

Vastgesteld d.d.

4 mei 2023

**Openbaar verslag van de 1025^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 6 april 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
18-07-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
16-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.b, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d en 12.a. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 7.a	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 1021^e Collegevergadering d.d. 2 februari 2023
 - 5.b Conceptverslag 1022^e Collegevergadering d.d. 13 februari 2023
- 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 Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *concizumab* als werkzaam bestanddeel, waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
 - 7.b Gaviscon
natriumalgiinaat, natriumwaterstofcarbonaat en calciumcarbonaat
Gastro-intestinaal
 - 7.c Solifenacine en tamsulosine
solifenacine en tamsulosine
Urologie
- 8** **Bezwaarschriften**

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Celldemic en Incellipan
A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-like strain (NIBRG-23)
Infectieziekten
- 10.b Chloortalidon Xiromed
chloortalidon
Cardiovasculair, Hepatologie, Nefrologie, Diabetes mellitus
- 10.c Lytenava
bevacizumab
Oogheelkunde
- 10.d Skyclarys
omaveloxolone
Neurologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 27-30 maart 2023
- 12.b CMDh-verslag 28-30 maart 2023
- 12.c PRAC-agenda 11-14 april 2023
- 12.d COMP-verslag 21-23 maart 2023
- 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 Juridisch overzicht 6 april 2023
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 13.8.a CAT-verslag maart 2023
- 13.8.e PDCO-verslag 28-31 maart 2023
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 1025^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: mevr. De Goede. Mevr. De Goede is ziekenhuisapotheker. Sinds 2014 werkt zij bij het Radboudumc in Nijmegen bij het Bereidingencentrum voor conventionele medicijnen, radiofarmaca en *Advanced Medicinal Therapy Products* (ATMP's). Productie, kwaliteitscontrole en toepassing van ATMP's zijn de belangrijkste aandachtsgebieden in haar werk als ziekenhuisapotheker. Daarnaast is ze voor het Radboudumc sinds 2015 *Qualified Person*. De benoeming van mevr. De Goede, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de belofte door mevr. De Goede. Na de plechtigheid stelt mevr. De Goede zich kort voor.

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

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.c, 10.d, 7.a en 7.b. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.b, 7.c en 10.a. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid Russel is verhinderd.

Wijziging in Europese farmaceutische wetgeving

De voorstellen met betrekking tot de wijziging in Europese farmaceutische wetgeving zouden op 29 maart 2023 worden gepubliceerd, maar dit is uitgesteld naar 26 april 2023. Het CBG heeft alles in gereedheid gebracht om de grote hoeveelheid documenten die hieruit zal volgen uitgebreid te doorgronden en de betekenis voor de uitvoeringspraktijk te onderzoeken.

Werving Collegeleden

Momenteel lopen er sollicitatieprocedures voor een Collegelid met als specialisatie het patiëntenperspectief en een Collegelid met als aandachtsgebied Oncologie. Verwacht wordt dat dat op niet al te lange termijn tot de aanstelling van twee nieuwe Collegeleden zal leiden.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 1021^e Collegevergadering d.d. 2 februari 2023**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 1022^e Collegevergadering d.d. 13 februari 2023**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

Agendapunt 7.a *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.b

Gaviscon

Productnaam	Gaviscon
Werkzame bestanddelen	natriumalginaat, natriumwaterstofcarbonaat en calciumcarbonaat
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie: natriumalginaal 50 mg/ml, natriumbicarbonaat 21,3 mg/ml, calciumcarbonaat 32,5 mg/ml, 10 ml/dosis (sachet) kauwtablet: 250 mg natriumalginaat, 106,5 mg natriumwaterstofcarbonaat, 187,5 mg calciumcarbonaat
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BX
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129869, 129862
Zaaknummer	947760, 947639

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor een uitbreiding van de indicatie:

“Treatment of acid related symptoms of gastro-oesophageal reflux such as acid regurgitation, heartburn and indigestion, for example following meals or during pregnancy.

Treatment of heartburn and regurgitation in patients suffering from breakthrough reflux symptoms under PPI therapy.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

In de 1^e ronde is de firma in een *major objection* gevraagd te rechtvaardigen waarom er een noodzaak is voor aparte vermelding van deze indicatie. Destijds is reeds aangegeven dat de indicatie al een subindicatie leek te zijn van de reeds goedgekeurde indicatie. Bovendien waren er onvoldoende data ingediend met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid van de kauwtablet. Ook hierover werd een *major objection* opgesteld.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Het College is van mening dat de reeds bestaande indicatie van Gaviscon ook de nieuw aangevraagde indicatie dekt en dat deze derhalve niet als losse indicatie dient te worden opgenomen. Gebruik van een *Proton-Pump Inhibitor* (PPI) is geen contra-indicatie voor het gebruik van Gaviscon. Er zal nog uitgezocht moeten worden of deze stelling ook juridisch klopt. Mocht deze nieuwe indicatie niet geweigerd kunnen worden, zou het een optie zijn *“in addition to PPI therapy in case of breakthrough reflux symptoms”* als extra voorbeeld in de reeds toegekende indicatie op te nemen. Bovendien dient in dat geval ook gekeken te worden naar de wetenschappelijke onderbouwing, dient onderzocht te worden of studies zijn verricht die een vergelijking maken tussen patiënten met gebruik van een PPI en patiënten met PPI- en Gaviscongebruik en zo ja, wat de resultaten daarvan zijn.
- Het is daarnaast de vraag of het niet beter is dat patiënten hun huisarts bezoeken wanneer ze klachten blijven houden ondanks PPI-gebruik, in plaats van dat ze extra Gaviscon toevoegen. Dit om de vertraging in geval van onderliggend ernstiger lijden te verkleinen.

- De firma vraagt een Algemene Verkoop (AV)-afleverstatus aan. Eén van de eisen hierbij is dat er een nagenoeg verwaarloosbaar risico moet zijn bij gebruik. De discussie over de afleverstatus vervalt nu echter, aangezien het College vindt dat de nieuw aangevraagde indicatie niet acceptabel is.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel en ziet de nu aangevraagde indicatie niet als nieuwe indicatie, maar als onderdeel van de reeds bestaande, goedgekeurde indicatie.

Agendapunt 7.c

Solifenacine/Tamsulosine

Productnamen	Solifenace en Tamsulosine
Werkzaam bestanddelen	solifenacine en tamsulosine
Farmaceutische vorm en sterkte	tablet met gereguleerde afgifte: 6 mg/0,4 mg
Indicatiegebied	Urologie
ATC-code	G04CA53
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128381, 128382, 128383, 128384, 128385, 128386, 128387, 128388, 128389
Zaaknummer	881565

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie:

“Treatment of moderate to severe storage symptoms (urgency, increased micturition frequency) and voiding symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) in men who are not adequately responding to treatment with monotherapy.”

Kwaliteit

Er kan niet geconcludeerd worden of de voorgestelde afgiftelimiet van een specifieke substantie voldoende nauw is en de voorgestelde houdbaarheidslimiet van 18 maanden is niet acceptabel. Hierover worden *major objections* over opgesteld.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De dissolutiedata in zure media zijn bepaald met een prototype testformulering en een ander referentieproduct dan toegepast in de bio-equivalentiestudie. Daarom blijft het onduidelijk of de dissolutie in zure media vergelijkbaar is tussen de test- en referentieformule. Hierover resteert een *major objection*.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en farmacokinetiek. Als de firma niet in staat is de gevraagde data aan te leveren voor het eind van de procedure, zullen deze *major objections* als weigeringsgrond gelden.

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 Incellipan / Celldemic

Productnamen	Incellipan / Celldemic
Werkzaam bestanddeel	A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-like strain (NIBRG-23)
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: 7,5 microgram/0,5 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: J07BB02</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	989520, 989542

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *Incellipan - Prophylaxis of influenza in an officially declared pandemic situation in persons 6 months and above. Incellipan should be used in accordance with Official Guidance.*

Celldemic - Active immunisation for the prevention of disease caused by the influenza A virus H5N1 subtype contained in the vaccine, in persons 6 months and above. Celldemic should be used in accordance with Official Guidance.

Kwaliteit

De Rapporteur formuleert twee *major objections* op het gebied van kwaliteit op, die door het College worden gesteund.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met immunogeniciteits- en veiligheidsresultaten van vijf klinische studies bij personen ouder dan 6 maanden. Voor beide vaccins worden werkzaamheidsstudies niet verwacht. In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase-III-studie is aH5N1c vergeleken met placebo in volwassenen om veiligheid en immunogeniciteit van een volledige dosis te evalueren. Het vaccin is hierbij immunogeen gebleken. In een gerandomiseerde, gecontroleerde fase-II-studie zijn de immunogeniciteit en veiligheid van een lage of hoge dosis aH5N1c in kinderen van 6 maanden tot 17 jaar geëvalueerd. Op dag 43 was het percentage deelnemers dat seroconversie bereikte 86% in de groep die een lage dosis gekregen had en 96% in de groep die een hoge dosis had ontvangen. De vaccins werden goed verdragen, zonder onverwachte veiligheidsbezwaren.

- De Rapporteur stelt ten aanzien van Incellipan een *major objection* op over de voorgestelde indicatie, aangezien geen leeftijdsrestrictie in de indicatie van een pandemisch paraatheidsvaccins geplaatst hoort te worden. De finale indicatie zal bepaald worden zodra sprake is van een pandemie, na update van de pandemische stam. Het College ondersteunt deze *major objection*.

- Aangezien de immunogeniciteits- en veiligheidsdata van Incellipan een uitgebreide beoordeling van de gekozen dosis voor de pediatrische populatie niet mogelijk maken, stelt de Rapporteur een *major objection* op over de posologie. Het College vindt dat deze *major objection* gedowngraded kan worden tot *other concern*, aangezien de gehele dosisposologie wel gesteund kan worden. De immunogeniciteitsdata laten duidelijk zien dat de gekozen dosis een robuuste immuunrespons opwekt en dat het vaccin goed getolereerd wordt. De volledige dosis is immunogener dan de halve dosis, maar ook meer reactoogeen. In het licht van de pandemissetting en het feit dat hogere HI-titers lijken te correleren met betere bescherming kan een hogere dosis geaccepteerd worden.
- De Rapporteur vraagt in een *major objection* de pediatrische indicatie van Celldemic te verwijderen, omdat er te weinig data zijn van kinderen (< 18 jaar), afgaande op de EMA/CHMP/VWP/457259/2014 (*Influenza vaccines - non-clinical and clinical module - Scientific guideline*). Het College kan dit steunen, aangezien de veiligheidsdatabase in principe onvoldoende is om de pediatrische populatie in de indicatie op te nemen. De toegevoegde waarde van meer participanten aan de veiligheidsdatabase wordt echter betwijfeld, aangezien op basis van de totale veiligheidsdata het reactogeniciteitsprofiel van het vaccin volledig kan worden bepaald en acceptabel lijkt. Zeldzame bijwerkingen zullen ook niet aan het licht komen wanneer 600 participanten meer worden opgenomen in de database. Daarom wordt voorgesteld de bewoording van de indicatie in lijn te brengen met die van Aflunoy, dat niet duidelijk een leeftijd voor actieve immunisatie heeft opgenomen in de indicatie. Dit in het licht van het feit dat bij een uitbraak kinderen voordelen kunnen ervaren van het vaccin en ze niet actief geëxcludeerd moeten worden uit de indicatie en/of vaccinatie.

Het College benadrukt dat de beoordeling van de Rapporteurs wordt gesteund, maar dat er zeker een verwacht voordeel is van de vaccins in een pandemische situatie of bij uitbraak van een zoönotisch virus. Ondanks dat werkzaamheid niet kan worden aangetoond en niet kan worden afgeleid uit de immunogeniciteitsdata, zal de inductie van HI- en MN-titers waarschijnlijk vertaald worden in enig niveau van bescherming, afgaande op eerdere ervaringen met influenzavaccins. Daarom is de *benefit/risk*-balans van beide vaccins positief, mits de firma de *major objections* goed kan adresseren.

Conclusie

Het College zou **negatief** ten aanzien van deze vaccins. Hoewel de *benefit/risk* balans vanuit klinisch perspectief oogpunt als positief kan worden beschouwd, verhinderen *major objections* over de indicatie en op gebied van kwaliteit vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.b

Chloortalidon Xiromed

Productnaam	Chloortalidon Xiromed
Werkzaam bestanddeel	chloortalidon
Farmaceutische vorm en sterkte	tablet: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair, Hepatologie, Nefrologie, Diabetes mellitus
ATC-code	C03BA04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	129595, 129597, 129598
Zaaknummer	938220

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie:

“Chloortalidon Xiromed is indicated for:

- *Treatment of arterial hypertension, essential or nephrogenic or isolated systolic.*
- *Treatment of stable, chronic heart failure of mild to moderate degree (New York Heart Association, NYHA: functional class II or III)*
- *Oedema of specific origin*
- *Ascites due to cirrhosis of the liver in stable patients under close control. Oedema due to nephrotic syndrome.*
- *Diabetes insipidus.”*

Het betreft een generieke aanvraag met als referentiegeneesmiddel Hygroton 25 mg en 50 mg, geregistreerd in Duitsland door Trommsdorff GmbH & Co. KG.

Voor Nederland is diabetes insipidus een nieuwe indicatie voor chloortalidon.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen. De RMS heeft vijf *major objections* op het gebied van kwaliteit opgesteld.

Klinische onderzoeken

Het dossier refereert aan data van het referentieproduct Hygroton. Een bio-equivalentiestudie met de 50 mg sterkte is uitgevoerd tegen Hygrotona 50 mg (Spanje), afkomstig van dezelfde handelsvergunninghouder als Hygroton. Een biowaiver voor de lagere sterktes is aangevraagd. Een klinisch overzicht is aangeleverd, met beperkte rechtvaardiging voor de indicaties en posologie. De voorgestelde bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is grotendeels in lijn met die van geregistreerde generieken in Nederland, maar grotendeels verschillend van die van het Duitse referentieproduct.

De beoordelingsrapporten voor het Duitse referentieproduct zijn opgevraagd bij de Duitse geneesmiddelenautoriteit, maar niet beschikbaar gebleken, aangezien het een zeer oude registratie betreft.

- De RMS stelt dat geen kinderindicatie en geen informatie over werkzaamheid en veiligheid van Chloortalidon Xiromed bij het gebruik in kinderen is opgenomen in de referentietekst van het product dat goedgekeurd is in Duitsland. De RMS accepteert daarom de inclusie van een kinderindicatie niet en formuleert hier een *major objection* over. Het College ondersteunt deze *major objection*.
- De RMS heeft drie *major objections* op het gebied van farmacokinetiek (PK) opgesteld.

- Het College kan akkoord gaan met de nieuwe indicatie diabetes insipidus, mits dit een tweedelijnsindicatie is, zoals ook door de RMS wordt voorgesteld. Volgens de literatuur zijn thiazides werkzaam bij deze indicatie. Bovendien zijn twee hydrochloorthiazide-producten geregistreerd voor het gebruik bij renale diabetes insipidus. Chloortalidon kent hetzelfde werkingsmechanisme. Het College is het eens met de Rapporteur dat de bewoording van de indicatie gewijzigd moet worden in: “*Renal diabetes insipidus, if other medicinal measures are unsuitable.*”
- Het College is het niet eens met de bewoording van de indicatie manifest hartfalen en stelt in een *major objection* dat hier de NYHA-classificatie zou moeten worden gebruikt, in lijn met recente inzichten.
- Het College stelt *major objections* op aangaande de dosering voor de indicatie hypertensie, hartfalen en diabetes insipidus. Deze is te hoog, wat veiligheidsrisico’s met zich meebrengt, met name ten aanzien van het optreden van een hypokaliëmie.
- Het College vraagt in een *major objection* de firma om een contra-indicatie op te nemen voor zwangerschap. In rubriek 4.6 (vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wordt reeds aangegeven dat het middel niet gebruikt mag worden tijdens de zwangerschap. Dit dient ook opgenomen te worden in de contra-indicaties in rubriek 4.3 (contra-indicaties).

De firma zal geen nieuwe data kunnen aanleveren, aangezien het een generiek betreft. CMS Nederland zal over bovenstaande punten in gesprek gaan met RMS Duitsland. Vooral het punt over de veiligheidsrisico’s bij de hoge doseringen is voor het College van groot belang.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn *major objections* op het gebied van kwaliteit, farmacokinetiek, indicatie en veiligheid/posologie.

Agendapunt 10.c

Lytenava

Productnaam	Lytenava
Werkzaam bestanddeel	bevacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	130861
Zaaknummer	990704

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD).”*

De aanvraag betreft een *full mixed dossier*, waarbij het dossier zowel gebaseerd is op literatuur als op klinische data.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er zijn twee pivotale studies ingediend: gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde (ranibizumab) studies, uitgevoerd bij patiënten met nAMD (NORSE 1 en NORSE 2). Het verschil tussen deze studies betreft restrictie tot behandelaïeve patiënten in NORSE 2 en de gezichtsscherpte *at baseline*. Het primaire eindpunt betrof het deel van de patiënten dat ten opzichte van baseline na 11 maanden ≥ 15 letters winst had geboekt op de BCVA (*Best-Corrected Visual Acuity*). Bij NORSE 1 werd het primaire eindpunt niet behaald, bij NORSE 2 wel. De veiligheid was vergelijkbaar met die van ranibizumab.

- In de literatuur is gebridget met Avastin, met ondersteuning van farmacokinetiekdata. Hierbij is intravitreaal toegepast Lytenava vergeleken met intraveneuze formuleringen van Avastin. Dit betreft dus verschillende toedieningsvormen. Bovendien is dit niet in lijn met de eerder gevoerde Ipique-discussie. Ipique is destijds geweigerd omdat geen in-vitrovergelijking aanwezig was. Dat is ook hier niet het geval. Bridging is op basis van de ingediende data derhalve niet mogelijk.
- De vraag is dan of de klinische data overtuigend genoeg zijn. De data van de pivotale fase-III-studies zijn echter niet goed te interpreteren. Het primaire eindpunt is geanalyseerd 90 dagen na de laatste ranibizumab-injectie en slechts 30 dagen na de laatste Lytenava-injectie. Bovendien is de controlearm (ranibizumab) onderbehandeld. Ranibizumab driemaandelijks is in Europa niet geaccepteerd, wel in Amerika. Dit is echter een minder effectieve dosering gebleken. Dit maakt een goede interpretatie van de data niet mogelijk. Over de veiligheid lijken er geen zorgen te zijn, maar de werkzaamheid kan onvoldoende worden bepaald. Hierover wordt een *major objection* opgesteld.

Conclusie

Het college is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Bridging vanuit de literatuur is niet mogelijk en de ingediende pivotale studies zijn niet overtuigend genoeg. Er resteert een *major objection* over de werkzaamheid van Lytenava.

Agendapunt 10.d

Skyclarys

Productnaam	Skyclarys
Werkzaam bestanddeel	omaveloxolone
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	130856
Zaaknummer	990649

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Skyclarys is indicated for the treatment of Friedreich’s Ataxia (FA) in adults and adolescents aged 16 years and older.”*

Het betreft een weesgeneesmiddel met een *New Active Substance (NAS)*.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

De Rapporteur stelt een *major objection* op over het verhoogde risico op congestief hartfalen, aangezien patiënten met FA hier sowieso al een sterk verhoogd risico op hebben. Het College stelt voor deze *major objection* te downgraden tot *other concern*, aangezien het een theoretisch risico betreft. In de klinische studies met omaveloxolone is geen verhoogd voorkomen van hartfalen gevonden. Er is dus geen directe link tussen de non-klinische en klinische data. De zorgen wat betreft hartfalen worden bovendien al in de *major objection* over veiligheid opgenomen en congestief hartfalen is al opgenomen in het *Risk Management Plan (RMP)* als belangrijk potentieel risico. Gezien de potentiële werkzaamheid is het risico op hartfalen tot slot te monitoren.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-II-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Skyclarys vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten tussen 16 en 40 jaar met genetisch bewezen FA. De meeste patiënten (ongeveer 80%) hadden geen pes cavus. Het primaire eindpunt was een verschil op de *modified Friedreich’s Ataxia Rating Scale (mFARS)* op week 48 in de populatie zonder pes cavus. Het primaire eindpunt werd behaald (2.4 punt afname op de mFARS bij het gebruik van Skyclarys in vergelijking met placebo na 48 weken). Er deden zich geen grote veiligheidsbezwaren voor. Er kwamen wel meer *Treatment Emergent Adverse Events (TEAE’s)* voor in de Skyclarys-groep, maar deze waren mild tot matig van ernst.

- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de bewoording van de indicatie discussie verdient, aangezien in de populatie van de primaire analyse het merendeel van de patiënten geen pes cavus had. Het College ondersteunt deze *major objection*.

De indicatie zou genuanceerd moeten worden, waarbij voorgesteld wordt op te nemen dat patiënten bij start van de behandeling nog geen pes cavus mogen

hebben, zodat bij ontwikkeling van een pes cavus gedurende het ziektebeloop het geneesmiddel niet gestaakt hoeft te worden.

- Het toegenomen risico van hartfalen is een grote zorg bij deze patiëntenpopulatie, waarbij ernstig aangedane FA-patiënten sowieso al een hoge kans op cardiovasculaire sterfte kennen. De prevalentie van diabetes is bovendien hoog in deze groep. In een *major objection* dient de firma gebruik van Skyclarys bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico verder te onderbouwen, met potentiële consequenties voor de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) en het uitvoeren van een *Post-Authorisation Safety Study* (PASS) ter beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid op langere termijn.
- Het College stelt een aanvullende *major objection* op over de robuustheid van de effectgrootte. Deze dient nader bediscussieerd te worden.
- De klinische relevantie van het geobserveerde verschil in mFARS van 2.4 punten (als al robuust) dient beter onderbouwd te worden. Hierover wordt door het College een *major objection* opgesteld.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn *major objections* op het gebied van de veiligheid, de indicatie, de robuustheid van de effectgrootte en de klinische relevantie van het primaire eindpunt.

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 27-30 maart 2023

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).

Gazyvaro (obinutuzumab)

Dit betreft een aanvraag voor een uitbreiding van de indicatie. Gazyvaro wordt gebruikt als predose voor glofitamab-behandeling bij de behandeling van het diffuus grootcellig B-cellymfoom, waarbij het zou leiden tot een vermindering van de kans op het ontstaan van een *cytokine release syndrome*.

In dit klinische dossier zijn glofitamab en Gazyvaro samen gegeven en zijn er geen data die ondersteunen dat de Gazyvaro *pre-dose* een effect heeft op vermindering van de kans op het *cytokine release syndrome*. Preklinische ondersteuning is er evenmin. De Rapporteurs namen daarom een negatief standpunt in. Op basis van CMS *comments* is er aan nieuw voorstel gedaan, waarbij werd geopperd dat de Gazyvaro-voorbehandeling moet worden gezien in de context van de gehele glofitamab-behandeling, en waarbij de positieve *benefit/risk* van deze glofitamab behandeling ook voor de Gazyvaro voorbehandeling geldt. De CHMP ondersteunde dit echter niet. Er waren *major objections* ten aanzien van farmacodynamiek en werkzaamheid. Het is nu wachten op de respons van de firma. Mocht de firma besluiten hun aanvraag door te zetten, dan zijn er meer studies nodig, waarbij glofitamab met en zonder Gazyvaro-voorbehandeling moet worden vergeleken.

Glofitamab zelf zit qua registratietraject in een latere ronde, waarbij in rubriek 4.1 (therapeutische indicaties) niet wordt aangegeven dat het in combinatie gegeven moet worden met Gazyvaro, maar in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) wel wordt genoemd dat Gazyvaro als voorbehandeling voor glofitamab geldt, ondanks dat het onduidelijk is wat hiervan de toegevoegde waarde is. Dit omdat alle glofitamab patiënten deze voorbehandeling hebben gekregen. Er is niet uitgezocht of andere anti-CD20-therapie een zelfde effect zouden kunnen hebben als voor Gazyvaro geclaimd wordt.

Agendapunt 12.b

CMDh-verslag 28-30 maart 2023

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 11-14 april 2023**
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 21-23 maart 2023**
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 is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er is geen actiepuntenlijst geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 6 april 2023**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Drie adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- 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**

Agendapunt 13.8.a **CAT-verslag maart 2023**

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 13.8.e **PDCO-verslag 28-31 maart 2023**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 14 **Rondvraag**

Er zijn geen relevante 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)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. V.H.M. Deneer

Dr. A. de Goede

Prof. dr. P.A. de Graeff

Dr. S. Kersting

Prof. dr. R.J. van Marum

Dr. C. van Nieuwkoop

Prof. dr. M.T. Nurmohamed

Prof. dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers