

Vastgesteld d.d.

2 februari 2023

**Openbaar verslag van de 1014^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 20 oktober 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
16-02-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
13-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.c, 7.e, 7.f, 7.h, 7.i, 10.a, 10.b, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.i, 10.j, 10.k, 12.a en de bijlage. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 7.g.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegesverslagen**
5.a Conceptverslag 1010^e Collegevergadering d.d. 25 augustus 2022
5.b Conceptverslag 1011^e Collegevergadering d.d. 5 september 2022
- 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 Albriozia
 fenylbutyraat en ursodoxicoltaurine
 Neurologie
- 7.b Allegra
 fexofenadine
 Seizoengebonden allergische rhinitis
- 7.c Filspari
 sparsentan
 Nefrologie
- 7.d Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.



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

www.cbg-meb.nl

7.e	Litfulo ritlecitinib Dermatologie
7.f	Loargys ritlecitinib Dermatologie
7.g	Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met <i>leriglitazon</i> als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
7.h	Orserdu Elacestrant Oncologie
7.i	Vanflyta quizartinib Oncologie
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS
10.a	(¹⁸ F) DCFPyL CURIMUM (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Pylclari</i>) (¹⁸ F) piflufolastat Oncologie
10.b	Eculizumab (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Epysqli</i>) eculizumab Hematologie
10.c	Forxiga en Edistride dapagliflozin Cardiologie
10.d	Ervebo Zaire-ebola virus Infectieziekten
10.e	Iclusig ponatinib Oncologie
10.f	Jivadco trastuzumab duocarmazine Oncologie
10.g	Rinvoq upadacitinib Gastro-intestinaal
10.h	Thiogamma oral thioctamide Diabetes mellitus / Neurologie
10.i	Tyruko natalizumab Multiple Sclerosis
10.j	Vijoice alpelisib Weefselovergroei

10.k	Yojali (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Aquipta</i>) atogepant Migraine
11	Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.a	CHMP-verslag 10-13 oktober 2022
12.b	CMDh-verslag 11-13 oktober 2022
12.c	PRAC-agenda 24-27 oktober 2022
12.d	COMP-verslag 4-6 oktober 2022
13	Zaken ter informatie
13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld
13.2	Actiepuntenlijst
13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken
13.3.a	Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 20 oktober 2022
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.7.a	Regulatory science maandbericht augustus en september 2022
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
13.8.a	CAT-verslag 5-7 oktober 2022
13.8.b	Agendapunt vervallen
14	Rondvraag
15	Sluiting
Bijlage 1	Verslag schriftelijke afstemming weigering Ibuprofen Patheon, d.d. 16 november 2022

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 1014^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *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

Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.f dat hij betrokken is bij studies met een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Collegelid Boersma meldt ten aanzien van agendapunt 7.i dat hij betrokken is bij een studie met een andersoortig geneesmiddel die wordt gesponsord door deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Boersma zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Collegelid Nurmohamed meldt ten aanzien van agendapunt 10.g dat hij in het verleden consultancy-werkzaamheden heeft uitgevoerd voor deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Nurmohamed mag niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.d, 7.f, 7.g, 10.b, 10.a, 7.h, 7.i, 10.e, 10.f, 10.j, 7.b, 7.d, 10.c, 7.c, 7.a, 7.e, 10.i, 10.k, 10.h 10.g en 5. 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 Van Nieuwkoop is verhinderd.

Rapport Onderzoeksraad voor Veiligheid (OvV)

De OvV startte, mede door een verzoek van het Kabinet om de crisisaanpak te evalueren, 5 mei 2020 met het onderzoek naar de corona-crisisaanpak. De Onderzoeksraad publiceert het onderzoek in verschillende deelrapporten. Hoofddoelen van de deelrapporten binnen het onderzoek zijn de gebeurtenissen en handelingen tijdens de coronacrisis reconstrueren; vervolgens begrijpen en waar mogelijk verklaren waarom het verliep zoals het verliep; om tot slot lessen te trekken voor de crisisaanpak in heden en toekomst.

Inmiddels is het tweede deelrapport beschikbaar gekomen. In dit deelonderzoek is gekeken naar de crisisaanpak van september 2020 tot juli 2021. In dit kader is Collegevoorzitter De Boer ook geïnterviewd door de onderzoekers van de OvV. Er is

naar het rapport gekeken en geconstateerd wordt dat de rol van het CBG correct is weergegeven.

Petitie voor gebruiksvriendelijker medicijnverpakking

Op 13 oktober jl. heeft Reuma Nederland in Den Haag een petitie overhandigd aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en het CBG. Met de petitie, die ruim 88.000 keer is getekend, pleit de patiëntenorganisatie voor gebruiksvriendelijkere medicijnverpakkingen. Collegevoorzitter De Boer nam de petitie namens het CBG mede in ontvangst. Op de CBG-website is een uitgebreid nieuwsbericht gewijd aan dit onderwerp.

Terugkoppeling vanuit Europa

- *Herziening fee regulation*. De Europese Commissie (EC) zou eind zomer met voorstel komen, maar dit is uitgesteld tot eind 2022. Naar aanleiding van dit voorstel zal er een gecoördineerde reactie komen vanuit de *Heads of Medicines Agencies* (HMA) waar ook Nederland deel van uitmaakt. Deze *regulation* is belangrijk, aangezien deze ten grondslag ligt aan een duurzame financiering van het Europese regulatoire netwerk.
- *Herziening variatie-regulering* – De EC heeft aangegeven uiterlijk eind 2023 met een wetsvoorstel te komen. Begin 2022 zal de consultatieprocedure worden gestart. Nederland is via de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) al nauw betrokken bij het opstellen van een inkaderingsdocument voor dit wetsvoorstel.
- *Herziening farmawetgeving* – Voor het eerst in 20 jaar wordt de farmawetgeving geheel herzien. Aanvankelijk gaf de EC aan uiterlijk dit jaar met een wetsvoorstel te komen, maar dit voorstel kwam uiteindelijk niet door de interne goedkeuringsprocedure heen. Het wetsvoorstel is uitgesteld naar begin 2023.
- *Regulatoire capaciteit in het Europese netwerk* – Eerder werd al opgemerkt dat de regulatoire overbelasting van het Europese netwerk ertoe leidde dat niet alle Rapporteurschappen konden worden toegewezen aan lidstaten. Inmiddels is de druk wat minder hoog, o.a. door maatregelen die zijn genomen vanuit de *Heads of Medicines Agencies* (HMA). De capaciteitsproblematiek lijkt zich nu echter te verplaatsen in de richting van decentrale procedures. In dit kader wordt nog opgemerkt dat de EC met een initiatief is gekomen: een *joint action* gericht op capaciteitsopbouw binnen het netwerk. Hiermee kunnen lidstaten met financiële middelen van de Europese Commissie bouwen aan verdere capaciteitsvergroting. Veel agentschappen (waaronder het CBG) hebben zich hiervoor aangemeld.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 1010^e Collegevergadering d.d. 25 augustus 2022**
Er is een aantal een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 1011^e Collegevergadering d.d. 5 september 2022**
Er is een aantal 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 in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Albrioza

Productnaam	Albrioza
Werkzame bestanddelen	fenylbutyraat en ursodoxicoltaurine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor orale suspensie: 3 g / 1 g
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: N07XX</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	129474
Zaaknummer	930504

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in adults.”*
De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1002^e Collegevergadering (d.d. 28 april 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. Major objections* resteren over de rationale en toegevoegde waarde van deze FDC, de beschikbare data omtrent toxiciteit, de plausibiliteit van de effecten, en over de veiligheid. Daarnaast zijn er een aantal *major objections* geformuleerd op gebied van kwaliteit. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.”

Kwaliteit

Een aantal *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost. Met betrekking tot het werkzame bestanddeel resteert er een *major objection* over een specifiek uitgangsmateriaal. Voor het eindproduct blijven de *major objections* over nitrosamines en over drempelwaarden voor onzuiverheden onopgelost.

Non-klinische en klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd vastgesteld dat het pakket voor toxicologie ontoereikend is, en dat de reproductietoxiciteitsstudie incompleet is, hetgeen aanleiding was voor een *major objection*. Deze *major objection* is nu opgelost door het opnemen van informatie hierover in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- De eerder geformuleerde *major objection*, over de onvoldoende onderbouwde farmacologische rationale, toegevoegde waarde en vermeende synergetische mechanisme van deze FDC is ten dele opgelost. Vanuit non-klinisch oogpunt zijn de vereiste data inmiddels overlegd, maar de klinische data zijn in dit opzicht nog steeds onvoldoende overtuigend.
- In de vorige ronde waren er, door de wijze waarop de analyses zijn uitgevoerd, twijfels over de geloofwaardigheid van de effectgrootte. Inmiddels is er een her-analyse gedaan, en deze laat geen duidelijk effect zien op de primaire en secundaire eindpunten. Er is sprake van een *‘failed study’*. Middels een *major objection* wordt de firma duidelijk gemaakt dat een nieuwe studie nodig is.
- Ten aanzien van de Kaplan-Meier curves van de exploratieve analyse werd in de vorige ronde opgemerkt dat deze er niet plausibel uitziet. De her-analyse laat nu

een positiever effect zien op survival, maar de relevantie ervan kan niet worden beoordeeld aangezien de functionele eindpunten na her-analyse geen statistisch significant effect meer laten zien.

- De *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd over de extrapolatie vanuit de studiepopulatie naar een bredere patiëntenpopulatie met ALS blijft onopgelost.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een aantal van de *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost. Deze betreffen met name de dossierdelen kwaliteit en non-klinisch. Op klinisch gebied wijzen her-analyses op een 'failed study' en dit is een *major objection*. Tevens resteren er *major objections* over de farmacologische rationale, de toegevoegde waarde en vermeende synergetische mechanisme van de FDC, en de extrapolatie vanuit de studiepopulatie naar een bredere ALS-populatie in de praktijk.

Agendapunt 7.b

Allegra

Productnaam	Allegra
Werkzaam bestanddeel	fexofenadine
Farmaceutische vorm en sterkte	omhulde tabletten: 120 mg
Indicatiegebied	Seizoengebonden allergische rhinitis
ATC-code	R06AX26
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	21624
Zaaknummer	847452

Het betreft hier een aanvraag voor een wijziging van de afleverstatus (Uitsluitend Apotheek en Drogist [UAD] naar Algemene Verkoop [AV]) via de nationale procedure. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar voor verlichting van de symptomen van seizoengebonden allergische rhinitis."

Om in aanmerking te komen voor de AV-afleverstatus moet worden voldaan aan zes criteria die zijn vastgelegd in de Regeling Geneesmiddelenwet. Allegra 120 mg filmomhulde tabletten voldoen aan deze eisen, mits de verpakkingsgrootte wordt beperkt tot maximaal 10 tabletten. Het geneesmiddel is > 5 jaar zonder recept verkrijgbaar, het risico op schade is verwaarloosbaar, er zijn geen aanwijzingen voor abnormaal gebruik, het aantal eenheden per verpakking is relatief gering, de verpakking en de bijsluiter waarschuwen voor mogelijk risicovolle situaties en mondeling advies van een apotheker of drogist is niet noodzakelijk. De inperking van de verpakkingsgrootte tot maximaal 10 tabletten is in lijn met de vergelijkbare antihistaminica loratadine en cetirizine, die al op de AV-lijst staan.

Er loopt op dit moment ook een *Periodic Safety Update Single Assessment* (PSUSA) procedure voor fexofenadine, waarbij de *Lead Member State* (LMS) voorstelt om in bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) rubriek 4.5 (Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) tekst toe te voegen betreffende een interactie tussen apalutamide (een middel voor prostaatkanker) en fexofenadine, waardoor de blootstelling van fexofenadine lager wordt. Volgens het College heeft deze tekstwijziging geen impact op de criteria voor het toekennen van de AV-afleverstatus. De uitkomst van deze PSUSA hoeft daarom niet te worden afgewacht. Te zijner tijd zal naar aanleiding van de PSUSA nogmaals, volgens de gebruikelijke werkwijze, de impact ervan op de kanalisatiestatus worden beoordeeld.

Conclusie

Het College **besluit** het geneesmiddel de AV-afleverstatus toe te kennen, op voorwaarde dat de verpakkingsgrootte wordt beperkt tot maximaal 10 tabletten

Agendapunt 7.c

Filspari

Productnaam	Filspari
Werkzaam bestanddeel	sparsentan
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg, 400 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in C09XX01</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Litouwen
RVG-nummer	130265, 130268
Zaaknummer	968724

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Filspari is indicated in adults for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN).*"

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

Kwaliteit

Over de voorgestelde dissolutielimiet voor het eindproduct is een *major objection* opgesteld.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met interimresultaten van de lopende PROTECT studie. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde studie wordt de werkzaamheid en veiligheid van sparsentan vergeleken met die van irbesartan (een Angiotensine II receptorantagonist [ARB]), bij 406 patiënten met IgAN.

Het primaire eindpunt is de mate van verandering in de *Glomerular Filtration Rate* (eGFR) *slope* op week 52 na aanvang van behandeling.

- De resultaten wijzen op een duidelijk effect op proteïnurie, maar het effect op eGFR *slope* is minder evident en dit zorgt voor onzekerheid over de effecten op langere termijn. Er is geen duidelijk nier-beschermend effect op de langere termijn zichtbaar. De *benefit/risk* balans is negatief en daarmee is niet voldaan een belangrijke voorwaarde voor een CMA. Daarbij is de onzekerheid substantieel, en de noodzaak voor onmiddellijke beschikbaarheid van dit product weegt daar niet tegenop. Hierdoor wordt ook niet voldaan aan een ander belangrijk criterium voor een CMA. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.
- De aangevraagde indicatie is te breed. De populatie in de studie is beperkt tot patiënten met een proteïnurie van >1 g/24 uur. Deze beperking is niet in de indicatie opgenomen. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- In de FDA is er recent discussie geweest over de mogelijke levertoxiciteit van dit geneesmiddel. Het College vindt dit signaal nog onduidelijk, aangezien er geen inzicht is in zaken als reversibiliteit en langere termijn consequenties. Hierover zijn verschillende *other concerns* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare interimdata is de *benefit/risk* balans negatief, en o.a. hierdoor wordt niet voldaan aan de criteria voor een CMA. Over beide kwesties zijn *major objections* geformuleerd. Daarnaast resteert er een *major objection* over de indicatie en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.d

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.e

Litfulo

Productnaam	Litfulo
Werkzaam bestanddeel	ritlectinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: L04AF08</i>)
Procedure	Centrale procedure: Co-Rapporteur = Kroatië
RVG-nummer	130286
Zaaknummer	968980

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of severe alopecia areata in adults and adolescents 12 years of age and older*”.

Kwaliteit

Over het eindproduct zijn twee *major objections* geformuleerd.

- De *bridging* van het voorgestelde commerciële product (50 mg capsules) naar het product dat is gebruikt in de klinische studies is niet adequaat.
- Er is een risico-evaluatie gedaan met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, maar deze is incompleet.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

- In studies met honden worden neurotoxische effecten gezien. Ook zijn er aanwijzingen voor *off-target* effecten en accumulatie van ritlectinib (langere halfwaardetijd in weefsels ten opzichte van plasma). Van de patiënten in de studies ervaarde een klein aantal gehoorverlies, par-/dys-/hyperaesthesie en/of tinnitus. Dit trad met name op bij hogere doseringen. Op basis van de klinische data kunnen bijwerkingen op het centrale en perifere zenuwstelsel niet geheel worden uitgesloten (voor de voorgestelde 50 mg dosering). Op basis van deze overwegingen wordt een multidisciplinaire *major objection* geformuleerd, waarin de firma wordt verzocht de mogelijke mechanismen van interferentie van ritlectinib met neuronen te bediscussiëren, alsmede de vraag of dergelijke neurologische afwijkingen te verwachten zijn bij patiënten die langdurig worden blootgesteld aan ritlectinib. Ook de accumulatie van ritlectinib en de reversibiliteit van negatieve effecten moeten worden bediscussieerd.
- Om een mogelijk risico op ontwikkelingstoxiciteit voor embryo's en foetussen uit te sluiten dient een contra-indicatie te worden opgenomen voor zwangerschap. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De firma dient tevens te bediscussiëren of voorafgaand aan een zwangerschap een ritlectinib-vrije periode zou moeten worden gehanteerd. En zo ja, hoe lang deze periode dan zou moeten zijn.
- Verwacht wordt dat gedurende de procedure nog een juveniele rattenstudie zal worden overlegd. Aangezien deze op dit moment nog niet beschikbaar is, ontbreekt er informatie over potentiële effecten op het botmetabolisme en de groei. Dit betekent dat de *benefit/risk* balans bij adolescenten nog niet worden afgewogen. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met 4 studies, waaronder één pivotal studie. De pivotal studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase IIb/III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van 5 regimens van ritlecitinib zijn vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar) met alopecia areata en $\geq 50\%$ haaruitval op de hoofdhuid. De placebogecontroleerde periode duurde 24 weken. De totale studie duurde 48 weken. Het primaire eindpunt is een *Severity of Alopecia Tool* (SALT) score van $\leq 10\%$ op week 24.

De resultaten wijzen op effectiviteit van ritlecitinib, en de effecten houden ook aan over langere tijd. Het effect wordt, hoewel klein in numeriek opzicht, als klinisch relevant beschouwd.

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 werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar er resteren *major objections* op gebied van kwaliteit en veiligheid, de *benefit/risk* balans bij adolescenten en over een op te nemen contra-indicatie.

Agendapunt 7.f

Loargys

Productnaam	Loargys
Werkzaam bestanddeel	pegzilarginase
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie: 5 mg/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: A16AB24</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	130290
Zaaknummer	969051

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of arginase 1 deficiency (ARG1-D), also known as hyperargininemia, in adults, adolescents and children aged 2 years and older.”*

Kwaliteit

Er zijn drie *major objections* geformuleerd. Eén *major objection* betreft het uitgangsmateriaal, en twee gaan over het pegyleringsproces. Het College steunt deze *major objections*.

Non-klinische onderzoeken

In het verleden waren er zorgen over de veiligheid van dit geneesmiddel voor jonge kinderen. Aanleiding hiervoor was de vacuolisering van epitheelcellen van de choroid plexus die in dierstudies werd gezien. Toegelicht wordt dat in de dierstudies met het onderhavige geneesmiddel geen vacuolisering wordt gezien, mede door het lage gehalte aan PEG. Dit gehalte valt tevens onder de grens die door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) is vastgesteld. Boven die grens is er volgens de CHMP een mogelijk risico op vacuolisering bij mensen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een lopende, ongecontroleerde fase I/II *dosefinding* studie met *follow-up* extensiefase bij 48 kinderen en volwassenen, en een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie bij 32 patiënten waarin de werkzaamheid van pegzilarginase is vergeleken met placebo. Het primaire eindpunt is de baseline verandering in plasma arginine-gehalte (versus placebo) op week 24. De secundaire eindpunt zijn de 2 *Minutes Walking Test* (2MWT) en de *gross motor function measurement, domain walking, running, jumping* (GMFM-E). De resultaten wijzen uit dat behandeling met pegzilarginase leidt tot een reductie in arginine-gehalten. Op de secundaire eindpunten wordt echter geen statistisch significant effect gezien. Wel is er een positieve trend zichtbaar. Door het kleine aantal geïnccludeerde patiënten kunnen er geen uitspraken worden gedaan over de incidentie van de bijwerkingen die werden gezien. Onder de bijwerkingen zijn overgevoeligheidsreacties en *injection site* reacties. Er zijn vier *major objections* geformuleerd.

- De klinische relevantie van het effect op het primaire eindpunt is niet evident. Het College is er op dit moment onvoldoende van overtuigd dat de aangetoonde reductie in arginine-gehalte zich vertaalt in een relevante verbetering voor de

patiënt. Om hier meer inzicht in te krijgen wordt de firma verzocht om bijgewerkte data.

- De aangevraagde indicatie is breder dan de patiëntenpopulatie in de klinische studies. In de studies zijn geen patiënten opgenomen met arginine-gehalten <250 uM. Bediscussieerd moet worden of deze groep, die niet in de studies is meegenomen, baat zou kunnen hebben bij behandeling met pegzilarginase.
- Gedurende de klinische studies werden speciaal geprepareerde buisjes gebruikt. Deze buisjes bevatten een enzymblokker die ervoor zorgde dat de residuele pegzilarginase-activiteit werd geremd, en de arginine gestabiliseerd. In de klinische praktijk worden echter standaardmethoden gebruikt die kunnen resulteren in degradatie van arginine in afgenomen bloedmonsters. Dit kan leiden tot een onderschatting van de arginine-gehalten, en daarmee een onderdosering van pegzilarginase (aangezien dosering geschiedt op geleide van arginine-gehalten).
- De *comprehensiveness* van de data behoeft nadere discussie, met name in de context van de aangevraagde *full approval*. De werkzaamheidsstudie was van korte duur, waardoor er onzekerheden zijn ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid over langere termijn. Het is de vraag in hoeverre tot meer inzicht kan worden komen, gelet op de extreme zeldzaamheid van deze ziekte.

Vanuit het College wordt aangevuld dat moet worden gewaakt voor een te laag argininegehalte, aangezien arginine ook een belangrijke neurotransmitter is. Te lage gehalten kunnen tevens de ureumcyclus remmen. Dit kan worden ondervangen met adequate monitoring.

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 en over de klinische relevantie van het aangetoonde effect, de indicatie, het mogelijke risico op onderdosering, en de *comprehensiveness* van de data in het kader van een *full approval*.

Agendapunt 7.g

Nezgylal

Productnaam	Nezgylal
Werkzaam bestanddeel	leriglitazon
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 13,66 mg/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	---
Zaaknummer	970099

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Nezgylal (leriglitazone) is indicated for the treatment of cerebral progression and myelopathy in male patients with adrenoleukodystrophy (ALD).*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt o.a. onderbouwd met een pivotal gerandomiseerde, dubbelblinde, fase II/III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van leriglitazone zijn vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 116 volwassen mannen met ALD. Na de studie volgde een open-label extensiefase. Deze loopt nog en hierin wordt gekeken naar de veiligheid en werkzaamheid over langere termijn. Verder is er een open-label studie bij jonger (2-12 jaar) met cerebrale ALD (cALD) lopende en is er een dubbelblinde, placebogecontroleerde fase IIa studie uitgevoerd bij patiënten met *Friedreich’s ataxia* (FDRA).

- Het klinische dossier vertoont vele tekortkomingen. Primaire eindpunten in de studies zijn niet behaald, en ook op de secundaire eindpunten wordt geen verschil gezien ten opzichte van placebo. Het idee is dat dit geneesmiddel de bloed-hersenbarrière kan passeren maar op basis van de beschikbare farmacokinetiek (PK) data is dit onvoldoende aangetoond. Verder zijn er onzekerheden op gebied van veiligheid (mogelijk risico op carcinogeniciteit). Dit alles samengenomen maakt dat de *benefit/risk* balans negatief is. Er wordt een overkoepelende *major objection* geformuleerd.
- De meegeleverde doseerspuit (10 ml) is niet geschikt om de dosering van 12 ml toe te dienen. Dit geeft een risico op medicatiefouten, waaronder overdosering (met meer bijwerkingen tot gevolg). Dit is een *major objection*.
- In de indicatie is geen afkappunt opgenomen voor leeftijd, terwijl in de pivotal studie alleen volwassen mannen waren geïncludeerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid niet aangetoond. Tezamen met de

onzekerheden op gebied van veiligheid maakt dit de *benefit/risk* balans negatief.
Daarnaast resteren er *major objection* over de doseerspuit en de indicatie.

Agendapunt 7.h

Orserdu

Productnaam	Orserdu
Werkzaam bestanddeel	elacestrant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 86 mg en 534 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: L02BA</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	130287, 130288
Zaaknummer	968998

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of postmenopausal woman, and men, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, advanced or metastatic breast cancer who have progressed following at least one line of endocrine therapy.”*

Elacestrant is een *Selective and orally active Estrogen Receptor- α (ER α) degrader (SERD)*. Het onderhavige elacestrant is de eerste met een orale toedieningsvorm. Er is al wel een intramusculaire toedieningsvorm beschikbaar.

Kwaliteit

De firma claimt dat elacestrant een *New Active Substance (NAS)* is. Deze claim is echter onvoldoende onderbouwd en dit is een *major objection*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van elacestrant vergeleken met *Standard of Care (SOC)* (fulvestrant of een aromataseremmer [AI]). De studie is uitgevoerd bij 477 mannen en postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptor positieve (ER⁺) HER2-negatieve (HER2⁻) uitgezaaide borstkanker bij wie sprake was van progressie of *relapse* na ten minste één en niet meer dan twee voorafgaande endocriene therapieën. Het primaire eindpunt is de *blinded imaging review committee (IRC)-assessed Progression Free Survival (PFS)*. In de algehele studiepopulatie is de mediane PFS 2.79 maanden in de elacestrant-arm versus 1.91 maanden in de SoC-arm. Bij de groep patiënten met *Estrogen Receptor 1 (ESR1)* mutaties is de PFS 3.78 maanden in de elacestrant-arm versus 1.87 maanden in de SoC-arm. Op het secundaire eindpunt *Overall Survival (OS)* wordt geen statistisch significant verschil gezien tussen beide studiearmen. Het veiligheidsprofiel is hanteerbaar. De bijwerkingen zijn vooral van gastro-intestinale aard. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.

- De PFS verschillen tussen elacestrant en SoC zijn klein maar statistisch significant, mede omdat een actieve controle is gebruikt. Ook de toedieningsroute kan als voordeel worden gezien. Echter, voordat kan worden gesproken van een klinisch relevant effect dient eerst duidelijk te worden of de PFS resultaten valide zijn. Op dit moment zijn de resultaten niet robuust omdat er onzekerheden zijn met

betrekking tot de PFS-analyse. Zo is de finale PFS-analyse gedaan voordat het geplande aantal *events* was bereikt, is er een discrepantie in het aantal *events*, en er is discordantie tussen de IRC PFS-analyse en de *investigator-assessed* PFS. Over deze en nog een aantal andere onzekerheden is een *major objection* geformuleerd.

- Over de indicatie is een *major objection* geformuleerd, aangezien de bewoording onvoldoende overeenkomt met de patiëntenpopulatie in de klinische studie.
- Er is een aantal *other concerns* geformuleerd. Eén daarvan betreft de vraag of het inzetten van een aromataseremmer bij patiënten met een ESR1-mutatie wel de beste optie is. Dit aangezien er aanwijzingen zijn dat aromataseremmers niet meer werken bij patiënten met een ESR1-mutatie.

Over het vermeende voordeel van de orale toedieningsvorm wordt opgemerkt dat patiënten in de klinische praktijk de intramusculaire injectie inderdaad onprettig vinden, maar dat zij het bijkomende contact dat er is met een verpleegkundige of huisarts juist als prettig ervaren. Bij de orale toedieningsvorm is dat contact er niet.

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, over de indicatie, en over een aantal onzekerheden omtrent de validiteit van de PFS-analyse.

Agendapunt 7.i

Vanflyta

Productnaam	Vanflyta
Werkzaam bestanddeel	quizartinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 17.7 mg en 26.5 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	130171, 130172
Zaaknummer	962896

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“VANFLYTA is indicated in combination with standard cytarabine and anthracycline induction and standard cytarabine consolidation chemotherapy, and as continuation monotherapy following consolidation, for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) that is FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication (FLT3-ITD) positive (see section 5.1).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op een pivotal gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van quizartinib zijn vergeleken met placebo (toegediend met standaard inductie en consolidatie chemotherapie). De studie is uitgevoerd bij 539 patiënten met nieuw gediagnosticeerd FLT3-ITD (+) AML. Het primaire eindpunt is *Overall Survival* (OS). De resultaten wijzen uit dat de patiënten in de quizartinib-arm OS-plateau hadden: 49.9% van de patiënten was na drie jaar nog in leven, versus 41.1% van de placebogroep. Hiermee is het primaire eindpunt van de studie behaald. Het veiligheidsprofiel is substantieel. De groep behandeld met quizartinib + standaard inductie en consolidatie chemotherapie ervaart aanzienlijk meer bijwerkingen, stopzettingen van behandeling en meer noodzaak voor dosisaanpassingen dan de placebogroep.

- Op dit moment kan niet met zekerheid vastgesteld worden of het bescheiden effect daadwerkelijk kan worden toegeschreven aan quizartinib. Dit komt met name door behandelingen die zijn geïnitieerd nadat de behandeling met quizartinib was stopgezet. Er kan niet worden beoordeeld in hoeverre deze handelingen van invloed zijn op de OS en op basis hiervan daarmee wordt de validiteit van de studie in twijfel getrokken. Dit is een *major objection*.
- Bijna alle patiënten die waren behandeld met quizartinib hadden ten minste één Grade ≥ 3 *Treatment Emergent Adverse Event* (TEAE). Neutropenie en QT-verlenging waren de meest voorkomende bijwerkingen. De meeste bijwerkingen waren hanteerbaar, maar in de vroege behandelfase is sprake van een onbalans in fatale TEAE. Met name patiënten ouder dan 60 jaar en patiënten met een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Performance Status ≥ 2 lijken een verhoogd risico te hebben. De causale relatie hiermee dient verder te worden bediscussieerd, en er moeten additionele risicominimaliserende maatregelen worden getroffen. Op dit moment zorgt dit voor een negatieve *benefit/risk* balans.

- Aanvankelijk is het voorstel om de firma te verzoeken de indicatie te vereenvoudigen. Voorgesteld wordt om de indicatie te harmoniseren met de indicatie van midostaurine (ook een proteïnekinaseremmer). Dit is een *major objection*. De verwijzing naar rubriek 5.1 dient te worden verwijderd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de betrouwbaarheid van de effectschatting en 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 (¹⁸F) DCFPyL CURIUM

Productnaam	(¹⁸ F) DCFPyL CURIUM (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Pylclari</i>)
Werkzaam bestanddeel	(¹⁸ F) piflufolastat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 1000 MBq/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	V09IX16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	130177
Zaaknummer	962966

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “Prostate cancer

- *Initial staging of prostate cancer in patients at risk of metastases, who are candidates for definitive therapy*
- *Localisation of recurrence in case of rising serum PSA levels after treatment.*”

(¹⁸F) piflufolastat is gelabeld met de isotoop Fluor-18 en bindt aan Prostaatspecifiek Membraan Antigeen (PSMA).

Kwaliteit

Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de referentietijd voor activiteitsmeting van het eindproduct. Deze moet beter worden gedefinieerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De specificiteit en sensitiviteit van dit diagnosticum zijn onderzocht in drie studies, in de setting van de aangevraagde indicatie. De Rapporteur formuleert twee *major objections* die worden ondersteund door het College.

- In de pivotal studie is het eindpunt in termen van sensitiviteit niet behaald. In die zin gaat het hier om een gefaalde studie. De firma wordt verzocht de klinische impact van deze resultaten te bediscussiëren.
- De indicatie achter de tweede bullet is voldoende onderbouwd. Alleen de bewoordingen zijn geen goede weergave van de klinische setting waarin dit diagnosticum kan worden toegepast. De term ‘recurrence’ moet beter worden gedefinieerd, en “after treatment” is geen goede weergave van de situatie waarin de patiënten in de studie zich bevonden. De meest relevante data zijn afkomstig van patiënten met *biochemical recurrence* (BCR) die radicale therapie ondergingen met genezing als doel. Dit wordt niet duidelijk uit “after treatment”.

(¹⁸F) piflufolastat is niet een-op-een vergeleken met andere PSMA-targeting agents, zoals Locametz. Een indirecte vergelijking suggereert dat zowel de sensitiviteit als de specificiteit van (¹⁸F) piflufolastat minder zijn dan die van Locametz. Dit hoeft de

goedkeuring van (¹⁸F) piflufolastat echter niet in de weg te staan, zolang in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) de *diagnostic performance* adequaat wordt omschreven, en daarin tevens wordt opgenomen dat de impact op klinische uitkomsten onbekend is. Op basis hiervan kan de behandelaar een weloverwogen keuze maken. Benadrukt wordt dat het een ander verhaal zou zijn wanneer de impact op klinische uitkomsten bewezen verschillend zou zijn tussen (¹⁸F) piflufolastat en Locametz. Dit is op basis van de huidige beschikbare data niet het geval. In dit kader wordt nog opgemerkt dat er geen klinische uitkomstdata zijn, en dat de vraag of er sprake is van een 'betere' of 'minder goede' sensitiviteit en specificiteit relatief is aan de vraag of op basis van de toepassing van het diagnosticum goede klinische beslissingen worden genomen. Dat wordt relevanter geacht dan een adequate schatting van de sensitiviteit en specificiteit.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit diagnosticum. *Major objections* reteren op gebied van kwaliteit, over de gefaalde pivotal studie en over de indicatie.

Agendapunt 10.b

Eculizumab

Productnaam	Eculizumab (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Epysqli</i>)
Werkzaam bestanddeel	eculizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L04AA25
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	130158
Zaaknummer	962731

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Soliris als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt één van de huidige goedgekeurde indicatie van Soliris aan voor Eculizumab: "*Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) - Evidence of clinical benefit is demonstrated in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity, regardless of transfusion history (see section 5.1).*"

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Over de farmacodynamiek (PD) wordt opgemerkt dat een vergelijking van de *bioassay* uitgevoerd met EU Soliris en met VS Soliris uitwijst dat de *similarity ranges* voor VS Soliris iets breder zijn. De Rapporteur stelt hierover een vraag. Het College vindt dit een *major objection*. Hier moet eerst opheldering over komen, alvorens *biosimilarity* kan worden geconcludeerd.
- Er is een fase-I en een fase-III studie uitgevoerd, waarin de farmacokinetiek (PK), verdraagbaarheid, immunogeniciteit, werkzaamheid en veiligheid van Eculizumab zijn vergeleken met die van referentiegeneesmiddel Soliris. De resultaten wijzen op een hogere incidentie van *Breakthrough Haemolyse* (BTH) bij patiënten behandeld met Eculizumab. Volgens de Rapporteur kan dit wijzen op verminderde effectiviteit, waardoor geen *biosimilarity* kan worden geconcludeerd. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit een *other concern*. Erkend wordt dat opgehelderd moet worden welke *confounders* ten grondslag liggen aan deze onbalans in de incidentie van BTH. Het College vindt echter ook dat de studies te klein van opzet zijn om *conclusive* te kunnen zijn. Bovendien zijn in een *biosimilarity exercise* de data op gebied van kwaliteit, PK en PD leidend.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van *biosimilarity*. Een PD-kwestie behoeft opheldering, alvorens de *biosimilarity* adequaat kan worden beoordeeld.

Agendapunt 10.c

Forxiga en Edistride

Productnamen	Forxiga en Edistride
Werkzaam bestanddeel	dapagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Cardiologie
ATC-code	A10BK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, PRAC Rapporteur = SE
RVG-nummer	109233, 109234 , 117675, 117676
Zaaknummer	966741

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie van deze geneesmiddelen: *“Type 2 diabetes mellitus - Forxiga is indicated in adults and children aged 10 years and above for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise*

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.*
 - *in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.*
- For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control, cardiovascular and renal events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.*

Heart failure - Forxiga is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure ~~with reduced ejection fraction.~~

Chronic kidney disease - Forxiga is indicated in adults for the treatment of chronic kidney disease.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Deze variatie wordt onderbouwd met de DELIVER studie, een *Post-Authorization Safety Study* (PASS). De DELIVER studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde fase-III studie bij 6263 patiënten met hartfalen (HF) en een Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF) > 40%. De studieresultaten wijzen uit dat de initiële ejectiefractie niet van invloed is op het effect.

Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans positief is voor deze indicatie. Resterende discussiepunten zijn de bewoording van de tekst in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). In de studie waren 159 patiënten met een Afrikaanse achtergrond opgenomen. Bij deze subgroep is dapagliflozin minder effectief of lijkt het zelfs een nadelig effect te hebben (hoewel de groep te klein is om dat met zekerheid te kunnen vaststellen). Dit werd ook gezien bij Jardiance (empagliflozine). Het lijkt hier om een klasse-effect te gaan. Voorgesteld wordt om, in lijn met Jardiance, in rubriek 5.1 op te nemen dat dapagliflozine niet werkzaam is bij patiënten met een Afrikaanse achtergrond.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor deze geneesmiddelen. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans voor deze indicatie positief.

Agendapunt 10.d

Ervebo

Productnaam	Ervebo
Werkzaam bestanddeel	Zaire-ebola virus
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België
RVG-nummer	124647
Zaaknummer	967570

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Ervebo is indicated for active immunisation of individuals 18 years of age or older to protect against Ebola Virus Disease (EVD) caused by Zaire Ebola virus (see sections 4.2, 4.4 and 5.1)*”. Wijzigingen zijn weergegeven als doorgehaalde tekst.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-wijziging wordt gebaseerd op een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie waarin de immunogeniciteit en veiligheid van twee ebolavaccins (waaronder Ervebo) is onderzocht bij gezonde kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar en bij volwassenen van 18 jaar en ouder. De resultaten wijzen uit dat de immuunrespons na vaccinatie bij kinderen non-inferieur is aan de respons bij volwassenen. Tevens is aangetoond dat de immuunrespons tot een jaar na vaccinatie aanhoudt. Ook is het veiligheidsprofiel voor kinderen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van volwassenen.

Voor de groep in de leeftijd van 1- <3 jaar zijn de data beperkt te noemen. Volgens de Rapporteur moeten de immunogeniciteit en veiligheid voor deze subgroep beter in kaart worden gebracht, alvorens de *benefit/risk* balans voor deze subgroep kan worden opgemaakt. De Rapporteur vindt dit een *major objection*. Het College vindt een *other concern* passender. Erkend wordt dat de data voor deze groep beperkt zijn, maar deze beperking staat een adequate weging van de *benefit/risk* balans niet in de weg, mede gelet op de robuustheid van de respons, de *immunobridge* die is gemaakt naar de data van volwassenen en het veiligheidsprofiel in zijn algemeenheid. Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief voor de gehele patiëntenpopulatie van 1 jaar en ouder.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit vaccin. De immuunrespons bij kinderen is non-inferieur aan die van volwassenen, en het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar.

Agendapunt 10.e

Iclusig

Productnaam	Iclusig
Werkzaam bestanddeel	ponatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 15 mg, 30 mg, 45 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EA05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	964149

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor de een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Iclusig is indicated in adult patients with:*

- *chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation*
- *Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph⁺ ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation.*

Iclusig is indicated in newly diagnosed adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph⁺ ALL):

- *in combination with chemotherapy*
- *as monotherapy after corticosteroid induction in patients not eligible to receive chemotherapy-based regimens.*

See sections 4.2 for the assessment of cardiovascular status prior to start of therapy and 4.4 for situations where an alternative treatment may be considered.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee studies. De eerste (AP24534-11-001) is een eenarmige, open-label fase-II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie ponatinib + chemotherapie (*(hyper-fractionated* cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine, en dexamethason [Hyper-CVAD]) is onderzocht bij patiënten met nieuw-gediagnosticeerd Ph⁺ALL die niet eerder waren behandeld, met uitzondering van één of twee kuren chemotherapie (met of zonder andere Tyrosinekinaseremmers [TKI]). Het primaire eindpunt is *Event Free Survival (EFS)* na twee jaar behandeling. De resultaten wijzen op een EFS (na twee jaar) van 75.1%. Alle 87 patiënten hadden uiteindelijk een *Complete Response (CR)*.

De tweede studie (INCB 84344-201) is een eenarmige, open-label fase-II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van ponatinib monotherapie zijn onderzocht bij patiënten met Ph⁺ALL in de leeftijd van ≥ 60 jaar, en bij patiënten met Ph⁺ALL in de leeftijd van ≥ 18 jaar die niet fit genoeg zijn om in aanmerking te komen voor

intensieve chemotherapie en een stamceltransplantatie (SCT). Het primaire eindpunt is een *Complete Hematologic Response* (CHR) zes maanden na aanvang van de behandeling. De resultaten wijzen uit dat 86.4% van de patiënten CHR bereikte. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans negatief is.

Combinatietherapie-indicatie:

- De voor -en nadelen van behandeling met ponatinib in deze setting kunnen op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende worden gekwantificeerd. De ruime inclusiecriteria, de veelvoud aan protocolaanpassingen en de opzet van de studie maken dat er vraagtekens worden gezet bij de interne en externe validiteit van de resultaten. Hierover is een *major objection* geformuleerd die wordt gesteund door het College.
- In de indicatie wordt geclaimd dat ponatinib kan worden gecombineerd met elke chemotherapie, terwijl ponatinib in de studie alleen is gecombineerd met hyper-CVAD). Middels een *major objection* wordt de firma verzocht dit te specificeren in de indicatie.

Monotherapie-indicatie:

- De externe validiteit van de studieresultaten moet beter worden bediscussieerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Er is een relatief klein aantal patiënten geïnccludeerd en er zijn verschillen tussen de patiëntenpopulatie in de studie en de patiëntenpopulatie in de indicatie. Voorgesteld wordt aan deze *major objection* toe te voegen dat er een aantal aspecten zijn met betrekking tot de uitvoer van de studie die ervoor zorgen dat wordt getwijfeld aan de validiteit van de studieresultaten. Het College steunt dit voorstel.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief, zowel de combinatietherapie-indicatie als voor de monotherapie-indicatie. De in -en externe validiteit van de studieresultaten wordt ter discussie gesteld, en de bewoording van de indicaties is niet in lijn met de patiëntenpopulaties in de klinische studies. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.f

Jivadco

Productnaam	Jivadco
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab duocarmazine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 80 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FD05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	130173
Zaaknummer	962904

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Jivadco, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positive metastatic breast cancer. Patients should have either:*

- *progression during or after at least two HER2-targeting treatment regimens for locally advanced or metastatic disease, or*
- *progression during or after trastuzumab emtansine treatment in the locally advanced or metastatic setting.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label, gerandomiseerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Jivadco vergeleken met die van *physician’s choice* behandeling. De studie is uitgevoerd bij patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die progressie vertoonden na ten minste twee HER2-behandelingsregimes in de gemetastaseerde setting of die progressie vertoonden na behandeling met trastuzumab-emtansine. Het primaire eindpunt is de *Progression Free Survival* (PFS) gebaseerd op *Independent Central Review* (ICR) in overeenstemming met *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1* (RECIST 1.1). De secundaire eindpunten zijn Overall Survival (OS) Overall Response Rate (ORR) op basis van ICR, *investigator-assessed* PFS en *Patient-reported outcomes* (PROs) voor *health-related Quality of Life* (QoL).

De resultaten laten een mediane PFS van 7.0 maanden zien in de Jivadco-groep versus 4.9 maanden in de *physician’s choice* groep. Dit verschil is statistisch significant. Het verschil in OS tussen beide groepen is niet statistisch significant. Het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen ligt hoger in de Jivadco-groep (18.4%) dan in de *physician’s choice* groep (8.8%). Zes patiënten in de Jivadco-groep zijn overleden door een ernstige bijwerking. In de *physician’s choice* groep zijn geen fatale bijwerkingen gezien. In de Jivadco-groep was voor 35.4% van de patiënten een bijwerking aanleiding om de deelname aan de studie te staken. In de *physician’s choice* groep was dat 10.2%.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de *benefit/risk* balans die wordt gesteund door het College. Op dit moment is het niet duidelijk of de voordelen van behandeling met Jivadco opwegen tegen het substantiële veiligheidsprofiel. Dit moet beter worden bediscussieerd door de firma. Het effect

op het primaire eindpunt wordt niet ondersteund door de secundaire eindpunten OS en ORR, en de bijwerkingen hebben een significante impact op de verdraagbaarheid van de behandeling met dit middel. De firma wordt gevraagd om bijgewerkte OS en ORR data. Voorgesteld wordt voor de volledigheid ook om bijgewerkte PFS data te vragen. Daarnaast wordt voorgesteld de firma ook te vragen de impact van bijwerkingen (met name oculaire en pulmonale bijwerkingen) en het managen hiervan beter in kaart te brengen.

- Besloten wordt een additionele *major objection* te formuleren over de grootte van het behandelings-effect op basis van PFS. Over de primaire PFS-analyse wordt opgemerkt dat één van de redenen voor *censoring* ‘*treatment discontinuation for toxicity or other reason*’ was. In de studie werd in de experimentele arm meer *censoring* toegepast dan in de controle-arm, en mogelijk introduceert dit *bias* in de effectschatting, in het voordeel van de experimentele arm. Het moment van progressie voor de *censored* patiënten, alsook voor de patiënten die omwille van bijwerkingen de behandeling stakten, is moeilijk vast te stellen, aangezien na het staken van behandeling geen tumorscans meer werden gemaakt. De impact hiervan op de PFS-schatting is onduidelijk. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht additionele analyses te doen om meer inzicht te krijgen in deze zaken.
- Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie als volgt aan te passen: *Jivadco, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer (...)*. Toe te voegen tekst is onderstreept. Hiermee wordt de indicatie in lijn gebracht met de inclusiecriteria van de klinische studie, en met de klinische praktijk. Het College steunt deze *major objection* van de Rapporteurs. Verder wordt opgemerkt dat de patiëntenpopulatie achter de tweede bullet kan worden beschouwd als separate doelpopulatie. De resultaten voor deze groep worden echter niet separaat gepresenteerd. De Rapporteur formuleert hierover een *other concern*. Volgens het College is dit een *major objection*, aangezien dit gaat over de aanvaardbaarheid van de indicatiebepaling.

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 *benefit/risk* balans, de effectschatting op basis van PFS, en over de indicatie.

Agendapunt 10.g

Rinvoq

Productnaam	Rinvoq
Werkzaam bestanddeel	upadacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 15 mg, 30 mg en 45 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AA44
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	124367, 127466
Zaaknummer	968975

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Crohn’s disease - Rinvoq is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn’s disease who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent, or for whom such therapies are not advisable.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Rheumatoid arthritis; Psoriatic arthritis; Axial spondyloarthritis; Atopic dermatitis; Ulcerative colitis.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee fase-III inductiestudies en een fase-III onderhoudsstudie. De studies zijn dubbelblind, gerandomiseerd, en placebogecontroleerd. De resultaten wijzen op een statistisch significant en klinisch relevant effect (ten opzichte van placebo) bij patiënten met de ziekte van Crohn. Het veiligheidsprofiel is in lijn met dat van de huidige goedgekeurde indicaties.

In principe is de *benefit/risk* balans positief.

Het College is het eens met de formele *major objection* van de Rapporteur, waarin de firma wordt verzocht het deel *‘or for whom such therapies are not advisable’* te verwijderen uit de indicatie, omdat dit niet in lijn is met de patiëntenpopulatie in de klinische studies.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met het commentaar.

Agendapunt 10.h Thiogamma Oral

Productnaam	Thiogamma Oral
Werkzaam bestanddeel	thioctamide
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 600 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus / Neurologie
ATC-code	A16AX01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	130343
Zaaknummer	971307

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: “*Sensory disturbances in cases of diabetic polyneuropathy.*”

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.

Thioctamide is in Nederland nog niet geregistreerd als werkzaam bestanddeel.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid worden onderbouwd met een totaal aan 127 literatuurreferenties. De data die als pivotal worden opgevoerd zijn afkomstig van 9 gecontroleerde klinische studies bij patiënten met diabetische neuropathie (zeven met oraal toegediende thioctamide, twee met kortdurend intraveneus toegediende thioctamide, gevolgd door langduriger orale toediening).

- Het is niet aangetoond dat kan worden gebridget van de literatuur naar het onderhavige geneesmiddel. Dit is een *major objection*. In de studies zijn verschillende toedieningsvormen gebruikt, en er zijn verschillende varianten van de orale formulering. De firma wordt verzocht te bediscussiëren of het type formulering van invloed is op de effectgrootte of bijwerkingen.
- Het primaire eindpunt dat in de studies wordt gebruikt is *Total Symptom Score (TSS)*, een verzamelde score op basis van brandende pijn, stekende pijn, paresthesie en gevoelloosheid. Het duidelijkste effect wordt gezien op brandende pijn. Op gevoelloosheid en paresthesie wordt een minder duidelijk effect gezien. Verder bestreken deze studies een korte termijn (3-5 weken). Het effect over langere termijn is niet duidelijk. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De bewoording van de indicatie is aanleiding voor een *major objection*. De overlegde literatuur wijst met name op een effect op brandende pijn. Dit op zichzelf is onvoldoende om in indicatie te kunnen spreken van een effect op ‘*sensory disturbances*’.

Los van de hierboven genoemde *major objections* wordt opgemerkt dat dit middel wel de mogelijkheid biedt om in de praktijk een relatief veilig middel voor te schrijven voor eerstelijns diabetespatiënten.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er wordt niet voldaan aan de vereisten voor een WEU-aanvraag. Het is niet aangetoond dat kan worden gebridget van de literatuur naar het onderhavige geneesmiddel, en er resteren vragen over het klinische eindpunt in de studies, de werkzaamheid over langere termijn en de indicatie. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.i

Tyruko

Productnaam	Tyruko
Werkzaam bestanddeel	natalizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg (20 mg/ml),
Indicatiegebied	Multipele Sclerose
ATC-code	L04AA23
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Roemenië
RVG-nummer	130178
Zaaknummer	962994

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Tysabri als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Tysabri is goedgekeurd: *“Tyruko is indicated as single disease modifying therapy in adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) for the following patient groups:*

- *Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (DMT) (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1)*
or
- *Patients with rapidly evolving severe RRMS defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.”*

Kwaliteit

Op basis van de meeste kwaliteitskenmerken is vergelijkbaarheid voldoende aangetoond. Wel zijn er nog een aantal vragen en onzekerheden die nog moeten worden opgehelderd, maar deze zijn niet zodanig dat ze van invloed zijn op de *biosimilarity exercise*. Hierover zijn *other concerns* geformuleerd door de Rapporteur die in principe worden ondersteund, met uitzondering van twee specifieke vragen over specificaties. De gevraagde aanscherping van een specifieke limiet voor het uitgangsmateriaal wordt niet gesteund aangezien deze al in lijn is met wat al eerder is geaccepteerd voor vergelijkbare producten. De vraag om aanscherping van de specificaties voor het eindproduct wordt wel gesteund, alleen dient deze aanscherping te worden gebaseerd op het profiel dat is opgesteld voor het referentiegeneesmiddel. Deze vraag moet daarom worden aangepast.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Een farmacokinetiek (PK)/ farmacodynamiek (PD) studie, uitgevoerd met Tysabri-EU en Tysabri-VS wijst op vergelijkbaarheid. Er is een aantal *other concerns* geformuleerd maar ook hier is de verwachting dat de uitkomsten niet van invloed zijn op de invloed zijn op de *biosimilarity exercise*.

- Op basis van de uitgevoerde klinische studie (Tyruko versus Tysabri) kan therapeutische equivalentie worden geconcludeerd. De resultaten op basis van de PD-eindpunten en de klinische eindpunten zijn robuust en consistent. De Rapporteur formuleert een aantal *other concerns*, waarvan er twee niet worden gesteund door het College. Het gaat hier om vragen over de sensitiviteit van de studie (naar aanleiding van de patiëntenpopulatie die niet in lijn zou zijn met de indicatie van Tysabri), en over de gehanteerde, ruime equivalentiemarge waarvan de klinische relevantie volgens de Rapporteur moet worden bediscussieerd. Over de sensitiviteit van de studie wordt opgemerkt dat deze voldoende is, aangezien er in de studie voldoende ziekteactiviteit werd gezien. Met betrekking tot de equivalentiemarge wordt opgemerkt dat de vraag om bediscussie van de klinische relevantie de suggestie kan opwekken dat een op MRI-gebaseerd eindpunt als primair eindpunt kan worden beschouwd, wat niet het geval is. Een vergelijkbaar effect op MRI *dynamic points* wijst op vergelijkbare biologische activiteit, maar MRI laesies hebben geen voorspellende waarde in termen van klinische uitkomsten. Op basis van deze overwegingen wordt voorgesteld niet te vragen naar een bediscussie van de klinische relevantie van de equivalentiemarge.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *biosimilarity* voldoende aangetoond. Op verschillende onderdelen resteren er nog *other concerns*, maar de uitkomsten daarvan zijn naar verwachting niet van invloed op de *biosimilarity exercise*.

Agendapunt 10.j

Vijoice

Productnaam	Vijoice
Werkzaam bestanddeel	alpelisib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Weefselovergroei
ATC-code	L01EM03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, CHMP Co-Rapporteur = Spanje PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	130187, 130188, 130189
Zaaknummer	963688

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of adult and paediatric patients aged 2 years and older with severe manifestations of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS).*”
De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De onderbouwing is gebaseerd op een retrospectieve *chart review* studie bij 57 patiënten in de leeftijd van 2 jaar en ouder met PROS, die waren behandeld met Vijoice als onderdeel van een *Compassionate Use Programma* (CUP). Het primaire eindpunt is de radiologische respons op week 24, vastgesteld door *Independent Central Radiology Review* (ICRR). Het primaire eindpunt is gehaald als sprake is van een $\geq 20\%$ tumor reductie in vergelijking met *baseline* (*‘in the sum of measurable target lesion volume’*). Een primaire analyse op basis van 32 complete cases wijst uit dat 55.6% van de volwassenen *responders* zijn. Onder de kinderen was 37.5% *responder*. Van de in totaal 12 patiënten met een respons kon geen mediane *Duration of Response* (DoR) worden vastgesteld.

- Dit dossier roept veel vragen op. De vergaarde data is gebaseerd op een CUP. In Nederland zou dit geneesmiddel niet in aanmerking komen voor een CUP, aangezien werkzaamheid op voorhand niet is aangetoond. Verder is eerder in een door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) afgegeven wetenschappelijk advies aangegeven dat de nu gevolgde aanpak (CMA op basis van retrospectieve *chart review* studie) niet de voorkeur heeft. De firma heeft echter toch besloten deze benadering te volgen. Op basis van de huidige beschikbare data kan geen werkzaamheid worden geconcludeerd. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans negatief is.
- Het lange termijn veiligheidsprofiel, waaronder de invloed op groei en ontwikkeling, is niet bekend. Dit is bezwaarlijk, gelet op de beoogde toepassing bij jonge kinderen. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd.
- De patiënten in de studie zijn retrospectief geselecteerd uit een CUP. Alleen patiënten met volledige scanresultaten en *target lesions* werden geïnccludeerd in de werkzaamheidsanalyse. Hierdoor is mogelijk sprake van selectie-bias, en dit zorgt ervoor dat er vraagtekens worden gezet bij de externe validiteit van de studieresultaten. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de *baseline*

kenmerken en resultaten van alle patiënten in de CUP te overleggen, en de externe validiteit van de werkzaamheidsanalyse te bediscussiëren.

- De klinische relevantie van het primaire eindpunt is niet evident, en een aantal zaken (o.a. ontbreken van gestandaardiseerde wijze van datavergaring, ontbreken mediane DOR-schatting, onvoldoende onderbouwde keuze voor afkappunt van 24 weken) staan een adequate interpretatie van de werkzaamheidsdata in de weg. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De indicatie is geen goede afspiegeling van de patiëntenpopulatie in de *chart review* studie. Dit is een *major objection*. Zo zijn de effecten die worden gezien beperkt tot patiënten met CLOVES (*Congenital Lipomatous (fatty) Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi and Scoliosis/skeletal/spinal anomalies*). In de indicatie is een bredere patiëntenpopulatie opgenomen (PROS). Verder staan in de indicatie de termen “*severe manifestations*”, terwijl in de *chart review* studie alleen patiënten waren opgenomen die ernstige, levensbedreigende complicaties hadden.
- Opgemerkt wordt dat de toedieningsvorm (tabletten) niet geschikt is voor de jongste kinderen. In de productinformatie is opgenomen dat de tablet ook in 50 ml water kan worden opgelost. Dit is echter een minimaal alternatief. Onderzocht moet worden of er nog andere mogelijkheden zijn, bijvoorbeeld het toedienen met eten.

Aangevuld wordt dat er twee precedenten zijn, Koselugo (selumetinib) en Xalkori (crizotinib). Ook bij Koselugo werd de klinische relevantie van het primaire eindpunt ter discussie gesteld. Daar betrof het een eenarmige studie bij een heterogene patiëntenpopulatie met een zeldzame, traag-progressieve, niet-maligne ziekte. De overeenkomst met Xalkori is dat daar de biologische rationale (die er ook is voor alpelisib bij PROS) pivotal was voor de goedkeuring, hoewel ook daar de data niet voldeden aan de regulatoire standaard (zowel kwalitatief als kwantitatief). Een belangrijk verschil tussen de aanvragen voor Koselugo en Xalkori en de onderhavige aanvraag is dat Koselugo en Xalkori waren gebaseerd op prospectieve data, waar alpelisib is gebaseerd op retrospectieve data. Ook zijn er voor alpelisib geen farmacokinetiek (PK) data beschikbaar. Dit bemoeilijkt de beoordeling van de *benefit/risk* balans.

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 *benefit/risk* balans is negatief, en daarom behoort een CMA op dit moment niet tot de mogelijkheden. *Major objections* zijn geformuleerd over de klinische relevantie van het primaire eindpunt, het langere termijn veiligheidsprofiel, de externe validiteit van de resultaten, en de indicatie.

Agendapunt 10.k

Yojali

Productnaam	Yojali (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Aquipta</i>)
Werkzaam bestanddeel	atogepant
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten 10 mg en 60 mg
Indicatiegebied	Migraine
ATC-code	N02CD07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	963464

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.*” Atogepant is een *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP-) remmer.

Kwaliteit

Het College steunt de door de Rapporteurs geformuleerde *major objections*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van atogepant (eenmaal daags of tweemaal daags) gedurende 12 weken is vergeleken met placebo. Eén studie is uitgevoerd bij personen met Episodische Migraine (EM), de andere bij personen met Chronische Migraine (CM). Het primaire eindpunt in beide studies is ‘*change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period*’. De resultaten wijzen op een statistisch significante reductie in het aantal gemeten hoofdpijn-dagen. De reductie is vergelijkbaar met die van andere CGRP-remmers. Het effect wordt ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten. Het veiligheidsprofiel wijst niet op ernstige signalen, met uitzondering van één melding van acuut leverfalen (waardoor een levertransplantatie nodig was) afkomstig uit de Verenigde Staten (VS). In de VS is atogepant geregistreerd sinds september 2021, en de melding is afkomstig uit de post-marketingdata. Een onafhankelijke expert oordeelde echter dat er onvoldoende bewijs was voor een causale relatie. De Rapporteur formuleert naar aanleiding van deze melding een *major objection* over de veiligheid, waarin de firma wordt verzocht de hepatische veiligheid van atogepant diepgaand te evalueren. Het College vindt dit geen *major objection*, aangezien het één melding betreft waarbij een causale relatie niet kan worden vastgesteld. Daarbij zijn er in het klinische ontwikkelingsprogramma geen aanwijzingen voor leverafwijkingen. Tevens wordt gewezen op een recent gepubliceerde studie (Woodhead *et al*, 2022). Hierin is het hepatische veiligheidsprofiel van 4 tweede generatie CGRP-remmers (waaronder atogepant) onderzocht. De studie laat zien dat er voor deze nieuwe generatie CGRP-remmers geen sprake is van een risico op levertoxiciteit. Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat de gevraagde evaluatie van de hepatische veiligheid een *other concern* is. Deze verzoek zou moeten worden gedaan

in de context van de bredere vraag naar langere termijn data, aangezien deze data op dit moment beperkt zijn.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat door mensen met migraine vaak ook nevenmedicatie (profylaxemedicatie, paracetamol NSAIDs) wordt gebruikt. Gevraagd wordt of dit in de studie ook het geval was en of dit nog van invloed is op het hepatische risico. Toegelicht wordt dat dit in de studie ook het geval was, en dat niet tot significante veiligheidssignalen leidt.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Klinisch gezien zijn er geen bezwaren. De werkzaamheid is voldoende aangetoond. Er zijn nog wel veiligheidsdata over een langere termijn nodig, maar dit is een *other concern*. Op gebied van kwaliteit resteren echter een *aantal major objections*, en dit verhindert vooralsnog een positief oordeel.

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 10-13 oktober 2022

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 van de CHMP op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).

Libtayo (cemiplimab)

Dit betreft een indicatie-uitbreiding naar tweedelijsbehandeling van cervixkanker. Dit onderwerp is eerder besproken in de o.a. 1005^e Collegevergadering (d.d. 15 juni 2022). De firma claimt op basis van een jaar extra *follow-up* dat voor de groep met een *Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)*-expressie < 1% ook effect van Libtayo zou zijn aangetoond op *Overall Survival (OS)*. Er zijn hierbij gegevens over de PD-L1-status van 117 extra patiënten aangeleverd. Een aantal van deze patiënten was nieuw geïnccludeerd. Het is onduidelijk waarom de PD-L1-expressie data van eerdere patiënten niet eerder ingediend was, en van zo'n 75% van de patiënten is geen PD-L1-expressie bekend.

In de CHMP was men het erover eens dat 117 extra patiënten geen deel mogen uitmaken van de werkzaamheidspopulatie. Uiteindelijk werd een meerderheid van de CHMP positief over de brede indicatie (zonder restrictie m.b.t. PD-L1-expressie). Erkend wordt dat PD-L1 expressie een relevante *effect modifier* is, maar de evaluatie van de werkzaamheid bij de PD-L1 subgroepen is lastig omdat deze groepen daarvoor niet groot genoeg zijn. Op basis van de *Hazard Ratio* voor *Overall Survival (OS)* in de PD-L1 <1% subgroep wordt een effect bij deze subgroep aannemelijk geacht, en op basis van wat al bekend is over PD-L1-remmers wordt er geen schadelijk effect verwacht.

Volgens het College is het de vraag in hoeverre de beschikbare data een tweedelijsindicatie ondersteunen. Hiermee wordt een precedent geschapt voor het onderbouwen van een *all-comer* met onvoldoende *power* voor analyses van subgroepen waarbij mogelijk geen sprake is van werkzaamheid. Dit is onwenselijk. Ook mechanistisch valt niet te verwachten dat patiënten met een cervixcarinoom en een lage PD-L1-expressie baat hebben bij dit middel.

Verder wordt opgemerkt dat afkapwaarden voor expressie van PD-L1 veelal arbitrair zijn. Ook is het opmerkelijk te noemen dat er geen overeenstemming is over de kit die moet worden gebruikt ter bepaling van de expressie.

Agendapunt 12.b

CMDh-verslag 11-13 oktober 2022

Het College heeft kennisgenomen van het verslag 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 het openbare verslag van de CMDh op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).

- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 24-27 oktober 2022**
 Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 4-6 oktober 2022**
 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 het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie 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 Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 20 oktober 2022**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Vier adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
 Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7 **Overige zaken**

Agendapunt 13.7.a **Regulatory science maandbericht augustus en september 2022**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

Agendapunt 13.8.a **CAT-verslag 5-7 oktober 2022**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).

Agendapunt 14 **Rondvraag**

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15 **Sluiting**

De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

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

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma

Bijlage 1

Verslag schriftelijke afstemming weigering Ibuprofen Patheon, d.d. 16 november 2022

Productnaam	Ibuprofen Patheon (2x)
Werkzaam bestanddeel	ibuprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 200 mg zachte capsules: 200 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Pijn en koorts
ATC-code	M01AE01
Procedures	Decentrale procedures: RMS = Nederland
RVG-nummer	128046, 128047, 128048
Zaaknummer	872364, 868239

Het betreft de 3^e ronde van twee aanvragen via de decentrale procedure voor de indicatie: *“200 mg: This medical product is indicated in adults, adolescents and children weighing from 20 kg (6 years of age and above) for the short-term symptomatic treatment of mild to moderate pain such as headache, period pain, dental pain and fever and pain associated with the common cold. 400 mg: This medical product is indicated in adults and adolescents weighing from 40 kg (12 years of age and above) for the short-term symptomatic treatment of mild to moderate pain such as headache, period pain, dental pain and fever and pain associated with the common cold.”*

De aanvraag voor de 200 mg sterkte is een generieke aanvraag met Nurofen *Rapid Relief* 200 mg *Liquid Capsules* als referentiegeneesmiddel.

De aanvraag voor de 200 mg en 400 mg sterktes is hybride voor de 200 mg en generiek voor de 400 mg.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In beide aanvraagprocedures wordt een bio-equivalentiestudie opgevoerd waarin de 400 mg sterkte is vergeleken met referentiegeneesmiddel Nurofen Express Forte 400 mg *soft capsules*. Voor de 200 mg wordt een *biowaiver* geclaimd.

- In beide aanvraagprocedures is eerder een *major objection* geformuleerd over de *biowaiver* voor de 200 mg sterkte die niet kan worden goedgekeurd, aangezien er geen vergelijkbare dissolutie is aangetoond tussen de 200 mg sterke en de 400 mg sterkte van de onderhavige geneesmiddelen.
- In de aanvraagprocedure voor de 200 mg en 400 mg sterkte is tevens een *major objection* geformuleerd waarin wordt gesteld dat de uitkomst van de bio-equivalentiestudie met Nurofen Express Forte 400 mg *soft capsules* niet representatief is voor een vergelijking tussen het referentiegeneesmiddel Nurofen 200 mg *Rapid Relief capsules* en de 200 mg sterkte van de onderhavige geneesmiddelen. Later in de procedure zijn in het kader van deze *major objection* nieuwe dissolutiedata aangeleverd, op basis waarvan deze *major objection* als opgelost kan worden beschouwd. Hiertoe dient echter nog wel het volledige datapakket te worden overlegd.

Tot op heden is de eerste *major objection*, die van toepassing is op beide aanvraagprocedures, niet opgelost. Indien deze *major objection* niet voor het

afroeden van deze procedures wordt opgelost dan vormt deze voor beide aanvraagprocedures een weigeringsgrond.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgrond, die van toepassing wordt wanneer de resterende *major objection* niet wordt opgelost.