

Vastgesteld d.d.  
30 juli 2020

**Openbaar verslag van de 955<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 17 juni 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
17-09-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
02-11-2022	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 10.a, 10.b, 10.d, 10.g, 10.h, 10.i en 10.j.	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  
Prezista  
darunavir  
Infectieziekten
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a  
Angusta  
misoprostol  
Inductie bevalling
- 10.b  
Blincyto  
blinatumomab  
Oncologie



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

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

10.c	Crysvita burosumab Stofwisselingsziekten
10.d	Exparel bupivaïcane Anesthesie
10.e	Idefirix imlifidase Transplantatie-immunologie
10.f	Latuda lurasidon Psychiatrie
10.g	Lynparza olaparib Oncologie
10.h	Palforzia pinda ( <i>Arachis hypogaea</i> ) allergenen Allergologie
10.i	Radio-Flu natriumfluoride (18F) Diagnostiek
10.j	Tecentriq atezolizumab Oncologie
10.k	Veklury remdesivir Infectieziekten
<b>11</b>	<b><i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i></b>
<b>12</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking</b>
12.c	PRAC-verslag 8-11 juni 2020
<b>13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b>
<b>13.2</b>	<b>Actiepuntenlijst</b>
<b>13.3</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken</b>
<b>13.4</b>	<b>Overzicht perscontacten</b>
<b>13.5</b>	<b>Wetenschappelijke adviezen</b>
<b>13.6</b>	<b>Pediatische onderzoeksplannen</b>
<b>13.7</b>	<b>Overige zaken</b>
<b>13.8</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie</b>
<b>14</b>	<b>Rondvraag</b>



**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 955<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

*Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 10, eerste lid, aanhef en onder d van de WOB worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.j dat hij betrokken is bij onderzoek dat wordt gesponsord door deze firma. 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 tot en met 4 volgen agendapunten 12.a, 12.b en 12.c. Hierna volgen agendapunten 10.b, 10.g, 10.j, 10.e, 10.h, 10.a, 10.d en 10.f. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.a, 10.c en 10.i. Daarna volgen agendapunten 13 tot en met 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

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

**COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**

Therapeutica:

- De *European Medicines Agency* (EMA) heeft de afgelopen maanden een interactieve beoordeling (*rolling review*) gedaan van de bewijsvoering van hydroxychloroquine. Rndom hydroxychloroquine zijn nu de volgende studies beschikbaar.
    - 5 *Randomized Controlled Trials* (RCT's): 4 RCT's lieten geen effect zien. 1 RCT liet dit wel zien, maar hierbij werden vraagtekens gezet bij de methodologie.
    - 17 observationele studies, waarvan 11 cohortstudies. 6 hiervan hadden een mortaliteitseindpunt, waarbij bij 5 studies geen effect of zelfs een negatief effect werd aangetoond.
    - Veel studies wijzen op de (cardiale) veiligheidsproblemen.
- Al met al is nu het standpunt dat er voldoende bewijs is dat hydroxychloroquine bij de behandeling van COVID-19 geen toegevoegde waarde heeft, ongeacht de ernst van het beeld.
- Ook enkele onderzoeken naar post-exposure profylaxis tonen aan dat hydroxychloroquine niet effectief is.
- In Nederland zijn alle studies naar hydroxychloroquine bij COVID-19 gestopt, wereldwijd lopen er nog zo'n 200 studies.
- Het Verenigd Koninkrijk heeft een zeer grote 5-armige studie opgezet, waarin patiënten onder andere zijn gerandomiseerd naar behandeling met dexamethason. De controlegroep kreeg *standard of care*. Er is een reductie in mortaliteit gezien bij

mensen met zuurstofbehoefte of mechanische ventilatie van ruim 30%. Verdere data moet worden afgewacht.

Het idee is dat dexamethason de immuunrespons onderdrukt bij *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

Vaccins:

- Momenteel zijn 183 vaccins in ontwikkeling. Een aantal zit al in klinische studies, waarvan één in fase II tot III (Oxford). AstraZeneca heeft het contract gekregen om dit vaccin te gaan produceren.
- Het grootste probleem momenteel bij het vaccinonderzoek is de afname van circulatie van het virus door de genomen maatregelen. Binnen het Europese Netwerk is men desondanks van mening dat een *efficacy/safety trial* uitgevoerd moet worden met als eindpunt bescherming tegen bevestigde symptomatische SARS-COV2-infecties, maar dit is steeds moeilijker uitvoerbaar. Op 22 juni 2020 is er een ICRMA-meeting, waarin gekeken zal worden aan welke vereiste moet worden voldaan voordat aan een fase-III-studie begonnen kan worden en hoe er, ondanks een afnemende viruscirculatie, voor kan worden gezorgd dat de inzichten rondom werkzaamheid en veiligheid wel verkregen worden.
- Ook rondom *challenge* studies lopen discussies. De *World Health Organisation* (WHO) heeft recent een uitgebreid rapport over de haalbaarheid van deze studies gepubliceerd. Bedrijven zijn bezig dit type studies op te zetten. Hier zitten ethisch echter veel haken en ogen aan. Over het virus is nog relatief weinig bekend. Wanneer vrijwilligers in een studie besmet zouden raken en symptomatische ziekte zouden ontwikkelen dan ontbreekt een effectieve behandeling. Dit soort studies zou echter wel belangrijke informatie kunnen geven over de benodigde immuunrespons voor bescherming.
- Verwachtingsmanagement is van groot belang. Het lijkt moeilijk een goede immuunrespons tegen SARS-COV2 op te wekken. Ook bij mensen die een infectie hebben gehad lijkt de respons snel af te nemen. Bij een vaccin zal dit waarschijnlijk ook gebeuren, hoewel er wel mogelijkheden zijn om een langere blootstelling aan het virus te bewerkstelligen (d.m.v. adjuvantia, meerdere doseringen, RNA-vaccins enz.). Momenteel wordt gewerkt aan *post-licensure* monitoring in de vorm van systemen die snel veiligheidssignalen kunnen detecteren, maar die ook de *benefit/risk* balans kunnen monitoren.

**Agendapunt 5**

**Collegeverslagen**

Er zijn geen collegeverslagen geagendeerd.

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

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

Agendapunt 7.a Prezista

Productnaam	Prezista
Werkzaam bestanddeel	darunavir
Farmaceutische vorm en sterkte	orale suspensie: 100 mg/ml filmomhulde tabletten: 400 en 800 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AE10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	109902, 102304, 111440
Zaaknummer	801139

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

- *Prezista, co-administered with low dose ritonavir is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of patients with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection.*
- *Prezista, co-administered with cobicistat is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults and adolescents (aged 12 years and older, weighing at least 40 kg) (see section 4.2)*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Klinische onderzoeken**

Ter onderbouwing van de indicatie-uitbreiding wordt een nog lopende fase-II/III-studie ingediend, waarbij farmacokinetiek (PK), veiligheid en werkzaamheid worden bekeken van COBI-boosted darunavir bij pediatrische patiënten met virologisch onderdrukte HIV-1.

De studie toont dat farmacologische parameters  $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  en  $C_{tau}$  voor darunavir op hetzelfde niveau zitten voor adolescenten als voor volwassenen. Het *boosting* effect van cobicistat is behouden bij adolescenten. De virologische *succesrate* in week 48 was 85,7%, gebruikmakend van de FDA *Snapshot Approach*. Geen van de patiënten ondervond protocolgedefinieerd falen. Er werden geen veiligheidsissues gezien die gebruik bij adolescenten zouden ontraden.

Het College is van mening dat er sprake is van positieve *benefit/risk* balans voor darunavir, gecombineerd met cobicistat, is in een dosering van 800 mg/150 mg bij adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van minstens 40 kg.

Het gebruik van darunavir met cobicistat in adolescenten is recent goedgekeurd voor Rezolsta (darunavir 800 mg en cobicistat 150 mg) en Tobyst (cobicistat 150 mg). Het voorgestelde doseringsschema voor darunavir bij adolescenten van minstens 40 kg betreft 800 mg in combinatie met 150 mg cobicistat. Dit is in lijn met de posologie opgenomen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van Rezolsta en Tybost. De huidige variatie-aanvraag voor Prezista is gebaseerd op dezelfde studiedata als waarop de variaties in Rezolsta en Tybost zijn goedgekeurd.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief.



**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

Angusta

Productnaam	Angusta
Werkzaam bestanddeel	misoprostol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 25 microgram
Indicatiegebied	Inductie bevalling
ATC-code	G02AD06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	126719
Zaaknummer	803229

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Angusta is indicated for induction of labour.”*

Dit geneesmiddel is al geregistreerd in een groot aantal Europese landen. Middels een *Repeat Use* wil de firma Angusta ook in de rest van Europa, waaronder Nederland, registreren.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een grote review van 76 trials met in totaal 14.412 vrouwen. Er wordt een effect aangetoond van misoprostol bij inductie van de bevalling.

Ter *bridging* van de data is daarnaast een farmacokinetiek (PK) – farmacodynamiek (PD)-studie uitgevoerd, waarbij Angusta 25 microgram vergeleken wordt met Cytotec 200 microgram tabletten.

De RMS concludeert naar aanleiding van deze studie dat geen bio-equivalentie is aangetoond tussen deze twee middelen en dat de resultaten alleen kunnen worden gebruikt als grove vergelijking van systemische blootstelling na toediening van Angusta en Cytotec. Desondanks is de RMS van mening dat de studie-uitkomst wel enige geruststelling biedt dat de PK-eigenschappen van beide middelen gelijk zijn. Middels dissolutiedata zou zijn aangetoond dat de biobeschikbaarheid van Angusta 25 microgram na orale administratie overeenkomt met die van Cytotec tabletten 0,1 en 0,2 mg.

Het College is van mening dat de *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel positief is. Er is een duidelijke werkzaamheid van misoprostol aangetoond bij inductie van de bevalling. Risico's geassocieerd met misoprostol zijn vergelijkbaar met die van alternatieve middelen (oxytocine, dinoprostone) en zijn om die reden acceptabel. Het College ziet geen reden te veronderstellen dat er geen sprake zou zijn van bio-equivalentie. De overlegde tabellen laten kwalitatief en kwantitatief geen grote verschillen zien. Hiervoor dient dan ook geen *major objection* of *other concern* voor te worden opgesteld.

---

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond en het bijwerkingenprofiel is acceptabel.

Agendapunt 10.b

**Blinicyto**

Productnaam	Blinicyto
Werkzaam bestanddeel	blinatumomab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat en oplossing voor infusie: 12,5 microgram/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC19
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	116506
Zaaknummer	751876

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

- (1) *“BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of adults with ~~Philadelphia chromosome negative~~ CD19 positive relapsed or refractory B precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Patients with Philadelphia chromosome **positive** (Ph+) B-precursor ALL should have failed treatment with at least 2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and have no alternative treatment options.*
- (2) *BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of adults with ~~Philadelphia chromosome negative~~ CD19 positive B-precursor ALL in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1%.*
- (3) *BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of paediatric patients aged 1 year or older with ~~Philadelphia chromosome negative~~ CD19 positive B-precursor ALL which is refractory or in relapse after receiving at least two prior therapies or in relapse after receiving prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Patients with Philadelphia chromosome **positive** B-precursor ALL should have failed treatment with at least 2 TKIs and have no alternative treatment options.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 940<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 november 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie. *Major objections* resteren over alle drie de indicatiedelen.”

**Klinische onderzoeken**

In de 2<sup>e</sup> ronde zijn aanvullend ingeleverde data beoordeeld.

- Adult Ph<sup>+</sup> r/r ALL: er wordt een retrospectieve observationele studie aangeleverd met 373 patiënten met ALL, die blinatumomab in *expanded access setting* hebben gekregen. 34 volwassenen met Ph<sup>+</sup> r/r ALL waren geïnccludeerd. Naar aanleiding van de resultaten van deze studie komen de Rapporteurs tot de conclusie dat vergelijking tussen Ph<sup>+</sup>- en Ph<sup>-</sup>-patiënten zeer twijfelachtig blijft, maar er wordt onderkend dat het uitvoeren van een *randomized comparative trial* erg lastig is in deze setting. De uitkomsten van deze studie worden ondersteunend bevonden voor de pivotal studie 20120216 en deze kunnen van klinische relevantie zijn voor patiënten met Ph<sup>+</sup> r/r ALL, die geen baat hebben gehad bij minstens 2 TKIs, in afwezigheid van duidelijk effectieve alternatieve behandelingen in deze hoog-risicopopulatie.

Om die reden wordt deze *major objection* als opgelost beschouwd door de Rapporteurs. De *benefit/risk* balans is positief. Het College ondersteunt dit standpunt, hoewel de resultaten weinig overtuigend zijn. De hoeveelheid bewijs van blinatumomab is echter vergelijkbaar met die van andere goedgekeurde producten voor deze populatie. Mogelijk is blinatumomab van toegevoegde waarde, gezien de medische noodzaak in deze populatie en het feit dat het werkingsmechanisme en bijwerkingenprofiel verschilt van de huidige beschikbare therapieën.

- Ph<sup>+</sup> MRD-positieve adult ALL: er worden aanvullende data overlegd van een retrospectieve observationele studie. De Rapporteurs concluderen dat de werkzaamheidsdata minimaal zijn en onvoldoende zijn om conclusies te kunnen trekken over de *benefit/risk* balans in de doelpopulatie. De Rapporteur vraagt om verheldering ten aanzien van de beschrijving van de doelindicatie in relatie tot de behandelde populatie, MRD-data en gerelateerde ARDs. Het College ondersteunt het standpunt dat de data te beperkt zijn voor deze indicatie en onvoldoende om te kunnen concluderen tot een positieve *benefit/risk* balans. De vraag om opheldering door de Rapporteur wordt niet gesteund door het College, aangezien de *benefit/risk* balans op dit moment sowieso negatief is.
- *Paediatric* Ph<sup>+</sup> r/r ALL: er wordt gedetailleerde informatie aangedragen van in totaal 8 patiënten uit 3 verschillende studies. Van deze 8 patiënten hebben slechts 2 de doelindicatie gehaald (minstens 2 TKIs). De rapporteurs concluderen dat de *benefit/risk* balans negatief blijft voor deze doelpopulatie en zijn van mening dat, als toegestaan, de indicatie in Ph<sup>+</sup> r/r ALL beperkt moet zijn tot enkel volwassenen. Het College ondersteunt dit. Er zijn te weinig data en extrapolatie van de volwassenen Ph<sup>+</sup>-populatie of de pediatrische Ph<sup>-</sup>-populatie kan deze indicatie niet ondersteunen.

De Rapporteurs bespreken tot slot in een *other concern* het effect van leeftijd op de *response rate*. Ze erkennen dat geen conclusie op leeftijdssubgroep getrokken kan worden door de beperkte patiëntenaantallen en overlappende betrouwbaarheidsintervallen. Desondanks vragen ze toch om een verdere discussie ten aanzien van de geobserveerde werkzaamheid bij jongvolwassenen (0/5 responses in de subgroep van 18- tot 35-jarigen), waarbij ook de noodzaak de indicatie te vernauwen wordt meegenomen. Het College heeft niet het idee dat dit nieuwe gezichtspunten op gaat leveren.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel met betrekking tot de indicatie “*adult* Ph<sup>+</sup> r/r ALL”, maar blijft **negatief** ten aanzien van de andere twee indicatiegebieden gezien een gebrek aan bewijs.

Agendapunt 10.c

Crysvita

Productnaam	Crysvita
Werkzaam bestanddeel	burosumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg, 20 mg, 30 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	M05BX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120397, 120398, 120399
Zaaknummer	729250

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Crysvita is indicated for the treatment of X-linked hypophosphataemia (XLH), in children 1 year of age and older with radiographic evidence of bone disease, in children 1 year of age and older and adolescents with growing skeletons, and in adults.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 945<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 22 januari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er is een substantieel farmacodynamisch effect aangetoond, maar het College is er onvoldoende van overtuigd dat dit zich vertaalt naar een klinisch relevant voordeel voor de patiënt.”

**Klinische onderzoeken**

In deze 2<sup>e</sup> ronde heeft de firma een respons ingediend, waarmee wordt aangetoond dat burosumab een positief effect heeft op botmarkers, osteomalacie, botformatie en fractuurgenezing. De Rapporteurs concluderen dat het totaal aan bewijs toont dat burosumab tot een klinisch relevante afname van symptomen en verbetering van functie leidt. Deze *major objection* wordt als opgelost beschouwd.

Het College ondersteunt bovenstaande standpunten van de Rapporteurs.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* is opgelost.

Agendapunt 10.d

Exparel

Productnaam	Exparel
Werkzaam bestanddeel	bupivacaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie met verlengde afgifte: 13,3 mg/ml
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	N01BB01
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Kroatië
RVG-nummer	125092
Zaaknummer	737088

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Exparel is indicated in adults for single-dose infiltration to produce post-surgical local analgesia and as a nerve block to produce post-surgical regional analgesia for acute pain management.”*

Eerder in de procedure kwamen meerdere *major objections* op het gebied van kwaliteit naar voren.

Bovendien werden door Co-Rapporteur twee *major objections* opgesteld:

- Ten aanzien van het klinische effect, dat niet robuust genoeg is, aangezien 5 van de 11 ingestuurde fase-III-studies niet het primaire eindpunt hadden behaald.
- Ten aanzien van de brede indicatie acute pijn, terwijl de studies enkel zijn uitgevoerd bij postoperatieve patiënten. De Co-Rapporteur was daarnaast van mening dat de heterogeniteit in modellen, studieopzet, uitkomsten, comparators, baseline analgetica en noodmedicatiestrategieën, net als het ontbreken van een duidelijk patroon in de resultaten, geen inzicht geeft in de aangevraagde indicatie.

**Kwaliteit**

In de 2<sup>e</sup> ronde worden de gestelde *major objections* op het gebied van kwaliteit als opgelost beschouwd. Wel is een nieuwe *major objection* geformuleerd ten aanzien van de mogelijke aanwezigheid van nitrosamine-onzuiverheden.

**Klinische onderzoeken**

- De firma kan ten aanzien van de *major objection* omtrent de robuustheid van de data voor elk van de negatieve studies een verklaring geven. Deze verklaringen worden door de Rapporteurs geaccepteerd. Het College ondersteunt dit. Ondanks dat de effectgrootte klein is, ondersteunt het College de mening van de Rapporteurs dat de *benefit/risk* balans positief is geworden. De *proof-of-concept* is aangetoond versus placebo en bupivacaïne is een gangbaar lokaal anestheticum. Deze nieuwe formule (verlengde afgifte) was ofwel non-inferieur aan conventionele bupivacaïne *immediate release* (IR) als comparator of superieur in een add-onsetting aan bupivacaïne IR. Aangezien eenzelfde effect is bereikt met lagere systemische blootstelling aan bupivacaïne voor Exparel versus bupivacaïne IR, is de *benefit/risk* balans positief.
- De Rapporteurs concluderen dat Exparel niet effectief zal zijn in alle settings en suggereren een indicatier restrictie naar de pijnmodellen van de 6 studies waar effectiviteit is aangetoond. Bovendien willen de Rapporteur niet opgenomen zien dat het gaat om *“acute pain management”*, aangezien ze van mening zijn dat dit

niet het daadwerkelijke gebruik van dit product (preventie van acute postoperatieve pijn) goed reflecteert. Tot slot willen de Rapporteurs wel opgenomen zien dat werkzaamheid en veiligheid niet is aangetoond bij grote operaties, waaronder abdominale, vasculaire en thoracale operaties.

Hier is het College het niet mee eens. In lijn met de *European Medicines Agency* (EMA) - richtlijn over pijn dient de indicatie niet beperkt te worden tot bepaalde operaties. De uitkomsten van de studie kunnen geëxtrapoleerd worden naar andere kleine tot middelmatige operatieve procedures. In lijn met de voorgestelde indicatie van het soortgelijke geneesmiddel Zynrelef wordt gesteld: *“Exparel is indicated for treatment of somatic postoperative pain from small- to medium-sized surgical wounds in adults (see section 5.1).”* De opmerking *“efficacy and safety have not been established in major surgeries including abdominal, vascular and thoracic surgeries”* dient niet in de indicatie te worden opgenomen, aldus het College, maar kan worden geïncorporeerd in paragraaf 5.1 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

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

#### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de resterende *major objection* op het gebied van nitrosamine-onzuiverheden wordt opgelost.



Agendapunt 10.e

Idefirix

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

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Idefirix (imlifidase) is indicated for desensitization treatment of highly sensitized adult kidney transplant patients with positive crossmatch against an available deceased donor. The use of Idefirix should be reserved for patients unlikely to be transplanted under the available kidney allocation system including prioritization programmes for highly sensitized patients.”*

De onderstreepte tekst is in de onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.. De 2<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 947<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 19 februari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het College besluit over de resterende onzekerheden heen te stappen. Er is sprake van een indrukwekkend effect bij ‘*highly unlikely to be transplanted*’ patiënten en bij deze patiënten is de medische noodzaak hoog.”

In de vorige ronde zijn vervolgens een aantal punten voorgelegd aan een *Ad Hoc Expert Group* (AHEG), waarna twee nieuwe klinische *major objections* werden opgesteld:

- Doelpopulatie: de firma is gevraagd duidelijker te identificeren welke patiënten zonder twijfel voordeel kunnen hebben van behandeling met imlifidase. Als de doelpopulatie met een positieve *benefit/risk* balans beperkt wordt, moet gerechtvaardigd worden dat deze populatie gerepresenteerd wordt in de ingediende klinische studies.
- PAES: het ontwerp van de voorgestelde *Post-Authorisation Efficacy Study* (PAES) wordt niet geaccepteerd. Er dient hierover een verdere toelichting te worden gegeven, mede ten aanzien van de vraag waarom geen *Randomized Controlled Trial* (RCT) uitgevoerd kan worden.

**Klinische onderzoeken**

De firma heeft gereageerd op de opgestelde *major objections*.

- Doelpopulatie:
  - De firma geeft aan dat de doelpopulatie luidt: *“those patients who cannot be served in the current existing programmes”*, waardoor imlifidase complementair is aan deelname aan priorisatieschema's en *Acceptable Mismatch* (AM) programma's en niet vervangend. In rubriek 4.1 van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wordt daarom opgenomen:

*“The use of Idefirix should be reserved for patients unlikely to be transplanted under the available kidney allocation system, including prioritization programmes for highly sensitized patients.”* Deze doelpopulatie komt overeen met de onderzochte populatie in de klinische studies, gezien de hoge mate van sensitisatie en het feit dat de transplantatieteams voor deze patiënten geen andere behandeloptie meer zagen.

- Deel van deze *major objection* betrof ook de rechtvaardiging van het gebruik van imlifidase bij patiënten met een positieve T-cel CDCXM. De firma geeft aan dat slechts 3 patiënten met een positieve T-cel CDCXM geïnccludeerd zijn in de studie. 2 patiënten kenden na transplantatie na imlifidasebehandeling een *antibody-mediated rejection* (AMR) en konden succesvol worden behandeld met *standard of care*. Ten tijde van het laatste follow-up bezoek hadden alle drie de patiënten nog een goed functionerende graft. De firma stelt voor in rubriek 4.4 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) op te nemen: *“There is very limited experience in patients with a confirmed positive T-cell CDC-crossmatch test before imlifidase treatment.”*

Het College is het eens met de Rapporteurs dat deze *major objection* is opgelost. De *benefit/risk* balans voor deze patiënten is positief, maar het blijft de vraag hoe *“patients who are unlikely to receive a kidney transplant under the available kidney allocation system”* geïdentificeerd kunnen worden. Dit blijft een lastige kwestie die volgens het College het best aan de klinische praktijk kan worden overgelaten.

- PAES: de firma stelt een eenarmige studie voor waarbij de langetermijnresultaten van niertransplantaties van een overleden donor na behandeling met imlifidase worden vergeleken met een gematcht cohort van referentiepatiënten. Een RCT is volgens de firma niet mogelijk, mede gezien het ontbreken van eenzelfde aanpak bij het toewijzen van een donornier van een overleden persoon in Europa, wat tot heterogeniteit leidt, waardoor de resultaten niet goed te interpreteren zijn, en vanwege het feit dat het niet goed mogelijk zal zijn voldoende patiënten te includeren in de controle-arm.

De Rapporteur acht de uitleg van de firma aannemelijk en gaat akkoord met de voorgestelde studieopzet. Het College is het met de AHEG eens dat een RCT methodologisch gezien de beste optie is, maar vanwege *feasibility* issues lijkt dit onmogelijk en is het College het eens met de Rapporteur dat het voorgestelde PAES-ontwerp acceptabel is. Deze *major objection* is om deze reden eveneens opgelost.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief in de voorgestelde (beperkte) indicatie en de firma heeft het voorgestelde PAES-ontwerp voldoende kunnen rechtvaardigen.

Agendapunt 10.f

Latuda

Productnaam	Latuda
Werkzaam bestanddeel	lurasidon
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 18,5 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AE05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	112906, 112907, 112908
Zaaknummer	774393

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Latuda is indicated for the treatment of schizophrenia in adults ~~aged 18 years and adolescents aged 13 years and over.~~”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Eerder in de procedure waren er o.a. *major objections* ten aanzien van het effect in de leeftijdsgroep 13 en 14 jaar en was het onderhoudseffect bij adolescenten nog niet voldoende onderbouwd.

**Klinische onderzoeken**

In de huidige ronde heeft de firma de gestelde vragen beantwoord.

Het College heeft de volgende opmerkingen:

- Het College is bezorgd over het feit dat de diagnose “schizofrenie” moeilijk te stellen is in de leeftijdscategorie 13-14 jaar. Bovendien betekent een diagnose schizofrenie langdurig gebruik van het medicament lurasidon, met alle langetermijneffecten van dien. Er wordt echter wel werkzaamheid vastgesteld bij deze leeftijdscategorie. Om die reden is de *benefit/risk* balans ook voor 13- tot 14-jarigen positief, waarbij wel moet worden aangemerkt dat geadviseerd wordt in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) op te nemen dat een kinderpsychiater de diagnose schizofrenie moet stellen en het medicament voor moet schrijven bij kinderen in de leeftijd van 13 tot 14 jaar.
- De *major objection* ten aanzien van de onderhoudsbehandeling blijft staan. Deze is nog niet opgelost. De extrapolatie naar adolescenten vanaf 13 jaar is niet onderbouwd en gaat in tegen aanbevelingen uit de richtlijn. Er zijn geen biologische verschillen, maar er zijn wel verschillen in diagnose, symptomatologie, co-morbiditeit en prognose, waardoor extrapolatie belemmerd wordt.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de *major objection* over het onderhoudseffect wordt opgelost. De *benefit/risk* balans wordt inmiddels positief bevonden voor de leeftijdscategorie 13-14 jaar, op voorwaarde dat in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) vermeld wordt dat de kinderpsychiater de diagnose moet stellen en de behandeling bij deze jonge groep moet uitvoeren.

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	775428

Het betreft de 2<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.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 949<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 18 maart 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is te breed en door de opzet van de studie kan niet worden beoordeeld welke bijdrage bevacizumab levert aan de waargenomen werkzaamheid in deze setting.”

**Klinische onderzoeken**

Er resteren grote onzekerheden: het positieve resultaat lijkt gedreven te worden door het effect van olaparib in HRD-positieve/tBRCAm-subgroepen. In de gepresenteerde data voor de HRD-negatieve populatie wordt geen consistent effect gezien. De HRD-negatieve populatie is een relevante subgroep in de pivotale studie en de klinische praktijk. Er is ook geen sterke biologische rationale voor werkzaamheid van olaparib. Bovendien zijn er grote tekortkomingen in het studieontwerp (waaronder het ontbreken van een arm waarin alleen olaparib gegeven wordt), waardoor een adequate evaluatie van de bijdrage van bevacizumab aan de activiteit van olaparib/bevacizumab in de HRD-positieve subgroep niet te bepalen is.

Om die reden komt het College tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans van olaparib voor de nieuwe indicatie nog steeds negatief is.

- Het College is het niet geheel eens met de voorgestelde *major objection* van de Rapporteur, met name ten aanzien van de beperkte indicatie voor patiënten met een HRD-positieve status. Dit ook gezien de resterende onzekerheden over de validatie van de HRD-score en het gebrek aan overtuigende data ten aanzien van de bijdrage van bevacizumab aan olaparib/bevacizumab in deze patiënten.

- Het College is het niet eens met de Co-Rapporteur dat de tweede *major objection* is opgelost. De gevraagde rechtvaardiging van de *benefit/risk* balans bij patiënten zonder tBRCA-tumoren wordt ondersteund. Het is echter zeer onwaarschijnlijk dat de resultaten de belangrijke onzekerheden in deze subgroep kunnen weghalen.
- Ten slotte was het plan een *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie uit te voeren gezien verandering van statistische methoden/eindpunten tijdens en na de studie. Door de coronacrisis is dit uitgesteld. Het College is echter van mening dat dit alsnog dient te geschieden en stelt hier een *major objection* voor op.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Beide eerder gestelde *major objections* zijn nog niet opgelost. 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. Bovendien is het College van mening dat de door de coronacrisis *on hold* gezette GCP-inspectie alsnog doorgang moet vinden en is ook hierover een *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 10.h

**Palforzia**

Productnaam	Palforzia
Werkzaam bestanddeel	pinda ( <i>Arachis hypogaea</i> ) allergenen
Farmaceutische vorm en sterkte	oraal poeder: 0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg, 100 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Allergologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	125319, 125320, 125321, 125322, 125323, 125324
Zaaknummer	746053

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Palforzia is indicated as oral immunotherapy (OIT) for patients aged 4 to 17 years with a confirmed diagnosis of peanut allergy to reduce the incidence and severity of allergic reactions, including anaphylaxis, after exposure to peanut. Palforzia may be continued in patients 18 years of age and older is also indicated for maintenance of efficacy in peanut-allergic patients who turn 18 years during therapy.”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werden aangevraagd zijn weergegeven.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 939<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 24 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op het gebied van kwaliteit en over de indicatie en de *benefit/risk* balans.”

**Kwaliteit en klinische onderzoeken**

In de 2<sup>e</sup> ronde wordt de respons van de firma besproken.

De Rapporteurs geven aan dat de goede resultaten mogelijk de veiligheidsbezwaren in het eerste jaar overtreffen wanneer de werkzaamheid doorzet en de compliance van patiënten goed is, maar dat de *benefit/risk* balans niet te bepalen blijft totdat de firma heeft geantwoord op de List of Outstanding Issues, waarin diverse *major objections* naar voren komen.

Het College is van mening dat de aangevoerde korte-en langetermijndata aantonen dat een groot deel van de patiënten gedesensibiliseerd zal raken en dat het aantal bijwerkingen zal verminderen over tijd. Langetermijnresultaten over werkzaamheid, veiligheid en immunologische data wijzen in de goede richting.

Om die reden zijn de huidige data voldoende om start van AR101-behandeling toe te staan, aangezien de *benefit/risk* balans positief lijkt te zijn.

Er bestaan echter nog steeds een aantal *major objections*.

- Er resteren drie *major objections* op het gebied van kwaliteit.
- Er zijn verschillende klinische *major objections*:
  - De Rapporteurs stellen ten aanzien van de *benefit/risk* balans een uitgebreide *major objection* op, waarbij het College van mening is dat deze beter gesplitst kan worden in de volgende twee *major objections*:
    - *Benefit/risk* balans in adolescenten: er dienen wijzigingen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) opgenomen te worden die ervoor zorgen dat het veiligheidsprofiel van Palforzia (vooral ten aanzien van het hoge aantal anafylactische reacties) hanteerbaar is in deze leeftijdsgroep.

- Langetermijnveiligheid: de firma dient zich te committeren aan het verzamelen van langetermijndata post approval.
- Er is door de Rapporteurs een *major objection* opgesteld ten aanzien van de indicatie: het woord “*immunotherapie*” dient verwijderd te worden. Het College kan hiermee instemmen. Bovendien dient in lijn met de bedoeling van de EMA een wijziging in de volgorde opgenomen te worden, waarbij de voorgestelde indicatie wordt: “*Palforzia is indicated as treatment of patients with a confirmed diagnoses of peanut allergy aged 4 to 17 years with a confirmed diagnoses of peanut allergy.*” Ten aanzien van de indicatie wordt verder gesteld dat de zin “*Palforzia may be continued in patients 18 years of age and older*” redundant is. Dit kan aldus het College worden verplaatst naar rubriek 5.1 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Bij elke indicatie waarin een leeftijdsbeperking opgevoerd wordt, zou anders deze discussie gevoerd kunnen worden.
- De Rapporteurs stellen een *major objection* op ten aanzien van het gebruik bij patiënten van 18 jaar en ouder. De firma wordt gevraagd het aantal patiënten per leeftijdsgroep bij inclusie aan te geven in de tot dusverre uitgevoerde studies. Dit kan wat het College betreft gedowngraded worden tot een *other concern*. De meerderheid van de patiënten zal 18 jaar worden gedurende de 5 jaar behandeling. Verwacht wordt dat het effect ook hierna zal voortduren en het is niet praktisch en onlogisch om behandeling te stoppen wanneer een patiënt 18 jaar wordt. De aangevraagde data kunnen meer details opleveren, maar dienen niet te leiden tot een beperking van de indicatie.

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

### **Conclusie**

Het College zou **positief** kunnen zijn ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de *major objections* op het gebied van kwaliteit, *benefit/risk* balans en indicatie worden opgelost.



Agendapunt 10.i

Radio-Flu

Productnaam	Radio-Flu
Werkzaam bestanddeel	natriumfluoride (18F)
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 0,1-4 GBq
Indicatiegebied	Diagnostiek
ATC-code	V09IX06
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	126583
Zaaknummer	798249

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure. Radio-Flu is geïndiceerd voor *functional imaging procedures* voor onderzoek naar ongewone veranderingen in botactiviteit. Met name de volgende indicaties zijn gedocumenteerd voor PET met natriumfluoride (18F):

- Detectie en lokalisatie van kankermetastasen in het bot bij volwassenen.
- Ter ondersteuning van de diagnostiek naar rugpijn van onbekende origine wanneer conventionele beeldvorming inconclusief is.
- Ter ondersteuning bij de detectie van botafwijkingen, vooral gerelateerd aan mogelijk kindermisbruik.

**Klinische onderzoeken**

De RMS is van mening dat de aanvraag wordt onderbouwd door een adequate review van gepubliceerde klinische data. Geconcludeerd kan worden dat natriumfluoride (18F) een acceptabel niveau van werkzaamheid en veiligheid kent. Om die reden is het product goedgekeurd in 2014 in Duitsland in de initiële DCP. De *Core SmPC* voor natriumchloride is geïmplementeerd.

Het College is het eens met de conclusies van de RMS. De *Core SmPC* is geïmplementeerd en om die reden wordt geen commentaar gegeven.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit diagnostische middel.



Agendapunt 10.j

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	796134

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Atezolizumab, in combination with platinum-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC).”*  
Dit geneesmiddel is eerder al goedgekeurd als tweedelijns monotherapie bij dezelfde groep patiënten.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd door een pivotal fase-III-studie, waarbij atezolizumab plus platinum-chemotherapie vergeleken wordt met placebo plus platinum-chemotherapie. Het co-primaire eindpunt van de *Investigator Assessment-Progression-Free Survival (INV-PFS)* was met 1,9 maanden verbeterd van 6,3 naar 8,2 maanden. De interim-analyse van het secundaire co-primaire eindpunt van *Overall Survival (OS)* toonde geen significant verschil tussen beide armen. De *Independent Review Facility-Progression-Free Survival (IRF-PFS)* was niet significant verbeterd. Er speelden geen kritische veiligheidsissues.

De Rapporteur is van mening dat de 1,9 maanden verbetering van de INV-PFS borderline klinisch relevant is en dat dit – gezien het problematische ontwerp van de pivotale studie, de heterogeniteit van de studiepopulatie en het niet-significante verschil in IRF-PFS – niet opweegt tegen de vele onzekerheden die er spelen. Het niet-significant zijn van de IRF-PFS is zorgwekkend, aangezien dit het enige positieve co-primaire eindpunt (dat ook nog eens borderline klinisch relevant is) niet ondersteunt. Er worden door beide Rapporteurs *major objections* opgesteld ten aanzien van dit punt. De Rapporteur vraagt om de benefits voor relevante subgroepen te onderbouwen gegeven het advies, te weten effectiviteit volgens de PD-L1-status, subgroepanalyse van de IRF-PFS en de effectiviteit bij cisplatinegeschikte en -ongeschikte patiënten.

Het College ondersteunt de *major objections*, maar is niet van mening dat gevraagd moet worden aan de firma om een subgroepanalyse uit te voeren.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief en de resultaten lijken weinig klinisch relevant.

Agendapunt 10.k

Veklury

Productnaam	Veklury
Werkzaam bestanddeel	Remdesivir
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 5 mg/ml gevriesdroogd poeder voor concentraat voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	126777, 126778
Zaaknummer	806131

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de voorgestelde indicatie:

*Veklury is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and adolescents (aged 12 years and older with a body weight of at least 40 kg):*

- *with pneumonia who may or may not be receiving supplemental oxygen or ventilatory support, or*
- *who are receiving supplemental oxygen or ventilatory support.*

Op 5 juni 2020 is een aanvraag voor een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* ingediend, nadat middels een interactieve beoordeling (*rolling review*) data zijn ingeleverd.

Het idee is dat er een smalle *window of opportunity* is waarbinnen remdesivir werkzaam is. In de eerste fase van de ziekte staat de virale activiteit op de voorgrond, maar is de immuunrespons van de patiënt redelijk goed in staat dit op te lossen. In de tweede week kan dit zodanig omslaan dat de inflammatoire reactie het ziektebeeld gaat bepalen. Remdesivir zou effectief zijn in de fase waarbij het lichaam niet meer in staat is om het virus te klaren, maar het beeld nog niet geheel door de inflammatoire respons bepaald wordt.

**Klinische onderzoeken**

Ter ondersteuning van de aanvraag werd als pivotal studie de NIAID-ACTT-studie ingediend, naast resultaten van de SIMPLE *severe study* en de Chinese publicatie in de Lancet met betrekking tot patiënten met ernstige COVID.

- Beide Rapporteurs vinden een CMA aanvaardbaar. Het College is het hiermee eens. Wel zijn de Rapporteur en Co-Rapporteur het niet eens over de indicatie.
- In de pivotal studie (NIAID-ACTT-studie) wordt gekeken naar het effect van remdesivir volgens de *Ordinal Score at Baseline*. Het effect lijkt hierbij met name gedreven te worden door mensen met een score 5 op baseline (gehospitaliseerd, zuurstofbehoefstig). De Rapporteur is van mening dat de indicatie beperkt moet worden en vindt de *benefit/risk* balans negatief voor patiënten die al aan de ventilatie of Extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) liggen ten tijde van start van de behandeling, net als voor de milde/matig-ernstige gevallen (nog geen zuurstofbehoefte) en wil deze groepen uitsluiten. De Co-Rapporteur is het hier niet mee eens en wil vanwege het *overall effect* gaan voor een brede indicatie.

Het College vindt het van belang dat in de indicatie wordt vermeld dat er klinisch of radiologisch sprake moet zijn van een pneumonie en dat de patiënt zuurstofbehoefstig is (al dan niet met gebruikmaking van mechanische ventilatie of ECMO, want dit betreft per definitie aanvullende zuurstoftherapie). Het exacte saturatiegehalte dient niet te worden vermeld in de indicatie, aangezien dit door co-morbiditeit kan zijn bepaald. Het College wil mechanisch geventileerde patiënten en patiënten aan de ECMO niet per definitie uitsluiten, maar wil de beslissing om wel of geen remdesivir te geven in deze groep overlaten aan de clinicus. Wel kan in rubriek 5.1 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) vermeld worden dat er weinig bewijs van werkzaamheid is bij deze groep patiënten.

- Daarnaast is er een discussie over de dosering. De firma stelt voor patiënten die nog geen invasieve mechanische ventilatie nodig hebben of niet aan de ECMO liggen initieel voor 5 dagen te behandelen (dag 1 = 200 mg, dag 2 t/m 5 = 100 mg) en dit bij geen verbetering te verlengen naar in totaal 10 dagen. De NIAID-ACTT heeft alleen 10 dagen behandeling onderzocht. Er zijn twee studies waarbij 5 en 10 dagen behandeling is vergeleken, maar deze studies kennen de nodige haken en ogen. Er wordt in ieder geval niet gesuggereerd dat er veel toegevoegde waarde is van de 5 dagen extra behandeling. Bovendien blijken ook de patiënten die 10 dagen behandeld zouden worden vaak slechts 5 dagen behandeld te zijn (vermoedelijk voornamelijk doordat het eindpunt bereikt is en ze goed opgeknapt zijn, maar deels ook door overlijden of bijwerkingen). Het College is het eens met het doseringsvoorstel. Wel wordt de vraag gesteld wat het risico lijkt te zijn op een rebound van virale replicatie wanneer remdesivir na 5 dagen behandeling gezien een opgetreden verbetering wordt gestopt. Hierover zijn nog onvoldoende gegevens bekend.
- Ten slotte zijn nog een aantal kwaliteitsissues naar voren worden gebracht.

### **Conclusie**

Het College vindt de aangevraagde *conditional marketing authorisation* aanvaardbaar. Adviezen zijn gegeven ten aanzien van de indicatie en dosering.

- 
- 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**
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-verslag 8-11 juni 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 zaken 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**      **Pediatische 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 en verslagen geagendeerd.

**Agendapunt 14**

**Rondvraag**

Vanuit het College komt de vraag wanneer er weer live vergaderd kan gaan worden. Fysiek vergaderen is tot 1 september 2020 sowieso niet mogelijk. Hierna wordt door de overheid gekeken of dit weer toegelaten kan worden.

Naar aanleiding van een vorige Collegevergadering is gekeken of in de toekomst een andere vergaderstructuur zou kunnen worden opgezet, op basis van de flexibiliteit die inherent aanwezig is bij digitaal vergaderen. Hier is een projectgroep/brainstormgroep voor geïnitieerd om een notitie voor op te stellen. Dit zal t.z.t. met het College worden besproken.

**Agendapunt 15**

**Sluiting**

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

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Mw. L.C.A. Albers  
Drs. Ing. A Bergsma (redactie)