

Vastgesteld d.d.

3 februari 2022

**Openbaar verslag van de 992<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 8 december 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
31-03-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
17-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.a, 10.a, 10.d, 10.e en 10.f.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a  
Camzyos  
mavacamtem  
Cardiovasculair
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a  
Crysvita  
burosumab  
Stofwisselingsziekten
- 10.b  
Kapruvia  
difelikefalin  
Nefrologie
- 10.c  
Keytruda



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

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

- 10.d pembroliumab  
Oncologie  
Miplyffa  
arimoelomol  
Stofwisselingsziekten
- 10.e Nexpovio  
selinexor  
Oncologie
- 10.f Pedmarqsi  
natriumthiosulfaat  
Oncologie
- 10.g Saphnelo  
anifrolumab  
Auto-immuunziekten
- 10.h Spikevax  
mRNA vaccin Covid  
Infectieziekten
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 13-16 december 2021
- 12.b CMDh-agenda 14-16 december 2021
- 12.c PRAC-verslag 29 november – 2 december 2021
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 992<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris 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.*

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd.

Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.c, 10.e, 10.f, 7.a, 10.a, 10.b, 10.d, 10.g en 10.h. Daarna wordt vanaf agendapunt 11 de reguliere agendavolgorde gevolgd.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

**Nieuw systeem voor vergaderstukken**

De wijze waarop de Collegestukken worden gedeeld gaat veranderen. Het College krijgt een toelichting op de nieuwe werkwijze, die minder kwetsbaar is.

**Agendapunt 5**

**Collegeverslagen**

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

---

**Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**

**Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

**Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

Agendapunt 7.a Camzyos

Productnaam	Camzyos
Werkzaam bestanddeel	mavacamten
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 2,5 mg; 5 mg, 10 mg en 15 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in C01EB</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	128589, 128591, 128592, 128593
Zaaknummer	891664

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of symptomatic (New York Heart Association, NYHA, class II-III) obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) in adult patients (see section 5.1).”*

**Kwaliteit**

In de klinisch studies zijn twee formuleringen gebruikt: capsule 1 en capsule 2. De meerderheid van de data is verkregen met de capsule 1 formuleringen. Echter de capsule 2 formuleringen zijn de formuleringen die in geval van goedkeuring bedoeld zijn voor de commerciële toepassing. De *bridging* tussen de capsule 1 en capsule 2 formuleringen is adequaat voor de 10 mg en 15 mg sterkte. Voor de 15 mg sterkte is bio-equivalentie aangetoond, en voor de 10 mg is vergelijkbaarheid aangetoond op basis van *in vitro* dissolutiestudies. Voor de 2,5 mg en 5 mg sterktes is echter nog niet aangetoond dat kan worden gebridget tussen de capsule 1 en capsule 2, en hierover is een *major objection* geformuleerd.

Verder is er een *major objection* geformuleerd over de incomplete nitrosamine risico-evaluatie.

**Non-klinische onderzoeken**

Studies met gezonde ratten en honden wijzen op cardiovasculaire bijwerkingen, die met name gerelateerd zijn aan het primaire farmacodynamische werkingsmechanisme van mavacamten. Dit was al het geval bij blootstellingsniveaus lager dan de beoogde blootstellingsniveaus bij mensen. Reden hiervoor is dat hogere blootstellingsniveaus bij deze dieren niet konden worden bereikt door ernstige cardiale toxiciteit en letaliteit. Hierdoor bieden deze dierstudies mogelijk onvoldoende basis voor de beoordeling van potentiële secundaire farmacologische effecten van mavacamten. In dit geval kan daar overheen worden gestapt omdat in de farmacologische studies geen aanwijzingen worden gezien voor veiligheidsproblemen.

*Developmental toxicity* studies met ratten en muizen wijzen op embryofoetale toxiciteit bij maternale blootstellingsniveaus lager dan de verwachte klinische blootstelling. Vermoed wordt dat mavacamten aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. De firma wordt middels een *major objection* verzocht een contra-indicatie op te nemen voor zwangerschap en voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie waarin werkzaamheid en veiligheid van mavacamten (bovenop HCM-achtergrondtherapie) is vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 251 patiënten met symptomatische oHCM. Het primaire eindpunt is een samengesteld eindpunt bestaande uit inspanningscapaciteit in termen van *mixed venous oxygen tension* (pVO<sub>2</sub>) en NYHA klasse. Dit samengestelde eindpunt is echter moeilijk te interpreteren. De pVO<sub>2</sub> wordt daarom gezien als meest relevante eindpunt. De resultaten wijzen op een significante verbetering in pVO<sub>2</sub> (1,4 ml/kg/min) ten opzichte van placebo. Over de veiligheid wordt opgemerkt dat mavacamten goed verdragen lijkt te worden, met duizeligheid, dyspneu en hoofdpijn als meest voorkomende bijwerkingen. Er zijn geen belangrijke veiligheidsproblemen aan het licht gekomen. Daarbij moet wel in acht worden genomen dat de veiligheidsdatabase beperkt is. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Het aangetoonde effect op inspanningscapaciteit is klein, en gebaseerd op één pivotal studie. In een *major objection* wordt de firma verzocht de klinische relevantie van het effect verder te bediscussiëren in combinatie met de disbalans in baseline patiëntkenmerken.
- Op basis van het werkingsmechanisme zou sprake zijn van een *disease-modifying* effect. Dit impliceert dat mavacamten langer gebruikt moet worden dan alleen de duur van de symptomen. Op dit moment is echter alleen een effect over een kortere termijn (30 weken) aangetoond. Werkzaamheidsdata over een langere termijn zijn nog niet beschikbaar. De firma wordt middels een *major objection* verzocht te bediscussiëren of het zinsdeel '*treatment of symptomatic oHCM patients*' niet zou moeten worden vervangen voor '*symptomatic treatment*'.
- De veiligheidsdatabase is te beperkt. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Op gebied van farmacokinetiek (PK) zijn een aantal *other concerns* geformuleerd over de substantiële impact van het CYP2C19 genotype van de patiënt (*poor, normal* of *rapid metaboliser*) op de PK van mavacamten. De verwachting is dat deze effecten van invloed zijn op de werkzaamheid en veiligheid, gelet op de duidelijke relatie tussen plasmawaarden en *Velocity in Left Ventricular outflow (VLVOT)* *Left* en *Ventricular Ejection Fraction (LVEF)*. In de aanbevelingen die hierover zijn opgenomen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) wordt onvoldoende rekening gehouden met de invloed van het CYP2C19 genotype. Verder is de interactie met bètablokkers opvallend. Bij patiënten die bètablokkers gebruiken lijkt het effect kleiner te zijn. Hierover wordt een vraag gesteld.

*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 op gebied van kwaliteit, non-klinisch en over de klinische relevantie van het aangetoonde effect, de indicatie en de beperkte veiligheidsdatabase.

---

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 Crysvida

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

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*CRYSVITA is indicated for the treatment of X linked hypophosphataemia, in children and adolescents aged 1 to 17 years with radiographic evidence of bone disease, and in adults.*

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

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 976<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 april 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resterend over de klinische relevantie van het aangetoonde PD-effect, en over de voorgestelde maximale dosering voor volwassenen.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd de firma middels een *major objection* verzocht de klinische relevante van het aangetoonde effect te bespreken, aangezien de data afkomstig zijn van een kleine, eenarmige studie. In de onderhavige ronde komende de Rapporteurs tot de conclusie dat, ondanks de beperkingen die gepaard gaan met de kleine studie, het totaal aan klinische bewijsvoering voldoende is om de indicatie-uitbreiding goed te keuren. Er is een grote *unmet medical need* en het principe van effectiviteit is aangetoond. Wel dienen de beperkingen van de studies te worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), en dient in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) te worden opgenomen dat de behandeling moet worden gestaakt wanneer door de patiënt geen klinisch voordeel wordt ervaren. Het College deelt de mening van de Rapporteurs.
- In de vorige ronde werd tevens een *major objection* geformuleerd over de voorgestelde maximale dosering, die afwijkt van de goedgekeurde maximale dosering voor de XLH indicatie. Ook deze *major objection* wordt in deze ronde als opgelost beschouwd. De veiligheidsproblemen blijken vooral door het PD-effect



---

(fosfaatverhoging) te worden veroorzaakt en niet zozeer door de hoge dosering. Bovendien kan dit voldoende worden ondervangen indien de behandelaar de fosfaatlevels monitort en zich aan de in de SmPC genoemde waardes houdt.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

Agendapunt 10.b

Kapruvia

Productnaam	Kapruvia
Werkzaam bestanddeel	difelikefalin
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 50 microgram/ml
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in V03AX04</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Slowakije
RVG-nummer	128106
Zaaknummer	869808

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Kapruvia is indicated for the treatment of moderate-to-severe pruritus associated with chronic kidney disease in adult patients on haemodialysis, including patients where other treatment options have failed.”*

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

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 981<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 1 juli 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over de indicatie.”

**Kwaliteit**

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

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De indicatie is in lijn gebracht met de onderzochte studiepopulatie. Daarmee is de *major objection* die hierover in de vorige ronde werd geformuleerd opgelost. De Co-Rapporteur accepteert de indicatie echter nog steeds niet. De Co-Rapporteur wil opgehelderd zien of onder de ‘*severe patiënts*’ in de indicatie ook ‘*very severe patiënts*’ vallen, en zo ja, of bij deze patiënten de effectgrootte voldoende is. Het College steunt deze *major objection* niet en vindt dat het effect ook bij *very severe patiënts* voldoende is aangetoond.
- De *other concern* die in de vorige ronde werd geformuleerd, over de onbalans in het cardiovasculaire veiligheidsprofiel tussen de difelikefalin groep en de placebogroep, is in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) geüpgraded naar een *major objection*. Tot op heden is deze *major objection* niet opgelost. Er zijn nog te weinig details bekend over de cardiovasculaire *safety events* die in de studies optraden.
- De Rapporteurs formuleren een nieuwe *major objection* waarin de firma wordt verzocht te bediscussiëren of allergische reacties tegen opiaten, significant systolisch of diastolisch hartfalen en significante verstoringen van de bloed-hersenbarrière niet zouden moeten worden gecontra-indiceerd. Het College steunt deze *major objection* ten dele. Voor wat betreft de allergische reacties tegen

---

opiaten heeft de firma inderdaad onvoldoende onderbouwd waarom dit geen contra-indicatie zou moeten zijn, maar voor de overige zaken is dit wel gedaan.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het huidige indicatievoorstel is acceptabel, maar een *major objection* resteert over de cardiovasculaire veiligheid.

Agendapunt 10.c

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	892330

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma (RCC) at intermediate-high or high risk of recurrence following partial of radical nephrectomy or following nephrectomy and resection of metastatic lesions (see section 5.1).”*

De onderstreepte tekst is in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 988<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheidsdata zijn immatuur en de studiepopulatie is te heterogeen. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Subgroepanalyses zijn vereist.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma heeft geüpdatet *investigator-assessed Disease-Free Survival (DFS)* en *Overall Survival (OS)* data aangeleverd. De OS data laten zien dat er geen sprake is van een negatief effect op OS. Volgens de Rapporteur is de *benefit/risk* balans nu positief. Het College deelt deze mening. Het College is het echter niet eens met de wijzigingen die de Rapporteur wil aanbrengen in de aangevraagde indicatie. De Rapporteur vindt de term ‘*intermediate-high risk*’ niet geschikt, omdat voor behandelaars niet duidelijk zou zijn welke groep hier mee wordt bedoeld. De Rapporteur stelt voor ‘*intermediate-high or high risk*’ te vervangen voor ‘*at higher risk*’. Het College erkent dat de term ‘*intermediate-high or high risk*’ niet standaard is en daarmee onduidelijk zou kunnen zijn voor de behandeling, het College geeft echter de voorkeur aan ‘*increased*’ als vervangende term.

Besloten wordt een additionele *other concern* te formuleren waarin de firma wordt gevraagd om de DFS Kaplan–Meier curves te overleggen voor de subgroepen M0 en M1 patiënten met *No Evidence of Disease (NED)*. In dit kader wordt nog opgemerkt dat adjuvante pembrolizumab volgens het recent bijgewerkte richtsnoer (ECMO RCC) wel wordt aanbevolen voor M0 NED patiënten, maar niet voor M1 NED patiënten. In de klinische studie voor de onderhavige aanvraag waren ook M1 patiënten meegenomen, wat betekent dat het totale effect wordt ‘*geboost*’ door een groep (M1) te includeren waarvoor al een indicatie is goedgekeurd. Dit is onwenselijk.

---

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Met de additioneel aangeleverde data wijst het totaal aan beschikbare data op een positieve *benefit/risk* balans. Wel dient de indicatie nog te worden aangepast in lijn met de bewoordingen die het College voorstelt.

Agendapunt 10.d

Miplyffa

Productnaam	Miplyffa
Werkzaam bestanddeel	arimoclomol
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 31 mg, 47 mg, 62 mg, 93 mg en 124 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	127599, 127600, 127601, 127602, 127603
Zaaknummer	846042

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Miplyffa is indicated for the treatment of Niemann-Pick disease type C (NPC) in patients aged 2 years and older, in combination with miglustat and as monotherapy in patients not suitable for therapy with miglustat.”*

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

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 973<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 maart 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Werkzaamheid en klinische relevantie zijn onvoldoende aangetoond. Ook is een *major objection* geformuleerd over de indicatie.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de 2<sup>e</sup> ronde suggereerden her-analyses dat sprake is van een statistisch significant effect, maar de onzekerheden omtrent het aanhouden van het effect bleven bestaan.
- In de onderhavige ronde formuleren de Rapporteurs opnieuw een *major objection* over de werkzaamheid. Het College steunt deze *major objection*. De klinische relevantie van het effect is niet evident, en het effect op het primaire eindpunt wordt niet ondersteund door de secundaire eindpunten. De subgroep patiënten die gelijktijdig wordt behandeld met miglustat laat statistisch significante en klinisch relevante resultaten zien, maar hier is geen farmaceutische rationale voor en er zijn diverse methodologische issues. Daarom kan op basis van deze subgroepanalyses geen klinisch voordeel van arimoclomol worden geconcludeerd. De klinische effecten bij patiënten die alleen waren behandeld met arimoclomol kunnen niet worden beoordeeld omdat het een beperkt aantal patiënten betreft met heel verschillende baseline 5 domain NPCCSS scores.
- De Rapporteurs formuleren een *major objection* waarin zij nadere analyses vragen om meer inzicht te krijgen in het aanhouden van het effect. Het College steunt deze *major objection* niet. Op basis van de huidige beschikbare analyses wordt niet verwacht dat dergelijke analyses nieuwe inzichten opleveren.
- Opgemerkt wordt dat de *Food And Drug Administration* (FDA) zou hebben ingestemd met het weglaten van één van de domeinen van de NPCCSS scores. Als

dit zo is dan worden de studieresultaten positiever. Intern wordt uitgezocht hoe dit precies zit. Vooralsnog vindt het College het weglaten van één van de domeinen niet gerechtvaardigd.

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Werkzaamheid en klinische relevantie zijn onvoldoende aangetoond.

Agendapunt 10.e

Nexpovio

Productnaam	Nexpovio
Werkzaam bestanddeel	selinexor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX66
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	124442
Zaaknummer	875931

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding de huidige goedgekeurde indicatie met: “*Nexpovio is indicated:*

- *in combination with bortezomib and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.*

De huidige goedgekeurde indicatie is: “*Nexpovio is indicated in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitors, two immunomodulatory agents and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.*”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Eerder in de procedure werden een aantal *major objections* geformuleerd.

1. Laat in de pivotal studie werd een wijziging aangebracht in het *Statistical Analysis Plan* (SAP) waarvoor niet kon worden uitgesloten dat deze *data driven* was.
2. De firma werd verzocht selinexor te vergelijken met andere geneesmiddelen met deze indicatie en met een weesgeneesmiddelenstatus.
3. Een aantal constatering waren aanleiding voor een verzoek om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie.

Volgens de Rapporteurs zijn *major objections* 1 en 2 opgelost, en het College deelt deze mening.

- Ad.1 Inmiddels heeft de firma laten zien de SAP wijzigingen niet van invloed zijn op de integriteit van de data. De studie is gemonitord door een *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), beoordelingen zijn gedaan door een onafhankelijke *Review Committee* en de interim werkzaamheidsamenvattingen zijn gegenereerd door een externe, onafhankelijke statisticus. De wijziging van de SAP werd voorgesteld door de DSMB omdat het vooraf geplande aantal *Progression Free Survival* (PFS) events niet binnen een redelijke termijn kon worden bereikt.
- Ad.2 In de context van deze variatie wordt voor selinexor geen weesmiddelenstatus aangevraagd. De firma heeft de gevraagde vergelijking uitgevoerd. Het blijkt dat selinexor *non similar* is aan Darzalex, Faridak, Imnovid, Kyprolis, Ninlaro, Blenrep en Abecma.

Opgemerkt wordt dat *major objection* 3 samenhangt met *major objection* 1, en aangezien inmiddels is aangetoond dat de data-integriteit gewaarborgd is, is het College van mening dat voor deze procedure een GCP-inspectie niet meer vereist is.



---

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

Agendapunt 10.f

Pedmarqsi

Productnaam	Pedmarqsi
Werkzaam bestanddeel	natriumthiosulfaat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 80 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126335
Zaaknummer	788903

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Prevention of ototoxicity induced by cisplatin (CIS) chemotherapy in patients 1 month to < 18 years of age with localized, non-metastatic, solid tumours.”*

De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is besproken in de 980<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 16 juni 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op klinisch gebied zijn opgelost, maar een *major objection* op gebied van kwaliteit verhindert vooralsnog een positief oordeel.”

**Kwaliteit**

De *major objection* over de sterilisatiemethode voor het eindproduct is nog niet opgelost. Op basis van informatie vanuit de *Food and Drug Administration* (FDA) lijkt er nu ook een *Good Manufacturing Practice* (GMP) issue te zijn, mogelijk leidt dat tot een additionele *major objection*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De Rapporteurs waren in de vorige ronde positief, maar de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) formuleerde een *major objection*. Aanleiding hiervoor was de constatering dat in de COG ACCL0431 studie bij de patiënten die zijn behandeld met natriumthiosulfaat (STS) sprake lijkt te zijn van een kleiner effect op de *Event Free Survival* (EFS) en *Overall Survival* (OS) dan bij de patiënten in de controlegroep. Dit suggereert dat natriumthiosulfaat mogelijk een negatieve invloed heeft op de werking van cisplatine. Nadere (post-hoc) analyses van de firma wijzen uit dat dit met name het geval is bij patiënten met uitzaaiingen.

Besloten werd de *Scientific Advisory Group* (SAG) te consulteren over het potentiële risico van verminderde werkzaamheid van cisplatine door STS, en hoe dit afgewogen moet worden tegen het onbekende werkingsmechanisme, en de data die wijzen op een otoprotectief effect waarbij precisie van effectschatting onzeker is door de relatief kleine studies (met brede betrouwbaarheidsintervallen). De SAG is van mening dat het otoprotectieve effect van STS duidelijk is aangetoond. Verder geeft de SAG aan dat niet kan worden uitgesloten dat sprake is van een klein maar negatief effect van STS op de werking van cisplatine. Volgens de SAG weegt het otoprotectieve effect van STS echter op tegen de het mogelijk negatieve effect van STS op de werking van cisplatine.

Met inachtneming van deze overwegingen wordt het College gevraagd naar zijn mening over de invloed van het potentieel nadelige effect van STS op de EFS en OS bij deze patiëntenpopulatie. Daarbij worden nog een aantal overwegingen kenbaar gemaakt die de *benefit/risk* balans juist de negatieve kant doen opgaan, in tegenstelling tot de meer positieve zienswijze van de SAG.

- Het is nog steeds niet duidelijk welk werkingsmechanisme ten grondslag ligt aan het vermeende effect otoprotectieve effect van STS. Hierdoor is het extra belangrijk dat de klinische data voldoende uitsluitel geven over de mogelijk negatieve invloed van STS op EFS en OS. Op basis van de huidige beschikbare data kan dit uitsluitel niet worden gegeven, aangezien de twee klinische studies niet waren ontworpen om dit aan te tonen.
- De firma heeft het signaal voor een negatieve invloed van STS op EFS en OS bij de patiënten met uitzaaiingen niet kunnen ontkrachten.
- Het verzamelen van *post-approval* data zal hoogstwaarschijnlijk geen bruikbare data opleveren, aangezien er geen nieuwe gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie meer zal worden uitgevoerd wanneer dit geneesmiddel is goedgekeurd. Ook een register zal de resterende onzekerheden omtrent het mogelijk negatieve effect niet kunnen wegnemen.

Alles overwegende is het College van mening dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is omdat een negatief effect op de EFS en OS niet kan worden uitgesloten. Overwogen kan worden de firma te vragen om sensitiviteitsanalyses uit te voeren, zodat kan worden beoordeeld of een disbalans in prognostische factoren een mogelijke verklaring is voor het vermeende negatieve effect op EFS en OS.

*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 resultaten wijzen op een otoprotectief effect van STS, maar op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden uitgesloten dat STS een negatief effect heeft op de EFS en OS. Verder resteert er een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.g

Saphnelo

Productnaam	Saphnelo
Werkzaam bestanddeel	anifrolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in L04AA51</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Italië PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127460
Zaaknummer	838676

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Add-on therapy for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) despite standard therapy.”* De 3<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 988<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College blijft negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een major objection over de werkzaamheid en er volgt consultatie van een AHEG ter beoordeling van onder meer de robuustheid en klinische relevantie van de studieresultaten, al dan niet in een subgroep.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Eerder in de procedure is besloten een *Ad Hoc Expert Group* (AHEG) te consulteren gezien onduidelijkheden over wat als klinisch relevant behandel­effect bij SLE kan worden beschouwd. Inmiddels is de AHEG geconsulteerd met de vragen of de data statistisch robuust en klinisch relevant zijn in de algehele studiepopulatie, en of het veiligheidsprofiel acceptabel wordt geacht. De AHEG gaf aan dat het effect van 16% op *BILAG-Based Composite Lupus Assessment* (BICLA) als klinisch relevant wordt beschouwd, mede gelet op het effect op steroïde-tapering, de vermindering in *flares* en de *unmet medical need*. Ook een 10% effect op BICLA (waar één van de sensitiviteitsanalyses op wees) zou nog als klinisch relevant worden beschouwd. Verder gaf de AHEG aan het veiligheidsprofiel acceptabel te vinden.
- Opgemerkt wordt dat het vergelijkbare geneesmiddel Benlysta (belimumab) is goedgekeurd op basis van een vergelijkbare effectmaat. Daar werd de indicatie echter beperkt tot alleen patiënten met een hoge ziekteactiviteit. Bij anifrolumab wordt dit niet noodzakelijk geacht. Er is geen biologische of klinische argumentatie om dat te doen en bovendien is het effect in de algehele studiepopulatie even groot als bij Benlysta in alleen de patiënten met een hoge ziekteactiviteit wordt gezien.
- Het College is in de onderhavige ronde voldoende overtuigd geraakt van een positieve *benefit/risk* balans. Wel dienen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluit­er voor arts en apotheker (SmPC) de studieresultaten

---

voor de verschillende, vooraf gedefinieerde subgroepen met hoge en lage ziekteactiviteit te worden opgenomen.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Inmiddels is duidelijk geworden dat het aangetoonde effect op BICLA als klinisch relevant kan worden beschouwd, en het veiligheidsprofiel is acceptabel.

Agendapunt 10.h

Spikevax

Productnaam	Spikevax (voorheen: COVID 19 -vaccin Moderna)
Werkzaam bestanddeel	mRNA vaccin Covid
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: 0,2 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	127630
Zaaknummer	919134

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *"Spikevax is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 in individuals ~~12~~ 6 years of age and older."* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie wordt onderbouwd op basis van *immunobridging*. In een lopende, gerandomiseerde fase II/III studie worden de veiligheid, reactogeniciteit en effectiviteit van Spikevax vergeleken met placebo. De studie wordt uitgevoerd bij 4.011 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar. De immuunrespons van een subset uit deze studie is vergeleken met die van personen in de leeftijd van 18 tot 25 jaar, afkomstig uit een studie met volwassenen. De resultaten wijzen uit dat de immuunrespons bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar vergelijkbaar is met de immuunrespons bij de jongvolwassenen. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat Spikevax bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar net zo effectief is als bij volwassenen. Over de veiligheid wordt opgemerkt dat de lokale reactogeniciteit bij de kinderen net iets hoger ligt dan bij de jongvolwassenen. Wel zijn de lokale reacties bij de kinderen minder vaak ernstig. De systemische reacties zijn wel vergelijkbaar tussen de kinderen en de jongvolwassenen. Verder zijn er geen nieuwe bijwerkingen gezien, waarbij wel moet worden opgemerkt dat de studie niet gepowered is om zeldzame bijwerkingen aan het licht te kunnen brengen.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans voor deze indicatie-uitbreiding positief.
- In lijn met het standpunt over de reeds goedgekeurde indicatie-uitbreiding voor Comirnaty (BioNTech/Pfizer-vaccin) wordt vanuit het College opnieuw kenbaar gemaakt dat de klinische voordelen ten opzichte van volwassenen een stuk kleiner zijn omdat er bij kinderen vrijwel geen ernstige COVID-19 optreedt. In lijn met Comirnaty zou het College graag zien dat in de beschrijving van de *benefit/risk* balans wordt opgenomen dat de *benefit/risk* balans met name positief is voor de kinderen met onderliggende risicofactoren.
- In reactie op een vraag vanuit het College wordt opgemerkt dat in het *European Public Assessment Report* (EPAR) de informatie over het verschil in reactogeniciteit tussen kinderen en jongvolwassenen wordt opgenomen. Deze informatie kan de

---

behandelaar helpen in de afweging welk vaccin in te zetten bij een kind met onderliggende risicofactoren.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit vaccin. Op basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat het vaccin effectief is bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar. Het veiligheidsprofiel is acceptabel.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 13-16 december 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 14-16 december 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CMDh op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 29 november – 2 december 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de PRAC.
- Signaalprocedure mRNA-vaccins**  
In o.a. de 991<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 25 november 2021) werd toegelicht dat de bevindingen (myocarditis/pericarditis) van een Scandinavische cohort-studie voor Denemarken en Finland aanleiding vormden om de vaccinatie van jongeren <18 jaar met Spikevax *on hold* te zetten, en dat de PRAC de procedure voor dit signaal voor Pfizer/BioNTech (Comirnaty) & Moderna (Spikevax) heeft heropend om de nieuwe gegevens te beoordelen. Inmiddels is de procedure in de PRAC besproken. Geconcludeerd wordt dat de incidentie van myocarditis en pericarditis na vaccinatie met deze vaccins 'very rare' is (minder dan 1 op 10.000). Dit wordt opgenomen in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) van deze vaccins. Een belangrijke discussiepunt was welke data opgenomen moeten worden, aangezien het risico bij Spikevax hoger ligt dan bij Comirnaty. Uiteindelijk is besloten dit verschil weer te geven in de SmPC. Opgemerkt wordt dat de meeste gevallen van myocarditis/pericarditis na vaccinatie een mild beloop kennen.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
Er zijn geen zaken geagendeerd.



- Agendapunt 13.2**      **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**  
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14**        **Rondvraag**  
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15**        **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Prof.dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma