

Vastgesteld d.d.
9 april 2020

Openbaar verslag van de 947^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, woensdag 19 februari 2020 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-05-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
03-02-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g en 12.c.	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**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Fintepla
fenfluramine
Neurologie
- 7.b Melphalan Adienne (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Phelinun*)
melfalan
Oncologie
- 7.c Olumiant
baricitinib
Auto-immuunziekten / Dermatologie
- 7.d Pantoprazol ARX
pantoprazol
Gastro-intestinaal
- 8 **Bezwaarschriften**



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 Carmustine Obvius
carmustine
Oncologie
- 10.b Delyba
delamanid
Infectieziekten
- 10.c Idefirix
imlifidase
Immunologie
- 10.d Imfinzi
durvalumab
Oncologie
- 10.e Invokana
canagliflozine
Diabetes mellitus
- 10.f Ofev
nintednib
Luchtwegen
- 10.g Xolair
omalizumab
Luchtwegen
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a Agendapunt vervallen
- 12.c PRAC-verslag 10-13 februari 2020
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 947^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 tot en met 4 volgt agendapunt 12. Vervolgens volgen agendapunten 7.b, 10.a en 10.d. Hierna volgen agendapunten 10.b, 7.a, 10.c, 10.f, 7.c, 7.d en 10.g. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 tot en met 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Coronavirus**
Er wordt een update gegeven van de stand omtrent de ondernomen nationale en Europese acties in reactie op de mogelijke impact van de coronavirus uitbraak op de beschikbaarheid van geneesmiddelen.
Er is een EU-*steering group* opgericht die alle acties gaat coördineren en vooral zal sturen op Europese acties. Alle Europese koepelorganisaties zijn deze week aangeschreven om informatie te geven over de mate van gereedheid in relatie tot de uitbraak. Lidstaten worden aangespoord om te wachten met individuele acties tot de Europese lijn is vastgesteld. Hiermee is wel haast geboden, gezien ook de zorgelijke berichten die in de diverse media verschijnen.
Wat betreft de beschikbaarheid van geneesmiddelen wordt de situatie in China nauwgezet in de gaten gehouden. Op dit moment zijn er nog geen signalen ontvangen dat er medicijntekorten ontstaan als gevolg van het Coronavirus.
- Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

-
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Fintepla

Productnamen	Fintepla
Werkzame bestanddelen	fenfluramine
Farmaceutische vorm en sterkte	orale oplossing: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend (03-02-2021: <i>tussentijds gewijzigd in N03</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	714213

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Fintepla is indicated for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome as an add on therapy to other antiepileptic medicines in children aged 2 years to 17 years and adults.*" Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toegevoegde tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 928^e Collegevergadering (d.d. 9 mei 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond maar *major objections* resteren over o.a. de beperkte PK data, de indicatie, de validiteit van de studieresultaten en de veiligheid."

Kwaliteit

De firma stelt diverse verpakkingen en spuitjes voor die een juiste gebruiksdosering in de weg staan. Hierover is een *major objection* opgesteld. De accuraatheid van de dosering van het spuitje is niet aangetoond.

De firma had in eerste instantie "zout" als sterkteaanduiding genomen. Dit is niet in lijn met de richtlijn en moest worden aangepast aan "base". Dit is een wijziging van 2,5 mg/ml naar 2,2 mg/ml. Dit is wel aangepast in de verschillende rubrieken van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), maar de dosering is hierop niet aangepast. Dit vraagt nadere controle met de dosering die in de klinische studies is gebruikt.

In de grote verpakking zitten grotere spuiten en in de kleine verpakking kleinere. Dit betekent dat een kleinere of grotere hoeveelheid niet met een spuit uit de andere verpakking kan worden afgemeten. Het voorstel is nu om in beide verpakkingen beide formaat spuiten op te nemen. Het College ziet nadelen om twee typen spuiten in de verpakking op te nemen. Dat levert in het gebruik ook een risico op omdat er te veel kans is op vergissingen. Besloten wordt te overleggen met de Rapporteur of dit als *major objection* of als *other concern* zal worden ingezet.

Non-klinische onderzoeken

Het risico op hartklepafwijkingen blijft een punt van zorg. De firma is gesuggereerd data te leveren over de functionele activiteit van fenfluramine en

de 5HT2B-receptor. Hierop is nog niet gereageerd. De geopperde problemen zijn herkenbaar als gevolg van langdurige blootstelling aan amfetamine-achtige stoffen. In deze situatie zullen deze consequenties moeten worden afgewogen tegen de effectiviteit van het middel. De vraag wordt opgeworpen of extra onderzoek hierin meer duidelijkheid zal bieden. De gegevens uit klinische studies zijn vrij geruststellend. Vanuit deze invalshoek lijkt een *other concern* passend te zijn.

De ernst zal samenhangen met de klinische zorg. Lastig hierbij is dat de indicatiestelling bij kinderen plaatsvindt en dan kan pas wellicht na twintig jaar worden vastgesteld wat de status van de kleppen is. Dit maakt de weging heel lastig. Vanuit het PRAC wordt ingebracht dat tussentijds onderzoek vereist is voor een goede monitoring.

Het College kan meegaan in de *downgrading* van deze *major objection* naar een *other concern*, mits het gesuggereerde *benefit* beter wordt aangetoond.

Klinische onderzoeken

Het gebrek aan werkzaamheids- en veiligheidsdata voor volwassenen is aanleiding voor een *major objection*.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de verpakking en over de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen.

Agendapunt 7.b

Melphalan Adienne

Productnaam	Melphalan Adienne (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Phelinun</i>)
Werkzaam bestanddeel	melfalan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01AA03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-rapporteur = Letland
RVG-nummer	124657, 124658
Zaaknummer	721471

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*High-dose of <Product Name> used alone or in combination with other cytotoxic drugs and/or total body irradiation is indicated in the treatment of multiple myeloma, malignant lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma), acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia, childhood neuroblastoma, ovarian ~~adenocarcinoma~~ cancer, mammary adenocarcinoma.*

<Product Name> in combination with other cytotoxic drugs and/or total body irradiation, in adult and pediatric population, is indicated as reduced intensity conditioning treatment prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in malignant haematological diseases.

<Product Name> in combination with other cytotoxic drugs in paediatric population is indicated as conditioning treatment prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in haematological diseases.

The underlined indication is currently not approved for the reference medicinal product." Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn in blauw weergegeven.

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 **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is te breed. Zowel voor volwassenen als kinderen is bij niet-maligne hematologische aandoeningen (en voor kinderen ook bij ALL) onvoldoende aangetoond dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Hierover zijn *major objections* geformuleerd."

Kwaliteit

- De *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd over de uitgangsmaterialen voor het werkzame bestanddeel is nog niet volledig opgelost.
- Ten aanzien van de farmaceutische equivalentie wordt benadrukt dat de concentratie van het middel hetzelfde blijft; er zit alleen vier keer zo veel in. In plaats van één keer 50 mg in 10 ml, gaat het nu om 200 mg in 40 ml. De firma heeft dit nu goed onderbouwd.
- Een nieuwe *major objection* is opgeworpen over het ontbreken van een risicoanalyse voor nitrosamine-onzuiverheden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma heeft de indicatie voor volwassene met de niet-maligne hematologische aandoeningen zoals gevraagd ingeperkt, waardoor de indicatie voor volwassenen nu akkoord is.

De kinderindicatie is nog onderwerp van discussie. Er liggen twee opties voor: een indicatie die is beperkt tot de ziektebeelden waarbij de *benefit/risk* balans positief is, of een brede indicatie voor hematologische maligniteiten bij kinderen, waarbij waarschuwingen worden opgenomen in rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Het College wisselt van gedachten over de juiste invalshoek: theorie of praktijk. Er wordt opgemerkt dat het geen nieuwe aanvraag betreft, maar een aanpassing en dat in de praktijk al met deze middelen wordt gewerkt. Deze legale basis bepaalt mede het beoordelingskader. Dit is een hybride aanvraag en strikt genomen moeten de data aantonen dat het *benefit/risk* voor de toegevoegde indicatie positief is. De literatuur lijkt de aanvraag niet te ondersteunen, wat een positief oordeel over de brede indicatie lijkt tegen te houden. Anderzijds zijn er vergelijkbare producten beschikbaar waarvoor deze indicatie is goedgekeurd. Bij die producten zou die indicatie dan ook verwijderd moeten worden. Er wordt een alternatieve oplossing gezien in de omweg via de farmacokinetiek (PK) data en de constatering dat bij vergelijkbare producten deze indicatie wel is goedgekeurd. Als onderbouwing voor de overgang van de ene naar de andere indicatie kan tevens gelden dat het hier een allogene transplantatie is, waarbij het anti-tumoreffect van beperkt belang is, het gaat met name om het anti-beenmergeffect.

Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat de genoemde optie van een brede kinderindicaties acceptabel zou kunnen zijn. Er is weliswaar niet afdoende bewijs voor deze indicatie overlegd door de firma, maar mede op basis van data uit de praktijk wordt ruimte gezien.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit middel. De *major objection* betreffende de kinderindicatie is nog niet opgelost. Over een brede kinderindicatie zou het College op basis van de genoemde voorwaarden positief kunnen zijn, met uitzondering van de niet-maligne indicatie, waarvoor de *benefit/risk* balans negatief is.

Agendapunt 7.c

Olumiant

Productnaam	Olumiant
Werkzaam bestanddeel	baricitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2 en 4 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten / Dermatologie
ATC-code	L04AA37
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	118792, 118793
Zaaknummer	775915

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Rheumatoid Arthritis - Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs. Olumiant may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations). Atopic Dermatitis - Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Op basis van deze nieuwe indicatie wordt tevens een extra jaar marktbescherming aangevraagd.

Kwaliteit en Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Uit het dossier blijkt dat dit middel effectief is, zowel met de 2 mg als 4 mg tabletten. Er zijn wel verschillen in effectiviteit opgemerkt tussen beide doseringen. Het College ziet de verschillen in effectiviteit niet als een weigergrond. Een *other concern* volstaat.
- Het veiligheidsprofiel lijkt in lijn met wat bekend is voor de RA indicatie, maar data over een langere termijn ontbreken en hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Het betreft een aandoening die primair lokaal kan worden behandeld. Dit kan bij 45% van de mensen ook goed in het geval van atopisch eczeem. In de documentatie lijkt echter onvoldoende duidelijk beschreven te zijn hoe patiënten met een lokale toepassing moeten omgaan. Hierover wordt een vraag opgenomen.
- Het College vraagt of er richtlijnen zijn bepaald voor de behandelduur. Dit is een vrij chronische aandoening en dan lijkt de genoemde zestien weken een korte behandeltermijn. Toegelicht wordt dat er geen richtlijn bestaat. De studie duurt 52 weken en wordt uiteindelijk twee jaar. Dit tijdspanne is ruim voldoende. Na de zestien weken gaat de studie verder tot 52 weken met 2 mg versus 4 mg gerandomiseerd. Na 52 weken volgt nog een afbouw en stopstudie.

- Ten aanzien van het jaar extra marktbescherming wordt opgemerkt dat een indirecte vergelijking uitwijst dat Baricitinib minder effectief is dan Dupilimab. Verder is niet duidelijk hoe de veiligheid van Baricitinib zich verhoudt tot die van Dupilimab. Het College neemt hierover nog geen standpunt in.

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. Een *major objection* resteert over de veiligheid.

Agendapunt 7.d

Pantoprazol ARX

Productnaam	Pantoprazol ARX
Werkzaam bestanddeel	pantoprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	maagsapresistente tabletten: 20 mg en 40 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BC02
Procedure	Decentrale procedure: MRS = Nederland
RVG-nummer	123913
Zaaknummer	687788

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Pantoprazole Takeda als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: *“Adults and adolescents 12 years of age and above - Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease.*

For long-term management and prevention of relapse in reflux oesophagitis. Adults - Prevention of gastroduodenal ulcers induced by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients at risk with a need for continuous NSAID treatment (see section 4.4).”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Voor de 40 mg tabletten is bio-equivalentie aangetoond ten opzichte van het referentiegeneesmiddel.
- Voor de 20 mg tabletten heeft de fabrikant een biowaiver aangevraagd. Eerder in de procedure werd een *major objection* geformuleerd omdat de biowaiver niet kon worden toegekend. Daarop werd de coating aangepast door de firma, waardoor de biowaiver wel kon worden toegekend. Echter, inmiddels is duidelijk geworden dat volgens het vernieuwde richtsnoer een biowaiver niet acceptabel is voor dit type tabletten. Voor de 20 mg tabletten moet ook een bio-equivalentiestudie worden uitgevoerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

- Het College is **positief** ten aanzien van de 40 mg sterkte van dit geneesmiddel. Hiervoor is bio-equivalentie aangetoond.
- Het College is **negatief** ten aanzien van de 20 mg sterkte van dit geneesmiddel. Dit type tabletten komt niet in aanmerking voor een biowaiver. Er moet een bio-equivalentie worden uitgevoerd.

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

Carmustine Obvius

Productnaam	Carmustine Obvius
Werkzaam bestanddeel	carmustine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01AD01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	119343
Zaaknummer	735662

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Carmustine is effective in the following malignant neoplasms as a single agent or in combination with other antineoplastic agents and/or other therapeutic measures (radiotherapy, surgery):*

- *Brain tumours (glioblastoma, Brain-stem gliomas, medulloblastoma, astrocytoma and ependymoma), brain metastases*
- *Secondary therapy in non-Hodgkin’s lymphoma and Hodgkin’s disease*
- *with or without total body irradiation (TBI), as conditioning treatment prior to allogeneic or autologous haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in malignant haematological diseases (Hodgkin’s disease / Non-Hodgkin’s lymphoma / Acute myeloid leukaemia).*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn in **blauw** weergegeven.

De 1^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 is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie-uitbreiding. De overlegde literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de toepassing van dit geneesmiddel als conditioneringsbehandeling voorafgaand aan allogene hematopoietische stamceltransplantatie. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma heeft de indicatie ingeperkt. Het College vindt de indicatie echter nog steeds te breed. De indicatie includeert ook allogene transplantaties, terwijl hiervoor onvoldoende data beschikbaar zijn. De indicatie moet worden beperkt tot conditioneringsbehandeling voorafgaand autologe HPCT. Verder moeten de beperkingen van de klinische studies worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel.
De indicatie is nog steeds te breed.

Agendapunt 10.b

Deltyba

Productnaam	Deltyba
Werkzaam bestanddeel	delamanid
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J04AK06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België
RVG-nummer	111288
Zaaknummer	757041

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Deltyba is indicated for use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adults, adolescents and children aged 6 years and older with a body weight of at least 30 kg when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability (see sections 4.2, 4.4 and 5.1). Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit

Over de geschiktheid van de formulering voor kinderen is een *other concern* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

De in de PIP genoemde non-klinische studie met ratten is niet ingediend. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt deze *major objection*.

Klinische onderzoeken

In lijn met de *Paediatric Investigation Plan* (PIP) heeft de firma klinische studies ingediend om de farmacokinetiek (PK), de verdraagbaarheid, de veiligheid en de effectiviteit over een langere termijn te kunnen onderzoeken. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Een vergelijking met PK data van volwassenen ontbreekt en hierover is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over een ontbrekende non-klinische studie en over het ontbreken van een vergelijking tussen PK data van volwassenen en kinderen.

Agendapunt 10.c

Idefirix

Productnaam	Idefirix
Werkzaam bestanddeel	imlifidase
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 11 mg
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	L04AA41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-rapporteur = Zweden PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124521
Zaaknummer	713966

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Idefirix (imlifidase) is indicated for desensitization treatment of highly sensitized adult kidney transplant patients with positive crossmatch against an available deceased donor.”*

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 **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De vergelijkbaarheid van de batches waarmee de klinische studie is uitgevoerd en de batches bedoeld voor commercieel gebruik is onvoldoende gewaarborgd. Verder geven de huidige beschikbare klinische data onvoldoende inzicht in met name de *benefit/risk* balans over langere termijn. Tevens is niet duidelijk welke specifieke patiënten het meeste baat hebben bij behandeling met imlifidase voorafgaand aan niertransplantatie.”

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

- De firma heeft een subgroepanalyse uitgevoerd, waarbij specifiek is gekeken naar de werkzaamheid bij de subgroep *‘highly unlikely to be transplanted’*. De resultaten bij deze subgroep zijn indrukwekkend.
- Er zijn uitvoerige *comparability* studies uitgevoerd op het niveau van werkzaam bestanddeel, eindproduct, en op toxicologisch en klinisch niveau. De resultaten wijzen uit dat proces 1 en proces 2 niet volledig vergelijkbaar zijn, maar de resterende verschillen tussen beide processen zijn klinisch niet relevant.
- Inmiddels is meer bekend geworden over de opzet van de *Post Approval Efficacy Study* (PAES). Naar verwachting kan deze studie veel van de resterende onzekerheden wegnemen. Het College is het eens met de Rapporteur dat experts op gebied van transplantatiegeneeskunde moeten worden geconsulteerd over de opzet van deze studie.

Op basis van deze overwegingen besluit het College over de resterende onzekerheden heen te stappen, en positief te worden over een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) voor dit geneesmiddel. De hoge medische noodzaak is daarin doorslaggevend.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het College besluit over de resterende onzekerheden heen te stappen. Er is sprake van een indrukwekkend effect bij *'highly unlikely to be transplanted'* patiënten, en bij deze patiënten is de medische noodzaak hoog.

Agendapunt 10.d

Imfinzi

Productnaam	Imfinzi
Werkzaam bestanddeel	durvalumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC28
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	121871
Zaaknummer	773892

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“IMFINZI as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on \geq 1% of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy (see section 5.1). The recommended dose is 10 mg/kg every 2 weeks.*

IMFINZI in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin is indicated for the first-line treatment of adults with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). The recommended dose is 1500 mg every 3 week in the first 4 cycles, then every 4 weeks in the maintenance phase. In patients with bodyweight < 30 kg, 20 mg/kg is recommended (Q3W in 1st 4 cycles then Q4W).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen verdere opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label fase III studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van durvalumab in combinatie met etoposide en platina is vergeleken met die van alleen etoposide en platina. Er is een *fixed dose* gebruikt van 1500 mg in plaats van een dosering per kilogram zoals dat nu voor de geregistreerde indicatie wordt gebruikt. De combinatie liet een statistisch significante verbetering in de *Overall Survival* (OS) zien met de mediane OS van 13,0 ten opzichte van 10,3 maanden in het voordeel van de durvalumab-groep.

- De Rapporteur vindt de *benefit/risk* balans negatief en formuleert een klinische *major objection* en een *major objection* over de farmacokinetiek (PK). De PK *major objection* heeft betrekking op het toepassen van de *fixed dose* in plaats van een gewichtsgelateerde toediening. De klinische *major objection* betreft een verzoek om de aanlevering van de PD-L1 data ter onderbouwing van de *all-comer*-indicatie.
- Het College stelt voor de *major objection* over de dosering te downgraden naar een *other concern* omdat er geen klinische consequentie vastzit aan over- of onderdosering in relatie tot het gewicht. Bovendien kan dit punt goed worden opgelost in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC), net als wordt gedaan voor mensen die minder wegen dan 30 kg.

- Ten aanzien van de klinische *major objection* wordt opgemerkt dat het College geen bezwaar ziet tegen het opvragen van meer PD-L1 data, maar dat het tekort eraan is geen reden tot afwijzing. Daarom volstaat met een *other concern*.

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.

Agendapunt 10.e

Invokana

Productnaam	Invokana
Werkzaam bestanddeel	canagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10BK02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland en Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	752093

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Invokana is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise:*

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications*
 - *in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.*
- Invokana is indicated for the treatment of stage 2 or 3 chronic kidney disease and albuminuria, as an adjunct to standard of care, in adults with type 2 diabetes mellitus.*

For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control, ~~and cardiovascular events~~ and renal events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de variatie is besproken in de 939^e Collegevergadering (d.d. 24 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding voor dit geneesmiddel. Bij diabetespatiënten met chronische nierziekte is werkzaamheid aangetoond, maar deze patiëntenpopulatie valt al onder de huidige goedgekeurde indicatie aangezien het vertragen van de progressie van nierfalen een van de effecten is van de behandeling van diabetes.”

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De Rapporteurs zijn in deze ronde positief over een indicatie voor de behandeling van CKD, alleen denken zij anders over het te behandelen stadium - stadium 2 en 3 (Rapporteur) vs. stadium 3 (Co-Rapporteur).
- Het College blijft bij zijn eerder ingenomen standpunt dat niet is onderbouwd waarom de voorgestelde doelpopulatie anders is dan de patiëntenpopulatie die onder de huidige goedgekeurde indicatie valt. In principe is wel overtuigend aangetoond dat het effect bij CKD onafhankelijk is van het glucoseverlagende effect, maar er wordt opnieuw op gewezen dat toen een separate cardiovasculaire indicatie werd aangevraagd voor SGLT2-remmers en GLP-1 agonisten, de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* ook negatief was, aangezien de preventie van cardiovasculaire aandoeningen

inherent is aan de behandeling van diabetes en een separate cardiovasculaire indicatie dus niet gerechtvaardigd is.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding voor dit geneesmiddel. Bij diabetespatiënten met chronische nierziekte is werkzaamheid aangetoond, maar deze patiëntenpopulatie valt al onder de huidige goedgekeurde indicatie aangezien het vertragen van de progressie van nierfalen een van de effecten is van de behandeling van diabetes.

Agendapunt 10.f

Ofev

Productnaam	Ofev
Werkzaam bestanddeel	nintednib
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 100 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	L01XE31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	115525, 115526
Zaaknummer	719255

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 indicated in adults for the treatment of Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de variatie is besproken in de 931^e Collegevergadering (d.d. 19 juni 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans behoeft nadere bediscussie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Inmiddels is een *Scientific Advisory Group* (SAG) van de *European Medicines Agency* (EMA) geraadpleegd. De SAG blijkt positief over het aangetoonde effect (afname in de jaarlijkse achteruitgang in Geforceerde Vitale Capaciteit [FVC] van 40,95 ml/jaar ten opzichte van placebo). De SAG vindt ook de extrapolatie van IPF naar SSc-ILD tot op zekere hoogte geoorloofd, waarbij wel wordt benadrukt dat het verzamelen van extra data belangrijk is. De Rapporteurs nemen de adviezen van de SAG grotendeels over en zijn van mening dat de eerdere bezwaren grotendeels zijn opgelost.

Het College kan hier in meegaan, met wat kanttekeningen. Volgens het College is nog niet duidelijk of het effect op lange termijn aanhoudt. Verder wordt als relevant kader een artikel uit de *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* uit 2018 aangehaald over de relevante verschillen van de FVC in deze populatie. Dit artikel wordt onderschreven door de meeste wereldwijde experts. Hierin worden bepaalde grenswaarden aangehaald voor FVC in deze populatie. Er kan nu niet worden bevestigd of de uitkomsten van het huidige onderzoek deze grenswaarden halen. De SAG zal worden gevraagd commentaar te geven op het genoemde artikel.

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 zienswijze van de SAG is hierin doorslaggevend, maar het College hoort nog wel graag de mening van de SAG over het genoemde artikel betreffende de grenswaarden voor FVC bij deze patiëntenpopulatie.

Agendapunt 10.g

Xolair

Productnaam	Xolair
Werkzaam bestanddeel	omalizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor injectie: 75 mg en 150 mg oplossing voor injectie: 75 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03DX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	72544, 72545, 109485, 102493
Zaaknummer	773224

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Allergic asthma - Xolair is indicated in adults, adolescents and children (6 to <12 years of age). (...)*"

Nasal polyps

Xolair is indicated for the treatment of nasal polyps in adult patients (18 years and above) with inadequate response to intranasal corticosteroids.

alleen voor de 150 mg sterktes:

Chronic spontaneous urticaria (CSU) (...)"

De reeds goedgekeurde indicaties zijn verkort weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen verdere opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteur formuleert twee *major objections*. Een over de klinische relevantie en een over de verwoording van de indicatie. De indicatie moet in lijn worden gebracht met de huidige goedgekeurde indicatie van het vergelijkbare geneesmiddel dupilumab. Het College steunt deze *major objections*.

- Met betrekking tot de *major objection* over de klinische relevantie wordt opgemerkt dat niet is aangegeven wat het minimale effect moet zijn aan het einde van de trial. De resultaten van het secundaire eindpunt (de questionnaire) gaan in ieder geval wel over de drempelwaarde voor klinische relevantie heen. De verwachting is dat deze *major objection* opgelost gaat worden.
- Het College wil graag weten welke intranasale corticosteroiden zijn gebruikt, want het is wenselijk om de optimale lokale therapie te geven. In dit geval zou dat druppels zijn en geen neusspray. Dit wordt uitgezocht.
- Het College meent dat moet worden opgepast met de vergelijking met Dupixent (dupilumab), want de patiënten die in deze trial zijn ingestroomd hebben minder ernstige baselinewaarden dan de patiënten in de Dupixent-trial. Het lijkt niet realistisch om dezelfde indicatie te vragen, omdat de patiënten in deze trial niet zijn voorbehandeld met systemische corticosteroiden. Als dit nu wel wordt gevraagd, is dat niet in overeenstemming met de inclusie van de trial.

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 indicaties bij dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het aangetoonde effect en over de indicatie.

- 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**
- Agendapunt 12.c** **PRAC – verslag 10-13 februari 2020**
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).
- Artikel 31 arbitrageprocedure cyproteron acetaat**
Deze arbitrageprocedure is vorige week met consensus afgerond. Deze zal naar de CMDh gaan. De PRAC heeft de grote lijn en beoordeling gevolgd, hoewel er iets is veranderd aan de precieze formulering van de indicatie.
- Re-examination sodium oxybate**
Voor beide aangevraagde indicaties is de effectiviteit niet aangetoond. Verder speelt er een issue met de haalbaarheid van de risicominimalisatie, vooral met betrekking tot hoog risico op misbruik voor onderhoudsbehandeling. Op dit punt heeft de firma een nieuw voorstel ingediend om de restrictie op te nemen dat dit middel altijd in een ziekenhuissetting moet worden toegepast. Er is terugkoppeling ontvangen vanuit de geraadpleegde expertgroep. Experts vinden de voorgestelde risicominimalisatiemaatregelen haalbaar, maar de PRAC meent dat ernstige verslaafde patiënten vaak maandenlange behandeling nodig hebben en dan is de toepassing in een ziekenhuissetting niet haalbaar. De PRAC blijft van mening dat dit issue hierdoor niet is opgelost.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
Er zijn geen zaken gemeld.
- 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. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)

Prof. dr. R.J. Van Marum

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteurs verslag

Dhr. R.A. van Es

Drs. Ing. A. Bergsma