

Vastgesteld d.d.

5 maart 2020

**Openbaar verslag van de 944^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 9 januari 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
23-03-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
02-02-2021	Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.d, 10.a, 10.c, 10.d, 10.e, 10.g, 10.h en 13.7.a. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.f.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 940^e Collegevergadering d.d. 6 november 2019
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Lareb signaal – Pradaxa (dabigatran) en slokdarmklachten
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Iberogast
diverse ethanolische kruidenextracten
Gastro-intestinaal
 - 7.b Agendapunt vervallen
 - 7.c Agendapunt vervallen
 - 7.d Thiosix
tioguanine
Gastro-intestinaal
- 8 **Bezwaarschriften**
 - 8.a Concept beslissing bezwaarschrift van Théa Pharma



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

www.cbg-meb.nl

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Ampres
chloorprocaïne
Anesthesie
- 10.b Agendapunt vervallen
- 10.c Braftovi en Mektovi
encorafenib en binimetinib
Oncologie
- 10.d Hepcludex
bulevirtide
Hepatologie
- 10.e Kineret
anakinra
Diversen
- 10.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *terbinafine* als werkzaam bestanddeel en ATC code D01AE15, waarmee deze valt onder de klasse *antifungals for topical use*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 10.g Taltz
Ixezumab
Dermatologie
- 10.h Tremfya
guselkumab
Dermatologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.b Agendapunt vervallen
- 12.c Agendapunt vervallen
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.3.a Juridisch Overzicht
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.7.a Kaftrio
elxacaftor, tezacaftor en ivacaftor
Taaislijmziekte
- 13.7.b Publicatie – Criteria voor vergelijkbaarheid van *biologicals*

-
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 944^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor dhr. Vijverberg, die voor het eerst deelneemt aan de Collegevergadering. Dhr. Vijverberg is lid van de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen (CRD). Verder is er een speciaal welkom voor dhr. Visser, mevr. Plasmeijer, mevr. Van Hunsel en mevr. Kant. Dhr. Visser en mevr. Plasmeijer zijn beide lid van het Jong College. Mevr. Van Hunsel en mevr. Kant vertegenwoordigen Bijwerkingencentrum Lareb.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunt 4 volgen de agendapunten 6, 12, 10.d, 7.a, 7.d, 10.g, 10.h, 8.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 7.b, en 10.a. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

VWS Werkgroep Verantwoord Wisselen

In de 922^e Collegevergadering werd het College bijgepraat over de twee VWS Werkgroepen Verantwoord Wisselen. Collegevoorzitter De Boer is voorzitter van deze werkgroepen. De werkgroepen zijn in het leven geroepen om te komen tot breed gedragen overzichten (geneesmiddelen en patiëntkenmerken) die tot minder wisselen dient te leiden en heldere randvoorwaarden indien er toch gewisseld wordt. Aanleiding hiervoor was het rapport 'Wisselen van medicijnen', waarin vanuit 14 patiëntenverenigingen aandacht werd gevraagd voor de door hen gesignaleerde problemen als gevolg van generieke substitutie, en de gevolgen voor de gezondheid en kwaliteit van leven van patiënten.

Tijdens een recent bestuurlijk overleg bleek dat er meer tijd nodig was om de achterbannen van de verschillende partijen te raadplegen. Op 31 januari komen de bestuurders opnieuw bijeen en zullen er besluiten worden genomen. Indien de bestuurders positief zijn volgt nog een consultatieprocedure.

CBG Collegedag 2020

Op woensdag 3 juni 2020 vindt de jaarlijkse CBG Collegedag plaats in de Jaarbeurs Utrecht. De Collegedag staat dit jaar in het teken van beschikbaarheid van geneesmiddelen.

Tijdens de Collegedag wordt het hoofdthema van verschillende kanten ingestoken, met bezoekers én met prominente sprekers uit het medische, farmaceutische en bestuurlijke veld. Er zijn interactieve workshops en lezingen door experts. Naast het hoofdthema krijgen ook andere actuele onderwerpen de ruimte, zoals de milieueffecten van medicijnen, verduurzaming en het stoppen met of afbouwen van medicatie ('*deprescribing*').

Review proces *Working Parties* van de *European Medicines Agency* (EMA)

De EMA is een review proces gestart voor de bestaande *Working Parties*. Het netwerk van *Working Parties* is erg groot en er zijn veel mensen bij betrokken. Tegelijkertijd is het moeilijk om binnen de *Working Parties* voldoende actieve deelnemers te vinden. Er is een groep gevormd die de noodzaak, mandaten, samenstelling en methodologie van de verschillende *Working Parties* gaat onderzoeken. Mogelijk leidt dit ertoe dat het aantal *Working Parties* zal veranderen en de hoeveelheid deelnemers per *Working Party* wordt verminderd. Het aCBG zal vóór 20 januari 2020 schriftelijk commentaar inbrengen op de voorgestelde uitgangspunten en principes van de review.

Update - Indicatie-uitbreiding Opdivo + Yervoy

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 940^e Collegevergadering (d.d. 6 november 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er zijn GCP-bevindingen gedaan die ertoe leiden dat de klinische data niet meer kunnen worden vertrouwd.” Inmiddels heeft de firma een respons ingediend. Deze respons neemt de bezwaren niet weg. Nederland blijft van mening dat de bevindingen dermate ernstig zijn dat de data van deze studie niet meer voldoende kunnen worden vertrouwd. De data kunnen hooguit als *exploratory* worden beschouwd, maar ook dan is de *benefit/risk* balans negatief door inconsistenties in de resultaten.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 940^e Collegevergadering d.d. 6 november 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- Agendapunt 6.1.a** **Lareb signaal – Pradaxa (dabigatran) en slokdarmklachten**
 Bijwerkingencentrum Lareb heeft 33 meldingen van slokdarmklachten bij gebruik van dabigatran etexilaat (Pradaxa) ontvangen in de periode tussen maart 2013 en oktober 2019. De meldingen bij het Lareb gingen over pijn aan de slokdarm, slokdarmontsteking en een zweer in de slokdarm. Bij de meeste meldingen van slokdarmklachten herstelde de patiënt na het stoppen van de behandeling met dabigatran. In enkele gevallen gebruikten patiënten een protonpompremmer. De klachten die bij het Lareb gemeld zijn, staan al vermeld in de bijsluiter van dabigatran. Deze klachten worden mogelijk veroorzaakt door de hulpstof wijnsteenzuur in de dabigatran capsules. In de literatuur en bij de geneesmiddeleninformatie op apotheek.nl staat beschreven dat om slokdarmontsteking te voorkomen, de patiënt de instructie moet krijgen om dabigatran met veel water in te nemen en vervolgens gedurende 30 minuten rechtop te blijven staan of zitten. Op dit moment staat alleen in de bijsluiter dat de capsule in zijn geheel met een glas water moet worden doorgeslikt.
 Het College vindt dit een relevant signaal. Voorgesteld wordt voor dabigatran en oesofagitis een signaal in de *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT) te zetten, en *Lead Member State* (LMS) Denemarken te vragen of het inname-advies in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) aangescherpt/aangepast moet worden op basis van de Nederlandse meldingen. Tevens zal de LMS worden verzocht dit signaal te beoordelen in de volgende *Periodic Safety Update Report [PSUR] single assessment* (PSUSA) procedure met *data lock point* maart 2020.
 Het belang van goede communicatie over dit onderwerp wordt onderstreept, aangezien het nog even zal duren voordat de productinformatie daadwerkelijk is aangepast. Lareb en het aCBG zullen een nieuwsbericht publiceren op hun website.
- 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 Iberogast

Productnamen	Iberogast
Werkzame bestanddelen	diverse ethanolische kruidenextracten
Farmaceutische vorm en sterkte	vloeistof voor oraal gebruik
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A03AX
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	103997
Zaaknummer	708565

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de nationale procedure ter aanpassing van rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Aanleiding hiervoor zijn meldingen van leverschade bij het gebruik van *chelidonium majus* (stinkende gouwekruid) bij hoge doseringen. Iberogast bevat *chelidonium majus* als onderdeel van een mengsel van negen extracten. De meldingen zijn afkomstig uit Duitsland, alwaar de meldingen voor de BfArM aanleiding vormden om de firma te verzoeken rubrieken 4.4 en 4.8 aan te passen.

Voor Nederlandse bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) stelt de firma de volgende wijzigingen voor: Rubriek 4.4 - "Wanneer leverfunctiestoornis ontstaat of symptomen daarvan (b.v. geelzucht, donkere urine of kleurloze ontlasting) dient onmiddellijk gestopt en een arts geraadpleegd te worden." Rubriek 4.8 - "Met onbekende frequentie kunnen leveraandoeningen optreden".

De huidige goedgekeurde indicatie is: "Voor de symptomatische behandeling van dyspepsie in volwassenen, met name voor de klachten maagpijn, maagzuur, een vol gevoel, maag/darmkrampen en misselijkheid."

Het College is verdeeld over de vraag of de voorgestelde wijzigingen acceptabel zijn. Enerzijds wordt opgemerkt dat er onvoldoende bewijs is voor een causale relatie tussen Iberogast en leveraandoeningen, en dat de variatie geweigerd moet worden. Gelet op de grote gebruikersaantallen is het aantal meldingen laag. Het vermoeden is dat het om een idiosyncratische reactie gaat.

Anderzijds is er de vraag of er daadwerkelijk hard bewijs moet zijn, of dat een verdenking voldoende is om een waarschuwing voor de bijwerking op te nemen in de productinformatie. Het zou geen kwaad kunnen de patiënt te waarschuwen voor de mogelijkheid van leveraandoeningen, ook al is het risico erg laag.

Besloten wordt de vraag, of voorgestelde wijzigingen acceptabel zijn, in stemming te brengen. Zeven Collegeleden stemmen voor, acht Collegeleden stemmen tegen. Dit houdt in dat een meerderheid van het College negatief is over de voorgestelde wijzigingen in de rubrieken 4.4 en 4.8.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van deze variatie. Er is onvoldoende bewijs voor een causale relatie tussen Iberogast en leveraandoeningen.

Agendapunt 7.d

Thiosix

Productnaam	Thiosix
Werkzaam bestanddeel	tioguanine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L01BB03
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	114680, 114681
Zaaknummer	530102

Het betreft de voortgang met betrekking tot het voldoen aan de voorwaarden die zijn gesteld ten tijde van afgifte van de voorwaardelijk handelsvergunning (op 2 april 2015) voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De stand van zaken omtrent dit onderwerp is eerder besproken in de 920^e Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning opnieuw met een jaar te verlengen. Op dit moment kan nog geen definitieve *benefit/risk* balans worden opgemaakt aangezien de eindrapportage nog niet beschikbaar is. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de volksgezondheid gevaar loopt."

- Op dit moment zijn 176 patiënten Thiosix-naïeve patiënten in remissie die 1 jaar worden gevolgd voor de bepaling van het primaire eindpunt. Op het moment van data extractie (15 november 2019) waren er 106 patiënten in steroïdevrije remissie binnen het TS-001 register. Het minimale benodigde aantal om de statistische analyses uit te kunnen voeren is 95. Van enkele patiënten zijn interim resultaten na 1 jaar observatie gerapporteerd. Op basis van de inclusie van de patiënten is de verwachting dat aan het einde van het eerste kwartaal 2020 alle data beschikbaar zijn.
- Op dit moment zijn er geen onverwachte bijwerkingen gerapporteerd. Het finale studierapport wordt op zijn vroegst in september 2020 verwacht. Op dit moment wordt een interim rapportage niet nodig geacht, tenzij het finale studie rapport eind 2020 nog niet is afgerond.
- Vanuit het College wordt opgemerkt dat het aantal patiënten dat is geïncludeerd in de beide registers relatief laag ligt, gelet op de grote gebruikersaantallen. In reactie hierop wordt toegelicht dat Thiosix in de klinische praktijk volop wordt ingezet bij deze indicatie, tot grote tevredenheid van het merendeel van de patiënten. Dit maakt dat patiënten moeilijk te overtuigen zijn van de noodzaak om mee te doen aan verder onderzoek.

Conclusie

Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning opnieuw met een jaar te verlengen. Op dit moment kan nog geen definitieve *benefit/risk* balans worden opgemaakt aangezien de eindrapportage nog niet beschikbaar is. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de volksgezondheid gevaar loopt.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Concept beslissing bezwaarschrift van Théa Pharma

Het betreft een bezwaar dat de firma Théa Pharma heeft aangetekend tegen het besluit van het College (d.d. 7 juli 2017), om de handelsvergunning voor Xalmono van firma Genetic, in stand te laten en geen actie te ondernemen op grond van artikel 51 van de Geneesmiddelenwet (intrekken/schorsen/wijzigen handelsvergunning).

Théa Pharma heeft het aCBG op 17 maart 2017 het verzoek gedaan om de veiligheid en werkzaamheid van Xalmono opnieuw te onderzoeken, mede gezien studies waaruit blijkt dat dit product weinig stabiel is, en gezien de ontvangst van berichten over bijwerkingen na substitutie met Monoprost.

Samenvattend komt de bezwaarschriftencommissie tot de conclusie dat het bezwaarschrift ongegrond is. Er is geen dusdanige situatie aan de orde, dat de handelsvergunning voor Xalmono ingetrokken, gewijzigd of geschorst zou moeten worden op grond van artikel 51 van de Geneesmiddelenwet, omdat niet langer aan de toelatingsvoorwaarden zou worden voldaan.

Het College neemt het voorstel van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar ongegrond.

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 Ampres

Productnaam	Ampres
Werkzame bestanddelen	chloorprocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml en 20 mg/ml
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	N01BA04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	123670, 123671
Zaaknummer	678371

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “10 mg/ml - Spinal anaesthesia in adults where the planned surgical procedure should not exceed 40 minutes.

20 mg/ml - Perineural anaesthesia (single peripheral nerve block) in adults for short-duration surgeries (not exceeding 60 minutes).”

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

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 922^e Collegevergadering (d.d. 7 februari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond bij axillair blok maar extrapolatie naar de geclaimde bredere indicatie is nog niet voldoende gerechtvaardigd. Ook het doseringsadvies behoeft nadere bediscussie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de onderhavige ronde heeft de firma de brede indicatie verder onderbouwd met literatuur. Volgens het College is de werkzaamheid voor de brede indicatie nu voldoende onderbouwd en daarmee is de *major objection* uit de vorige ronde opgelost.
- De firma heeft een nieuw doseringsvoorstel gedaan. Deze is onderverdeeld in majeure en mineure zenuwblokkades. Dit voorstel is in lijn met de dosering van andere lokale anesthetica en is daarmee acceptabel. Een aantal resterende vragen met betrekking tot de dosering worden opgevoerd als *other concern*.
- In de vorige ronde werd de firma verzocht de indicatie voor de 20 mg/ml sterkte te beperken tot toepassing bij volwassenen. De firma heeft dit inmiddels gedaan.

Conclusie

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

Agendapunt 10.c

Braftovi en Mektovi

Productnamen	Braftovi en Mektovi
Werkzame bestanddelen	encorafenib en binimetinib
Farmaceutische vorm en sterkte	Braftovi – harde capsules: 50 mg en 75 mg Mektovi – filmomhulde tabletten: 15 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	121737, 121738, 121736
Zaaknummer	766361

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie van Braftovi en Mektovi: *“In combination with (Braftovi: binimetinib / Mektovi: encorafenib) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1).*

In combination with (Braftovi: binimetinib / Mektovi: encorafenib) and cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy (see sections 4.4 and 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 gerandomiseerde, open-label fase III studie waarin de werkzaamheid van encorafenib + binimetinib + cetuximab (triplet), encorafenib + cetuximab (doublet) en een controle-arm onderling met elkaar zijn vergeleken bij 665 patiënten met mCRC en een BRAF V600E mutatie. Het primaire eindpunt is de *Overall Survival (OS)* van de triplet versus de OS van de controle-arm. De secundaire eindpunten zijn o.a. de OS van de doublet versus de controle-arm, en de OS van de triplet versus de OS van de doublet arm. De resultaten wijzen op een verbeterde OS en *Overall response Rate (ORR)* bij patiënten die waren behandeld met de triplet ten opzichte van de patiënten in de controlegroep. Hetzelfde geldt voor de doublet ten opzichte van de controle.

- Benadrukt wordt dat de indicatie-uitbreiding wordt aangevraagd voor de triplet en niet voor de doublet. De resultaten voor de triplet ten opzichte van de comparator zijn echter niet of nauwelijks beter dan de resultaten voor de doublet ten opzichte van de comparator. Het statistische analyseplan is echter niet opgezet om de uitkomsten van de triplet en de doublet met elkaar te vergelijken.
- In principe weegt de werkzaamheid van de triplet, ten opzichte van de comparator, op tegen de toxiciteit. De Rapporteur stelt vast dat op basis van de huidige beschikbare data niet duidelijk is welke bijdrage de individuele componenten van de triple leveren aan de werkzaamheid, terwijl de component binimetinib wel substantieel bijdraagt aan de toxiciteit. Het College deelt deze zienswijze. Het is alleen de vraag of dit een *major objection* kan zijn. Gewezen wordt op een recente *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* discussie over de combinatie van Opdivo+Yervoy (nivolumab + ipilimumab) bij niercelcarcinoom,

waarbij ook niet duidelijk was in welke mate de individuele componenten bijdroegen aan de werkzaamheid. De CHMP concludeerde toen dat uiteindelijk dat desondanks de *benefit/risk* balans positief was, in verband met een aangetoond OS voordeel. Volgens het College moet de discussie voor Braftovi en Mektovi zich voornamelijk richten op de bijdrage van de component binimetinib.

- In de Verenigde Staten heeft een andere firma een aanvraag voor de triplet ingetrokken. Daar wordt nu alleen nog goedkeuring voor de doublet (encorafenib + cetuximab) aangevraagd. Het is niet geheel duidelijk waarom de firma dit heeft gedaan. Besloten wordt te proberen hierover informatie in te winnen bij de *Food and Drug Administration* (FDA). Het College is echter van mening dat hierover geen *major objection* kan worden geformuleerd, aangezien dit een andere firma betreft.
- De firma heeft aangegeven dat momenteel wordt gewerkt aan een *updated* werkzaamheids- en veiligheidsanalyse op basis van een additionele 6 maanden *follow-up*. De Rapporteur vraagt middels een *major objection* om deze data. Het College zou deze data ook graag willen zien, maar vindt een *major objection* niet op zijn plaats aangezien de data hoogstwaarschijnlijk niet zullen leiden tot andere inzichten ten aanzien van de *benefit/risk* balans.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor deze combinatie van geneesmiddelen bij deze indicatie. In principe wijzen de resultaten uit dat de werkzaamheid van de triplet opweegt tegen de toxiciteit, maar de bijdrage van de component binimetinib behoeft nadere discussie. Binimetinib draagt wel substantieel bij aan de toxiciteit, maar de bijdrage aan de werkzaamheid is op basis van de huidige beschikbare data niet voldoende duidelijk.

Agendapunt 10.d

Hepcludex

Productnaam	Hepcludex
Werkzaam bestanddeel	bulevirtide
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 2 mg
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	J05A
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	125758
Zaaknummer	765259

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Hepcludex is indicated for the treatment of chronic hepatitis delta virus (HDV) infection in adult patients with compensated liver disease.”*

Er is sprake van grote medische noodzaak. De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee studies. In studie 202 (open-label, gerandomiseerd, fase II) is de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie bulevirtide + tenofovir vergeleken met tenofovir monotherapie, bij 120 patiënten met chronische hepatitis D. Het primaire eindpunt was *‘undetectable HDV RNA’* of *‘decline in HDV RNA by $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL na 24 weken behandelen’*. Het primaire eindpunt werd behaald door 53,6% van de patiënten in de 2 mg bulevirtide groep, 50,0% van de patiënten in de 5 mg bulevirtide groep en 76,7% van de patiënten in de 10 mg bulevirtide groep. Van de patiënten in de controlegroep (tenofovir) behaalde 3,6% het primaire eindpunt.

In studie 203 (open-label, gerandomiseerd, fase II) is de werkzaamheid en veiligheid van bulevirtide monotherapie of in combinatie met peginterferon alpha-2a (PEG-IFN α) vergeleken met PEG-IFN α monotherapie, bij 60 patiënten met chronische hepatitis D. Het primaire eindpunt *‘undetectable HDV RNA’* op week 72 (na 48 weken behandeling en 24 weken *follow-up*) werd bereikt door 53,3% van de 2 mg bulevirtide + PEG-IFN α groep, 26,7% van de 5 mg + PEG-IFN α groep en 6,7% of 2 mg bulevirtide groep. In de groep behandeld met PEG-IFN α monotherapie behaalde 0% het primaire eindpunt. Volgens het College zijn de data beperkt en zijn er een aantal onzekerheden.

- In studie 202 is geen behandelarm meegenomen zonder tenofovir. Feitelijk valt bulevirtide in deze context ook niet te beschouwen als monotherapie. Mogelijk is de gelijktijdige behandeling van hepatitis B (met tenofovir) indirect van invloed op de werkzaamheid die bulevirtide uitoefent op hepatitis D. Hierover wordt een vraag gesteld aan de firma.
- Op het eerste gezicht wijzen de resultaten van studie 203 uit dat de combinatie PEG-IFN α + bulevirtide beter werkt dan de individuele monocomponenten PEG-IFN α en bulevirtide. Echter, de vele methodologische tekortkomingen in deze studie maken dat het onduidelijk is of de data betrouwbaar zijn. Verder wordt opgemerkt dat de resultaten in de PEG-IFN α monotherapie arm slechter zijn dan

valt te verwachten op basis van de ervaringen in de klinische praktijk. Deze zaken behoeven nadere discussie.

- In de productinformatie moet worden opgenomen hoe lang dit geneesmiddel veilig kan worden gebruikt, alsmede de criteria voor stopzetten en continuering van de behandeling.

Over deze zaken zijn *major objections* 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. Major objections resteren met betrekking tot de methodologie van de studies en de hieruit voortvloeiende twijfels over de betrouwbaarheid van de data. Ook is niet duidelijk hoe tenovofir van invloed is op de werkzaamheid van bulevirtide.

Agendapunt 10.e

Kineret

Productnaam	Kineret
Werkzaam bestanddeel	anakinra
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 150 mg/ml
Indicatiegebied	Diversen
ATC-code	L04AC03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	766390

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Rheumatoid Arthritis (RA) - Kineret is indicated in adults for the treatment of the signs and symptoms of RA in combination with methotrexate, with an inadequate response to methotrexate alone.*

Periodic fever syndromes - ~~Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)~~

Kineret is indicated for the treatment of the following autoinflammatory periodic fever syndromes in adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above.

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) - Kineret is indicated for the treatment of CAPS, including:

- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA)
- Muckle-Wells Syndrome (MWS)
- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)

Familial Mediterranean Fever (FMF) - Kineret is indicated for the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF). Kineret should be given in combination with colchicine, if appropriate.”

Still’s Disease - Kineret is indicated in adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above for the treatment of Still’s disease, including Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Adult-Onset Still’s Disease (AOSD), with active systemic features of moderate to high disease activity, or in patients with continued disease activity after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or glucocorticoids.

Kineret can be given as monotherapy or in combination with other anti-inflammatory drugs and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van anakinra is vergeleken met placebo bij 12 patiënten met FMF die al werden behandeld met colchicine. De resultaten wijzen uit dat anakinra de frequentie van FMF aanvallen verlaagd. Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Daarnaast is ook onderbouwende literatuur overlegd door de firma.

- Het College vindt dat de indicatie-uitbreiding voldoende is onderbouwd. Opgemerkt wordt dat de klinische studie diverse methodologische tekortkomingen heeft, maar dat het totaal aan data voldoende onderbouwing biedt. Ook is er in de klinische praktijk al veel ervaring met de toepassing van dit geneesmiddel bij de voorgestelde indicatie.
- De Rapporteur stelt een wijziging in de indicatie voor: “(...) *Kineret should be given in combination with colchicine, if tolerated ~~appropriate~~.*” Het College is het niet eens met deze wijziging, en wijst erop dat de indicatie die de firma voorstelt in lijn is met de huidige goedgekeurde indicatie voor het soortgelijke geneesmiddel Ilaris (canakinumab).

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid zijn voldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.f

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.g

Taltz

Productnaam	Taltz
Werkzaam bestanddeel	Ixekizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen: 80 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	766617

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Plaque psoriasis - Taltz is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.*

Paediatric plaque psoriasis - Taltz is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in children from the age of 6 years and adolescents who are candidates for systemic therapy.

Psoriatic arthritis - Taltz, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapies.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde fase III studie waarin de werkzaamheid van ixekizumab is vergeleken met placebo bij kinderen van 6 jaar en ouder met matig tot ernstige plaque psoriasis. De meerderheid van de patiënten (75%) was ouder dan 12 jaar. De doseringsvoorstellen zijn gebaseerd op farmacokinetiek (PK) data.

- Op basis van de huidige beschikbare data vinden de Rapporteurs de indicatie in principe acceptabel, maar zij merken op dat de *benefit/risk* balans voor kinderen <12 jaar niet kan worden opgemaakt omdat de data voor deze groep te beperkt zou zijn. Dit bezwaar wordt niet gedeeld door het College. Volgens het College zijn er voldoende data beschikbaar over patiënten <12 jaar, mede gelet op het relatief lage aantal jonge psoriasispatiënten dat systemische behandeling nodig heeft. Voorgesteld wordt van dit bezwaar een *other concern* te maken. De studieresultaten wijzen op werkzaamheid bij deze jonge patiënten en dit wordt ondersteund door de PK data, met de kanttekening dat het PK model niet optimaal is en dat dit verder moet worden bediscussieerd door de firma.
- Tijdens de studie traden medicatiefouten op. In een *major objection* vragen de Rapporteurs om opheldering over deze fouten. Het College steunt deze vraag, aangezien de medicatiefouten mogelijk zorgen voor bias tussen de verschillende subgroepen. Als deel van de *major objection* vragen de Rapporteurs de firma ook een kinderformulering te ontwikkelen. Het College steunt deze vraag maar vindt dit

geen *major objection*, aangezien het ontbreken van een kinderformulering niet direct hoeft te leiden tot een negatieve *benefit/risk* balans.

Scenario

Dit onderwerp zal niet meer worden geagendeerd, tenzij er de procedure een andere richting ingaat dan nu geanticipeerd.

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar een *major objection* resteert over de mogelijke impact van de medicatiefouten op de studieresultaten.

Agendapunt 10.h

Tremfya

Productnaam	Tremfya
Werkzaam bestanddeel	guselkumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen: 100 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Hongarije, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120329
Zaaknummer	766080

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Plaque psoriasis - Tremfya is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.*

Psoriatic arthritis - Tremfya, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy (see section 5.1).” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Verder wordt een dosering voorgesteld die afwijkt van de goedgekeurde dosering bij plaque psoriasis: *“For patients at high risk for joint damage according to clinical judgement, a dose of 100 mg every 4 weeks (Q4W) may be considered (see section 5.1).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Op basis van de huidige beschikbare data wordt de indicatie-uitbreiding acceptabel geacht, maar het voorstel voor een frequentere dosering bij patiënten met een hoog risico op gewrichtsschade is een punt van discussie. De Rapporteur is van mening dat de subgroep van patiënten waarvoor de Q4W wordt geclaimd beter onderbouwd moet worden, gelet op het verhoogde risico op bijwerkingen. De Co-Rapporteur is van mening dat de Q4W dosering de voorkeur heeft voor alle patiënten, aangezien het risico op gewrichtsschade niet kan worden voorspeld. Vanuit deze gedachte vindt de Co-Rapporteur dat de Q8W dosering beter moet worden onderbouwd.

Het College was voornemens om de firma te vragen een subgroep te definiëren die een hoger risico heeft op gewrichtsschade, om vervolgens bij die subgroep de *benefit/risk* balans van de Q4W af te zetten tegen de Q8W. Maar bij nader inzien is het College terughoudend in het vragen om post-hoc subgroepanalyses voor dit type studies (gerandomiseerd onderzoek met controlegroep). Het College geeft de voorkeur aan een ophoging van de dosering op geleide gewrichtsschadeprogressie, en niet op basis van een subgroep definitie.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Ten aanzien van de voorgestelde hogere doseerfrequentie voor patiënten met een hoog risico op gewrichtsschade wordt opgemerkt dat het College er voor is om de verhoging van de doseringsfrequentie toe te staan op geleide van gewrichtsschadeprogressie, en niet op basis van een subgroep definitie.

-
- 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 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 Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Zeven adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Kaftrio**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Publicatie – Criteria voor vergelijkbaarheid van *biologicals***
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
-

Agendapunt 13.8

Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie

Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

Agendapunt 14

Rondvraag

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15

Sluiting

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

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Mw. dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. De Graeff

Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Prof. dr. R.J. Van Marum

Dr. C. Van Nieuwkoop

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

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma