriptyline Aurobindo
Werkzaam bestanddeel	nortriptyline
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N06AA10
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	125610, 125612
Zaaknummer	759403

Het betreft een zienswijzeprocedure naar aanleiding van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Behandeling van depressieve episoden bij volwassenen". De aanvraagprocedure betrof een generieke aanvraagprocedure met Nortilen 10 mg en 25 mg tabletten als referentiegeneesmiddel.

De firma had geen bio-equivalentiestudie uitgevoerd, en gaf aan te willen opteren voor een BSC *based biowaiver*. Hiervoor moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Een van deze voorwaarden is dat moet worden aangetoond dat nortriptyline een BCS *class I* stof is. Dit had de firma niet gedaan en hierdoor kon een BSC *based biowaiver* niet worden toegekend. Dit was aanleiding voor het uitsturen van een voornemen tot weigering.

Hierop heeft de firma schriftelijk gereageerd. Er is additionele literatuurdata overlegd en er is een bio-equivalentiestudie ingediend versus Nortriptyline 25 mg tabletten (King's pharmaceuticals, Verenigd Koninkrijk). Voor de 10mg wordt een biowaiver geclaimd.

Op basis van de huidige beschikbare data kan echter nog steeds geen BSC *based biowaiver* worden toegekend. De firma heeft niet kunnen aantonen dat nortriptyline kan worden geclassificeerd als een BCS *class I* stof. Verder kan de (alsnog) ingediende bio-equivalentiestudie versus het VK referentiegeneesmiddel niet worden gebruikt voor het aantonen van bio-equivalentie, aangezien het in deze studie gebruikte referentiegeneesmiddel niet tot dezelfde *Global Marketing Authorisation (GMA)* behoort als het referentiegeneesmiddel voor deze aanvraag.

Conclusie

Het College **besluit** de aanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren.

Agendapunt 7.d

Raylumis

Productnaam	Raylumis
Werkzaam bestanddeel	tanezumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	795616

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“RAYLUMIS is indicated for treatment of adult patients with moderate to severe chronic hip or knee pain associated with advanced radiographic osteoarthritis (OA) of the hip or knee, defined as Kellgren–Lawrence (KL) grade 3 or grade 4, who have exhausted analgesic treatment options and are candidates or scheduled for total joint replacement for whom treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or any opioid is ineffective, not tolerated or inappropriate.”* Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 2^e ronde werd aangevraagd. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 977^e Collegevergadering (d.d. 29 april 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. De matige werkzaamheid weegt niet op tegen de potentieel ernstige en irreversibele bijwerkingen.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde heeft de firma de aangevraagde indicatie beperkt tot patiënten die wachten op een gewrichtsvervanging. Het College behoudt zijn eerder ingenomen negatieve standpunt. Het belangrijkste argument om negatief te blijven, blijft het risico op *Rapidly Progressive Osteoarthritis (RPOA)* en *Major Adverse Cardiac Events (MACE)*. Dit risico kan onvoldoende worden geminimaliseerd. Tanezumab is effectiever dan placebo en even effectief als NSAIDs, maar NSAIDs hebben een lager risico op RPOA en MACE. Verder is onduidelijk of tanezumab van negatieve invloed is op de operatie en het herstel. Ook is de indicatie nu te breed, en daarbij vindt het College het onacceptabel dat de nu voorgestelde indicatie gelijk is aan de exclusiecriteria in de studie.

Geconcludeerd wordt dat er geen enkele basis is voor een goedkeuring van dit geneesmiddel met deze indicatie.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. De matige werkzaamheid weegt niet op tegen de potentieel ernstige en irreversibele bijwerkingen.

Agendapunt 7.e

Thiosix

Productnaam	Thiosix
Werkzaam bestanddeel	tioguanine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L01BB03
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	114680, 114681
Zaaknummer	530102

Het betreft de voortgang met betrekking het voldoen aan de voorwaarden die zijn gesteld ten tijde van afgifte van de voorwaardelijk handelsvergunning (op 2 april 2015) voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De stand van zaken omtrent dit onderwerp is eerder besproken in de 969^e Collegevergadering (d.d. 7 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning opnieuw met een jaar te verlengen. Op dit moment kan nog geen definitieve *benefit/risk* balans worden opgemaakt aangezien de eindrapportage nog niet beschikbaar is. Deze komt echter binnen een jaar beschikbaar. Er zijn geen aanwijzingen dat de volksgezondheid gevaar loopt.”

Inmiddels zijn de finale rapporten van de registerstudies beschikbaar gekomen. Een beoordeling van de resultaten wijst uit dat de werkzaamheid minder is dan verwacht (<55%). Qua veiligheid blijft tioguanine echter beter verdraagbaar dan thiopurines. Mogelijk is de mindere werkzaamheid toe te schrijven aan een aantal specifieke subgroepen. Om hier meer inzicht in te krijgen wordt de firma verzocht een subgroepanalyse uit te voeren bij de volgende subgroepen:

- patiënten die intolerant zijn voor conventionele thiopurines
- patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met thiopurines, en;
- patiënten die zowel intolerant zijn voor en onvoldoende reageren op thiopurines.

Op basis van de huidige beschikbare data kan nog geen hernieuwde *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Dit betekent dat de voorwaardelijke handelsvergunning op dit moment nog niet kan worden omgezet naar een volledige handelsvergunning.

Conclusie

De voorwaardelijke handelsvergunning kan nog niet worden omgezet naar een volledige handelsvergunning. Subgroepanalyses zijn vereist om meer inzicht te krijgen in de oorzaak van de lager dan verwachte werkzaamheid.

Agendapunt 7.f

Zaponex

Productnaam	Zaponex
Werkzaam bestanddeel	clozapine
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 50 mg/ ml
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AH02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126269
Zaaknummer	786833

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Treatment-resistant schizophrenia - Clozapine is indicated in treatment-resistant schizophrenic patients and in schizophrenia patients who have severe, untreatable neurological adverse reactions to other antipsychotic agents, including atypical antipsychotics. Treatment resistance is defined as a lack of satisfactory clinical improvement despite the use of adequate doses of at least two different antipsychotic agents, including an atypical antipsychotic agent, prescribed for adequate duration. Psychosis during the course of Parkinson’s disease - Clozapine is also indicated in psychotic disorders occurring during the course of Parkinson’s disease, in cases where standard treatment has failed.”*

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de te hoge hoeveelheid macrogol (PEG 400) in de formulering. De firma werd verzocht deze hoeveelheid te rechtvaardigen. Dit heeft de firma tot op heden onvoldoende gedaan, en dit vormt een weigeringsgrond.

Non-klinische en Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving van dit geneesmiddel. De *major objection* op gebied van kwaliteit is niet opgelost.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Concept beslissing op bezwaar

Op 23 juli 2020 heeft Vondst advocaten (hierna: Vondst) het CBG verzocht om, op grond van de Wob, een afschrift van documenten met betrekking tot *carve-outs* over de afgelopen 10 jaar en de beoordeling daarvan door het College. Middels ‘*carve-outs*’ mag een (meestal generieke) handelsvergunninghouder bepaalde passages uit zijn productinformatie weglaten, indien daarmee inbreuk zou worden gemaakt op nog bestaande gebruiks octrooien van een octrooihouder (vaak de innovator). Daarmee kan worden vermeden dat het generieke product in zijn geheel niet op de markt zou mogen komen. In overleg met de verzoeker is het Wob-verzoek ingeperkt tot stukken die betrekking hebben op gemotiveerde verzoeken van handelsvergunningshouders om informatie te verwijderen of aan te passen in de rubrieken 4.3 tot en met 4.9 van de SmPC in de afgelopen 10 jaar. De documenten zijn verzameld en ontdaan van vertrouwelijke informatie. Centrafarm en Denk Pharma zijn als handelsvergunningshouders van respectievelijk dasatinib en rivaroxaban in de gelegenheid gesteld om als belanghebbende partijen een zienswijze te geven over de voorgenomen openbaarmaking. Zowel Centrafarm als Denk Pharma heeft aangegeven geen bezwaren te hebben tegen de voorgestelde verwijderingen van het College. Op 12 november 2020 heeft het CBG een besluit op het Wob-verzoek genomen en de documenten gelijktijdig met het besluit verstuurd naar Vondst.

Vondst heeft op 24 december 2020 bezwaar gemaakt tegen het besluit. Het bezwaar gaat over de redenen van niet-openbaarmaking van een aantal documenten. De bezwaarcommissie ziet geen grond om af te wijken van het primaire besluit, en adviseert het College om het bezwaar van Vondst ongegrond te verklaren en het primaire besluit te handhaven. Het College neemt het voorstel van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar **ongegrond**.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10.a

Dupixent

Productnaam	Dupixent
Werkzaam bestanddeel	dupimulab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen: 300 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	L04AC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120230
Zaaknummer	646359

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde astma-indicatie: *“Adults and adolescents - Dupixent is indicated in adults and adolescents 12 years and older as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised fraction of exhaled nitric oxide (FeNO), see section 5.1, who are inadequately controlled with high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment.*

Children 6 to 11 years of age - Dupixent is indicated in children 6 to 11 years old as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised fraction of exhaled nitric oxide (FeNO), see section 5.1, who are inadequately controlled with medium to high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Dupixent is tevens goedgekeurde voor de behandeling van atopische dermatitis en *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis* (CRSwNP). Voor de volledige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een pivotale studie en een ondersteunende studie. De pivotale studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van dupilumab vergeleken met placebo bij 408 kinderen in de leeftijd van 6 tot <12 jaar met matig tot ernstige astma. De resultaten wijzen uit dat bij patiënten behandeld met dupilumab sprake is van een reductie in astmaexacerbaties ten opzichte van placebo. Het veiligheidsprofiel is in lijn met het veiligheidsprofiel van de reeds goedgekeurde indicaties. De Rapporteurs concluderen dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans en het College steunt dit.

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 basis van de huidige beschikbare data is voldoende aangetoond dat de *benefit/risk* balans bij deze indicatie positief is.

Agendapunt 10.b

Epclusa

Productnaam	Epclusa
Werkzame bestanddelen	sofosbuvir en velpatasvir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – filmomhulde tabletten: 200 mg/50 mg en 400 mg/100 mg Aangevraagd - granulaat: 200mg/50mg en 150mg/37,5mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AP55
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	127989, 127990
Zaaknummer	863713

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Epclusa is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients 36 years of age and older ~~and weighing at least 17 kg~~ (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Er wordt ook een nieuwe formulering aangevraagd (*line-extension*) voor de toepassing bij kinderen (granulaat).

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label fase II studie. Hierin is de farmacokinetiek (PK), veiligheid en antivirale activiteit van Epclusa onderzocht bij kinderen met een chronische HCV infectie. Het doseringsadvies wordt ondersteund met een populatie PK (popPK) analyse. De huidige beschikbare data wijzen o.a. uit dat de blootstelling (zowel voor sofosbuvir als voor velpatasvir) bij kinderen hoger is dan bij volwassenen.

De Rapporteur komt tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans positief is voor de aangevraagde indicatie. Het College is het hier in principe mee eens, maar de hogere incidentie van braken bij deze leeftijdsgroep is nog wel een punt van discussie. Mogelijk is er een relatie met de hogere blootstelling bij kinderen. Dit moet nog worden bediscussieerd door de firma. Dit zou kunnen leiden tot het opnemen van braken als bijwerking in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

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. Een resterend punt van discussie is de hogere blootstelling bij kinderen, en de mogelijke relatie met de verhoogde incidentie van braken die bij kinderen wordt gezien. Dit is echter geen *major objection*.

Agendapunt 10.c

Filsuvez

Productnaam	Filsuvez
Werkzaam bestanddeel	oleogel-S10
Farmaceutische vorm en sterkte	gel: 100 mg/g
Indicatiegebied	Wondzorg
ATC-code	D03AX13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co=Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	869797

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment to achieve accelerated healing of wounds associated with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa (EB) in patients from birth onwards.”*

Kwaliteit

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

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een fase II studie en een fase III studie. De fase III studie is een dubbelblinde, gecontroleerde studie waarin de werkzaamheid van oleogel-S10 is vergeleken met zonnebloemolie. De studie is uitgevoerd bij volwassenen en kinderen met dystrofische en junctionele EB. Het primaire eindpunt is *‘first complete closure of the target wound by day 45’*. Dit eindpunt werd behaald bij 41% van de patiënten die waren behandeld met oleogel-S10 versus 29% van de patiënten in de controlegroep.

- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de gebruikte controle (zonnebloemolie) mogelijk een negatief effect heeft op de wondsluiting. In de studie zou dit leiden tot een overschatting van het effect van oleogel-S10. Vanuit het College wordt opgemerkt dat oleogel-S10 ook zonnebloemolie bevat. Wanneer zonnebloemolie een negatieve invloed heeft op de wondsluiting dan geldt dit in dezelfde mate voor oleogel-S10 en is er dus geen overschatting van het effect. In die zin zou de discussie zich meer moeten richten op de geschiktheid van zonnebloemolie als hulpstof in dit geneesmiddel. In reactie hierop wordt toegelicht dat de controle naast zonnebloemolie een wax bevat die mogelijk ook van negatieve invloed is op de wondsluiting. De firma wordt verzocht dit op te helderen.
- Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de klinische relevantie van het aangetoonde effect. Het behandelings-effect is relatief klein en wordt niet ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de extrapolatie naar junctionele EB en naar kinderen <4 jaar. Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat het aantal geïncludeerde patiënten met junctionele EB klein is, maar de

zeldzaamheid van deze aandoening bemoeilijkt de inclusie van een groter aantal patiënten. Verder wordt erop gewezen dat het werkingsmechanisme van oleogel-S10 naar verwachting niet type-specifiek is. Op basis van deze overwegingen vindt het College de genoemde extrapolatie voldoende gerechtvaardigd. Deze *major objection* van de Co-Rapporteur wordt dus niet gesteund.

- Gelet op het beoogde langdurige gebruik van dit geneesmiddel zijn meer lange termijn data nodig om inzicht te krijgen in de *benefit/risk* balans op langere termijn. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over het risico op plaveiselcelcarcinoom. Dit is een bekend risico bij patiënten met deze aandoeningen. Ondanks dat op dit gebied nog wel verdere discussie nodig is van de firma, vindt het College dit een *other concern*, aangezien de incidentie in de laatste *Periodic Safety Update Report* (PSUR) niet sterk verhoogd was. Verder is door de firma een waarschuwing opgenomen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de effectschatting, de klinische relevantie van het effect, en de veiligheid over langere termijn. Ook op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*.

Agendapunt 10.d

Sudormin

Productnaam	Sudormin
Werkzaam bestanddeel	glycopyrroniumbromide
Farmaceutische vorm en sterkte	crème: 8 mg/g
Indicatiegebied	Overmatig zweten
ATC-code	A03AB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	128057
Zaaknummer	867747

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of primary axillary hyperhidrosis in adults and adolescents aged 12 years and older.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Sudormin gedurende vier weken vergeleken met placebo bij 171 volwassenen met ernstige primaire axillaire hyperhidrose. Het primaire eindpunt is *‘absolute change in sweat production assessed by gravimetry at day 29’*. De resultaten wijzen op een zweetreductie van 64% bij personen behandeld met Sudormin versus 30% zweetreductie in de placebogroep.

- Het College is het met de RMS eens dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. De aangetoonde werkzaamheid is klinisch relevant. Bij dit geneesmiddel treedt systemische blootstelling op, en dit is terug te zien in het bijwerkingenprofiel. De bijwerkingen zijn in lijn met de bijwerkingen die worden geassocieerd met anticholinergica (droge mond en ogen, huidirritatie). Opgemerkt wordt dat zowel de werkzaamheid als de veiligheid van Sudormin inferieur zijn aan het lokaal werkende middel Botox. Niettemin vormt Sudormin een nieuwe behandeloptie voor personen met ernstige hyperhidrose.
- Over de indicatie is een *major objection* geformuleerd. Deze moet meer in lijn worden gebracht met de onderzochte patiëntenpopulatie, en met de goedgekeurde Botox-indicatie: *“Treatment of severe primary axillary hyperhidrosis in adults and adolescents aged 12 years and older.* Toe te voegen tekst is onderstreept.
- Ook dient de leeftijdsrestrictie uit de indicatie te worden verwijderd (zoals aangegeven). Hierover is een separate *major objection* geformuleerd. In rubrieken 4.2 (dosering en wijze van toediening) en 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) dient te worden vermeld dat Sudormin niet is onderzocht bij kinderen en adolescenten. De extrapolatie van volwassenen naar adolescenten is volledig gebaseerd op de werkzaamheids- en veiligheidsdata afkomstig van het glycopyrronium bevattende product Qbrexza. Dit alleen biedt echter onvoldoende basis voor een extrapolatie naar adolescenten. Aangetoond moet worden dat het

doseringsregime van Sudormin effectief is in de behandeling van hyperhidrose bij adolescenten.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Klinisch relevante werkzaamheid is aangetoond maar er resteren *major objections* over de indicatie.

Agendapunt 10.e

Kapruvia

Productnaam	Kapruvia
Werkzaam bestanddeel	difelikefalin
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 50 microgram/ml
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in V03AX</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Slowakije
RVG-nummer	128106
Zaaknummer	869808

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of pruritus associated with chronic kidney disease in adult patients on haemodialysis, including patients where other treatment options have failed.”*

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd met betrekking tot de posologie, het sterilisatieproces en over de limieten voor houdbaarheid en vrijgifte.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee dubbelblinde fase III studies waarin de werkzaamheid van difelikefalin is vergeleken met placebo. De resultaten wijzen op een gunstig effect voor difelikefalin ten opzichte van placebo.

De Rapporteurs zijn van mening dat op dit moment sprake is van een negatieve *benefit/risk* balans. De indicatie is te breed en hierover is een *major objection* geformuleerd. De indicatie moet in lijn worden gebracht met de studiepopulatie. Het College deelt het standpunt van de Rapporteurs.

Er is een onbalans in het cardiovasculaire veiligheidsprofiel tussen de difelikefalin groep en de placebogroep. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat dit gerelateerd is aan difelikefalin moet hier wel opheldering over komen. Voorgesteld wordt hier een additionele *other concern* over te formuleren.

Conclusie

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

Agendapunt 10.g

Oportuzumab Monatox

Productnaam	Oportuzumab Monatox
Werkzaam bestanddeel	oportuzumab monatox
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat en oplosmiddel voor intravesicale oplossing: 33 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	RVG nummer 128097
Zaaknummer	869707

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment and prevention of recurrence of carcinoma-in-situ (CIS) of the urinary bladder following transurethral resection in BCG-unresponsive patients. Prevention of recurrence of high grade Ta and/or T1 papillary tumours following transurethral resection in BCG-unresponsive patients.”*

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische & Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een pivotale open-label fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en verdraagbaarheid van Oportuzumab Monatox onderzocht bij patiënten met niet-spierinvasief CIS en/of hooggradige papillaire ziekte van de blaas, die eerder zijn behandeld met Bacillus Calmette-Guérin (BCG). De Rapporteurs formuleren een groot aantal *major objections*.

- Op non-klinisch gebied is onvoldoende aangetoond dat geen sprake is van systemische absorptie. De Rapporteur vraagt om een nieuwe rattenstudie waarin de bio-distributie opnieuw wordt onderzocht. Verder wijst de Rapporteur erop dat de bio-analyse studie met apen ook gebrekkig is en opnieuw moet worden uitgevoerd. Over deze zaken formuleert de Rapporteur een *major objection*. Het College is het met de Rapporteur eens dat deze zaken moeten worden opgehelderd, maar is het niet eens met de vraag om nieuwe dierstudies. De genoemde dierstudies zijn onvoldoende representatief voor de situatie in de mens. Nieuwe dierstudies zullen daarom geen nieuwe inzichten opleveren. Voorgesteld wordt de vragen op dit gebied toe te voegen aan de klinische *major objection* die de Co-Rapporteur formuleert over de veiligheid. De firma dient te bediscussiëren of de gebrekkige bio-analysestudie van invloed is op de beoordeling van de veiligheid. Verder wordt opgemerkt dat de farmacokinetiek (PK) data niet wijzen op systemische blootstelling, maar dat in de klinische studie worden wel degelijk bijwerkingen gezien die wijzen op systemische blootstelling. Een vraag om opheldering m.b.t. deze discrepantie dient volgens het College ook aan de *major objection* te worden toegevoegd.
- Verder zijn er op klinisch gebied *major objections* geformuleerd over de *Good Clinical Practice* (GCP) status van de klinische studie, het ontwerp en uitvoer van de klinische studie, en over de twijfelachtige klinische relevantie van het aangetoonde effect op het primaire eindpunt. Ook over de bewoording van de indicatie is een *major objection* geformuleerd. Het College steunt deze *major objections*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een groot aantal *major objections* geformuleerd over non-klinische en klinische aspecten. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.

Agendapunt 10.h

Apexxnar

Productnaam	Apexxnar
Werkzame bestanddelen	diverse <i>pneumococcal polysaccharide serotypes</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 0,5 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07AL02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	127982
Zaaknummer	863600

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Active immunisation for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae in adults 18 years of age and older. See sections 4.4 and 5.1 for information on protection against specific pneumococcal serotypes. The use of TRADENAME should be determined on the basis of official recommendations taking into consideration the risk of invasive disease and pneumonia in different age groups, underlying comorbidities, as well as the variability of serotype epidemiology in different geographical areas.”*

Kwaliteit

Het College steunt de *major objection* die is geformuleerd over *Good Manufacturing Practice (GMP) compliance*.

Non-klinische onderzoeken

In de *repeated dose toxicity* studie met konijnen is cardiotoxiciteit gezien. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College is het met de Rapporteur eens dat dit verder moet worden bediscussieerd maar vindt dit geen *major objection*. Konijnen zijn erg stressgevoelig en dit op zichzelf kan al leiden tot cardiovasculaire effecten. Bovendien wordt eenzelfde mate van cardiotoxiciteit gezien in de groep konijnen die werd behandeld met alleen een zoutoplossing. Op basis van deze overwegingen vindt het College het onwaarschijnlijk dat de waargenomen cardiotoxiciteit vaccin-gerelateerd is.

Klinische onderzoeken

Apexxnar is een 20-valent pneumococcal polysaccharide conjugaat vaccin (20vPnC). Voor de onderbouwing is een beperkt aantal studies ingestuurd, omdat er gebridget kan worden naar de data van Prevenar 13 (13vPnC). Dit is in lijn met eerder afgegeven wetenschappelijk advies.

- De effectiviteit en veiligheid van 20vPnC zijn onderzocht in twee studies. In één studie waren vaccin-naïeve personen opgenomen in drie leeftijdscohorten (18-49, 50-59 en ≥60 jaar). De andere studie betrof personen ≥ 65 jaar die al eerder waren gevaccineerd met PPSV23, 13vPnC of met 13vPnC gevolgd door PPSV23.
- De resultaten wijzen uit dat 20vPnC immunogeen is bij alle onderzochte subgroepen. Voor 11 van de 13 serotypen in 20vPnC, die overeenkomen met de serotypen in 13vPnC, wordt een consistent lagere immuunrespons gezien in alle studies en in alle leeftijdscategorieën. Dit heeft gevolgen voor het bridgen van 13vPnC naar 20vPnC. Verder blijkt de immuunrespons op serotype 8 na vaccinatie

met 20vPnC inferieur te zijn aan de immuunrespons op serotype 8 na vaccinatie met PPSV23. Daar staat tegenover dat 20vPnC bescherming biedt tegen zeven meer serotypes dan 13vPnC. De klinische relevantie van de verminderde immuunrespons die bij 20vPnC wordt gezien is onbekend, en deze moet worden afgewogen tegen het voordeel van bescherming tegen zeven meer serotypes dan 13vPnC. Over deze kwestie is door de Co-Rapporteur een *major objection* geformuleerd. Het College steunt deze *major objection*, maar vindt dat in de *major objection* meer nadruk moet worden gelegd op de te maken *benefit/risk* balans afweging.

- Vanuit het College wordt opgemerkt dat de discussie met betrekking tot non-inferioriteit theoretisch is. Het zou goed zijn als de aannames die op basis daarvan worden gedaan weer eens worden getoetst op basis van klinisch onderzoek naar het effect van vaccinatie (in plaats van alleen immunologische data). Hierop wordt aangevuld dat de Rapporteurs de firma verzoeken om in geval van goedkeuring *postmarketing* data te verzamelen over doorbraak-ziekte.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit vaccin. Een *major objection* resteert over de *benefit/risk* balans. De klinische relevantie van de verminderde immuunrespons (en daardoor mogelijk verminderde werkzaamheid) die bij 20vPnC wordt gezien is onbekend. Deze moet worden afgewogen tegen het voordeel van bescherming tegen zeven meer serotypes dan 13vPnC.

Daarnaast resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.i

Quviviq

Productnaam	Quviviq
Werkzaam bestanddeel	daridorexant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet: 25 mg en 50 mg
Indicatiegebied	Slaap
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	128078, 128079
Zaaknummer	868888

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with insomnia to improve sleep and daytime functioning.”*

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, over de *New Active Substance* (NAS) status en over de *Qualified Person* (QP) verklaring. Het College steunt deze *major objections*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee dubbelblinde gerandomiseerde fase III studies (301 en 302). Verder wordt in een lopende extensiestudie (303) de werkzaamheid en veiligheid over langere termijn geëvalueerd. In studies 301 en 302 is de werkzaamheid en veiligheid van verschillende doseringen daridorexan vergeleken met placebo. De studies zijn uitgevoerd bij in totaal 1850 personen waarbij de diagnose slapeloosheid is vastgesteld volgens de DMS-V criteria. Het co-primaire eindpunt is *‘change from baseline in wake after sleep onset (WASO) and latency to persistent sleep (LPS) at month 1 and 3’*. Secundaire eindpunten waren *‘change from baseline in subjective total sleep time (sTST) at month 1 and 3’* en *‘change from baseline in Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) – sleepiness domain score at month 1 and 3’*.

De resultaten van studie 301 wijzen op een statistisch significante verbetering in sTST ten opzichte van placebo voor zowel de 25 mg als de 50 mg dosering. Op IDSIQ wordt alleen voor de 50 mg dosering een statistisch significant effect gezien ten opzichte van placebo. De resultaten van studie 302 wijzen op een statistisch significante verbetering in sTST ten opzichte van placebo voor zowel de 10 mg als de 25 mg dosering. Op IDSIQ wordt voor geen van beide doseringen een statistisch significante verbetering gezien.

- De klinische relevantie van het aangetoonde effect is een punt van discussie. Op basis van het richtsnoer en het eerder afgegeven wetenschappelijke advies had een *Patient Reported Outcome Measure* (PROM) opgenomen moeten worden als subjectief, co-primair eindpunt. In dit geval zijn deze wel opgenomen als secundaire eindpunten. Daar wordt een positieve trend voor werkzaamheid gezien, maar deze is statistisch niet robuust. De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over o.a. de klinische relevantie van het aangetoonde effect. Het College is het met de

Co-Rapporteur eens dat dit moet worden bediscussieerd, maar vindt dit een *other concern* aangezien dit geen weigeringsgrond vormt. Voorgesteld wordt de firma te verzoeken de werkzaamheid te bediscussiëren op basis van subjectieve en objectieve eindpunten.

- De indicatie moet in lijn worden gebracht met de studiepopulatie. De Rapporteur formuleert hierover een *other concern*. Volgens het College moet dit formeel een *major objection* zijn, aangezien dit de indicatie betreft.
- Op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk of leeftijd van invloed is op de werkzaamheid van daridorexant. Om hier meer duidelijkheid over te krijgen wordt de firma verzocht een subgroepanalyse uit te voeren voor de verschillende leeftijdsgroepen. Mogelijk moet de indicatie worden beperkt tot een specifieke leeftijdsgroep. Dit is een *other concern*.
- Dit geneesmiddel zou minder bijwerkingen geven dan benzodiazepines. Het is de vraag of dit daadwerkelijk zo is. Mogelijk komt dit door de lagere doseringen die worden gebruikt voor daridorexant. Wanneer in de praktijk hoger gedoseerd wordt dan zouden alsnog bijwerkingen kunnen optreden. Over het mogelijke risico op afhankelijkheid wordt opgemerkt dat daar op basis van de non-klinische data geen aanwijzingen voor zijn. Verder wordt opgemerkt dat er geen *stopping rules* in de productinformatie zijn opgenomen. De firma dient te bediscussiëren hoe lang daridorexant kan worden gebruikt.
- Dit geneesmiddelen is in de Verenigde Staten al 17 jaar op de markt. In die zin is het opmerkelijk dat er geen postmarketing data zijn aangeleverd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot de indicatie en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.j

Sinupret

Productnaam	Sinupret
Werkzaam bestanddeel	droog extract (3-6:1) van gentiaanwortel, primula bloem, krulzuring, vlierbloesem en ijzerhard
Farmaceutische vorm en sterkte	omhulde tabletten: 160 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128438
Zaaknummer	884247

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure (*repeat-use procedure*) voor de indicatie: *“Herbal medicinal product for the treatment of acute uncomplicated inflammations of the paranasal sinuses (acute uncomplicated rhinosinusitis) in adults.”*

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 & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In een WEU aanvraag worden de werkzaamheid en veiligheid onderbouwd op basis van literatuurgegevens. De onderhavige aanvraag leunt echter op zowel gepubliceerde literatuur als op eigen, ongepubliceerde studies. Dit betekent dat het dossier niet past bij de gekozen legale basis (WEU). De ongepubliceerde studies kunnen voor de WEU aanvraag niet in beschouwing worden genomen ter beoordeling van de *benefit/risk* balans. Deze dienen uit het dossier te worden verwijderd en dit is een *major objection*.
- Gedurende de beoordeling werd ontdekt dat één van de eigen uitgevoerde studies, ARhiSiO2, hoogstwaarschijnlijk wél is gepubliceerd (Jund *et al.* 2012). In deze studie is de werkzaamheid van Sinupret vergeleken met placebo bij personen met acute ongecompliceerde rhinosinusitis. De resultaten wijzen op een statistisch significante maar zeer kleine verbetering op het primaire eindpunt (het gemiddelde van de 5 belangrijkste symptomen op dag 15). De klinische relevantie hiervan wordt niet onderbouwd met data uit het publieke domein.
- De andere gepubliceerde literatuurreferenties verwijzen voornamelijk naar oudere publicaties over andere Sinupret formuleringen en kunnen daardoor ook alleen als ondersteunend worden beschouwd. Verder zijn de gepubliceerde studies die kwalificeren voor onderbouwing van WEU van onvoldoende kwaliteit waardoor deze alleen als ondersteunend kunnen worden beschouwd.
- Dit geneesmiddel is al geregistreerd in 16 lidstaten. In de onderhavige *repeat-use procedure* wordt een aantal van de lidstaten waarin dit geneesmiddel nog niet is geregistreerd gevraagd of zij het eens zijn met de positieve beoordeling van de RMS. Indien een lidstaat het niet eens is met de beoordeling van de RMS dan dient een arbitrageprocedure te worden gestart. Het College is het in dit geval niet eens met de positieve beoordeling van de RMS. Het is echter de vraag wat de kans van

slagen is van een arbitrageprocedure, wanneer dit geneesmiddel al in 16 lidstaten is geregistreerd en er geen bezwaren zijn op gebied van veiligheid. Besloten wordt in elk geval in een *major objection* op te voeren dat de ongepubliceerde studies uit het dossier moet worden verwijderd.

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 onderhavige aanvraag leunt op zowel gepubliceerde literatuur als op eigen, ongepubliceerde studies. Dit betekent dat de inhoud van het dossier niet past bij de gekozen legale basis (WEU). Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 10.k

Skyrizi

Productnaam	Skyrizi
Werkzaam bestanddeel	risankizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 75 mg
Indicatiegebied	Artritis psoriatica
ATC-code	L04AC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	123178
Zaaknummer	873974

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Plaque Psoriasis - Skyrizi is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.*

Psoriatic Arthritis - Skyrizi, alone or in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more DMARDs.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee lopende gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van risankizumab vergeleken met placebo bij patiënten met actieve artritis psoriatica die onvoldoende reageerden op *Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (csDMARDs) of *biologics*.

De studies duren 52 weken maar momenteel zijn er alleen data beschikbaar over de eerste periode van 24 weken. Deze voorlopige resultaten wijzen uit dat de fractie American College of Rheumatology (ARC20) responders in de groep behandeld met risankizumab hoger ligt dan in de placebogroep. Het College is het met de Rapporteurs eens dat sprake is van een klinisch relevant effect.

- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de firma moet onderbouwen waarom de brede term ‘csDMARD’ in de indicatie gerechtvaardigd is, terwijl de patiënten in de studies bijna uitsluitend methotrexaat gebruikten. Het College steunt deze *major objection*.
- De resultaten van week 52 zijn nodig om meer inzicht te krijgen in de mogelijke bijwerkingen op de lever. Dit is een *other concern*. In de studies werd een aantal gevallen gezien, maar deze zijn op dit moment niet dusdanig dat ze zorgen voor een negatieve *benefit/risk* balans. Daarnaast kunnen de 52-weekse data meer inzicht geven in de persistentie van het effect in termen van preventie van gewrichtsschade. Dit (numerieke, niet statistisch significante) effect wordt na 24 weken gezien maar het is nog niet duidelijk of het aanhoudt.
- Recent is een voorgevulde pen/spuit goedgekeurd voor dit geneesmiddel. Hiervan is alleen de 75mg dosering opgenomen in de voorgestelde bijsluiter voor arts en

apotheker (SmPC). De firma wordt gevraagd of de onderhavige indicatie-uitbreiding ook van toepassing is op de 150 mg dosering.

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

Conclusie

Het College **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is een klinisch relevant effect aangetoond, maar een *major objection* resteert over de indicatie.

Agendapunt 10.1

Sondelbay

Productnaam	Sondelbay
Werkzaam bestanddeel	teriparatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 20 microgram/ 80ml
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	H05AA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128085
Zaaknummer	869364

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Forsteo als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Forsteo zijn goedgekeurd: *“Sondelbay is indicated in adults. Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fracture (see section 5.1). In postmenopausal women, a significant reduction in the incidence of vertebral and nonvertebral fractures but not hip fractures have been demonstrated. Treatment of osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy in women and men at increased risk for fracture (see section 5.1).”*

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

- Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* voldoende aangetoond.
- Een *major objection* is geformuleerd over de ontbrekende risico-inventarisatie van nitrosamines. Deze wordt gesteund door het College. Verder is een *major objection* geformuleerd over de *Good Manufacturing Practice* status van één van de productielocaties. Het College vindt dit een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is aangetoond, maar op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*.

-
- 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 21-24 juni 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin vermelde onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 22-23 juni 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 5-8 juli 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen 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 15-17 juni**
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 aanvullende opmerkingen.
- 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** **Orgovyx**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Lareb overzicht overlijdens na Covid-19 vaccinatie - update**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.c** **Aduhelm**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8** **CAT-verslag 16-18 juni 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CAT.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Mw. 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)
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma