

Vastgesteld d.d.
23 september 2021

**Openbaar verslag van de 983^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 29 juli 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
25-11-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
14-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.b, 10.a en 10.b.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 979^e Collegevergadering d.d. 3 juni 2021
 - 5.b Conceptverslag 980^e Collegevergadering d.d. 16 juni 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 Melphalan flufenamide Oncopeptides (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Pepaxti*)
melfalan flufenamide
Oncologie
 - 7.b Tabrecta
capmatinib
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Dymistin Neusspray
azelastine en fluticason
Allergische rhinitis
- 10.b Nyladoz (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Voquily*)
melatonine
Slaap
- 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 19-22 juli 2021
- 12.b CMDh-agenda 20-21 juli 2021
- 12.c COMP-verslag 13-15 juli 2021
- 12.d Agendapunt vervallen
- 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 29 juli 2021
- 13.3.b Notitie melatonine-uitspraak
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.7.a Notulen Commissie Wetenschap 1-7-2021
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 13.8.a CAT-verslag juli 2021
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 983^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en twee secretarissen fysiek in de zaal aanwezig.

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

Ook is er een speciaal welkom voor mevr. Plasmeijer, lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 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

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.

Afmeldingen

De Collegeleden Bouvy, De Graeff, Van Rensen, Russel en Sonke zijn verhinderd.

Onzuiverheden in geneesmiddelen - opsporingsstelsel & terugroepacties

In de 982^e Collegevergadering (d.d. 14 juli 2021) werd een azide-onzuiverheid besproken die is aangetroffen in een aantal medicijnen met losartan, valsartan en irbesartan. Dit leidde o.a. tot de bredere vraag of het systeem op basis waarvan wordt voorspeld of dit soort onzuiverheden kunnen ontstaan wel goed werkt. Daar wordt nu dieper op ingegaan.

In de afgelopen jaren leidden namelijk al verschillende mutagene onzuiverheden in diverse geneesmiddelen tot terugroepacties en de nodige media-aandacht (bijvoorbeeld sartanen [2018&2021], ranitidine [2019], en metformine [2020]).

Nitrosamine-onzuiverheden in sartanen – lessons learnt – Naar aanleiding van de arbitrageprocedure en de verschillende terugroepacties die voortkwamen uit de beoordeling van de nitrosamine-onzuiverheden in sartanen is op Europees niveau onderzocht:

- of de wijze waarop onzuiverheden in geneesmiddelen worden geïdentificeerd en gecontroleerd verbeterd kan worden,
- hoe dergelijke incidenten in de toekomst kunnen worden voorkomen, en;
- of de wijze waarop met dit soort incidenten wordt omgegaan vatbaar is voor verbetering.

Hiertoe is een ‘*lessons learnt*’ project opgestart waarin specifiek is gekeken naar de onderwerpen preventie, *market surveillance*, incidentmanagement, internationale samenwerking en communicatie. Naar aanleiding van de bevindingen heeft een consultatie plaatsgevonden van de farmaceutische industrie, zorgverleners, patiëntenvertegenwoordigers en internationale regulatoire autoriteiten. Deze exercitie heeft geleid tot een uitvoerig rapport dat is gepubliceerd op 23 juni 2020 en dat vergezeld gaat van een implementatieplan. Hierin worden o.a. aanbevelingen gedaan voor het regulatoire netwerk. Deze worden kort toegelicht aan het College. Bij het beschikbaar komen van dit rapport viel op dat in het publieke domein geanticipeerd werd op een beantwoording van de schuldvraag (wie was verantwoordelijk voor de aanwezigheid van nitrosamines in santonen). Benadrukt wordt dat primair de handelsvergunninghouders verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit van hun geneesmiddel(en). De gedane aanbevelingen gaan echter breder dan dat, en betreffen ook de wijze waarop het systeem functioneert. Niettemin kan geworden geconstateerd dat het systeem eraan bijdraagt dat na het ontdekken van een onzuiverheid zorgvuldig en snel kan worden gehandeld.

Beoordelingskaders die ten grondslag liggen aan het systeem – Het College krijgt een overzicht gepresenteerd van de richtsnoeren die firma’s in acht moeten nemen bij het indienen van een dossier. Het gaat hier met name om richtsnoeren die zijn opgesteld door *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), en die gaan over de controle van onzuiverheden in werkzame bestanddelen en eindproducten. Een firma dient te bediscussieren welke onzuiverheden worden verwacht gedurende de bereiding van het werkzame bestanddeel en het eindproduct. Tevens dienen de bevindingen van diverse onderzoeken op dit gebied te worden overlegd. Er zijn drempelwaardes vastgesteld in percentages ten opzichte van de dosering van het werkzame bestanddeel. Wanneer een onzuiverheid boven die drempelwaarde uitkomt dan is verder onderzoek en nadere karakterisering vereist. Op basis hiervan worden uiteindelijk specificaties vastgesteld voor zowel geïdentificeerde als ongeïdentificeerde onzuiverheden in het werkzame bestanddeel en in het eindproduct. Verder is in 2017 een separaat richtsnoer (ICH M7) van kracht geworden waarin de firma aanwijzingen krijgt voor identificeren van potentiële mutagene onzuiverheden. Alle geïdentificeerde onzuiverheden moeten worden gescreend op mogelijke mutageniciteit. Ook dient de firma de mogelijke aanwezigheid van mutagene onzuiverheden die (nog) niet zijn opgemerkt te beschouwen. Naar deze onzuiverheden moet vervolgens actief worden gezocht en zo nodig moeten toxicologisch aangepaste limieten, op microgramniveau, worden vastgesteld. Om tekorten te voorkomen is besloten dit richtsnoer niet retrospectief toe te passen op alle bestaande producten tegelijk. In de loop van de tijd zullen alle producten echter bij relevante wijzigingen in het dossier geëvalueerd moeten worden volgens M7.

Vastgesteld wordt dat bij de cases van onzuiverheden die zich in de afgelopen jaren voordeden de systematiek niet heeft gefaald. De risico-inschatting is gebaseerd op steeds grotere chemische kennis en geavanceerdere analytische technieken. Er is echter geen universele testmethode, en het voorspellen van het optreden van onzuiverheden blijft gecompliceerd.

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

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

Therapeutica

Olumiant (baricitinib) – baricitinib is goedgekeurd voor de behandeling van reumatoïde artritis en atopische dermatitis bij volwassenen. De firma wil de indicatie uitbreiden met de behandeling van gehospitaliseerde COVID-19 patiënten die zuurstofbehoefstig zijn (volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar). Twee fase III studies vormen hiervoor de basis, de ACTT-2 studie en de KHAA studie (eerder toegelicht in de 976^e Collegevergadering d.d. 14 april 2021). Alleen in de ACTT-2 studie is het primaire eindpunt behaald. Wel wordt in beide studies een 38% mortaliteitsreductie gezien, en laat baricitinib een consistent voordeel zien op diverse eindpunten. Deze procedure is recent besproken in de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Voor de CHMP weegt het zwaar dat één van de studies zijn primaire eindpunt niet heeft behaald, en dat in de geslaagde studie de *time to recovery* bij patiënten in de baricitinib-groep met ‘slechts’ één dag is verkort. Volgens de CHMP vormt dit aanleiding voor een *major objection* over de werkzaamheid.

In reactie op een vraag vanuit het College wordt opgemerkt dat op basis van de huidige beschikbare data moeilijk te beoordelen valt wat de toegevoegde waarde is van baricitinib bovenop een achtergrondbehandeling met corticosteroiden. Daar staat wel tegenover dat het aangetoonde effect op de verschillende eindpunten een consistent beeld laat zien.

Monoclonale antilichamen

Dit onderwerp is eerder besproken in de 981^e Collegevergadering (d.d. 1 juli 2021).

- *Sotrovimab (Xevudy)* en *bamlanivimab + etesivimab* - Inmiddels zijn de klinische delen van de interactieve beoordeling (*rolling review*) van deze monoclonale antilichamen besproken in de CHMP. Daar werd vastgesteld dat in de indicatie moet worden opgenomen dat het gaat om ‘*patients at increased risk of progression to severe disease*’. Verder dienen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) de risicofactoren te worden opgenomen die aanwezig waren bij de patiënten in de klinische studies. Tevens is in het *Risk Management Plan (RMP)* een sectie opgenomen waarin staat dat firma’s de effectiviteit van deze producten bij opkomende virusvarianten moeten monitoren. Wanneer sprake is van verminderde effectiviteit bij een virusvariant dan dient de firma een variatie in te dienen. Voorts is de CHMP positief over de extrapolatie van de werkzaamheid en veiligheid naar adolescenten (≥ 12 jaar en ≥ 40 kg).
- *Kineret (anakinra)* – dit is een interleukine (IL) 1 antagonist die is goedgekeurd voor de behandeling van reumatoïde artritis, periodieke koortssyndromen en de ziekte van Still. De firma wil de indicatie uitbreiden naar de behandeling van COVID-19 patiënten met een verhoogd risico op een ernstig ziektebeloop. Recent is hiervoor een type II variatie gestart, waarbij Nederland *Concerned Member State (CMS)* is. De indicatie-uitbreiding wordt gebaseerd op de resultaten van de SAVE studie (éénarmig) en de SAVE-more studie (gerandomiseerd, placebogecontroleerd). In deze studies zijn gehospitaliseerde patiënten geïncludeerd met een bevestigde COVID-19-infectie. Ook is bij deze patiënten SuPAR (*Soluble Plasminogen Activator Urokinase Receptor*) gebruikt als voorspeller van ernstig respiratoir falen. Er is echter geen overeenstemming over de prognostische waarde van SuPAR. De resultaten suggereren dat behandeling met anakinra van patiënten met ernstige COVID-19 en met een plasma suPAR ≥ 6 ng/ml, leidt tot een groter aantal volledige herstelde patiënten na 28 dagen, en tot een vermindering in het aantal patiënten

dat ernstig respiratoir falen ontwikkelt of overlijdt. De beoordeling loopt momenteel nog en dit zal later terug komen ter bespreking in College.

- *Tocilizumab* – dit is antilichaam gericht tegen de humaan interleukin-6 (IL-6) receptor. Tocilizumab is goedgekeurd voor de behandeling van reumatoïde artritis en juveniele ideopathische polyarthritis. In juli vorig jaar maakte de firma (Roche) bekend dat het primaire eindpunt in de COVACTA niet behaald was. In deze studie werd de werkzaamheid van tocilizumab onderzocht bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten met ernstige longontsteking. Recent zijn de resultaten van de RECOVERY studie beschikbaar gekomen. Deze wijzen op een verminderde mortaliteit (ten opzichte van placebo) bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten die waren behandeld met tocilizumab. Op basis van deze data is de firma voornemens een aanvraag voor een indicatie-uitbreiding in te dienen.

Vaccins

- *Moderna-vaccin (Spikevax)* – hiervoor is een uitbreiding van de indicatie naar adolescenten in de leeftijd van 12-17 jaar goedgekeurd. De uitbreiding is gebaseerd op de 'immunobridging'. Deze benadering is ook gevolgd bij dezelfde indicatie-uitbreiding voor het Pfizer-vaccin (Comirnaty). De firma is nog wel aangeraden te onderzoeken of bij deze jongere groep met lagere doseringen kan worden gewerkt, gelet op de hoge reactogeniciteit van dit vaccin en gelet op het feit dat een infectie bij deze leeftijdsgroep vaak een mild beloop kent.
- *Lopende interactieve beoordelingen (rolling reviews)* – momenteel lopen er interactieve beoordelingen voor Curevac (mRNA), Novavax (recombinatie eiwit), Sputnik (virale vector), Sinovac (geïnactiveerd, geadjuveerd) en Vidprevtyn (recombinant eiwit).

Post-markering signalen COVID-19 vaccins

- mRNA vaccins (Pfizer & Moderna) - hierover is in de 981^e Collegevergadering (d.d. 1 juli 2021) een update gegeven.
- Adenovaccins (Janssen en Astrazeneca) – in de productinformatie van het Astrazeneca-vaccin is een waarschuwing opgenomen met betrekking tot het risico op Guillain-Barré Syndrome. In de productinformatie van het Janssen-vaccin is Guillain-Barré Syndrome opgenomen als waarschuwing en bijwerking, aangezien daar de *observed vs. expected* ratio voor alle leeftijdsgroepen boven de 1 lag. Verder is voor het Astrazeneca-vaccin een signaal voor *Acute Macular outer retinopathy* beoordeeld. Dit wordt gezien bij personen in de leeftijd van 18 tot 30 jaar. De beoordeling wees uit dat op basis van de huidige beschikbare data geen causaal verband kan worden vastgesteld. Wel moeten *Acute Macular Neuroretinopathy* (AMN) en *Paracentral Acute Middle Maculopathy* (PAMM) worden opgenomen in de lijst van *Adverse Events of Special Interest* (AESI)
- Tot slot zijn over alle COVID-19 vaccins twee inventariserende vragen gesteld aan de lidstaten, één over mogelijke menstruatiestoornissen en postmenopauzale bloedingen, en één met betrekking tot de opvolgingen van gebruik van COVID-19 vaccins gedurende zwangerschap.

Junior Coronacollege

Het Junior Coronacollege dat het aCBG samen met de Universiteit Utrecht en U-Talent live streamde op YouTube leverde een geslaagde uitzending op, met veel goede vragen van jongeren tussen 12 en 17 jaar. Zowel in de zaal als via de livestream op YouTube stelden talloze jongeren tussen 12 en 17 jaar maandagmiddag hun vragen. Presentatrice Fenna Ramos stelde de vragen aan de experts. Collegevoorzitter Ton de

Boer, kinderarts Patricia Bruijning en ethicus Naomi van Steenberg. Doel van het Junior Coronacollege was om jongeren betrouwbare informatie te bieden om de keus te maken of ze zich wel of niet zouden laten vaccineren.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat er ook veel vragen leven bij ouders, bijvoorbeeld over de mogelijk langetermijneffect van de vaccinatie van jongeren. Toegelicht wordt dat op de CBG-website een pagina is gewijd aan dit soort vragen. Opgemerkt wordt dat het goed zou zijn om deze pagina onder de aandacht te brengen van huisartsenorganisaties, apothekers, en de Nederlandse Vereniging van Doktersassistenten. Daar komen namelijk de meeste vragen binnen. Dit is een actiepoint.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a **Conceptverslag 979^e Collegevergadering d.d. 3 juni 2021**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.b **Conceptverslag 980^e Collegevergadering d.d. 16 juni 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 Melphalan flufenamide Oncopeptides

Productnaam	Melphalan flufenamide Oncopeptides (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Pepaxti</i>)
Werkzaam bestanddeel	melfalan flufenamide
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01AA10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	128256
Zaaknummer	877860

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“TRADENAME is indicated, in combination with dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and one anti-CD38 monoclonal antibody.”*

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over de definitie van het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel, en over de geclaimde *New Active Substance* (NAS) status, waarvoor additionele onderbouwing vereist is.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een eenarmige fase II studie. Hierin is de werkzaamheid van melfalan onderzocht bij patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom (RRMM). Deze patiënten waren behandeld met minimaal twee voorafgaande therapieën, inclusief een *Immunomodulatory Imide Drug* (IMiDs) en een *Protease inhibitor* (PI), en waren refractair na behandeling met pomalidomide en/of een anti-CD38 antilichaam. Deze populatie wordt aangeduid als Triple Class Refractair (TCRMM). Het primaire eindpunt is de *Overall Response Rate* (ORR). Het secundaire eindpunt is de *Duration of Response* (DoR). Volgens het College is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief.

- Op basis van de ORR resultaten zou de *benefit/risk* balans als positief kunnen worden beschouwd indien deze vergezeld gaat van een relevant effect op DoR. Dit laatste is niet het geval – de DoR is kort en niet klinisch relevant. Daar komt nog bij dat de lopende fase III studie, die wordt opgevoerd als *Specific Obligation* (SOB) in het kader van de gevraagde CMA, is stilgelegd omdat in de melfalan-groep een negatief effect op *Overall Survival* (OS) is gezien ten opzichte van de controlegroep. Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd. Hierbij wordt wel opgemerkt dat de patiëntenpopulatie in de stilgelegde fase III studie ook een groot aandeel

'eerderelijns' patiënten bevat. Dit zou het negatieve OS effect kunnen verklaren, aangezien een mogelijk toxisch effect bij een eerderelijns populatie een grotere invloed heeft omdat deze groep langer leeft. Dit moet echter nog verder worden uitgezocht.

- Gelet op de negatieve *benefit/risk* balans is een CMA op dit moment nog niet aan de orde. Bovendien is het de vraag in hoeverre de lopende fase III studie bevestigende data kan opleveren, gelet op het negatieve *Overall Survival* (OS) effect dat in deze studie is gezien. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- In lijn met andere RRMM-geneesmiddelen moet in de indicatie worden opgenomen dat bij patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met dit geneesmiddel sprake moet zijn van ziekteprogressie. Dit is een *major objection*.

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 klinische relevantie van het aangetoonde effect, over het negatieve effect op OS in de fase III studie (die als SOB dient), en over de indicatie. Daarnaast resteren twee *major objections* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.b

Tabrecta

Productnaam	Tabrecta
Werkzaam bestanddeel	capmatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	128257, 128258
Zaaknummer	877755

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) with a mesenchymal epithelial transition (MET) exon 14 skipping mutation.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een eenarmige, open-label fase II studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van capmatinib is onderzocht bij negen patiëntcohorten met gevorderde of uitgezaaide NSCLC met MET-mutaties en/of amplificatie.

De resultaten wijzen op een anti-tumoractiviteit bij een aantal van de cohorten, met een *Duration of Response* (DoR) van 9-12 maanden, afhankelijk van de behandellijn. Met name in de tweede en derde lijn is het effect voldoende overtuigend, ondanks de eenarmige studie-opzet en het bijkomende gebrek aan contextualisatie.

Voor de eerstelijnssetting is dit minder evident, aangezien andere behandelingen daar ook een substantiële werkzaamheid vertonen (in termen van *Overall Survival* [OS]). In een *major objection* wordt de firma verzocht de waarde van deze behandeling te bediscussieren in de context van de bestaande eerstelijns behandelingen, gelet op de afwezigheid van een controlegroep en het kleine aantal geïncludeerde patiënten.

Daarbij wordt opgemerkt dat de vereiste mate van bewijsvoering (wel of geen gerandomiseerde, gecontroleerde studie) voor de eerstelijnssetting ook afhankelijk is van het standpunt dat de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) inneemt voor een aantal vergelijkbare MET-remmers die momenteel onder beoordeling zijn.

Daarnaast is een *major objection* geformuleerd over de indicatie, waarin moet worden opgenomen dat het om een monotherapie gaat.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid in de tweede- en derdelijnssetting is voldoende aangetoond, maar voor de eerstelijnssetting is het gebrek aan context door het ontbreken van een controlegroep aanleiding voor

een *major objection*. Op basis van de huidige beschikbare data valt niet te beoordelen of de werkzaamheid van capmatinib beter is dan de bestaande behandelingen in deze setting. Daarnaast resteert een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10

Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS

Agendapunt 10.a

Dymistin Neusspray

Productnaam	Dymistin Neusspray
Werkzame bestanddelen	azelastine en fluticason
Farmaceutische vorm en sterkte	neusspray, suspensie: 137 microgram/50 microgram per dosering
Indicatiegebied	Allergische rhinitis
ATC-code	R01AD58
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	114221
Zaaknummer	878255

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de decentrale procedure voor een aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie: "For symptomatic treatment of severe seasonal allergic rhinitis in adults following an initial diagnosis by a physician. Relief of symptoms of moderate to severe seasonal and perennial allergic rhinitis if monotherapy with either intranasal antihistamine or glucocorticoid is not considered sufficient." Toe te voegen tekst is onderstreept. Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er zijn geen nieuwe klinische data aangeleverd. De indicatiewijziging wordt onderbouwd met werkzaamheids- en veiligheidsanalyses van de oorspronkelijke klinische studies waarop de huidige goedgekeurde indicatie was gebaseerd.

- De RMS formuleert een *major objection* over de statistische analyses. Het College steunt deze *major objection*. Wanneer deze kwestie wordt opgelost, dan vindt het College de voorgestelde indicatie acceptabel. Een vergelijkbare indicatiewijziging werd eerder al akkoord bevonden voor het vergelijkbare geneesmiddel Ryaltris. Ryaltris is ook een combinatie van een corticosteroïd en een antihistaminicum.
- Vanuit het College wordt gevraagd waarom 40% van de studiepopulaties niet is meegenomen in de analyses. Mogelijk waren dit de patiënten met *perennial* allergische rhinitis, maar dit is niet zeker.
- Opgemerkt wordt dat de firma tevens voornemens is op nationaal niveau de afleverstatus te wijzigen van Uitsluitend Recept (UR) naar *Over The Counter* (OTC). Dit is ook de reden dat de firma met de onderhavige variatie de gebruiksduur wil beperken tot maximaal drie maanden. Het College is het met de RMS eens dat de voorgenomen switch naar OTC niet acceptabel is, gelet op de beperking van de indicatie tot patiënten met ernstige seizoensgebonden allergische rhinitis. Juist bij deze ernstige gevallen is het belangrijk dat er medische supervisie is, en dat is niet verenigbaar met de OTC-afleverstatus.

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. Op basis van de aangeleverde analyse zou de indicatie acceptabel kunnen zijn, maar er resteert een *major objection* over een aantal statistische aspecten die cruciaal zijn voor de validiteit van de analyse.

Agendapunt 10.b

Nyladoz

Productnaam	Nyladoz (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Voquily</i>)
Werkzaam bestanddeel	melatonine
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 1mg/ml
Indicatiegebied	Slaap
ATC-code	N05CH01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	128051
Zaaknummer	867497

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Short-term treatment of jet-lag in adults. Sleep disorders and daily rhythm disorders in children and adolescents aged 6-17 years with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) where sleep hygiene measures have been inadequate.”* De in blauw weergegeven indicatie is in Nederland nieuw voor melatonine. 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

De belangrijkste onderbouwing vormt een verwijzing naar een studie van Van der Heijden (*et al.* 2007) waarin de effectiviteit van melatonine is aangetoond bij kinderen met ADHD en slaapstoornissen. Dit wordt ondersteund door de andere studies waarnaar verwezen wordt. Op basis hiervan vindt de RMS de aanvraag acceptabel, mits de indicatie in lijn wordt gebracht met andere geregistreerde melatonine-producten (*‘insomnia’* in plaats van *‘sleep disorders and daily rhythm disorders’*). Het College is het met de RMS eens dat de effectiviteit voldoende is aangetoond, maar volgens het College wordt niet voldaan aan het criterium dat sprake moet zijn van minimaal 10 jaar *well-established, extensive use* binnen de EU. Verder wordt opgemerkt dat bij andere procedures waarbij voor melatonine een slaap-gerelateerde indicatie werd aangevraagd veelal moest worden aangetoond dat de behandeling met melatonine leidt tot verbeterd functioneren overdag. In dit geval hoeft dat niet, aangezien de slaap-gerelateerde problematiek hier secundair is, en bij deze indicatie de *sleep onset* het belangrijkste is. Dit moet ook als zodanig in de indicatie worden opgenomen. Bovendien valt bij deze patiëntengroep een ‘verbeterd functioneren gedurende de dag’ moeilijk te beoordelen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van het blauwe deel van de aangevraagde indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende onderbouwd, maar er is

onvoldoende aangetoond dat sprake is van minimaal 10 jaar *well-established, extensive use* binnen de EU.

-
- 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 19-22 juli 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 20-21 juli 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **COMP-verslag 13-15 juli 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de COMP op de website van de COMP.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 29 juli 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
-

- Agendapunt 13.3.b** **Notitie melatonine-uitspraak**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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** **Notulen Commissie Wetenschap 1-7-2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag juli 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van de CAT.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
983/02	4	De pagina op de CBG-website met vragen en antwoorden over vaccins onder de aandacht brengen van huisartsenorganisaties, apothekers, en de Nederlandse Vereniging van Doktersassistenten.

Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft (een) persoonlijke beleidsopvatting(en) t.b.v. intern beraad.

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. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Prof. dr. M.T Nurmohamed (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma