

Vastgesteld d.d.
20 oktober 2022

**Openbaar verslag van de 1011^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 5 september 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
23-11-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
07-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 10.c, 10.d, 10.f, 10.g en 10.h. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.e.	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* NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a Brukinsa
zanubrutinib
Hemato-oncologie
 - 10.b Eladynos
abaloparatide
Osteoporose
 - 10.c Kerendia

- 10.d finerenone
Nierziekten
Mircera
methoxy polyethylene glycolepoetin beta
Hematologie
- 10.e Discussie over een product met *sabizabulin* als werkzaam bestanddeel.
- 10.f TachoSil
trombine en humaan fibrinogeen
Hematologie
- 10.g Vafseo
vadadustat
Hematologie
- 10.h Vemlidy
tenofoviralfenamide
Leverziekten
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 12-15 september 2022
- 12.c PRAC-verslag 29 augustus – 1 september 2022
- 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 1011^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- 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.a, 10.g, 10.c en 10.d. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.f, 10.b, 10.h en 10.e. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
 Collegelid Deneer is verhinderd.
- 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**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 8** **Bezwaarschriften**
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a Brukinsa

Productnaam	Brukina
Werkzaam bestanddeel	zanubrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 80 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	L01EL03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126840
Zaaknummer	931561

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Brukinsa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy. Brukina as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one prior anti-CD20-based therapy.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1001^e Collegevergadering (d.d. 13 april 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond, maar er moet meer inzicht komen in de klinische relevantie ervan, mede gelet op het indolente karakter van MZL. Verder resteren er *major objections* over de indicatie en over het geclaimde extra jaar marktbescherming.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde is na uitgebreide discussie in de *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP) ondanks bezwaren van het College besloten dat de door de firma voorgestelde indicatie acceptabel was. Nogmaals benadrukt het College echter het relevant te vinden dat in de indicatie wordt opgenomen dat de patiënten een recidief hadden/refractair waren (r/r) op de voorafgaande behandeling, met name ook omdat het merendeel van de patiënten in de klinische studie hieraan voldeden en gezien het indolente karakter van de ziekte niet wenselijk is in remissie zijnde patiënten met Brukinsa te behandelen.
- Ten aanzien van de in de vorige ronde opgestelde *major objection* met betrekking tot een benodigde update van de gegevens heeft de firma data aangeleverd met een mediane follow-up tijd van 27 maanden. De mediane *duration of response* (DoR) is nog niet bereikt en de *response rates* zijn vergelijkbaar met eerder gevonden waarden.

Ondanks dat de *Complete Remission (CR) rate* van 25.8% bescheiden is, zijn de Rapporteurs van mening dat patiënten die responderen een duurzame respons lijken te hebben. Het College is het hier niet mee eens en vindt het gezien het indolente karakter van MZL en de eenarmige studie belangrijk te weten wat de behandelindicatie was van de patiënten in de studie, evenals hoelang de patiënt voor start van de behandeling stabiel was. Dit standpunt van het College is gelijk aan het standpunt hierover in de vorige ronde en wordt nogmaals naar voren gebracht.

- In een *major objection* werd eerder verzocht om een bevestigende fase-III *Post-Authorisation Efficacy Study (PAES)*, waarbij Brukinsa plus rituximab vergeleken worden met lenalinomide plus rituximab bij patiënten met *relapsed of refractory* MZL. Dit is door de firma toegezegd. De *major objection* is om die reden opgelost.
- Met betrekking tot het aangevraagde jaar extra marktbescherming heeft de firma een uitgebreid overzicht ingediend waarin alle huidige therapieën worden besproken en vergeleken. Aangezien rituximab niet specifiek goedgekeurd is voor de behandeling van MZL is bendamustine de enige relevante comparator. Hoewel de data beperkt zijn, menen de Rapporteurs dat er toch sprake is van een significant klinisch voordeel op het gebied van patiëntenzorg, omdat Brukinsa oraal kan worden gegeven en bendamustine alleen intraveneus.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* over de klinische relevantie, mede gezien het indolente karakter van MZL, en de indicatie.

Agendapunt 10.b

Eladynos

Productnaam	Eladynos
Werkzaam bestanddeel	abaloparatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 80 microgram/dosis
Indicatiegebied	Osteoporose
ATC-code	H05AA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	129212
Zaaknummer	918687

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture (see section 5.1).”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 998^e Collegevergadering (d.d. 3 maart 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert over de veiligheid. Indien op basis van de gevraagde additionele analyses meer inzicht ontstaat in het veiligheidsprofiel op cardiovasculair gebied, dan zou volgens het College de *benefit/risk* balans positief kunnen worden. Mede gelet op het eerdere negatieve CHMP-standpunt wordt benadrukt dat alle kwesties zoals opgebracht door de Rapporteurs uitvoerig moeten worden bediscussieerd door de firma.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de huidige ronde heeft de firma uitgebreid geantwoord op de in de vorige ronde opgestelde *major objections*. Naar aanleiding hiervan concluderen de Rapporteurs dat de *Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) event rates* in de Eladynos-groep niet significant verhoogd zijn vergeleken met teriparatide. Het College ondersteunt dit: ondanks een aangetoonde stijging van de hartfrequentie lijkt dit niet te leiden tot meer cardiovasculaire events. Kanttekening is wel dat Eladynos hier vergeleken wordt met een middel met hetzelfde werkings-/bijwerkingenprofiel, teriparatide. In de praktijk, na jarenlang gebruik in onder meer de VS, is echter evenmin een verhoogde incidentie van MACE gevonden. In rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) wordt gemeld dat bij patiënten met hartziekten een individuele *benefit/risk* beoordeling van belang is, dat ze moeten worden gemonitord op verergering van hun aandoening en dat de behandeling gestaakt moet worden bij ernstige cardiovasculaire symptomen. Het College gaat hiermee akkoord. Wel vindt het College dat nog een *Post-Authorisation Safety Study (PASS)* moet volgen. De *major objections* zijn opgelost.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, ervan uitgaande dat nog een PASS zal volgen. Een negatief effect op MACE is vooralsnog niet aangetoond.

Agendapunt 10.c

Kerendia

Productnaam	Kerendia
Werkzaam bestanddeel	finerenone
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet: 10 en 20 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	C03DA05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127586, 127587
Zaaknummer	943558

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Kerendia is indicated for the treatment of chronic kidney disease (stage 3 and 4 with albuminuria) associated with type 2 diabetes in adults.

For study results with respect to cardiovascular protection in the population studied, see section 5.1.”

Wijzigingen ten opzichte van de goedgekeurde indicatie zijn weergegeven.

Deze tekst is gewijzigd ten opzichte van de in de 1^e ronde aangevraagde indicatie, die luidde:

“Kerendia is indicated for the treatment of chronic kidney disease (CKD) and for the prevention of cardiovascular (CV) events in adults with CKD (stage 3 and 4 with albuminuria) associated with type 2 diabetes in adults.

For study results with respect to renal and CV events in the population studies, see section 5.1.”

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1005^e Collegevergadering (d.d. 15 juni 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van de indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de huidige ronde stelt de Rapporteur dat aan de hand van de FIGARO-DKD-studie gesteld kan worden dat er een positieve *benefit/risk* balans is, ook voor patiënten met CKD-stadia 1 en 2. De Rapporteur is echter van mening dat de ernst van de albuminurie *at baseline* een *effect modifier* is. De Rapporteur vindt dat enkel een robuust behandel-effect wordt gezien bij patiënten met een zeer ernstige albuminurie en verzoekt daarom in een *major objection* om een aanpassing van de indicatie naar: *“Kerendia is indicated for the treatment of chronic kidney disease (with albuminuria > 300 mg/g) associated with type 2 diabetes in adults.”*

Het College is akkoord met uitbreiding van de indicatie naar stadia 1 en 2, maar steunt de beperking van de indicatie tot patiënten met een ernstige albuminurie niet, aangezien er ook in de groep met een matige albuminurie (30-300 mg/g) een positieve *benefit/risk* balans lijkt te zijn. Het College is van mening dat de renale effecten in de groep met een matige albuminurie moeten worden geïnterpreteerd als niet overtuigend in plaats van als nadelig. De *benefit/risk* balans in deze groep is positief op basis van cardiovasculaire effecten. Het voorstel is om de beperkingen ten aanzien van de renale effecten op te nemen in rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Het College stelt de volgende indicatie voor: *“Kerendia is indicated for the treatment of chronic kidney disease with albuminuria associated with type 2 diabetes in adults. For study results with respect to renal and cardiovascular events and the population studied, see section 5.1.”*

- De Co-Rapporteur heeft een *major objection* opgesteld waarin wordt verzocht om een *within-subgroup* analyse gebaseerd op kaliumniveaus om de mogelijke effectmodificatie geassocieerd met deze parameter te verduidelijken. Het College ondersteunt deze *major objection* niet, omdat deze analyse niet van belang wordt geacht voor verdere besluitvorming ten aanzien van indicatie en posologie, door diens methodologische beperkingen en omdat monitoring van het kalium al voldoende wordt geadresseerd in de SmPC.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 10.d

Mircera

Productnaam	Mircera
Werkzaam bestanddeel	methoxy polyethylene glycolepoetin beta
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200, 250 microgram/0.3 ml en 360 microgram/0.6 ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B03XA03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	73275, 73276, 73277, 73278, 73279, 73280, 101544, 101546, 101547, 101548, 101549
Zaaknummer	961329

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

“Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adult patients (see section 5.1).

Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in paediatric patients from 3 months to less than 18 years of age on ESA maintenance treatment (see section 5.1).”

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label, eenarmige fase-II-studie om de startdosering van intraveneus Mircera in pediatrische hemodialyserende anemische patiënten te bepalen bij switch van *Erythropoietic Stimulating Agents* (ESA) naar Mircera. Er is hierbij gekeken naar de Hb-verandering als gevolg van verschillende doses Mircera. Daarnaast is een open-label, eenarmige fase-II-studie ingediend, waarin de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid bij subcutaan gebruik van Mircera zijn vergeleken met ESA bij pediatrische patiënten, al dan niet hemodialyserend. Tot slot is een ondersteunende non-interventieregisterstudie ingediend.

- De studie met intraveneus Mircera ondersteunt de voorgestelde posologie en de switch van intraveneus ESA naar intraveneus Mircera.
- Afgaande op de studie met subcutaan Mircera lijkt de huidige subcutane startdosis voor het switchen van ESA naar Mircera te hoog, met (initiële) Hb-overshooting als voornaamste zorg (bij 31% van de patiënten was er na switch sprake van een Hb > 12 g/dl). Hierover wordt een *major objection* opgesteld. De Rapporteur stelt hiervoor een beperking van de indicatie voor. Het College opteert echter voor een wijziging in de posologie. Het College ziet dit, in tegenstelling tot de Rapporteur, niet als werkzaamheids *major objection*, maar als veiligheid *major objection*.
- De veiligheidsdatabase is beperkt. Hierover dienen meer data beschikbaar te komen, waarbij ook gekeken dient te worden naar het eventuele veiligheidsrisico als gevolg van PEG-accumulatie in de plexus choreoïdus en andere weefsels.

De door de Rapporteur opgestelde *major objection* hierover wordt door het College ondersteund.

- Tot slot vraagt het College zich af waarom gekozen is voor studies waarbij wordt geswitcht van ESA naar Mircera en waarom niet gekozen wordt voor primaire behandeling met Mircera. Dit zal worden nagezocht.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteert een uit meerdere delen bestaande *major objection* over de veiligheid voor subcutaan Mircera.

Agendapunt 10.e

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.f

TachoSil

Productnaam	TachoSil
Werkzame bestanddelen	trombine / fibrinogeen, humaan
Farmaceutische vorm en sterkte	trombine = 2.0 IE/stuk fibrinogeen, humaan = 5.5 mg/cm ²
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BC30
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	71768
Zaaknummer	954088

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

“TachoSil is indicated in adults and children aged 1 month to 18 years for supportive treatment in surgery, for improvement of haemostasis, to promote tissue sealing, for suture support in vascular surgery where standard techniques are insufficient, and for supportive sealing of the dura mater to prevent postoperative cerebrospinal leakage following neurological surgery (see sections 5.1).”

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Voor deze indicatie-uitbreiding heeft de firma geen nieuwe studiedata ingediend, wel twintig wetenschappelijke artikelen en twee eerder ingediende studies, te weten een gerandomiseerde open-labelstudie waarin TachoSil vergeleken werd met Surgicel bij 17 kinderen die een leverresectie moesten ondergaan en een niet-gecontroleerde prospectieve studie bij 16 kinderen die op de planning stonden voor een leverresectie. Beide studies tonen aan dat het bloeden bij het gebruik van TachoSil stopte binnen 3 minuten, net als bij volwassenen eerder is aangetoond. Dit betrof het primaire eindpunt.

- De Rapporteurs ondersteunen de indicatie-uitbreiding niet. Ze vinden de werkzaamheid en veiligheid onvoldoende aangetoond door de kleine steekproefomvang van de studies. Het College ondersteunt dit niet en gaat af op de *“Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics”*, waarbij bridging van de data valide is, omdat er geen relevante verschillen zijn gezien tussen volwassenen en kinderen bij de aangevraagde indicatie. Hierbij wordt rekening gehouden met de in de *reflection paper* genoemde criteria voor farmacologie, ziektemanifestatie/progressie en de klinische respons op behandeling. Ondanks de beperkte data zijn er voldoende aanwijzingen voor een gelijke effectiviteit van TachoSil bij volwassen en kinderen en zijn geen veiligheidsproblemen naar voren gekomen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze variatie voor dit geneesmiddel. Afgaand op de extrapolatiebenadering is voldoende aangetoond dat de werkzaamheid bij volwassenen en kinderen gelijk is en er zijn geen belangrijke veiligheidsbezwaren naar voren gekomen.

Agendapunt 10.g

Vafseo

Productnaam	Vafseo
Werkzaam bestanddeel	vadadustat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150, 300 en 450 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B03XA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	129173, 129174, 129175
Zaaknummer	917377

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adults.*”

De wijzigingen ten opzichte van de aangevraagde indicatie in de 1^e ronde zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 998^e Collegevergadering (d.d. 3 maart 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans zou positief kunnen zijn voor de DD-groep, maar er moet eerst opheldering komen over de verbrede non-inferioriteitsmarge. Ook dient de indicatie voor deze groep te worden beperkt, in lijn met de huidige goedgekeurde indicatie van roxadustat.

De *benefit/risk* balans voor de NDD-groep is negatief, aangezien hier een verhoogde incidentie van MACE wordt gezien ten opzichte van ESA. Een verdere discussie hierover is noodzakelijk.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde is een *major objection* opgesteld ten aanzien van de verhoogde incidentie van *Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)* die gezien werd bij *Non-Dialysis Dependent (NDD)*-patiënten, wanneer Vafseo werd vergeleken met *Erythropoietic Stimulating Agents (ESA)*, waardoor de *benefit/risk* balans in deze groep negatief was. De firma heeft hierop een post-hoc sensitiviteitsanalyse uitgevoerd, waarbij gecorrigeerd is voor het doseringsschema. Hierbij zou het verhoogde cardiovasculaire risico bij NDD-patiënten niet meer zijn aangetoond. Een vergelijkbare post-hoc analyse is opgenomen in het dossier van daprodustat. De Rapporteurs zijn echter in deze ronde niet gerustgesteld. De Rapporteurs vragen de firma te rechtvaardigen waarom de resultaten van de nu verrichte post-hoc analyse de eerder in twee analyses aangetoonde verhoogde kans op MACE kunnen overrulen. De *major objection* op het gebied van veiligheid achten zij derhalve niet opgelost. Het College ondersteunt dit en vraagt daarnaast in een *other concern* om beter te kijken naar mensen met *hyporesponsiveness* gezien de link met een verhoogd cardiovasculair risico. Bovendien is het van belang deze discussie breder te zien, ook in lijn met roxadustat en daprodustat.

- De in de vorige ronde opgestelde *major objection* over de indicatie is opgelost, nu de firma de indicatie heeft aangepast en “*symptomatic*” opgenomen heeft.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* over de veiligheid, gezien het initieel gevonden verhoogde risico op MACE bij NDD-patiënten. De resultaten van de nu verrichte post-hoc analyse overtuigen niet.

Agendapunt 10.h

Vemlidy

Productnaam	Vemlidy
Werkzaam bestanddeel	tenofoviralfenamide
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	J05AF13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	118857
Zaaknummer	958418

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

“Vemlidy is indicated for the treatment of chronic hepatitis B (CHB) in adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg) paediatric patients 6 years of age and older weighing at least 25 kg (see section 5.1).”

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen verdere opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-II-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Vemlidy vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij behandelnaïeve en behandelervaren adolescenten en kinderen met een chronische hepatitis B. Het primaire eindpunt was een HBV DNA \leq 20 IU/ml in week 24.

- Het is onduidelijk of het populatie farmacokinetiek (pop-PK)-model adequaat genoeg is om de dosis van 25 mg voor kinderen van 6 tot 12 jaar met een lichaamsgewicht van minimaal 25 kg te ondersteunen aangezien slechts farmacokinetiek (PK)-steekproeven bij 5 patiënten in deze leeftijdsgroep zijn gedaan. Bovendien liggen de PK-waarden voor deze groep lager dan voor volwassenen, wat precies omgekeerd is aan dat wat verwacht zou mogen worden. In een *major objection* vraagt de Rapporteur om aanvullende informatie.
- Er is slechts van 12 patiënten in de leeftijdsgroep van 6 tot 12 jaar met een lichaamsgewicht van minimaal 25 kg in week 24 data ingediend, waarvan slechts 1 patiënt het primaire eindpunt heeft bereikt. Dit is onvoldoende. In een *major objection* vraagt de Rapporteur om week-48-data, die inmiddels ook beschikbaar moeten zijn. Dit wordt door het College ondersteund.

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

Conclusie

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

-
- 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**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 12-15 september 2022**
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 op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 29 augustus – 1 september 2022**
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 het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- 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.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers