

Vastgesteld d.d.

7 mei 2020

**Openbaar verslag van de 949<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 18 maart 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
28-05-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
28-04-2022	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.j en 10.l.	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 Copiktra  
duvelisib  
Oncologie
  - 7.b Opdivo  
nivolumab  
Oncologie
  - 7.c Spravato  
esketamine  
Psychiatrie
  - 7.d Ticagrelor Tiefenbacher  
ticagrelor  
Cardiovasculair
  - 7.e Omeprazol Liconsa  
omeprazol

ISO 9001:2015



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

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

	Gastro-intestinaal
<b>8</b>	<b>Bezwaarschriften</b>
<b>9</b>	<b>Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)</b>
<b>10</b>	<b>Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS</b>
10.a	Abilify Mycite aripiprazol Psychiatrie
10.b	Elzonris tagraxofusp Oncologie
10.c	Hepcludex bulevirtide Hepatologie
10.d	Agendapunt vervallen.
10.e	Lynparza olaparib Oncologie
10.f	Lynparza olaparib Oncologie
10.g	Obiltoxaximab obiltoxaximab Anthrax
10.h	Tecentriq atezolizumab Oncologie
10.i	Ultomiris ravulizumab Hematologie
10.j	Xenleta lefamulin Infectieziekten
10.k	Agendapunt vervallen.
10.l	Keytruda, Opdivo, Tecentriq, Bavencio, Imfinzi PD-1/PD-L1 antilichamen (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab) Oncologie
10.m	Agendapunt vervallen.
10.n	Zeposia ozanimod Neurologie
<b>12</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking</b>
12.c	PRAC- verslag 09-12 maart 2020
<b>13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b>

- 
- 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
  - 15 Sluiting

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 949<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronacrisis zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek aanwezig in de vergaderzaal. De overige deelnemers zijn ingebeld.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

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

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 5 volgende de agendapunten 12, 6, 7.a, 7.b, 10.b, 10.e, 10.f, 10.h, 10.l, 7.c, 10.c, 10.j, 10.n, 10.i, 7.d, 7.e, 10.j en 10.g.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

**Stand van zaken Coronavirus**

Dit onderwerp is eerder besproken in de 948<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 5 maart 2020). Op dat moment waren er in Nederland 38 bevestigde gevallen. Dit aantal is inmiddels opgelopen tot 1705. Op de CBG-website is een link opgenomen 'Updates over het coronavirus en medicijnen'. Op deze webpagina wordt nieuwe informatie over dit onderwerp zo snel mogelijk gecommuniceerd.

Op dit moment zijn er verschillende therapeutische mogelijkheden onder de aandacht. De geneesmiddelen die op dit moment in de behandelprotocollen zijn opgenomen zijn Remdesivir, Chloroquine / hydroxychloroquine en Kaletra.

Voor Kaletra zijn recent data uit China beschikbaar gekomen van een gerandomiseerde studie met 200 coronapatiënten waarin dit geneesmiddel is vergeleken met *Standard of Care* (Soc). In deze studie werd het primaire eindpunt (*time to clinical improvement*) niet gehaald. Er zijn nog veel vraagtekens met betrekking tot deze studie. Aanbevolen wordt verder onderzoek te doen met dit geneesmiddel. Chloroquine wordt in de klinische praktijk veel gebruikt praktijk maar het is nog steeds niet duidelijk of het werkzaam is. Door de coronacrisis is een run op dit geneesmiddel ontstaan. Over Remdesivir is geen nieuwe informatie beschikbaar gekomen.

Andere middelen waarvoor er momenteel veel aandacht is zijn Interleukine (IL) remmers, Giapreza, Serine proteaseremmers, monoklonale en polyklonale antilichamen, RNA polymeraseremmers, Galidesivir en interferon (IFN).

Voor deze geneesmiddelen zijn er nog geen non-klinische of klinische data beschikbaar.

Er zijn protocollen beschikbaar voor de evaluatie van de verschillende therapeutica. De focus in deze protocollen ligt op dit moment op Remdesivir en Kaletra (met of zonder interferon). In China zijn wel studies met deze geneesmiddel uitgevoerd maar deze waren veelal klein van opzet.

Het is belangrijk dat er snel uitsluitsel komt over welke geneesmiddelen wel werkzaam zijn tegen het coronavirus, en welke niet, zodat de juiste middelen kunnen worden ingezet bij de behandeling van patiënten. Daarom heeft een grote adaptieve, gecontroleerde studie (met meerdere geneesmiddelen) de voorkeur boven meerdere kleinere studies. Op Europees niveau wordt de studiecitra aangeraden zich aan te sluiten bij lopende, grote studies. Verder is er op Europees niveau het PREPARE platform (*Platform foR European Preparedness Against (Re-) emerging Epidemics*). Vanuit Nederland zijn daar drie academische centra bij aangesloten. Dit platform voert een studie uit in lijn met het *World Health Organization* (WHO) masterprotocol. In de vierarmige studie worden Kaletra+IFN, Kaletra, Remdesivir en SoC met elkaar vergeleken.

Ook Tocilizumab wordt gezien als een mogelijke behandeling. Ernstige COVID-19 infecties worden geassocieerd met cytokinestorm. Een draft publicatie uit China rapporteert goede resultaten voor dit geneesmiddel bij 20 patiënten. In Italië wordt Tocilizumab opgenomen in de behandelprotocollen. De betreffende firma is nu bezig met het opzetten van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie om de werkzaamheid bij patiënten met ernstige COVID-19 infecties te evalueren. Verder is er veel aandacht voor Angiotensine-Converterend Enzym (ACE-) remmers. Er gaan berichten rond dat ACE-remmers en angiotensine-receptorblokkers (ARB's) een corona-infectie kunnen verergeren. De *European Society of Cardiology* stelt in een statement dat er op dit moment onvoldoende wetenschappelijk bewijs is dat ACE-remmers en ARB's een negatieve impact hebben op het beloop van een COVID-19 infectie. Het wordt daarom afgeraden behandeling met ACE-remmers te staken. Opgemerkt wordt dat prospectieve epidemiologische data nodig zijn om dit signaal te adresseren. Voorgesteld wordt een verzoek richting het *International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium* te sturen om het internationale *Case Report Form* aan te passen, zodat data omtrent de geneesmiddelenhistorie van patiënten goed wordt vastgelegd. Het College steunt dit voorstel. Verder worden de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.

- Vanuit het College wordt opgemerkt dat het werkingsmechanisme van ARB's mogelijk een grotere kans op negatieve effecten geeft (bij COVID-19 infectie) dan dat van ACE-remmers. Bij ACE-remmers kan wel over-expressie zijn maar daar wordt het enzym in elk geval nog geremd.
- Benadrukt wordt dat de geneesmiddelenhistorie gedetailleerd moet worden vastgelegd. Zo kan ook worden vastgesteld of er bijvoorbeeld onderlinge verschillen zijn tussen A2 receptoragonisten.
- In Nederland wordt in verschillende ziekenhuizen gewerkt aan een overzicht van geneesmiddel die een interactie aangaan met Kaletra. Het is wenselijk dat deze kennis wordt gebundeld. Mogelijk kan het aCBG hierin het voortouw nemen, zodat er één centrale lijst komt. Besloten wordt bij de personen die hiermee bezig zijn te informeren wat de huidige stand van zaken is. Verder wordt voorgesteld de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) ervan op de hoogte te stellen dat er wordt gewerkt aan een centrale interactielijst.
- In het Radboudumc wordt een studie gestart waarin 500 zorgmedewerkers die in aanraking komen met coronapatiënten het TBC-vaccin (BCG) krijgen als booster voor een immuunrespons. Onderzocht wordt of zij hierdoor beter beschermd zijn tegen een COVID-19 infectie.
- Aangegeven wordt dat patiëntenorganisaties namens hun achterban veel informatieverzoeken doen. Het belang van goede communicatie naar patiënten die in de risicogroep vallen wordt benadrukt. Uitgezocht wordt of het aCBG hier een rol in kan spelen.

---

*Commercieel vertrouwelijk informatie is weggelaten.*

**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 geen producten in deze categorie geagendeerd.

**Agendapunt 6.2**

**Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Copiktra

Productnaam	Copiktra
Werkzaam bestanddeel	duvelisib
Farmaceutische vorm en sterkte	capsules: 15mg en 25 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX69
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	126024, 126025
Zaaknummer	775925

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“COPIKTRA is indicated for the treatment of adult patients with:*

- *Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) after at least one prior therapy with or without the presence of 17p deletion or TP53 mutation.*
- *Relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after at least one prior systemic therapy.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De CLL/SLL indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van vier studies. In de pivotal studie is met een mediane *Progression Free Survival (PFS)* winst aangetoond van 3,4 maanden ten opzichte van comparator ofatumumab.

De FL indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van één eenarmige studie. Met een *Overall response Rate (ORR)* van 45,7% werd het primaire eindpunt behaald. Het College heeft een aantal bezwaren.

- *CLL/SLL - indicatie* – In principe is aangetoond dat duvelisib superieur is aan ofatumumab bij patiënten die zijn behandeld met minimaal twee voorafgaande therapieën. De firma vraagt echter een indicatie aan voor patiënten die recidiverend of refractair zijn na ten minste één voorafgaande behandeling. Dit is geen goede weergave van de studiepopulatie en hierover is een *major objection* geformuleerd. Ook werden patiënten die voorafgaand waren behandeld met een PI3 kinaseremmer of BTK remmers geëxcludeerd.
- *FL- indicatie* – De indicatie bevat zowel recidiverende als refractaire patiënten, maar in de studie waren alleen refractaire patiënten opgenomen. Verder betreft het één eenarmige studie en de aangetoonde ORR winst is niet substantieel. Dit geheel biedt onvoldoende basis voor een onderbouwing van de aangevraagde indicatie. Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.
- *Benefit/risk balans* – In de studies worden bij patiënten die zijn behandeld met duvelisib ernstige bijwerkingen gezien, vergeleken met patiënten die met ofatumumab zijn behandeld. In een *major objection* wordt de firma verzocht te

---

bediscussiëren of het aangetoonde effect opweegt tegen het ongunstige veiligheidsprofiel, zowel voor de CLL/SLL indicatie als de FL indicatie.

*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 beide indicaties en de *benefit/risk* balans.



Agendapunt 7.b

Opdivo

Productnaam	Opdivo
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infuus: 10 mg/mL
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	784814

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“As monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC) after prior fluoropyrimidine- and platinumbased chemotherapy.”*

De huidige goedgekeurde indicaties zijn: *“Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van nivolumab is vergeleken met die van *investigator’s choice* docetaxel of paclitaxel chemotherapie. De studiepopulatie bestaat grotendeels (97,5%) uit Aziatische patiënten met inoperabele gevorderde, recidiverende of gemetastaseerde OSCC die ongevoelig of intolerant zijn voor combinatietherapie met op fluoropyrimidine en platina gebaseerde geneesmiddelen. Het primaire eindpunt is *Overall Survival* (OS). De secundaire eindpunten zijn *Overall response Rate* (ORR) en *Progression Free Survival* (PFS). De resultaten wijzen op een statistisch significant 2,53 maanden mediaan OS voordeel van nivolumab ten opzichte van de controlegroep.

- Het is onzeker of het aangetoonde OS voordeel ook van toepassing is op de niet-Aziatische patiëntenpopulatie in de Europese klinische praktijk. De subgroep niet-Aziatische patiënten in de klinische studie is te klein om hier uitspraken over te kunnen doen. Ook wordt de extrapolatie van de resultaten van de Aziatische naar de niet-Aziatische patiëntenpopulatie belemmerd door een aantal factoren. Zo is het natuurlijke beloop van OSCC bij Aziaten anders dan bij niet-Aziaten. Bij niet-Aziaten is veelal sprake van een kortere OS. Verder zijn er aanwijzingen dat het effect van anti PD-L1 therapie op OS kleiner is bij niet-Aziaten.
- Opgemerkt wordt dat de geïncludeerde patiënten relatief fit waren, waardoor deze minder representatief zijn voor de te behandelen patiëntenpopulatie, en de Kaplan Meier curves voor OS kruisen vroegtijdig. Deze factoren dragen bij aan de al bestaande onzekerheid omtrent de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar de Europese patiëntenpopulatie.

---

Over deze zaken is een overkoepelende *major objection* geformuleerd, waarin de firma wordt verzocht de genoemde onzekerheden te bediscussiëren.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is geen goede weergave van de bestudeerde patiëntenpopulatie, en er zijn onzekerheden omtrent de extrapolatie van de resultaten bij de grotendeels Aziatische patiëntenpopulatie naar de Europese patiëntenpopulatie.

Agendapunt 7.c

Spravato

Productnaam	Spravato
Werkzaam bestanddeel	esketamine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing; 28 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N06AX27
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	123940
Zaaknummer	785088

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Spravato, in combination with a SSRI or SNRI, is indicated for adults with treatment-resistant Major Depressive Disorder, who have not responded to at least two different treatments with antidepressants in the current moderate to severe depressive episode (see section 5.1).*

*Spravato is indicated, as acute short-term treatment, co-administered with oral antidepressant therapy, for the rapid reduction of depressive symptoms in adult patients with a moderate to severe depressive episode of MDD who have current suicidal ideation with intent.*” 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 twee identieke gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van esketamine bovenop *Standard of Care* (SoC) vergeleken met die van placebo + SoC bij volwassenen met matige tot ernstige *Major Depressive Disorder* (MDD) met een risico op suïcide (MDSI). Het primaire eindpunt in de studies is een verandering in *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) score van baseline tot 24 uur na behandeling. De resultaten wijzen uit dat bij patiënten die zijn behandeld met esketamine sprake is van een grotere verandering in MADRS score (-16,1) dan bij patiënten die zijn behandeld met placebo (-12,6). Er is echter geen sprake van een effect op suïcidaliteit. Bijwerkingen die in de studie worden geassocieerd met esketamine zijn o.a. duizeligheid, dissociatie en misselijkheid. Verder was er sprake van één suïcide in de esketamine + SoC groep.

- De grote en snelle afname in depressieve symptomen is klinisch en statistisch relevant. De werkzaamheid is aangetoond bij patiënten met MDD, inclusief patiënten met suïcidale gedachten en intenties. Volgens het College is er vanuit het oogpunt van werkzaamheid en veiligheid geen reden om de indicatie te beperken tot de onderzochte groep. Ook MDD patiënten zonder suïcidale gedachten en intenties kunnen baat hebben bij dit geneesmiddel. Verder wordt geconstateerd dat geen effect op suïcidale gedachten en intenties is aangetoond. Op basis van deze overwegingen wordt de firma in een *major objection* verzocht de indicatie als volgt aan te passen: *“Esketamine, in combination with standard of care including oral antidepressant therapy, is indicated for as acute short-term treatment, co-administered with oral antidepressant therapy, for the rapid reduction of depressive*

~~symptoms of adult patients with a moderate to severe episode of MDD in need of rapid reduction of depressive symptoms, as per clinical judgement. who have current suicidal ideation with intent.~~” Toe te voegen tekst is onderstreept.

- Op gebied van veiligheid is er nog veel onduidelijk over een mogelijk verhoogd risico op suïcidaliteit. Dit moet worden opgehelderd door de firma, en leidt mogelijk nog tot een aanscherping van de waarschuwingen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- Op basis van de indicatie-uitbreiding vraag de firma om een jaar extra marktbescherming. Om hiervoor in aanmerking te komen dient te worden aangetoond dat met de aangevraagde indicatie sprake is van een significant klinisch voordeel ten opzichte van de SoC. Volgens het College is hiervan geen sprake, en daarom kan geen extra jaar marktbescherming worden toegekend.

*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. Op basis van de studieresultaten wordt voorgesteld de indicatie aan te passen, zodat deze niet beperkt blijft tot alleen MDD patiënten met suïcidale gedachten en intenties.

Agendapunt 7.d

Ticagrelor Tiefenbacher

Productnaam	Ticagrelor Tiefenbacher
Werkzaam bestanddeel	ticagrelor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 60 mg en 90 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AC24
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124289, 124290
Zaaknummer	703540

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Brilique als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Brilique zijn goedgekeurd: "Brilique, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA) is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met

- een acuut coronair syndroom (ACS) of
- een doorgemaakt myocardinfarct (MI) in de voorgeschiedenis en een hoog risico op het ontwikkelen van een atherotrombotisch voorval (zie rubriek 4.2 en 5.1)."

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de dissolutiespecificaties die moeten worden aangescherpt. Tot op heden is deze *major objection* niet opgelost. Dit leidt ertoe dat er geen adequate stabiliteitsdata beschikbaar zijn en dat geen houdbaarheidstermijn kan worden toegekend. Ook een eerder geformuleerde *major objection* met betrekking tot een specifieke *Active Substance Master File* (ASMF) blijft onopgelost. Benadrukt wordt deze *major objections* een weigeringsgrond vormen wanneer deze niet worden opgelost.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.e

Omeprazol Liconsa

Productnaam	Omeprazol Liconsa
Werkzaam bestanddeel	omeprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	Harde maagsapresistente capsules: 10, 20, 40 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BC01
Procedure	Decentrale procedure RMS = Nederland
RVG-nummer	diversen
Zaaknummer	702797

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Losec als referentiegeneesmiddel. de firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Losec zijn goedgekeurd: "Volwassenen - Behandeling van ulcus duodeni. Preventie van recidieven van ulcus duodeni. Behandeling van maagzweren Preventie van recidieven van maagzweren. In combinatie met geschikte antibiotica, eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij ulcus pepticum. Behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's. Preventie bij risicopatiënten van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's. Behandeling van refluxoesofagitis. Onderhoudsbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis. Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte. Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom.

Kinderen

Kinderen ouder dan 1 jaar en  $\geq 10$  kg: Behandeling van refluxoesofagitis. Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte.

Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar

In combinatie met antibiotica, voor de behandeling van ulcus duodeni die zijn veroorzaakt door *H. pylori*."

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd omdat de dissolutieprofielen van Omeprazol Liconsa en het referentiegeneesmiddel niet voldoende vergelijkbaar zijn. De firma reageerde hierop met extra informatie over de dissolutie onder invloed van alcohol. Volgens de firma zijn de verschillen in dissolutie tussen Omeprazol Liconsa en het referentiegeneesmiddel in aanwezigheid van alcohol slechts van beperkte invloed op de *in vivo* prestaties. De firma probeert in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) de verschillen te duiden, maar aangezien het een generiek betreft moet de aanvraag de productinformatie van het referentiegeneesmiddel volgen. De genoemde duiding leidt tot onoverkomelijke verschillen en dit is niet acceptabel. De *major objection* is niet opgelost.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Dissolutieprofielen van Omeprazol Licinsa en het referentiegeneesmiddel zijn onvoldoende vergelijkbaar. Dit is een *major objection*.

**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 Abilify Mycite**

Productnaam	Abilify Mycite
Werkzaam bestanddeel	aripiprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	tablet met sensor: 5 mg, 10 mg, 15 mg en 30 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AX12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	124649, 124650, 124651
Zaaknummer	721401

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“ABILIFY MYCITE is a drug-device combination product comprised of aripiprazole tablet embedded with an ingestible sensor to measure medication adherence. ABILIFY MYCITE is indicated in adults for the treatment:*

- *of schizophrenia,*
- *of moderate to severe manic episodes in bipolar I disorder and*
- *for the prevention of a new manic episode in adults who experienced predominantly manic episodes responded to aripiprazole treatment (see section 5.1).”*

Abilify als geneesmiddel is goedgekeurd voor het niet-onderstreepte deel van de indicatie. Onderhavige aanvraag betreft tabletten waarin een sensor is verwerkt waarmee tabletinname kan worden gemonitord. De sensor en de pleister waarin een monitor zit (waarmee verbinding kan worden gemaakt middels een mobiele telefoon) vormen samen een *medical device* waarvoor een CE markering is afgegeven door de British Standards Institute.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 932<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 juli 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze combinatie van geneesmiddel en device. Op basis van de huidige beschikbare data is niet aangetoond dat het systeem werkt zoals beoogd. Ook is niet aangetoond dat Abilify MyCite leidt tot een verbeterde therapietrouw. Aangezien geen voordeel is aangetoond ten opzichte van de reguliere Abilify tabletten, maar het systeem wel additionele risico’s met zich meebrengt, is de *benefit/risk* balans negatief.”

**Kwaliteit**

Het standpunt van de Rapporteurs wordt ondersteund, met uitzondering van de conclusie omtrent de vergelijkbaarheid van Abilify en Abilify MyCite op gebied van dissolutie.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In lijn met de Rapporteurs blijft het College negatief. De resterende onzekerheden omtrent de betrouwbaarheid en veiligheid van het systeem zorgen samen met de

---

resterende problematiek op gebied van kwaliteit voor een negatieve *benefit/risk* balans.

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze combinatie van geneesmiddel en *device*. De bezwaren uit de vorige ronde blijven van toepassing.

Agendapunt 10.b

Elzonris

Productnaam	Elzonris
Werkzaam bestanddeel	tagraxofusp
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	124427
Zaaknummer	708275

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“As monotherapy for the treatment of adult patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) (see section 5.1).”* Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1<sup>e</sup> ronde werd aangevraagd.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 926<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie voor R/R patiënten. De behaalde CR weegt niet op tegen het ongunstige veiligheidsprofiel.

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor de behandelnaïeve patiënten. De werkzaamheid lijkt voldoende maar de *benefit/risk* balans behoeft nadere bediscussie, aangezien onzekerheden resteren omtrent het veiligheidsprofiel.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In deze ronde zijn updated werkzaamheids- en veiligheidsdata beschikbaar gekomen (stadium 4). Deze data leiden niet tot een omslag in de *benefit/risk* balans, die volgens het College op basis van de beschikbaar gekomen data nog negatiever is geworden. Dit geldt zowel voor de behandelnaïeve patiënten als voor de recidiverende of refractaire (R/R) patiënten. De Rapporteurs komen ook tot deze conclusie maar stellen nog een aantal detailvragen. Het College stelt voor deze vragen achterwege te laten, aangezien de *benefit/risk* balans negatief is en de antwoorden op de genoemde vragen niet leiden tot een ander oordeel zolang de *benefit/risk* balans negatief blijft.

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De nieuw beschikbaar gekomen data wijzen uit dat de *benefit/risk* balans nog negatiever is dan in de 1<sup>e</sup> ronde werd aangenomen.

Agendapunt 10.c

Hepcludex

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

Het betreft de 2<sup>e</sup> 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 plasma (or serum) HDV-RNA positive adult patients with compensated liver disease.”* Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 944<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 9 januari 2020). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit**

De *major objection* die eerder werd geformuleerd over de procesvalidatie en over het fabricageproces blijft onopgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Het primaire eindpunt in de klinische studies is een afname in HDV RNA. De klinische relevantie van dit eindpunt is een punt van discussie. Het lijkt plausibel dat een effect op HDV RNA gecorreleerd is aan normalisatie van Alanine Aminotransferase (ALT). Uit de individuele patiëntdata komt dit echter niet naar duidelijk naar voren. Het is belangrijk dat het werkingsmechanisme van bulevirtide goed wordt begrepen. Dit is essentieel is voor een adequate interpretatie van de beperkt beschikbare klinische data. Hierover wordt een nieuwe *major objection* geformuleerd.
- Ten aanzien van de combinatie met PEG-IFN $\alpha$  wordt opgemerkt dat deze niet langer van toepassing is. Reden hiervoor is dat de studie waarin de combinatie PEG-IFN $\alpha$  + bulevirtide is onderzocht, teveel methodologische tekortkomingen had om de combinatie met PEG-IFN $\alpha$  te kunnen aanvaarden. Het advies is nu om bulevirtide te combineren met de hepatitis B behandeling die de patiënt al ondergaat. Dit roept de vraag op of de betreffende studieresultaten kunnen worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Enerzijds is het zo dat men de voorschrijver wil informeren over de studies die zijn uitgevoerd. Daar staat

tegenover dat de studie niet goed kan worden geïnterpreteerd door de tekortkomingen. Op basis van deze overwegingen heeft het College een voorkeur voor het opnemen van de studiedata (voor combinatie IFN $\alpha$  + bulevirtide) in de *European Public Assessment Report* (EPAR) en niet in rubriek 5.1. Besloten wordt dit punt ook nog ter discussie in te brengen in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

- De firma wordt opnieuw verzocht in de productinformatie op te nemen hoe lang dit geneesmiddel veilig kan worden gebruikt, alsmede de criteria voor stopzetten en continuering van de behandeling.
- Het betreft een aanvraag voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Opgemerkt wordt dat de voorwaarden voor een *full approval* o.a. zijn dat de resultaten van studie 301 beschikbaar komen (waarin patiënten langdurig worden behandeld met bulevirtide), en dat er een register komt van patiënten die zijn behandeld met bulevirtide.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een nieuwe *major objection* is geformuleerd over de klinische relevantie van het gekozen primaire eindpunt. Dit eindpunt heeft betrekking op het vermeende werkingsmechanisme, maar het is de vraag of het werkingsmechanisme voldoende wordt begrepen om de studieresultaten goed te kunnen interpreteren.

Agendapunt 10.e

Lynparza

Productnaam	Lynparza
Werkzaam bestanddeel	olaparib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX46
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114336, 121003, 121004
Zaaknummer	775428

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.*

*Lynparza in combination with bevacizumab is indicated for the maintenance treatment of adult patients with advanced (FIGO stages III and IV) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Opgemerkt wordt dat de eerstelijns onderhoudsbehandeling met bevacizumab wel is goedgekeurd maar in Nederland niet op deze manier wordt toegepast. De reden hiervoor is dat in deze setting geen *Overall Survival* (OS) voordeel is aangetoond.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een fase III studie. In de studie is de werkzaamheid en veiligheid van olaparib bovenop bevacizumab vergeleken met die van placebo bovenop bevacizumab, bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde FIGO stadium IIIa-IV *high-grade* epitheliale eierstokkanker (HGSOC), primaire peritoneale kanker en / of eileiderkanker die reageerden op eerstelijns platina-taxaan gebaseerde chemotherapie en bevacizumab. De resultaten wijzen op een 5,5 maanden *Progression Free Survival* (PFS) winst voor olaparib + bevacizumab in vergelijking met placebo + bevacizumab. Het veiligheidsprofiel van olaparib + bevacizumab komt overeen met dat van de afzonderlijke monocomponenten. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De waargenomen PFS-winst lijkt te worden gedreven door de subgroep patiënten met Homologe Recombinatie-deficiëntie (HRD) positieve tumoren. Voor de aangevraagde bredere patiëntenpopulatie is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief en het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.
- Olaparib is al goedgekeurd voor een groot deel van de patiënten in de aangevraagde indicatie, aangezien het BRCA-gemuteerde patiënten betreft. Door de opzet van de studie kan niet worden beoordeeld welke bijdrage bevacizumab

levert aan de waargenomen werkzaamheid. Het College vindt deze studie-opzet niet acceptabel. Op dit moment is geen sprake van een positieve *benefit/risk* balans voor de toevoeging van bevacizumab aan olaparib bij patiënten met een BRCA1/2 mutatie. Hierover is een *major objection* geformuleerd die wordt gesteund door het College.

*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 indicatie is te breed en door de opzet van de studie kan niet worden beoordeeld welke bijdrage bevacizumab levert aan de waargenomen werkzaamheid in deze setting.

Agendapunt 10.f

Lynparza

Productnaam	Lynparza
Werkzaam bestanddeel	olaparib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX46
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114336, 121003, 12004
Zaaknummer	775447

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed BRCA-mutated (germline and/or somatic) high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.*

*Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair gene mutations (germline and/or somatic) who have progressed following a prior new hormonal agent.”* 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 open-label, gerandomiseerde fase III studie. In de studie is de werkzaamheid en veiligheid van olaparib vergeleken met die van een *investigators choice New Hormonal Agent (NHA)*. De studie is uitgevoerd bij patiënten met mCRPC en een *Homologous Recombination Repair (HRR) pathway* mutatie met gevorderde ziekte na eerdere behandeling met een NHA. De patiënten werden verdeeld in twee cohorten. Patiënten met mutaties in *Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA) 1, 2*, of met *Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)* vielen onder Cohort A. Patiënten met mutaties in 12 andere genen die zijn betrokken in het HRR *pathway* vielen onder Cohort B. De resultaten wijzen op een mediane *radiological Progression Free Survival (rPFS)* winst in Cohort A bij patiënten die werden behandeld met olaparib ten opzichte van patiënten die werden behandeld met een controle (7,39 maanden vs. 3,55 maanden). Daarmee is het primaire eindpunt behaald. De *Overall Survival (OS)* data voor Cohort A zijn immatuur. Het secundaire eindpunt is de rPFS in Cohort A+B. Ook dat is behaald. Op gebied van veiligheid zijn geen nieuwe signalen aan het licht gekomen.

- Volgens het College moet de indicatie worden beperkt tot patiënten met een BRCA1/2 mutatie. Alleen bij deze patiënten (Cohort A) is in de studie werkzaamheid aangetoond. Bij patiënten met een ATM mutatie is geen werkzaamheid aangetoond. Over de aangevraagde, brede indicatie is een *major objection* geformuleerd.
- De Co-Rapporteur wil in de *major objection* een verzoek aan de firma opnemen om additionele data ter onderbouwing van de extrapolatie van kiembaanmutaties naar



---

somatische mutaties. Het College steunt deze vraag niet. De firma heeft voldoende laten zien dat de rPFS resultaten consistent waren tussen patiënten met somatische BRCA mutaties en patiënten met kiembaan BRCA mutaties.

*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, op voorwaarde dat deze wordt beperkt tot patiënten met een BRCA1/2 mutatie. Bij deze patiënten is de werkzaamheid en veiligheid op basis van de huidige beschikbare data voldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.g

**Obiltoxaximab**

Productnaam	Obiltoxaximab
Werkzaam bestanddeel	obiltoxaximab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 100mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J06BB22
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	125171
Zaaknummer	739294

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Obiltoxaximab SFL is indicated in adults and paediatric patients for treatment of inhalational anthrax due to Bacillus anthracis in combination with appropriate antibacterial drugs. Obiltoxaximab SFL is also indicated in adults and paediatric patients for the post-exposure prophylaxis of inhalation anthrax when alternative therapies are not appropriate or are not available.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 937<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 26 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *proof of principle* is aangetoond, maar mede door een aantal onzekerheden omtrent de bioanalytische methodiek kan de werkzaamheid bij mensen nog onvoldoende worden beoordeeld. Daarnaast resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.”

**Kwaliteit**

De *major objection* uit de vorige ronde is opgelost. Een aantal *other concerns* resteren.

**Non-klinische & Klinische onderzoeken**

De *major objection* die eerder werd geformuleerd over een aantal onzekerheden omtrent de bioanalytische methodiek is slechts ten dele opgelost. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden vastgesteld of op basis van blootstellingsdata de non-klinische resultaten kunnen worden gebridget naar mensen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een belangrijk deel van de bezwaren uit de vorige ronde blijft onopgelost.

Agendapunt 10.h

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC32
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310, 123815
Zaaknummer	776384

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Tecentriq as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have a PD-L1 expression  $\geq$  50% tumour cells (TC) or  $\geq$  10% tumour-infiltrating immune cells (IC) and who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC (see section 5.1).”*

Atezolizumab is al goedgekeurd voor de behandeling van *urothelial carcinoma, non-small cell lung cancer* en *triple-negative breast cancer*. Voor een uitgebreide omschrijving van de huidige goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

**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 en veiligheid van atezolizumab is vergeleken met platina bevattende chemotherapie bij 572 PD-L1 *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1) positieve, chemotherapie-naïeve patiënten met gemetastaseerde NSCLC. Gedurende de studie zijn veel protocolwijzigingen doorgevoerd. Dit heeft ertoe geleid dat de primaire resultaten beperkt zijn tot een subgroep van 205 patiënten met een hoge PD-L1 expressie. De resultaten bij deze subgroep wijzen op een 7,1 maanden mediane *Overall Survival* (OS) winst voor atezolizumab ten opzichte van de controlegroep. Dit wordt bevestigd door een effect op de secundaire eindpunten.

De protocolwijzigingen zijn aanleiding voor een *major objection* over de betrouwbaarheid van de studieresultaten. Het statistische analyseplan is een aantal keren gewijzigd en het kan niet worden uitgesloten dat ten tijde van de studie sprake was van *‘data-driven decision making’*. Het College steunt het verzoek van de Rapporteur om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie.

Dit standpunt is in lijn met het standpunt dat het College innam bij een aangevraagde indicatie-uitbreiding voor Opdivo/Yervoy (besproken in o.a. de 940<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 6 november 2019).

*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 studieresultaten wijzen op werkzaamheid bij een subgroep patiënten met hoge PD-L1 expressie, maar een aantal constatering<sup>en</sup> zorgen voor twijfels over de betrouwbaarheid van de studieresultaten.

Agendapunt 10.i

Ultomiris

Productnaam	Ultomiris
Werkzaam bestanddeel	ravulizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L04AA43
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	123410
Zaaknummer	750949

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Ultomiris is indicated in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH):*

- *in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity.*
- *in patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months (see section 5.1).*

*Ultomiris is indicated in the treatment of patients with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) (see section 5.1).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige ronde werd vastgesteld dat de indicatie moet worden beperkt tot patiënten die niet eerder zijn behandeld met een *complement inhibitor*, aangezien alleen deze patiënten zijn onderzocht in de klinische studies. Ook werd de firma verzocht te bediscussiëren waarom bij kinderen <2 jaar sprake zou zijn van een positieve *benefit/risk* balans. Over deze kwesties werden *major objections* geformuleerd.

In de onderhavige ronde zijn deze *major objections* niet opgelost.

- De indicatie is nog steeds niet in lijn met de patiëntenpopulatie die in de klinische studies is onderzocht. Inmiddels is op basis van additionele data voldoende aangetoond dat ravulizumab werkzaam is bij patiënten die eerder werden behandeld met eculizumab, en daarop reageerden. Extrapolatie naar patiënten die refractair zijn na behandeling met eculizumab is op basis van de huidige beschikbare data echter niet gerechtvaardigd.
- Extrapolatie naar de patiëntenpopulatie in de leeftijd van <2 jaar is onvoldoende gerechtvaardigd. Deze *major objection* blijft van kracht, mede gelet op de onzekerheden omtrent het populatie farmacokinetiek (popPK) model voor deze patiëntenpopulatie. Hierbij wordt opgemerkt dat het de vraag is of voor de patiëntenpopulatie met een lichaamsgewicht van <10 kg überhaupt dosisaanbevelingen kunnen worden gedaan op basis van het popPK model, aangezien de data voor deze patiëntenpopulatie beperkt zijn.

---

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de indicatie en over *benefit/risk* balans voor de patiëntenpopulatie <2 jaar.

Agendapunt 10.j

Xenleta

Productnaam	Xenleta
Werkzaam bestanddeel	lefamulin
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 600 mg oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>tussentijds gewijzigd in J01XX</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	124996, 125013
Zaaknummer	733542

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in adults.”*  
De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 937<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 26 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is onvoldoende onderbouwd (met name bij Streptococcus pneumoniae infecties), de dosering is onvoldoende onderbouwd en de indicatie moet in lijn worden gebracht met de huidige goedgekeurde indicatie van moxifloxacin.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De Rapporteurs zijn positief geworden. Het College blijft van mening dat de indicatie in lijn moet worden gebracht met de indicatie van moxifloxacin: *“Xenleta is indicated for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in adults, except for severe cases and only when it is considered inappropriate to use antibacterial agents that are commonly recommended for the initial treatment of this infection (see sections 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. In principe is non-inferioriteit ten opzichte van moxifloxacin voldoende aangetoond, maar bij de subgroep met pneumococceninfecties en bij patiënten <65 jaar is lefamulin inferieur aan moxifloxacin. Ook is sprake van een risico op QTc verlenging. Over het risico op QTc-verlenging wordt opgemerkt dat dit risico voor lefamulin hoogstwaarschijnlijk vergelijkbaar is met dat van moxifloxacin. Deze overwegingen vormen de basis voor de voorgestelde aanpassing van de indicatie waarmee patiënten met ernstige CAP worden uitgesloten van behandeling met lefamulin.

Met deze inperking van de indicatie zou ook het bezwaar worden weggenomen dat in de vorige ronde werd geformuleerd over het ontbreken van patiënten met ernstige pneumonie in de studie.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld. De studieresultaten bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde, brede indicatie. De indicatie moet worden

---

bepikt tot de minder ernstige infecties, aangezien alleen daar non-inferioriteit ten opzigt van moxifloxacin is aangetoond.



Agendapunt 10.1 Keytruda, Opdivo, Tecentriq, Bavencio, Imfinzi

Productnamen	Keytruda, Opdivo, Tecentriq, Bavencio, Imfinzi
Werkzaam bestanddeel	PD-1/PD-L1 antilichamen (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab)
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	diversen
Procedure	Centrale procedure: Rapporteurs verschillen per product. Nederland is Co-Rapporteur voor Opdivo.
RVG-nummer	117895, 119310, 120123, 121871, 116214
Zaaknummer	752886, 752686, 753063, 752686, 752989

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een *legally binding measure* (LEG) procedure voor Keytruda, Opdivo, Tecentriq, Bavencio, en Imfinzi. De genoemde geneesmiddelen zijn (monoklonale) antilichamen tegen Programmed cell death protein 1 (PD-1) of Programmed death-ligand 1 (PD-L1). Deze antilichamen zijn de standard of care geworden voor een aantal oncologische indicaties.

Aanleiding is een trend in vroege sterfgevallen die in een aantal gecontroleerde klinische studies wordt gezien bij patiënten die zijn behandeld met PD-1/PD-L1 antilichamen. In deze LEG procedure zijn de handelsvergunninghouders gevraagd de oversterfte, die vooral wordt gezien bij gebruik als monotherapie, te analyseren. De 1<sup>e</sup> ronde van deze procedure is besproken in de 937<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 26 september 2019). Toen gaf het College o.a. aan dat in dit geval studiekekenmerken (een 'leer-effect'), en niet zozeer patiëntkenmerken een rol lijken te spelen in de waargenomen trend in vroege sterfte.

Inmiddels dit onderwerp besproken in de *Biostatistics Working Party* (BSWP) van de *European Medicines Agency* (EMA). Aan de BSWP werd o.a. de vraag voorgelegd of het zinvol zou zijn om de resultaten van de verschillende studies te poolen. Ook is het rapport van de Rapporteurs beoordeeld, waarin ook de input van de BSWP is meegenomen.

De BSWP is van mening dat pooling van de data tot de mogelijkheden behoort, maar geeft ook aan dat de interpretatie van de resultaten lastig zal zijn en hoogstwaarschijnlijk niet zal leiden dat voorspellende factoren op basis waarvan patiënten met een risico op vroegtijdig overlijden kunnen worden geïdentificeerd. De Rapporteurs verschillen van mening over hoe nu verder te gaan.

Het College vindt dat de LEG procedure gestopt moet worden aangezien deze niet zal leiden tot concrete uitkomsten op basis waarvan regulatoire actie kan worden ondernomen.

*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft Het betreft informatie waarvan openbaarmaking de internationale betrekkingen van Nederland schaadt.*

Opgemerkt wordt dat het belangrijk is om aangehaakt te blijven bij (lopende) alternatieven (bijvoorbeeld vanuit de FDA) om deze zaak verder te analyseren. Voorgesteld zal worden om dit via de HMA–EMA *Joint Big Data taskforce* te doen.

---

**Conclusie**

Het College is van mening dat de LEG procedure moet worden gestopt, aangezien deze hoogstwaarschijnlijk niet zal leiden dat voorspellende factoren op basis waarvan patiënten met een risico op vroegtijdig overlijden kunnen worden geïdentificeerd.

Agendapunt 10.n

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, 124640, 124641
Zaaknummer	721259

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis.”*

De 2<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 942<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 december 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Inmiddels is deze aanvraag besproken in de *Scientific Advisory Group* (SAG) van de *European Medicines Agency* (EMA). De SAG gaf aan dat er een behoefte is aan sterke eerstelijns geneesmiddelen voor dit indicatiegebied. De SAG vindt een beperking van de indicatie tot alleen patiënten met *highly active* RRMS (in lijn met de indicatie van fingolimod) niet gerechtvaardigd. Dit is in lijn met wat tijdens de vorige Collegebespreking werd geconstateerd; er zijn inmiddels meer data beschikbaar 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.

Mede op basis hiervan vindt het College dat een bredere indicatie nu acceptabel is, zowel voor ozanimod als voor fingolimod. Ten aanzien van de bewoording wordt opgemerkt dat deze in lijn moet zijn met de nieuwe terminologie die hiervoor wordt gehanteerd. Dit resulteert in de volgende indicatie: *““Relapsing forms of multiple sclerosis with active disease as defined by clinical or imaging feature”* .

**Conclusie**

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

- 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 9-12 maart 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 Fluorouracil and related substances**  
Deze arbitrageprocedure is afgerond. Er volgen nog aanbevelingen ter bepaling van de Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) activiteit aan de hand van genotypering of fenotypering. Het behandelen van DPD deficiënte patiënten met fluorpyrimidines kan leiden tot ernstige en fatale toxiciteit. Dit was aanleiding voor het starten van de onderhavige arbitrageprocedure.  
Vanuit het College wordt geconstateerd dat het advies voor flucytosine (SmPC aanpassing) en de 5-FU crème (SmPC niet aanpassen) niet in lijn is met elkaar, terwijl er ook argumenten zijn die een aanpassing van de SmPC van 5-FU crème ok zouden rechtvaardigen. Hier wordt intern nog naar gekeken, ondanks dat de arbitrageprocedure al wel is afgerond.
- Agendapunt 13**      **Zaken te informatie**
- Agendapunt 13.1**      **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2**      **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**  
Er zijn geen zaken 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**

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)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma