

Vastgesteld d.d.
6 februari 2020

**Openbaar verslag van de 942^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 4 december 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
28-02-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
03-02-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.f, 10.g en 10.h.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.1.a Lareb overzicht – Gemelde bijwerkingen na vaccinatie met Vaxelis
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Fluad Tetra
adjuvanted influenzastrains
Infectieziekten
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Darzalex
daratumumab
Oncologie
- 10.b Rozlytrek
entrectinib
Oncologie



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

www.cbg-meb.nl

- 10.c Fycompa
perapampanel
Neurologie
- 10.d Ofev
nintedanib
Luchtwegen
- 10.e Recarbrio
imipenem, cilastatine, relebactam
Infectieziekten
- 10.f Zeposia
ozanimod
Neurologie
- 10.g Xydrii
Ifitegrast
Oogheelkunde
- 10.h Nitrosamine verontreinigingen in chemische gesynthetiseerde geneesmiddelen
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.c PRAC – verslag 25-28 november 2019
- 13 *Zaken ter informatie***
- 13.1 *Zaken door voorzitter afgehandeld***
- 13.2 *Actiepuntenlijst***
- 13.3 *Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken***
- 13.4 *Overzicht perscontacten***
- 13.5 *Wetenschappelijke adviezen***
- 13.6 *Pediatische onderzoeksplannen***
- 13.7 *Overige zaken***
- 13.8 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie***
- 14 *Rondvraag***
- 15 *Sluiting***

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 942^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.e dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van het betreffende agendapunt is Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Daarna volgende da agendapunten 10.a, 10.b, 10.h, 10.d, 10.c, 10.f, 10.g, 7.a, 6.1.a, 10.e, 13.8.b, 14 en 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Voor de agendapunten 10.g, 10.h, 7.a, 6.1.a, 10.e, 13.8.b, 14 en 15 is Collegelid De Graeff voorzitter, in verband met de afwezigheid van de heer De Boer.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Update - NDMA verontreiniging in geneesmiddelen

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 937^e Collegevergadering (d.d.26 september 2019). De nieuwe ontwikkelingen worden toegelicht.

Autoriteiten uit Zwitserland en Singapore hebben een lichte verontreiniging met NDMA aangetroffen in metformine bevattende geneesmiddelen afkomstig van vijf specifieke grondstoffabrikanten. In Nederland zijn ook metformine bevattende geneesmiddelen geregistreerd met grondstoffen van deze fabrikanten.

Op dit moment wordt in Nederland en in Europees verband onderzoek gedaan naar deze mogelijke verontreiniging in metformine-tabletten. Bij het Nederlandse onderzoek hiernaar zijn de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), het aCBG, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de handelsvergunninghouders betrokken. Aan handelsvergunninghouders is gevraagd een risicobeoordeling uit te voeren en zo nodig testgegevens te overleggen. De *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM) heeft hetzelfde gevraagd van *Certificate of Suitability* (CEP) houders.

De oorzaak van deze verontreiniging is nog niet duidelijk. Aanvankelijk werd gedacht dat de oorzaak lag in het gebruik van nitriet-bevattend water, maar inmiddels is de verontreiniging ook aangetroffen in batches die geproduceerd zijn zonder water.

De Autoriteiten uit Zwitserland en Singapore zijn vandaag (4 december) overgegaan tot een beperkte terugroepactie. De *European Medicines Agency* (EMA) en andere internationale partners vinden het nog te vroeg voor Europese marktacties, aangezien er nog veel onzekerheden zijn omtrent de oorzaak, de omvang, en de mogelijke tekorten die bij terugroepacties zouden ontstaan.

Door de terugroepactie in Zwitserland en Singapore zal dit onderwerp op korte termijn in het publieke domein komen. Het College geeft aan het zorgelijk te vinden dat er opnieuw een verontreiniging is gevonden in een groep geneesmiddelen, en onderstreept het belang van adequate communicatie over dit onderwerp. Naar

verwachting gaat dit onderwerp zorgen voor veel onrust, zowel bij patiënten als bij zorgverleners.

- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- Agendapunt 6.1.a** **Lareb overzicht – Gemelde bijwerkingen na vaccinatie met Vaxelis**
Eind 2018 werd in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) Infanrix hexa vervangen door Vaxelis. Bijwerkingencentrum Lareb volgt deze overgang van Infanrix hexa naar Vaxelis.
De vergelijking over het eerste half jaar laat geen bijzonderheden zien. Het aantal gerapporteerde ernstige meldingen na vaccinatie met Vaxelis is vergelijkbaar met het aantal ernstige meldingen na vaccinatie met Infanrix hexa. Het aantal meldingen van lokale reacties (roodheid, zwelling op de injectieplaats), langdurig huilen en huidverkleuringen is iets hoger, maar gezien het kleine aantal meldingen, kunnen daar nog geen conclusies aan verbonden worden. Er zijn geen nieuwe of verontrustende bijwerkingen gevonden.
- 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

Fluad Tetra

Productnamen	Fluad Tetra
Werkzame bestanddelen	<i>adjuvanted influenzastrains</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in voorgevulde spuit: 0,25 ml; 0,50 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124573, 124575
Zaaknummer	716213

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Active immunisation against influenza in the elderly (65 years of age and older). Active immunisation against influenza in children 6 months to less than 6 years of age.*” De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 930^e Collegevergadering (d.d. 6 juni 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie voor ouderen (≥65 jaar). Bij deze groep is op basis van de huidige beschikbare data voldoende aangetoond dat de *benefit/risk* balans positief is. Een belangrijke voorwaarde is dat de *major objection* op gebied van kwaliteit voor afronding van de procedure wordt opgelost. Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie voor kinderen (in de leeftijd van 6-72 maanden). Bij deze groep is niet aangetoond dat Fluad Tetra non-inferieur is aan de niet-geadjuveerde variant.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Ouderen (≥65 jaar) – De resultaten van een nieuwe, ondersteunende studie bevestigen het positieve beeld dat in de vorige ronde werd gezien. Het College blijft positief over deze indicatie.
- Kinderen, 6 maanden tot 6 jaar – Inmiddels is deze aanvraag besproken in de *Vaccines Working Party* (VWP) van de *European Medicines Agency* (EMA). Volgens de VWP behoort een goedkeuring op basis van alleen immunogeniciteitsdata niet tot de mogelijkheden. Er moet ook bewijs van werkzaamheid worden aangeleverd. De VWP wijst er tevens op dat de subgroepanalyses onvoldoende robuust zijn. Met betrekking tot de *medical need* bij kinderen jonger dan 2 jaar werd toegelicht dat in recente studies met twee specifieke vaccins werkzaamheid is aangetoond bij deze groep patiënten. Dit betekent dat de *medical need* op dit moment niet dusdanig urgent is dat de onderhavige, niet robuuste data bij uitzondering kunnen worden geaccepteerd als onderbouwing voor deze indicatie. Het College deelt deze zienswijze.

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

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van de indicatie voor ouderen (≥ 65 jaar).

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de indicatie voor kinderen (in de leeftijd van 6-72 maanden). Bij deze groep is niet aangetoond dat Flud Tetra non-inferieur is aan de niet-geadjuveerde variant.

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 Darzalex

Productnaam	Darzalex
Werkzame bestanddelen	daratumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	118021
Zaaknummer	728834

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).”*

De 2^e ronde van de variatie is besproken in de 938^e Collegevergadering (d.d. 9 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft negatief ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De klinische relevantie van de verbetering in CR blijft onduidelijk door het ontbreken van mature PFS data.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Inmiddels is een *Progression Free Survival* (PFS) analyse gedaan die een vollediger, meer betrouwbare effectschatting geeft. De uitkomst van deze analyse is in lijn met de primaire PFS analyse. Tezamen met de aangetoonde verbetering in Complete Remissie (CR) is het College er op basis van de nieuwe PFS analyse voldoende van overtuigd geraakt dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Door de opzet van de studie (met een tweede randomisatie) is het mogelijk om te zien hoe het effect van het inductie consolidatieregime doorwerkt. De firma wordt daarom verzocht naast de reeds gevraagde follow-up *Overall Survival* (OS) data ook follow-up PFS data aan te leveren. Dit is een *Post-Approval Commitment* (PAC). Deze follow-up data komen in 2021 beschikbaar.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de nieuwe PFS-analyse is de werkzaamheid bij deze indicatie voldoende onderbouwd. Een belangrijke voorwaarde is dat de firma naast de reeds gevraagde follow-up *Overall Survival* (OS) data ook follow-up PFS data aanlevert wanneer deze beschikbaar komen in 2021.

Agendapunt 10.b

Rozlytrek

Productnaam	Rozlytrek (voorheen: Entrectinib Roche)
Werkzaam bestanddeel	entrectinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 100 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE56
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	124436
Zaaknummer	708830

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *Entrectinib as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 4 years of age and older, with solid tumours that have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion-positive locally advanced or metastatic solid tumours,*

- ~~who have progressed following prior therapies or as initial therapy when there are no acceptable standard therapies.~~
- who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and
- who have no satisfactory treatment options (see sections 4.4 and 5.1).

Entrectinib as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ROS1-positive, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with crizotinib ROS1 inhibitors.” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 938^e Collegevergadering (d.d. 9 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van de NTRK-indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de werkzaamheid van entrectinib op zijn minst vergelijkbaar is vergelijkbaar is met Vitrakvi. Dit laatste is een vereist om in aanmerking te komen voor een CMA.

Het College is **positief** ten aanzien van de ROS1-NSCLC indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is voldoende overtuigd geraakt van de werkzaamheid van entrectinib bij deze indicatie, en van de toegevoegde waarde ten opzichte van crizotinib. Wel is het type goedkeuring (CMA vs. *full approval*) nog een punt van discussie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

ROS1 NSCLC indicatie - De beschikbare dataset is te beperkt voor een *full approval*, in vergelijking met de dataset die voor Xalkori (crizotinib) beschikbaar was bij deze indicatie. Gelet op de positieve *benefit/risk* balans, waardoor weigeren van de indicatie niet gewenst is, is een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) de enige resterende optie. Om voor een CMA in aanmerking te komen dient te worden aangetoond dat entrectinib een *Major Therapeutic Advantage* (MTA) heeft ten opzichte van crizotinib. In dit geval zou de MTA van entrectinib zijn dat intracraniale activiteit laat zien bij patiënten met hersenmetastasen. Hoewel van crizotinib bekend is dat het de

bloed-hersenbarrière moeilijk passeert, is het niet uitgesloten dat crizotinib intracranieële activiteit heeft bij patiënten met hersenmetastasen; het zou moeilijk kunnen worden om een meerwaarde aan te tonen. Door de firma is al een studie voorgesteld waarin etretctinib en crizotinib direct met elkaar worden vergeleken. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussiëren of deze studie dusdanig kan worden opgezet dat de resultaten meer inzicht zullen geven in de vergelijkbaarheid van de intracranieële activiteit. Een ander aspect van de MTA is het tyrosinekinase-remmende profiel van etretctinib, dat anders is dan dat van crizotinib, hetgeen mogelijk ook resulteert in een ander veiligheidsprofiel. Ook hier kan de vergelijkende studie meer inzicht in verschaffen. Voorgesteld wordt dit specifiek te vermelden in de *Specific Obligations (SOB)*, om zo te benadrukken dat de benefit/risk balans opnieuw zal moeten worden beoordeeld in de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* wanneer de werkzaamheids- en veiligheidsdata beschikbaar komen.

Naar aanleiding van voorgaande wordt opgemerkt dat de studie ook kan uitwijzen dat de intracranieële activiteit van etretctinib niet beter of vergelijkbaar is met die van crizotinib, maar juist minder. Dit zou een onwenselijke situatie opleveren, aangezien etretctinib dan van de markt zou moeten worden gehaald op basis van louter regulatoire overwegingen (onvoldoende bewezen MTA). De SOB van de firma wordt afgewacht, zodat kan worden beoordeeld of het studieontwerp voldoende adequaat is om de genoemde vragen te kunnen beantwoorden.

NTRK – indicatie – Het College behoudt zijn negatieve standpunt ten aanzien van deze indicatie. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de werkzaamheid van entrectinib op zijn minst vergelijkbaar is vergelijkbaar is met het recent goedgekeurde Vitrakvi (larotrectinib). De beschikbare data voor deze indicatie zijn erg beperkt (beperkt aantal patiënten, 6 maanden follow-up, eenarmige studie). Dit geeft dermate veel onzekerheid over de waargenomen activiteit dat niet kan worden gesproken van een positieve *benefit/risk* balans in de context van een CMA. Ook kan niet worden geconcludeerd dat entrectinib de *medical need* tenminste in een vergelijkbare mate vervult als het vergelijkbare Vitrakvi. Aangezien de CHMP wel overtuigd is geraakt van de werkzaamheid van entrectinib bij deze indicatie, wordt besloten een divergente opinie aan te tekenen. Volgens het College is een CMA voor deze indicatie niet acceptabel.

Kinderindicatie – Het doseringsregime voor kinderen vanaf 4 jaar is nog steeds niet acceptabel. Het voorgestelde doseringsregime wordt onvoldoende onderbouwd met farmacokinetiek (PK) data. Gelet op de onzekerheden omtrent de lagere biobeschikbaarheid bij kinderen biedt een popPK analyse onvoldoende basis voor conclusies omtrent het doseringsregime.

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

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van de ROS1-NSCLC indicatie voor dit geneesmiddel. Een CMA zou acceptabel kunnen zijn indien de voorgestelde studie (als deel van de SOB) dusdanig kan worden opgezet dat de resultaten meer inzicht zullen geven in de vergelijkbaarheid van de intracranieële activiteit van entrectinib en crizotinib. Tevens dient in de SOB te worden opgenomen dat bij het beschikbaar komen van de studieresultaten de *benefit/risk* balans opnieuw wordt gewogen.

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de NTRK-indicatie voor dit geneesmiddel. De dataset is kleiner en op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de werkzaamheid van entrectinib op zijn minst vergelijkbaar is met Vitrakvi. Dit laatste is een vereist om in aanmerking te komen voor een CMA.

Agendapunt 10.c

Fycopma

Productnaam	Fycopma
Werkzaam bestanddeel	perapampanel
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg en 12 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX22
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	117664, 110181, 110182, 110183, 110184, 110185, 110186
Zaaknummer	757650

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar, naar een indicatie voor volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar: *“Partial-onset (focal) seizures (POS) with or without secondary generalisation*

- *Fycopma is indicated for adjunctive treatment in adult and adolescent patients from 12 years of age with epilepsy.*
- *Fycopma is indicated for adjunctive treatment in paediatric patients from 2 to 11 years of age with epilepsy.*

Primary Generalised Tonic-Clonic Seizures (PGTC)

- *Fycopma is indicated for adjunctive treatment in adult and adolescent patients from 12 years of age with idiopathic generalised epilepsy.*
- *Fycopma is indicated for adjunctive treatment in paediatric patients from 2 to 11 years of age with idiopathic generalised epilepsy.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De variatie is voor beide indicaties gebaseerd op de extrapolatie van werkzaamheid en veiligheid vanuit de volwassen patiëntenpopulatie, en op de resultaten van een open-label studie waarin de veiligheid, farmacokinetiek (PK), en farmacodynamiek (PD) van perapampanel is onderzocht bij patiënten met POS of PGTC in de leeftijd van 4 tot 12 jaar. Er zijn een aantal bezwaren.

- In de studies is een beperkt aantal patiënten jonger dan 4 jaar geïnccludeerd. Ook is een volledige extrapolatie vanuit volwassenen niet mogelijk omdat het brein bij kinderen <4 jaar nog volop in ontwikkeling is, en het niet duidelijk is welke invloed perapampanel hier mogelijk op heeft. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De voorgestelde dosering voor kinderen in de leeftijd van 4 tot 7 jaar, op basis van extrapolatie vanuit volwassenen, is niet acceptabel. De PK/PD data wijzen uit dat de blootstelling bij kinderen in deze leeftijdsgroep tweemaal zo hoog ligt als bij volwassenen. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de voorgestelde PGTC indicatie voor kinderen van 2 tot 11 jaar met *idiopathic generalised epilepsy* (PGTC-IGE). Het College steunt deze *major objection* ten dele. Opgemerkt wordt dat niet duidelijk is waarom de extrapolatie van werkzaamheid binnen de PGTC-IGE indicatie niet acceptabel wordt geacht, terwijl de extrapolatie binnen de POS indicatie wel acceptabel wordt bevonden. Vanuit veiligheidsoogpunt wordt de *major objection*

van de Rapporteur echter wel ondersteund. Vanuit veiligheidsoogpunt kan niet worden geëxtrapoleerd van de POS indicatie naar de PGTCs-IGE indicatie. Bij kinderen maakt PGTCs vaak deel uit van meer complexe syndromen die worden geassocieerd met verschillende soorten *seizures*. Het is niet uitgesloten dat perapampanel een negatief effect heeft bij deze verschillende soorten *seizures*. Vandaar dat niet zonder meer kan worden geëxtrapoleerd van POS naar PGTCs-IGE.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde aangepaste indicaties voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen <4 jaar, de voorgestelde dosering voor kinderen in de leeftijd van 4 tot 7 jaar, en de extrapolatie van de veiligheid van de POS indicatie naar de PGTCs-IGE indicatie (voor kinderen <12 jaar).

Agendapunt 10.d

Ofev

Productnaam	Ofev
Werkzaam bestanddeel	nintedanib
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 100 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	L01XE31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	115525, 115526
Zaaknummer	757122

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Ofev is indicated in adults for the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).*”

Ofev is also indicated for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype (see section 5.1).” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie waarin de werkzaamheid van nintedanib gedurende 52 weken is vergeleken met placebo bij 663 patiënten *chronic fibrosing* ILD. Het primaire eindpunt is de jaarlijkse daling in *Forced Vital Capacity* (FVC). De resultaten wijzen uit dat de jaarlijkse FVC daling bij patiënten die zijn behandeld met nintedanib 107 ml lager ligt dan bij patiënten die met placebo waren behandeld. Dit wordt niet ondersteund door een effect op de drie belangrijkste secundaire eindpunten. De aangevraagde indicatie is breder dan op basis van de huidige beschikbare data gerechtvaardigd is. Er zijn op dit moment nog te veel onzekerheden om een dergelijk brede indicatie te kunnen accepteren. Het brede concept *Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease* (PF-ILD) is nog niet gangbaar of gevalideerd in de huidige klinische praktijk. De behaalde positieve resultaten worden vooral gedreven door de subgroep patiënten met *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP), en bij andere typen PFILD worden wisselende resultaten gezien. De *major objection* die de Rapporteurs formuleren over de brede indicatie wordt ondersteund door het College. Alleen ziet het College de zin ‘*nintedanib was found to be efficacious in the enrolled patient populations*’ graag verwijderd uit de *major objection*, aangezien de klinische relevantie van het waargenomen effect nog nadere onderbouwing behoeft. Het primaire eindpunt is een surrogaateindpunt en de drie belangrijkste secundaire eindpunten wijzen niet op een klinisch voordeel voor de patiënt. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat twee van de drie secundaire eindpunten wel een positieve trend laten zien, en dat de follow-up van 52 weken te kort is om significante verschillen in *Overall Survival* (OS) aan het licht te kunnen brengen. Niettemin moet de klinische relevantie van het effect worden bediscussieerd door de firma.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De aangevraagde indicatie is breder dan op basis van de huidige beschikbare data gerechtvaardigd is, en de klinische relevantie van het waargenomen effect moet worden bediscussieerd.

Agendapunt 10.e

Recarbrio (voorheen: Imipenem/Cilastatin/Relebactam MSD)

Productnaam	Recarbrio (voorheen: Imipenem/Cilastatin/Relebactam MSD)
Werkzame bestanddelen	imipenem, cilastatine, relebactam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 500 mg/500 mg/250 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DH56
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	124113
Zaaknummer	697248

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Recarbrio is indicated for the treatment infections due to aerobic gram-negative in adults with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4, and 5.1).”*

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

De bezwaren die in de vorige ronde werden geformuleerd over de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) en over het populatie-farmacokinetiek (popPK) model, zijn naar tevredenheid opgelost.

Conclusie

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

Agendapunt 10.f Zeposia

Productnaam	Zeposia
Werkzaam bestanddeel	ozanimod
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 0,23 mg, 0,46 mg en 0,92 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA38
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124639-41
Zaaknummer	721259

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 932^e Collegevergadering (d.d. 4 juli 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is onvoldoende onderbouwing voor een positieve *benefit/risk* balans bij de voorgestelde, brede indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteurs zijn in de onderhavige ronde positief over de voorgestelde brede indicatie. Zij wijzen erop dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met dat van andere sfingosine 1-fosfaatmodulatoren, waaronder fingolimod. Het College vindt het opmerkelijk dat de Rapporteurs mede op basis van deze overweging positief zijn over de brede indicatie, aangezien de indicatie voor fingolimod omwille van het ongunstige veiligheidsprofiel beperkt is tot *highly active* RRMS. Volgens het College is de constatering dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is dat van fingolimod juist aanleiding om (in het kader van consistentie) ook de indicatie van ozanimod te beperken tot *highly active* RRMS.

Opgemerkt wordt dat er inmiddels meer data beschikbaar zijn gekomen voor fingolimod, die een beter inzicht geven in de veiligheid. Deze data wijzen op een veiligheidsprofiel dat mogelijk gunstiger uitvalt dan werd aangenomen ten tijde van goedkeuring. Het College is van mening dat deze constatering nog geen gevolgen kan hebben (in de vorm van een bredere indicatie) voor onderhavige geneesmiddel. Maar volgens het College laten de recentere veiligheidsdata van fingolimod wel zien dat een nieuwe weging van de *benefit/risk* balans voor de klasse sfingosine 1-fosfaatmodulatoren op zijn plaats zou zijn.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Aangezien het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met dat van fingolimod, en de indicatie van fingolimod omwille van de veiligheid is beperkt tot *highly active* RRMS, dient in het

kader van consistentie ook de indicatie van ozanimod te worden beperkt tot *highly active* RRMS.

Agendapunt 10.g

Xydrii

Productnaam	Xydrii
Werkzaam bestanddeel	ifitegrast
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01XA25
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	698738

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of moderate to severe dry eye disease in adults for whom prior artificial tears has not been sufficient.”*

De ronde van de aanvraag is besproken in de 926^e Collegevergadering (d.d. 4 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid onvoldoende aangetoond.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De twee *major objections* die eerder in de procedure werden geformuleerd (lange termijn werkzaamheid niet aangetoond, geen relevant effect op *signs* en *symptoms*) blijven onopgelost.
- De Co-Rapporteur zou een indicatie, die is beperkt tot de subpopulatie met meest ernstige *dry eye disease*, acceptabel kunnen vinden. In het College is dit een punt van discussie. Opgemerkt wordt dat er een grote kans bestaat dat het waargenomen effect bij deze subgroep patiënten een toevalsbevinding is. Verder is het effect inconsistent en betreft het een post-hoc subgroepanalyse. Dit betekent dat de *benefit/risk* balans van een dergelijke beperkte indicatie goed moet worden gerechtvaardigd door de firma.
- Eerder in de procedure werd een *major objection* geformuleerd over de extrapolatie van de studieresultaten naar de te behandelen patiëntenpopulatie. Inmiddels is duidelijk geworden dat de inclusiecriteria van de betreffende studies acceptabel werden bevonden voor de studies met het soortgelijke en reeds goedgekeurde lkervis (ciclosporine). Op basis van deze constatering vindt het College dit geen *major objection* meer.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid bij de voorgestelde indicatie is nog steeds onvoldoende onderbouwd. De firma wordt verzocht te bediscussiëren of bij een, indicatie beperkt tot de subpopulatie met de

meest ernstige vorm van *dry eye disease*, de *benefit/risk* balans positief zou kunnen zijn.

Agendapunt 10.h

Nitrosamine verontreinigingen in chemische gesynthetiseerde geneesmiddelen

Productnaam	Diversen
Werkzaam bestanddeel	diversen
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	diversen
ATC-code	diversen
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	diversen
Zaaknummer	763104

Het betreft de 1^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 5(3) via de centrale procedure. Middels een 5(3) procedure wordt de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) om een mening gevraagd over een wetenschappelijk onderwerp gerelateerd aan de beoordeling van geneesmiddelen. Een dergelijke mening kan worden opgevraagd door de directeur van de *European Medicines Agency* (EMA), de Europese Commissie of een Europese lidstaat.

In 2018 werd een artikel 31 arbitrageprocedure gestart voor sartanen (angiotensine II receptorblokkers), nadat N-nitrosamines waren aangetroffen in valsartan. Sindsdien is duidelijk geworden dat de N-nitrosamine verontreinigingen zich mogelijk niet alleen beperken tot de sartanen. Deze constatering was aanleiding voor nader onderzoek naar N-nitrosamine verontreiniging voor alle chemische gesynthetiseerde geneesmiddelen, waarbij handelsvergunninghouders zijn verzocht hun complete geneesmiddelenpakket door te lichten op iedere mogelijke vorming van nitrosamine verontreinigingen. Binnen zes maanden moet het volledige geneesmiddelenpakket doorgelicht zijn en moeten alle risicofactoren zijn geïdentificeerd.

In de onderhavige artikel 5(3) arbitrageprocedure zijn de huidige beschikbare data beoordeeld door de Rapporteurs, met nadruk op de wijze waarop moet worden omgegaan met de risico's die worden geassocieerd met nitrosamine verontreinigingen.

- De Rapporteur pleit voor een aanpak volgens de lijn *As Low As Reasonably Achievable* (ALARA) / *As Low As Reasonably Practicable* (ALARP) in het omgaan met de risico's die worden geassocieerd met nitrosamine verontreinigingen. De Rapporteur stelt voor een technische limiet van 0,03 ppm te hanteren voor alle farmaceutica. Deze limiet is in lijn met de voorgestelde limiet voor sartanen.
- De Co-Rapporteur is kritisch over het voorstel van de Rapporteur. De voorkeur van de Co-Rapporteur gaat uit naar het hanteren van een toxicologische veiligheidslimiet.

Opgemerkt wordt dat de voorstellen van beide Rapporteurs ogenschijnlijk met elkaar in strijd lijken te zijn. Beide voorstellen kunnen echter worden gecombineerd tot een geïntegreerde ALARA aanpak. De vierde letter in ALARA staat voor *reasonably* (redelijkerwijze). Dit houdt in dat de mate van risicoreductie van een maatregel moet worden afgewogen tegen de inspanningen die nodig zijn om deze maatregel te implementeren, en tegen de verdere consequenties van deze maatregel. Dit is het principe van proportionaliteit. De ICH M7 is een goed uitgangspunt voor deze aanpak, aangezien het handvatten biedt voor de beoordeling van de risico's. Opgemerkt wordt dat de voorgestelde limiet van 0,03 ppm, die de Rapporteur voorstelt op basis van de

risicoanalyse voor de sartanen, niet in lijn is met het ALARA-principe. De genoemde limiet is een technische limiet, waarbij proportionaliteit niet op voorhand in ogenschouw is genomen. Gelet op voorgaande wordt voorgesteld het ALARA principe te volgen, beginnend met een analyse van de risico's, waarna wordt beoordeeld ten koste van wat (bijv. inspanningen vereist voor implementatie van de maatregel, gevolgen voor beschikbaarheid van een geneesmiddel, nadelen van mogelijke alternatieven) er een bepaalde mate van risico kan worden vermeden. Vervolgens kunnen op basis van deze analyses proportionele maatregelen worden voorgesteld. Een beslisboom (opgesteld door een *expert group*) kan helpen de consistentie in dit proces te waarborgen.

Conclusie

Het College is het eens met het voorstel voor een geïntegreerde ALARA aanpak, met de kanttekening dat het genoemde proportionaliteitsprincipe onderhevig is aan subjectiviteit. Verschillende partijen kunnen verschillend denken over de proportionaliteit van een maatregel bij een gegeven risico. Dit moet op Europees niveau worden bediscussieerd. Belangrijk is dat andere relevante partijen, zoals patiëntenorganisaties, tijdig worden betrokken. Ook het belang van goede communicatie naar de samenleving wordt benadrukt.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC – verslag 25-28 november 2019**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen t.b.v. intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

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

Prof. dr. M.L. Bouvy

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. De Graeff

Mw. dr. J.M.L. Van Rensen

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma