

Vastgesteld d.d.
4 juni 2020

**Openbaar verslag van de 951^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 22 april 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
30-06-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
27-10-2022	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.b, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.j, 10.k en 10.m.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Bijuva
estradiol en progesteron
Endocrinologie
 - 7.b Cortiment
budesonide
Gastrol-intestinaal
 - 7.c Fingolimod
fingolimod
Neurologie
 - 7.d Kaftrio
elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor
Cystische fibrose
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**



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

www.cbg-meb.nl

10.a	Cablivi caplacizumab Hematologie
10.b	Clobazam clobazam Neurologie
10.c	Dupixent dupimulab Dermatologie
10.d	Epaclob clobazam Neurologie
10.e	Imbruvica ibrutinib Oncologie
10.f	Kalydeco ivacaftor Luchtwegen
10.g	Lynparza olaparib Oncologie
10.h	Novothirteen catridecacog Hematologie
10.i	Piqray alpelisib Oncologie
10.j	Puldysa idebenone Spierziekten
10.k	Shingrix varicella zoster virus Infectieziekten
10.l	Sondelbay teriparatide Osteoporose
10.m	Utrogestan progesteron Zwangerschap

11 ***Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***

12 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**

12.c PRAC-verslag 14-17 april 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
 - 15 Sluiting

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 951^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek aanwezig in de vergaderzaal.

Een speciaal welkom is er voor mevr. Doze en dhr. Sousan, die voor het eerst deelnemen aan de Collegevergadering. Mevr. Doze is *Regulatory Project Leader (RPL)* bij Farmacotherapeutische (FT) groep 3 van het aCBG. Dhr. Sousan werkt als klinisch beoordelaar bij Farmacotherapeutische (FT) groep 3 van het aCBG.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

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

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgende agendapunten 12, 10.e, 10.g, 10.i, 7.d, 10.f, 10.h, 7.a, 10.m, 10.k, 10.l, 7.b, 10.d, 10.b, 10.c, 10.j, 7.c en 10.a. Hierna volgen agendapunten 5, 6, 8, 9 en 11, waarna vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde wordt gevolgd.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Collegevoorzitter De Boer in Nieuwsuur

Donderdag 23 april is voorzitter Ton de Boer te zien in de uitzending van Nieuwsuur. In een interview vertelt De Boer over de zoektocht naar geneesmiddelen tegen het coronavirus en bespreekt hij de huidige stand van zaken. Daarnaast gaat De Boer ook verder in op de werking van geneesmiddel zoals chloroquine en remdesivir, die de afgelopen tijd regelmatig voorbijkomen in het nieuws.

Speciaal wetenschappelijk advies voor onderzoek naar geneesmiddelen tegen COVID-19

Het aCBG roept onderzoeksgroepen in ziekenhuizen, startups en kleine ondernemingen op om zich aan te melden voor wetenschappelijk advies over de opzet van geneesmiddelenonderzoek voor COVID-19. Speciaal voor deze onderzoeken is er nu versneld advies mogelijk. Voor dit speciale COVID-19 advies worden geen kosten in rekening gebracht voor onderzoeksgroepen in ziekenhuizen, startups en kleine ondernemingen.

Dit advies kan helpen sneller en beter inzicht te krijgen in de veiligheid en werking van medicijnen voor de preventie en behandeling van COVID-19. Er vindt momenteel veel nieuw onderzoek plaats naar het vinden van vaccins en medicijnen tegen COVID-19. Om dit onderzoek zo doeltreffend mogelijk te laten verlopen, zijn er wereldwijd afspraken gemaakt hoe dit onderzoek in te richten om de opbrengst te maximaliseren. Voor COVID-19 onderzoeken zijn er daarom specifieke punten om rekening mee te

houden in de onderzoeksopzet. Gezien de maatschappelijke urgentie is het belangrijk dat het onderzoek dat nu start goed wordt opgezet.

COVID-19 – stand van zaken

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 950^e Collegevergadering (9 april 2020). Het College wordt op de hoogte gebracht van de nieuwe ontwikkelingen. Inmiddels zijn er weer een aantal bijeenkomsten geweest van de *EMA Task Force vaccines/therapeutics*, waarin ook het aCBG is vertegenwoordigd. Daarin zijn diverse vaccins en behandelopties besproken. Verder is er een *vaccine cluster meeting* geweest, waarin de *Vaccines Working Party (VWP)* van de *European Medicines Agency (EMA)*, de *Food and Drug Administration (FDA)*, *Health Canada (HC)* en de *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* zijn vertegenwoordigd. De bijeenkomsten van dit cluster gaan tweemaandelijks plaatsvinden. Het cluster vormt een platform voor de inhoudelijke uitwisseling van vaccinontwikkelingen. Daarnaast komen ook de wetenschappelijk adviezen op gang. De EMA heeft hiervoor een versnelde procedure ingericht.

Voor de vaccins en mogelijke behandelingen is de stand van zaken als volgt.

- *Vaccins* – momenteel zijn er 115 vaccin-concepten in ontwikkeling, waarvan er al zes in klinische studies worden onderzocht. Dit is een ongekend snelle ontwikkeling. De *World Health Organisation (WHO)* werkt aan een ‘*master protocol*’ voor vaccins, waarin meerdere vaccins tegelijkertijd klinisch geëvalueerd kunnen worden. Het theoretische risico op *vaccine induced disease enhancement* blijft een punt van zorg. Er wordt volop nagedacht over hoe dit risico het best kan worden onderzocht. Er is nog geen adequaat diermodel beschikbaar. Naar verwachting komt een dergelijk model binnen een aantal maanden beschikbaar. Er is echter niet voldoende capaciteit om alle vaccins die in ontwikkeling zijn te screenen middels een diermodel. Daarom wordt nu gekeken hoe klinische studies zo voorzichtig mogelijk kunnen worden opgezet (*staggered approach* - van gezonde jonge volwassenen naar risicogroepen). Er wordt een voorbeeld uiteengezet van een specifiek COVID-19 vaccin dat in ontwikkeling is.
- *Therapeutica* – Voor de geneesmiddelen die op dit moment worden onderzocht en/of in de klinische praktijk worden ingezet bij COVID-19, is er nog geen bewijs van werkzaamheid bij COVID-19. Er is met name veel discussie over de veiligheid van (hydroxy)chloroquine. Er zijn meldingen bekend van ernstige bijwerkingen, in sommige gevallen fataal. Op dit moment valt niet vast te stellen of deze gevallen ook daadwerkelijk door (hydroxy)chloroquine werden veroorzaakt. Niettemin zijn deze cijfers wel aanleiding voor zorgen over de veiligheid van (hydroxy)chloroquine, temeer omdat deze cijfers waarschijnlijk het topje van de ijsberg zijn. Daar komt bij dat er geen goed klinisch bewijs is van werkzaamheid bij COVID-19. Binnenkort wordt vanuit de EMA gecommuniceerd over deze veiligheidsaspecten. Ten aanzien van Remdesivir wordt opgemerkt dat de firma voor een handelsvergunningaanvraag kwaliteitsdata en non-klinische data heeft ingediend, maar er is geen klinisch bewijs voor werkzaamheid bij COVID-19. De beschikbare data uit het *Compassionate use* programma zijn ongecontroleerd. Verder zijn er twee Chinese studies, één bij patiënten met een mild beloop en één bij patiënten met een ernstig beloop. Beide studies zijn stopgezet omdat er te weinig patiënten konden worden geïncubeerd. De studie bij patiënten met een ernstig beloop wordt naar verwachting binnenkort gepubliceerd. Bij deze patiënten is geen werkzaamheid aangetoond. Dit hoeft niet te betekenen dat er ook geen effect kan zijn bij patiënten met een mildere COVID-19 infectie. Op basis van de huidige beschikbare data kunnen hier echter geen uitspraken over worden gedaan.

Vanuit het College worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.

- Het College complimenteert het aCBG voor de inzet die wordt geleverd omtrent dit onderwerp.
- Het belang van het adequaat onderzoeken van het risico op *vaccine induced disease enhancement* wordt benadrukt. Dit moet een plaats krijgen in de vaccinstudies. Bij patiënten met een ernstig COVID-19 beloop ziet men veelal dat de ziekte klinisch verergerd gedurende de tweede week, waarin de antilichamen opkomen in aanwezigheid van een actieve virusinfectie. Dit is niet vergelijkbaar met een situatie waarin iemand die is gevaccineerd (en antistoffen heeft aangemaakt) een virusinfectie krijgt. Het is de vraag of er in een dergelijke situatie ook een risico op *vaccine induced disease enhancement* is. Het is belangrijk dat klinische eindpunten worden gedefinieerd op basis waarvan dit adequaat kan worden onderzocht. Toegelicht wordt dat *vaccine induced disease enhancement* voor het eerst werd gezien bij een SARS vaccin. Toen werd in dierstudies een ernstiger ziektebeloop gezien bij dieren die gevaccineerd waren dan bij dieren die niet gevaccineerd waren. Op dit moment is nog niet duidelijk welke factoren indicatief zijn voor een ernstig beloop van een COVID-19 infectie. Wereldwijd wordt in diverse gremia gepoogd hier grip op te krijgen.
- Met betrekking tot de veiligheid van (hydroxy)chloroquine wordt opgemerkt dat communicatie hierover erg belangrijk is. In de samenleving wordt soms niet begrepen waarom chloroquine en hydroxychloroquine niet uit voorzorg aan coronapatiënten buiten het ziekenhuis gegeven wordt. In de communicatie moet benadrukt worden dat het belangrijk is dat er goed en gedegen onderzoek plaatsvindt, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel werkt en veilig is voor coronapatiënten. En dat deze geneesmiddelen daarom alleen in het ziekenhuis en onder strenge voorwaarden worden toegestaan.
- Er worden nu op grote schaal klinische studies geïnitieerd. Het is belangrijk dat daarbij ook de ethische aspecten gewaarborgd blijven. Verder wordt opgemerkt dat er veel concurrentie lijkt te zijn tussen onderzoeksgroepen. Hoewel het goed is dat er veel onderzoek wordt gedaan, is het ook belangrijk dat er wordt samengewerkt. Samenwerking kan leiden tot meer efficiëntie, robuustere klinische data en kan voorkomen dat er onvoldoende patiënten zijn om te includeren in klinische studies. Het is belangrijk dat de studies die worden uitgevoerd voldoende 'power' hebben (voldoende patiënten geïnccludeerd) om adequate conclusies te kunnen trekken uit de studieresultaten.

Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

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

Agendapunt 7.a **Bijuva**

Productnaam	Bijuva
Werkzame bestanddelen	estradiol en progesteron
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 1 mg / 100 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	G03FB08
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125821
Zaaknummer	768187

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Hormone replacement therapy (HRT) for oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. The experience in treating women older than 65 years is limited.”*

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen. Voor Nederland is deze combinatie van geneesmiddel nieuw.

Het gebruik van oestrogenen als monotherapie kan leiden tot hyperplasie van het endometrium, hetgeen kan leiden tot verhoogde incidentie van endometriumhyperplasie en endometriumkanker. Om dit effect tegen te gaan wordt bij postmenopausale vrouwen met een baarmoeder oestrogeen gecombineerd met een progestageen.

Kwaliteit

Er zijn *major objections* geformuleerd over de farmaceutische ontwikkeling, de stabiliteitsdata en over het ontbreken van procesvalidatiedata en een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met literatuur en studies, waarvan de belangrijkste een fase III studie is. Daarin zijn de werkzaamheid en veiligheid van estradiol + progesteron vergeleken met placebo bij postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder. De resultaten wijzen op een statistisch significante afname in frequentie en ernst van *hot flushes* ten opzichte van placebo. Verder zijn er farmacokinetiek (PK) studies uitgevoerd, waarvan er drie onbruikbaar zijn door *Good Clinical Practice* (GCP) problemen.

Het College heeft een aantal bezwaren.

Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of met het voorgestelde doseringsschema leidt tot voldoende bescherming van het endometrium. Hierover is een *major objection* geformuleerd die bestaat uit een aantal aspecten.

- Er is een discrepantie in het aantal meldingen van endometriumhyperplasie in de fase III studie, en het aantal dat in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) staat vermeld op basis van een andere analyse. Eenzelfde discrepantie is er voor de het aantal abnormale endometrium biopsieën.
- De ingediende endometriumbiopsie uitkomsten na de 12 maanden behandeling met Bijuva zijn onvolledig en niet gerapporteerd conform de EMA HRT *guideline*.
- Het bloedingspatroon dat in de studie wordt gezien suggereert dat de dosering van de progesteron-component te laag is om de door estradiol geïnduceerde endometriumgroei voldoende te onderdrukken. Mogelijk leidt dit tot een verhoogd risico op endometriumhyperplasie en endometriumkanker.
- Uit de beschikbare PK data blijkt dat de 100 mg progesteron in Bijuva leidt tot te lagere progesteron plasmagehaltes in vergelijking met data uit de literatuur, ook bij inname mét voedsel (conform het doseringsadvies in de SmPC). Dit roept de vraag op of de blootstelling aan progesteron na inname van Bijuva wel voldoende is om het endometrium te beschermen.

Opgemerkt wordt dat het de vraag is of de werkzaamheid überhaupt kan opwegen tegen de risico's. In reactie hierop wordt opgemerkt dat er een plaats is voor HRT-middelen in het algemeen, en dat er veel ervaring is met de inzet van beide monocomponenten bij deze indicatie. Ook is het risico op borstkanker een bekend risico bij HRT middelen. In de *core* SmPC voor HRT-middelen zijn geen echter restricties opgenomen voor behandelduur.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied kwaliteit, over de veiligheid en de dosering.

Agendapunt 7.b

Cortiment

Productnaam	Cortiment
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 9 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A07E
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	110023
Zaaknummer	793380

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Induction of remission in patients with mild to moderate active ulcerative colitis (UC) where 5-ASA treatment is not sufficient. Induction of remission in patients with active microscopic colitis (MC).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd op basis van medische literatuur en post-marketing veiligheidsdata, voor beide subtypen van UC (Collagene Colitis [CC] en Lymfocytische Colitis [LC]). Hiermee is de werkzaamheid bij de aangevraagde indicatie voldoende onderbouwd. De veiligheid is echter nog onvoldoende bediscussieerd en hierover is een *other concern* geformuleerd.
- De literatuur waarnaar verwezen wordt betreft ook een aantal relatief kleine studies, en het behandelingseffect lijkt heterogeen te zijn. De firma wordt verzocht dit te bediscussiëren, tezamen met de mogelijkheid van publicatiebias. Dit is een *other concern*.
- Tot slot is een *other concern* geformuleerd over het ontbreken van specifieke farmacokinetiek (PK) data voor het referentiegeneesmiddel Budenofalk.

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 de resterende vragen voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 7.c

Fingolimod

Productnaam	Fingolimod
Werkzaam bestanddeel	fingolimod
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 0,5 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA27
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124756
Zaaknummer	725517

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Gilenya als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Gilenya zijn goedgekeurd: “Fingolimod is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve *relapsing remitting* multiple sclerose in de volgende groepen van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder:

Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel (voor uitzonderingen en informatie over de *wash-out* perioden zie rubriek 4.4 en 5.1).

of

Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige *relapsing remitting* multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.”

Kwaliteit

Eerder in de procedure gaf de firma aan dat het niet uitgesloten is dat er in het productieproces voor het eindproduct een risico is op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden. De firma stelde een controlestrategie voor op basis van *skip testing*. Op basis van deze aanpak kan het risico op vorming van nitrosamine-onzuiverheden echter onvoldoende worden beoordeeld. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De firma gaf vervolgens aan een commitment aan te gaan om een complete risico-evaluatie aan te leveren vóór het eind van de onderhavige aanvraagprocedure. Tot op heden is deze risico-evaluatie nog niet ontvangen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit. Voor het productieproces van het eindproduct is het risico op de nitrosamine-onzuiverheden niet geëvalueerd.

Agendapunt 7.d

Kaftrio

Productnaam	Kaftrio
Werkzame bestanddelen	elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg (elexacaftor) /50 mg (tezacaftor) /75 mg (ivacaftor)
Indicatiegebied	Cystische fibrose
ATC-code	R07AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	125765
Zaaknummer	765464

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “VX-445/TEZ/IVA is indicated in a combination regimen with ivacaftor 150 mg tablet for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 12 years and older who have at least one F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene.”

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 943^e Collegevergadering (d.d. 19 december 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De studieresultaten wijzen op substantiële werkzaamheid bij een patiëntenpopulatie met een hoge medische noodzaak, maar *major objections* resteren met betrekking tot de brede indicatie en het ontbreken van lange termijn veiligheidsdata verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Kwaliteit

De eerder geformuleerde *major objection* over de *overall* controlestrategie is nog niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Volgens het College zijn de *major objections* uit de vorige ronde voldoende opgelost.

- De indicatie werd te breed geacht, aangezien patiënten met F/*Residual function* (F/RF) en F/*Gating* (F/G) mutaties niet in de studie waren geïnccludeerd. Inmiddels heeft de firma op basis van additionele subgroepanalyses, welke zeer consistente resultaten laten zien, voldoende onderbouwd dat de aanwezigheid van één F508del allel al voldoende is om de werkzaamheid van Kaftrio te waarborgen. Dit betekent dat de in de klinische studie aangetoonde werkzaamheid kan worden geëxtrapoleerd naar de genoemde patiëntengroepen die niet in de klinische studie waren opgenomen. Een belangrijke kanttekening is dat er nog werkzaamheidsdata worden verzameld in een nog lopende studie en in een post-marketing registerstudie bij patiënten met een F/MF mutatie. Een aantal resterende vragen op dit gebied zijn geformuleerd als *other concern*.
- De lange termijn veiligheidsdata waren te beperkt. De firma werd verzocht te onderbouwen waarom de huidige beschikbare veiligheidsdata voldoende zouden zijn. Inmiddels is door de firma een additionele analyse overlegd, waaruit blijkt dat wordt voldaan aan de vereisten in de ICH richtlijn (dat data beschikbaar moeten zijn

van ten minste 100 patiënten die langer dan 1 jaar zijn blootgesteld aan het geneesmiddel).

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De brede indicatie is nu voldoende onderbouwd en de veiligheid over langere termijn is voldoende gewaarborgd. De *major objection* met betrekking tot de *overall* controlestrategie dient nog wel opgelost te worden.

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 Cablivi

Productnaam	Cablivi
Werkzaam bestanddeel	caplacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 10 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B01AX07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	120678
Zaaknummer	777359

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Cablivi is indicated for the treatment of adults and adolescents over 40 kg of body weight experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), in conjunction with plasma exchange and immunosuppression.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Gezien de overeenkomsten in ziektekenmerken tussen volwassenen en kinderen, is de verwachting dat de werkzaamheid en veiligheid van caplacizumab vergelijkbaar is bij kinderen met een matuur stollingsstelsel en volwassenen. Ook is de voorgestelde dosering voor adolescenten met een lichaamsgewicht van >40 kg voldoende onderbouwd. De Rapporteur is van mening dat het opnemen van adolescenten in de indicatie voldoende is onderbouwd, maar geeft aan dat in de indicatie de leeftijd en het lichaamsgewicht nader moeten worden gespecificeerd: *“Cablivi is indicated for the treatment of adults and adolescents of 12 years of age and older weighing at least 40 kg experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), in conjunction with plasma exchange and immunosuppression.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Het college deelt de zienswijze van de Rapporteur.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt aangepast, zoals voorgesteld door de Rapporteur.

Agendapunt 10.b

Clobazam

Productnaam	Clobazam
Werkzaam bestanddeel	clobazam
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor oraal gebruik: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N05BA09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	126160
Zaaknummer	781784

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Frisium 10 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. Frisium is goedgekeurd voor de behandeling van epilepsie en pathologische angst. Voor Clobazam wordt alleen de epilepsie-indicatie aangevraagd: “*Clobazam may be used as adjunctive therapy in epilepsy in adults or children over 2 of age, if standard treatment with one or more anticonvulsants has failed.*

[Invented name] should only be used in children from 1 month to 2 years old, under exceptional situations, when there is a clear epilepsy indication.”

In de Nederlandse productinformatie voor Frisium is voor epilepsie alleen een posologie opgenomen voor kinderen ouder dan 6 jaar.

Kwaliteit

- Volgens de RMS is onvoldoende onderbouwd waarom voor bepaalde hulpstoffen is gekozen. De RMS formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit geen *major objection* en wijst erop dat de gekozen hulpstoffen veilig zijn.
- Er wordt een dubbele lepel meegeleverd (2,5 ml en 5 ml) waarmee de doseringen moeten worden afgemeten. Met de dubbele lepel moeten volumes worden afgemeten die variëren van 0,4 ml tot 60 ml. Het College vindt de dubbele lepel hiervoor ongeschikt. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht een hulpmiddel mee te leveren waarvoor is aangetoond dat er adequate doseringen mee kunnen worden afgemeten.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In een bio-equivalentiestudie is de 2 mg/ml suspensie vergeleken met de 10 mg tabletten van het referentiegeneesmiddel. De resultaten wijzen uit dat de orale suspensie een hogere C_{max} geeft dan de tabletten. De werkzaamheid bij jonge kinderen (<6 jaar) wordt onderbouwd met literatuur.

- De RMS formuleert een *major objection* over de indicatie. Volgens de RMS moet in de indicatie worden gespecificeerd bij welk type epilepsie werkzaamheid is aangetoond. Het College steunt deze *major objection* niet. De voorkeur van het College gaat uit naar de brede indicatie die de firma voorstelt. Dit is ook de indicatie die is goedgekeurd voor het referentiegeneesmiddel. Het is opmerkelijk dat de RMS deze *major objection* opwerpt, aangezien de aangevraagde indicatie in Denemarken als is goedgekeurd voor clobazam.

- De dosering is onduidelijk en de hogere C_{max} van de orale suspensie leidt mogelijk tot veiligheidsproblemen. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd.
- De firma stelt voor een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uit te sturen wanneer dit geneesmiddel zou worden goedgekeurd. Het College ziet hier niet de noodzaak van in. Mocht er toch gekozen worden voor dit type communicatie naar de voorschrijvers, dan vindt het College *educational material* passender.
- De overlegde literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid bij kinderen <6 jaar. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De firma wordt verzocht te onderbouwen waarom kinderen <1 maand niet in de indicatie zijn opgenomen.

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 over de dosering, de hogere C_{max} ten opzichte van de tabletten, de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen jonger dan 6 jaar, en de geschiktheid van het meegeleverde doseerhulpmiddel.

Agendapunt 10.c

Dupixent

Productnaam	Dupixent
Werkzaam bestanddeel	dupimulab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 300 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D11AH05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120230
Zaaknummer	785234

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Adults and adolescents - Dupixent is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.*

Children 6 to 11 years of age - Dupixent is indicated for the treatment of severe atopic dermatitis in children 6 to 11 years old who are candidates for systemic therapy.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Verder wordt een nieuwe dosering voorgesteld voor de patiënten in de laagste gewichtsgroep (15 ≤ 30 kg).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Op basis van de huidige beschikbare data zijn de Rapporteurs van mening dat de aangevraagde indicatie acceptabel is. Het College deelt deze mening. Er resteren een aantal *other concerns*, waaronder een aantal over de veiligheid. Zo ligt de C_{max} van dupilumab bij kinderen hoger dan bij volwassenen, en leidt de nieuw voorgestelde dosering voor de patiënten in de laagste gewichtsgroep tot een relatief hoge *loading dose* (600 mg). De firma wordt gevraagd de mogelijke veiligheidsimplicaties te bediscussiëren.
- Aanvankelijk werd ervoor gepleit om ook in de kinderindicatie ‘*moderate-to-severe atopic dermatitis*’ op te nemen, omdat er bij kinderen ook een medische noodzaak is voor de behandeling van *moderate atopic dermatitis*. Uiteindelijk wordt besloten dit toch niet voor te stellen, aangezien deze kinderen veelal goed behandeld kunnen worden met lokale behandelingen. Indien deze niet aanslaan dan wordt de *atopic dermatitis* als *severe* aangemerkt en komt de patiënt alsnog in aanmerking voor behandeling met dupimulab.

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 de resterende *other concerns* voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 10.d

Epaclob

Productnaam	Epaclob
Werkzaam bestanddeel	clobazam
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor oraal gebruik: 1 mg/ml en 2 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N05BA09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	126114, 126115
Zaaknummer	782011

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Frisium 10 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. Frisium is goedgekeurd voor de behandeling van epilepsie en pathologische angst. Voor Clobazam wordt alleen de epilepsie-indicatie aangevraagd: *“Epaclob may be used as adjunctive therapy in epilepsy in adults or children over 2 of age, if standard treatment with one or more anticonvulsants has failed.*

[Invented name] should only be used in children from 1 month to 2 years old, under exceptional situations, when there is a clear epilepsy indication.”

In de Nederlandse productinformatie voor Frisium is voor epilepsie alleen een posologie opgenomen voor kinderen ouder dan 6 jaar.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In een bio-equivalentiestudie is de 2 mg/ml suspensie vergeleken met de 10 mg tabletten van het referentiegeneesmiddel. De resultaten wijzen uit dat de orale suspensie een (tot 25%) hogere C_{max} geeft dan de tabletten. De AUC is wel vergelijkbaar. De werkzaamheid bij jonge kinderen (<6 jaar) wordt onderbouwd met literatuur.

- De RMS formuleert een *major objection* over de indicatie. Volgens de RMS moet in de indicatie worden gespecificeerd bij welk type epilepsie werkzaamheid is aangetoond. Het College steunt deze *major objection* niet. De voorkeur van het College gaat uit naar de brede indicatie die de firma voorstelt. Dit is ook de indicatie die is goedgekeurd voor het referentiegeneesmiddel. Het is opmerkelijk dat de RMS deze *major objection* opwerpt, aangezien de aangevraagde indicatie in Denemarken als is goedgekeurd voor Epaclob.
- De dosering is onduidelijk en de hogere C_{max} van de orale suspensie leidt mogelijk tot veiligheidsproblemen. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd. Mede naar aanleiding van de hoge C_{max} stelt de firma voor een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) uit te sturen, wanneer dit geneesmiddel zou worden goedgekeurd. Het College ziet hier niet de noodzaak van in. Mocht er toch gekozen worden voor dit type communicatie naar de voorschrijvers, dan vindt het College *educational material* passender.

- De overlegde literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid bij kinderen <6 jaar. Het College steunt deze *major objection*.
- De firma wordt verzocht te onderbouwen waarom kinderen <1 maand niet in de indicatie zijn opgenomen.

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 over de dosering, de hogere C_{max} ten opzichte van de tabletten en de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Agendapunt 10.e

Imbruvica

Productnaam	Imbruvica
Werkzaam bestanddeel	ibrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 140 mg filmomhulde tabletten: 140 mg, 280 mg, 420 mg en 560 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE27
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	114660, 121777, 121778, 121779, 121780
Zaaknummer	784702

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).*

IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).

IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.

IMBRUVICA in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with WM.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De resultaten van een open-label klinische studie met niet voorbehandelde CLL/SLL patiënten wijzen uit dat de combinatie ibrutinib-rituximab werkzaam is dan de comparator (fludarabine-cyclofosfamide-rituximab, FCR). Volgens de Rapporteur is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief, mede door onzekerheden omtrent de betrouwbaarheid van de data. Het College deelt deze zienswijze.

- Tussen de behandelarmen is er een onbalans in het aantal patiënten dat uiteindelijk de behandeling niet onderging. Dit roept vragen op over de vergelijkbaarheid van de behandelde patiënten in beide armen. Voorgesteld wordt aan de *major objection* een verzoek aan de firma toe te voegen, om een additionele Per Protocol-Analyse (PPA) te doen waarin alleen de patiënten zijn opgenomen die daadwerkelijk een gerandomiseerde behandeling ondergingen.
- De bewoording van de indicatie behoeft nadere discussie. In de studie zijn alleen fitte patiënten zonder 17p deletie opgenomen. Patiënten met een 17p deletie werden geëxcludeerd omdat FCR voor deze patiëntenpopulatie geen geschikte behandeloptie is. De voorgestelde indicatie is echter breder, en bevat ook niet-fitte patiënten met chromosomale afwijkingen. De extrapolatie van de werkzaamheid

van fitte naar niet-fitte patiënten heeft de firma voldoende onderbouwd. Op basis van de huidige beschikbare data valt echter niet te beoordelen of rituximab een toegevoegde waarde heeft in de brede patiëntenpopulatie, en bij patiënten met een 17p deletie in het bijzonder. In de studie is namelijk geen ibrutinib monotherapie arm meegenomen. Gewezen wordt op literatuurdata die uitwijzen dat rituximab (bovenop ibrutinib) geen toegevoegde waarde heeft bij CLL. Besloten wordt hierover een additionele *major objection* te formuleren.

- Opgemerkt wordt dat in de studie alleen patiënten <70 jaar waren opgenomen, terwijl de mediane leeftijd van patiënten 72 jaar is. In reactie hierop wordt toegelicht dat patiënten ouder dan 70 jaar niet kunnen worden behandeld met de comparator, en daarom niet in de studie werden geïncludeerd. Het is echter wel belangrijk dat de karakteristieken van de patiënten die in de studie waren opgenomen (waaronder leeftijd) goed worden beschreven in rubriek 5.1 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Hierover is een *other concern* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie. *Major objections* resteren over de brede indicatie en over de betrouwbaarheid van de studieresultaten. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.

Agendapunt 10.f

Kalydeco

Productnaam	Kalydeco
Werkzaam bestanddeel	ivacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	filomhulde tabletten: 150 mg granules in sachet: 50 mg en 75 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R07AX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	111203, 116915, 116916
Zaaknummer	767078

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een deel van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tablets - Kalydeco tablets are also indicated for the treatment of patients with cystic fibrosis (CF) aged ~~18~~ 6 years and older and weighing 25 kg or more who have an R117H mutation in the CFTR gene (see sections 4.4 and 5.1).*

Granules in sachets - Kalydeco granules are also indicated for the treatment of patients with cystic fibrosis (CF) aged ~~12~~ 6 months and older and weighing 7 kg to less than 25 kg who have an R117H mutation in the CFTR gene (see sections 4.4 and 5.1).”

Alleen de aangepaste delen van de huidige goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. Aanpassingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn **blauw** weergegeven.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In deze ronde komt de Rapporteur tot de conclusie dat de indicatie-uitbreiding acceptabel is. Het College deelt deze zienswijze.

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd waarin de firma werd verzocht de rationale van een indicatie-uitbreiding naar kinderen jonger dan 6 jaar en in het bijzonder kinderen jonger dan 2 jaar verder te bediscussiëren. Deze kinderen zouden levenslang moeten worden behandeld met ivacaftor, terwijl zij ten tijde van diagnosestelling en bij de aanvang van behandeling met ivacaftor veelal nog geen symptomen vertonen, en waarbij de ziekte zich mogelijk niet op de klassieke manier ontwikkelt. Niet elk fenotype van een R117H mutatie gaat gepaard met een ziektebeeld. In reactie op de *major objection* voert de firma opnieuw aan dat er bewijs is dat de ziekte al vanaf de geboorte aanwezig is. Dit zou een vroegtijdige interventie rechtvaardigen, om de progressie van de ziekte te vertragen. Een expert geeft aan dat in de kliniek een onderscheid wordt gemaakt op basis van fenotype (5T vs. 7T). In het laatste wordt een afwachtend beleid gevoerd als er nog geen symptomen of verschijnselen zijn. Het College is er voldoende van overtuigd geraakt dat in een aantal gevallen ook de behandeling bij patiënten die nog geen symptomen hebben gerechtvaardigd kan zijn. Verder is het zo dat de kans op overbehandeling van patiënten voldoende wordt geminimaliseerd door de aanwijzingen die hierover zijn opgenomen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Hierdoor komen alleen patiënten met een gediagnosticeerde CF in aanmerking voor behandeling.

- In de onderhavige ronde heeft de firma een aanpassing gedaan aan de aangevraagde indicatie ('6 months' i.p.v. '12 months'). In principe is deze lagere leeftijdsgrens acceptabel, maar het is niet duidelijk waarom de ondergrens voor het lichaamsgewicht voor kinderen van 6 maanden 7 kg is. Gelet op de extrapolatie op basis van farmacokinetiek (PK) en veiligheid (vanuit patiënten met niet-R117H *gating* mutaties) wordt een ondergrens van 5 kg passender geacht. Hierover is een *other concern* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De rationale van een indicatie-uitbreiding naar kinderen jonger dan 6 jaar en in het bijzonder kinderen jonger dan 2 jaar is nu voldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.g

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	746284

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: 100 en 150 mg: “*Adenocarcinoma of the pancreas - Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutated metastatic adenocarcinoma of the pancreas whose disease has not progressed on first-line platinum-based chemotherapy.* 50, 100 en 150 mg: “*Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of ovarian cancer and breast cancer.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 945^e Collegevergadering (d.d. 22 januari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er zijn echter een aantal overwegingen die volgens het College een SAG consultatie zouden rechtvaardigen.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Deze indicatie-uitbreiding is inmiddels besproken in de *Scientific Advisory Group (SAG)*. Daar waren de meningen verdeeld over het daadwerkelijke klinische (*Progression Free Survival [PFS]*) voordeel op basis van de huidige beschikbare data. Verder zijn er in deze ronde geen nieuwe data beschikbaar gekomen.

Het College discussieert opnieuw uitvoerig over de vraag of op basis van de huidige beschikbare data sprake is van een relevant klinisch voordeel in de *maintenance* setting. Daarbij wordt o.a. de invalshoek in herinnering gebracht die in de vorige Collegebespreking werd gepresenteerd. Toen werd opgemerkt dat de *Time from randomisation to second progression Progression (PFS2)* data en *Time To Next Treatment (TTNT)* data in dezelfde richting wijzen als de PFS data. Ook werden een aantal verklaringen opgevoerd voor de discrepantie tussen de *Overall Survival (OS)* resultaten en de PFS/PFS2/TTNT resultaten.

Uit de discussie volgt dat het College van mening blijft dat de *benefit/risk* balans negatief is op basis van de huidige beschikbare data. De belangrijkste reden hiervoor is dat de PFS winst niet vergezeld gaat van een verbetering in OS en/of *Quality of Life (QoL)*. Erkend wordt dat er bij een subgroep patiënten sprake is van een groot PFS effect, maar er zijn geen parameters te identificeren die indicatief zijn voor een klinisch voordeel over langere termijn.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De aangetoonde PFS winst in de *maintenance* setting gaat niet vergezeld van een verbetering in OS en/of *Quality of Life* (QoL). Besloten wordt dat Nederland een divergente opinie opstelt indien de meerderheid van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) positief is over deze indicatie-uitbreiding.

Agendapunt 10.h

NovoThirteen

Productnaam	NovoThirteen
Werkzaam bestanddeel	catridecacog
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 2500 IU
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BD11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	110116
Zaaknummer	782174

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Long term prophylactic ~~treatment~~axis and treatment of bleeding episodes in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency. NovoThirteen can be used for all age groups.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De voorgestelde indicatie is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende gerechtvaardigd. De gevraagde indicatie, die impliciet ook een *on-demand* indicatie bevat, is niet acceptabel aangezien in geval van bloeding catridecacog alleen (ter behandeling) werd toegepast bij patiënten die al catridecacog kregen ter profylaxe. In die zin maakte catridecacog niet slechts een ondersteunend deel uit van verschillende behandelopties. Met dit in het achterhoofd wordt de volgende aangepaste bewoording van het voorstel van de Rapporteur acceptabel geacht: *“Long term prophylaxis of bleeding in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency. Treatment of breakthrough bleeding episodes during regular prophylactic treatment regimen. NovoThirteen can be used for all age groups.”*

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze variatie, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld.

Agendapunt 10.i

Piqray

Productnaam	Piqray
Werkzaam bestanddeel	alpelisib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX65
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Denemarken PRAC-rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124368, 124370, 124371
Zaaknummer	706192

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Postmenopausal women, and men, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, advanced breast cancer with a PIK3CA mutation in combination with fulvestrant after disease progression following an endocrine-based regimen.”*

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 936^e Collegevergadering (d.d. 11 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De eerdere *major objections* zijn voldoende opgelost.”

Klinische onderzoeken

De discussie richt zich op de vraag of patiënten die zijn voorbehandeld met CDK4/6-remmers ook in de indicatie kunnen worden opgenomen. Van deze patiënten was slechts een klein aantal opgenomen in de klinische studie. De Rapporteurs verschillen hierover van mening. De Rapporteur vindt extrapolatie acceptabel. Volgens de Co-Rapporteur moet de indicatie worden beperkt tot patiënten die niet zijn voorbehandeld met CDK4/6-remmers.

De *Scientific Advisory Group* (SAG) is van mening dat de resultaten van de klinische studie niet kunnen worden geëxtrapolerd naar patiënten die zijn voorbehandeld met CDK4/6-remmers. Het College is het met de Rapporteur eens dat extrapolatie acceptabel is.

- Dit geneesmiddel biedt deze patiënten een *targeted* therapie met een nieuw werkingsmechanisme. Er is geen reden om aan te nemen dat dit geneesmiddel niet ook zou werken bij patiënten die zijn voorbehandeld met CDK4/6-remmers. De reden dat er weinig met CDK4/6-remmers voorbehandelde patiënten in de studie waren geïnccludeerd is dat er in de periode dat de studie werd uitgevoerd, de eerste CDK4/6-remmer nog maar kort geleden was goedgekeurd.
- Wanneer de zienswijze van de Co-Rapporteur wordt gevolgd dan heeft dit ongewenste consequenties, zowel voor dit geneesmiddel als voor andere geneesmiddelen en toekomstige aanvragen. Gelet op de recente ontwikkelingen in de eerstelijnsbehandeling van gevorderde borstkanker, zou er geen patiëntenpopulatie meer overblijven die kan worden behandeld met alpelisib, wanneer de indicatie wordt beperkt zoals voorgesteld. Daarnaast zou een beperking van de indicatie inhouden dat wijzigingen in eerstelijns standaardbehandelingen gevolgen hebben voor al goedgekeurde tweedelijnsbehandelingen.

- Volgens de Co-Rapporteur kan een nieuwe gerandomiseerde klinische studie, uitgevoerd met een geschikte comparator, de resterende onzekerheden wegnemen. Het College erkent dit maar zet om verschillende redenen vraagtekens bij de haalbaarheid van een dergelijke studie, en wijst er tevens op dat de resultaten moeilijk te interpreteren zouden zijn.

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Volgens het College kan de werkzaamheid worden geëxtrapoleerd van patiënten die niet zijn voorbehandeld met CDK4/6-remmers naar patiënten die wel zijn voorbehandeld. Daarmee is de brede indicatie acceptabel.

Agendapunt 10.j

Puldysa

Productnaam	Puldysa
Werkzaam bestanddeel	idebenome
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150 mg
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	N06BX13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	125093
Zaaknummer	737095

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For the treatment of respiratory dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) not using glucocorticoids.”*

De 1^eronde van de aanvraag is besproken in de 937^e Collegevergadering (d.d. 26 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aangetoond dat sprake is van werkzaamheid, zowel op korte als op langere termijn. De resultaten van de MILOS studie, waarvan de studieopzet nog dient te worden aangepast, zijn vereist om meer inzicht te krijgen in de werkzaamheid.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma heeft een aantal heranalyses uitgevoerd. Op basis hiervan komen de Rapporteurs tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans positief is, en dat een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) zou kunnen worden toegekend. Het College behoudt zijn eerder ingenomen negatieve standpunt. Er zijn geen nieuwe data beschikbaar gekomen. Het College blijft van mening de resultaten van de MILOS studie vereist zijn om meer inzicht te krijgen in de werkzaamheid. Dit is niet verenigbaar met een CMA.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn in de onderhavige ronde geen nieuwe data beschikbaar gekomen. De resultaten van de MILOS studie zijn vereist om meer inzicht te krijgen in de werkzaamheid.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.k is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.k Shingrix

Productnaam	Shingrix
Werkzaam bestanddeel	varicella zoster virus
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en suspensie voor suspensie voor injectie: 50 microgram
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BK03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	120338
Zaaknummer	780111

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Shingrix is indicated for prevention of herpes zoster (HZ) and post-herpetic neuralgia (PHN), in:*

- *adults 50 years of age or older;*
- *adults 18 years of age or older at increased risk of HZ(see section 5.1).*
The use of Shingrix should be in accordance with official recommendations.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De effectiviteit van Shingrix is onderzocht in twee fase III studies met immuungecompromitteerde patiënten. De immunogeniciteit is onderzocht in drie fase III studies en een fase II/III studie. Op basis van de studieresultaten is effectiviteit van dit vaccin bij immuungecompromitteerde patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder voldoende onderbouwd. Het is niet mogelijk om de effectiviteit van Shingrix te onderzoeken bij alle subpopulaties immuungecompromitteerde patiënten. Daarom is de effectiviteit van Shingrix onderzocht bij twee specifieke, goed gedefinieerde subpopulaties immuungecompromitteerde patiënten. De resultaten die zij behaald bij deze groepen kunnen op basis van de immunogeniciteitsresultaten worden geëxtrapoleerd naar de bredere groep immuungecompromitteerde patiënten.

- Patiënten die niet immuungecompromitteerd zijn, maar wel een verhoogd risico op herpes zoster infectie hebben door onderliggende aandoeningen, waren niet opgenomen in de klinische studies. Hoewel te verwachten valt dat Shingrix ook bij deze patiënten effectief is, is de *benefit/risk* balans negatief, gelet op de hoge reactogeniciteit van Shingrix. De indicatie dient daarom als volgt te worden aangepast: “*Immunocompromised adults 18 years of age or older at increased risk of HZ*”. Toe te voegen tekst is onderstreept.
- De Rapporteurs formuleren een *other concern* met betrekking tot de reactivering van het virus. In de *other concern* staat dat patiënten waarbij een varicella vaccin was toegediend geen risico lopen op reactivering van het herpes zoster virus. Dit is echter niet het geval. Het varicella vaccin is een levend verzwakt vaccin, en daarom is er bij patiënten die worden gevaccineerd ook een risico op herpes zoster (een

reactivering van het varicellazostervirus). Mogelijk is er sprake van een lager risico op herpes zoster maar hierover is op dit moment weinig bekend. Daarom wordt voorgesteld deze *other concern* te verwijderen.

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 aangepast in lijn met het commentaar van het College.

Agendapunt 10.1

Sondelbay

Productnaam	Sondelbay
Werkzaam bestanddeel	teriparatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 20 microgram/80 microliter
Indicatiegebied	Osteoporose
ATC-code	H05AA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124662
Zaaknummer	721675

Het betreft de 2^e ronde van een biosimilar aanvraag via de centrale procedure. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Forsteo zijn goedgekeurd: *“Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fracture. In postmenopausal women, a significant reduction in the incidence of vertebral and nonvertebral fractures but not hip fractures have been demonstrated. Treatment of osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy in women and men at increased risk for fracture.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 932^e Collegevergadering (d.d. 4 juli 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond. *Major objections* zijn geformuleerd met betrekking tot de verschillende dossierdelen.

Kwaliteit Non-klinische onderzoeken

De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde zorgden een aantal zaken voor vraagtekens op over de *Good Clinical Practice* (GCP) status van de farmacokinetiek (PK) studie. Inmiddels heeft een GCP-inspectie uitgewezen dat er inderdaad tekortkomingen zijn op gebied van GCP. Ook het bezwaar met betrekking tot de *device* waarmee het geneesmiddel wordt toegediend blijft van kracht.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde zijn onvoldoende opgelost.

Agendapunt 10.m

Utrogestan

Productnaam	Utrogestan
Werkzaam bestanddeel	progesteron
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules voor vaginaal gebruik: 200 mg
Indicatiegebied	Zwangerschap
ATC-code	G03DA04
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	123999
Zaaknummer	762004

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*<invented name> is indicated in women for:*

- *Supplementation of the luteal phase during Assisted Reproductive Technology (ART) cycles.*
- *Prevention of a premature singleton birth in women at risk, with a short cervical length of ≤ 25 mm measured between weeks 16 and 24 of pregnancy (weeks 18 and 26 of amenorrhoea)."*

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, eenarmige fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van progesteron is onderzocht bij 200 zwangere vrouwen met een hoog risico op vroegtijdige bevalling. De resultaten zijn vervolgens vergeleken met een externe referentiewaarde. De referentiewaarde (25%) betreft het risico op vroegtijdige bevalling bij de algehele populatie. Deze waarde wordt onderbouwd met literatuur. De studieresultaten wijzen op een afname in risico op vroeggeboorte bij de zwangere vrouwen die waren behandeld met progesteron. Het risico nam af tot onder de externe referentiewaarde van 25%. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De referentiewaarde van 25% is onvoldoende onderbouwd. Het is niet duidelijk waar deze referentiewaarde precies op is gebaseerd. Dit leidt tot *een major objection* over de werkzaamheid, die op basis van een vergelijking met deze referentie onvoldoende betrouwbaar is aangetoond.
- In de *major objection* over de werkzaamheid merkt de RMS op dat de opzet van de studie niet acceptabel is. De RMS vindt dat de firma een nieuwe studie met placebocontrolegroep moet uitvoeren. Het College vindt dit te streng geformuleerd. Erkend wordt dat het ontbreken van een placebogroep niet wenselijk is, maar in dit geval is een placebogroep onethisch. Ook is progesteron al in diverse richtlijnen opgenomen als optie voor de preventie van vroegtijdige bevalling, en wordt progesteron in verschillende lidstaten al off-label toegepast voor deze indicatie. Op basis van deze overwegingen vindt het College de gekozen studie-opzet acceptabel.

- De voorgestelde indicatie kan de indruk wekken dat Utrogestan alleen mag worden gebruikt door de subgroep vrouwen met een verkorte cervix. In de studie waren echter zowel vrouwen met een verkorte cervix, als vrouwen met een geschiedenis van vroeggeboorte opgenomen. In een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie in lijn te brengen met de studiepopulatie.

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 significante werkzaamheid, maar de onvoldoende onderbouwde referentiewaarde, waarmee de studieresultaten worden vergeleken, zorgen voor twijfels over de betrouwbaarheid van de effectschatting. Verder moet de indicatie in lijn worden gebracht met de kenmerken van de studiepopulatie. Dit zijn *major objections*.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 14-17 april 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).
- Agendapunt 13** **Zaken ter 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 is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
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)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma