

Vastgesteld d.d.
27 augustus 2020

**Openbaar verslag van de 957^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 15 juli 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
18-09-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
24-02-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 10.b, 10.c, 10.f, 10.g en de actiepuntenlijst	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**
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Adakveo
crizanlizumab
Hematologie
- 10.b Ayvakit
avapritinib
Oncologie
- 10.c Boostrix, Boostrix Polio
Diphtheria toxoid, Tetanus toxoid, Bordetella pertussis antigens, Pertussis toxoid,
Filamentous Haemagglutinin, Pertactin, Inactivated poliovirus
Vaccin



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

www.cbg-meb.nl

- 10.d Imbruvica
ibrutinib
Oncologie
- 10.e Kalydeco
Ivacaftor
Luchtwegen
- 10.f Onyuno
terbinafine
Infectieziekten
- 10.g Recarbrio
imipenem, cilastatin en relebactam
Infectieziekten
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.c PRAC – verslag 6-9 juli 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***
- 13.7.a Onderzoeksvoorstel promotie
- 13.8 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie***
- 14 *Rondvraag***
- 15 *Sluiting***

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 957^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van de agendapunten 10.c en 10.g dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma's. 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 Russel voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Agendapunt 13.7.a is aan de agenda toegevoegd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 10.b, 10.d, 10.e, 10.a, 10.c, 10.f en 10.g. Vervolgens volgen agendapunten 5 en 13.7.a. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Deneer en De Graeff zijn verhinderd.

Para-Chlooraniline (PCA) in Paracetamol

Op 9 juli jl. publiceerden NRC en Zembla een artikel over vervuiling van paracetamol met para-chlooraniline (PCA), een stof die mogelijk kankerverwekkend is. Deze stof werd aangetroffen in drie batches afkomstig van een specifieke grondstofleverancier. De gevonden PCA concentraties in deze batches bedragen maximaal 6 ppm. Dit komt overeen met 18 microgram PCA per dag wanneer deze paracetamol in de maximale dagdosering van 3 gram wordt gebruikt. Deze 18 microgram ligt ruim onder de door de ICH M7 gestelde maximale limiet van 34 microgram per dag. Bij het vaststellen van deze limiet wordt er van de ergste situatie uitgegaan, waarbij iemand levenslang dagelijks de maximale dosering paracetamol gebruikt. Deze limiet is gebaseerd op een verwaarloosbaar risico: één persoon extra die kanker krijgt op 100.000 mensen die levenslang dagelijks de maximale dosering paracetamol gebruiken (3 gram paracetamol, oftewel 6 tabletten van 500 mg, verkregen zonder doktersrecept). Bij kortdurend gebruik is het risico nog vele malen lager. De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) hanteert voor voedsel een striktere limiet (3 microgram per dag). Toegelicht wordt dat er een reden is voor dit verschil in limieten voor PCA tussen voedsel en geneesmiddelen. Geneesmiddelen worden alleen gebruikt bij een klacht of ziekte. Daarom is voor een geneesmiddel een hogere limiet toegestaan dan voor voedingsmiddelen: de voordelen wegen op tegen de nadelen. Daarnaast is er bij voedingsmiddelen geen maximaal- toegestane hoeveelheid die men mag gebruiken, zoals bij geneesmiddelen. Via voedsel kan men dus veel meer binnenkrijgen dan bij een geneesmiddel.

Het aCBG heeft een reactie op dit artikel gepubliceerd, waarin wordt aangegeven dat (op basis van de hierboven genoemde overwegingen) de veiligheid van paracetamol

niet ter discussie staat. Verder zijn de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), het Centraal Bureau Drogisterijbedrijven (CBD), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en patiëntenverenigingen geïnformeerd over het aCBG standpunt. Het KNMP heeft aangegeven zelf Paracetamol te gaan testen op aanwezigheid van PCA.

Naar aanleiding van de berichtgeving heeft de Minister van Medische Zorg verzocht om onderzoek te doen. Het aCBG zal in nauwe afstemming met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en de *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM) de beoordeling van paracetamol grondstofdossiers nader uitdiepen. Ook zullen de gehanteerde limieten en onderbouwing hiervan met de EDQM en de *European Medicines Agency* (EMA) getoetst worden.

Vanuit het College worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt.

- Beeldvorming speelt hier een belangrijke rol – het idee dat geneesmiddelen afkomstig uit China van mindere kwaliteit zijn. Het is daarom belangrijk dat het goed wordt uitgelegd hoe het systeem (het hanteren van veilige limieten) werkt. Wat in de onderhavige zaak niet in helpt is dat er in dit geval (voor paracetamol) ook een syntheseroute is waarbij geen PCA ontstaat. Ondanks dat beide syntheseroutes een veilig product opleveren, is het invoelbaar dat er met onbegrip wordt gereageerd op het bestaan van een syntheseroute die PCA als bijproduct heeft, terwijl er ook een PCA-vrije syntheseroute is.
- Dit onderwerp kan niet los worden gezien van de eerdere discussies en besluitvorming rond de nitrosamine-onzuiverheden, die o.a. werden aangetroffen in een aantal bloeddrukmedicijnen die bekend staan als de ‘sartanen’. Deze onzuiverheden leidden tot terugroepacties van verschillende producten en een Europees onderzoek, dat onder andere leidde tot strikte nieuwe productie-eisen voor deze geneesmiddelen.
- Het is belangrijk dat de communicatieboodschap wordt afgestemd op de specifieke doelgroepen. Bij behandelaars kan deze meer inhoudelijk worden ingestoken door ook te verwijzen naar de discussies over de nitrosamine-onzuiverheden, terwijl de berichtgeving richting patiënten meer zou moeten ingaan op de zorgen die er leven bij de patiënten. Ook voor communicatie kan worden gekeken naar hoe dit bij de nitrosamine-onzuiverheden is opgepakt.

Tot slot wordt opgemerkt dat in het artikel wordt aangekaart dat de syntheseroute, waarbij PCA ontstaat, later is geïntroduceerd. Dit is toen niet actief beoordeeld door het aCBG. De EDQM heeft dit beoordeeld die concludeerde dat de hoeveelheid PCA onder de gestelde limiet bleef. Er is dus niet actief bediscussieerd of het naast elkaar bestaan van twee syntheseroutes (een met PCA en een zonder PCA) wenselijk is.

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**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- 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 Adakveo

Productnaam	Adakveo (voorheen: Crizanlizumab Novartis Europharm)
Werkzame bestanddelen	crizanlizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B06A
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	125132
Zaaknummer	738607

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Crizanlizumab is indicated for the prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease (SCD) patients aged 16 years and over.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder 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. *Major objections* resteren over de werkzaamheid, de veiligheid en de voorgestelde indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de 1^e ronde werd opgemerkt dat de studie, waarin de klinische batches en de commerciële batches met elkaar zijn vergeleken, onvoldoende basis biedt voor een adequate beoordeling van de mogelijke verschillen tussen deze batches. In de 2^e ronde werd duidelijk dat er tussen twee studies, waarin de klinische batches en de commerciële batches zijn vergeleken, een verschil is in *ex-vivo* P-selectineremming. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Volgens de firma is dit verschil te verklaren door een verschil in testmethodiek tussen beide studies. Verder blijken de veiligheidsprofielen vergelijkbaar te zijn. Op basis hiervan is het College het eens met de Rapporteurs dat de vergelijkbaarheid van de batches voldoende is aangetoond.
- In de 1^e ronde werd geconcludeerd dat de daadwerkelijke grootte en relevantie van het klinische voordeel moeilijk te beoordelen valt. In de onderhavige ronde zijn de Rapporteurs er voldoende van overtuigd geraakt dat, ondanks het ontbreken van significantie in de crizanlizumab groep ten opzichte van de placebogroep, het aangetoonde effect van klinisch belang is bij deze patiëntenpopulatie.

De Rapporteurs concluderen dat deze aanvraag nu voldoet aan de vereisten voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Het College deelt deze zienswijze, maar merkt nog wel op dat de resultaten van de sensitiviteitsanalyse moeten worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiting 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. De *major objections* uit de voorgaande rondes zijn opgelost.

Agendapunt 10.b

Ayvakit

Productnaam	Ayvakit (voorheen: Avapritinib Blueprint)
Werkzaam bestanddeel	avapritinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg, 200 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (8-11-2022: De ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01EX18)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	125316, 125317, 125318
Zaaknummer	746010

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“AYVAKIT ~~Blueprint Medicines~~ is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) harbouring the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) D842V mutation, regardless of prior therapy.*

Avapritinib, ~~Blueprint Medicines~~ is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic GIST who have been treated with at least 3 prior lines of therapy.” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 939^e Collegevergadering (d.d. 24 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De resultaten voor de subpopulatie patiënten met een PDGFRA D842V mutatie zijn indrukwekkend maar moet nog worden bevestigd door aanvullende data. Een CMA behoort tot de mogelijkheden indien het ORR effect wordt bevestigd en aan een aantal andere voorwaarden wordt voldaan. Voor de subgroep 4L GIST patiënten zonder de PDGFRA D842V mutatie zijn additionele data vereist om een adequate *benefit/risk* balans afweging te kunnen maken.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie is in deze ronde beperkt tot patiënten met een PDGFRA D842V mutatie. Dit is de patiëntenpopulatie waarbij een 90% *Overall Response Rate* (ORR) is aangetoond. In de vorige ronde werd daarover opgemerkt dat voor deze indicatie de *benefit/risk* balans positief zou kunnen zijn (in het kader van een *Conditional Marketing Authorisation* [CMA]) wanneer de bijgewerkte data het effect dat wordt gezien op ORR ondersteunen, en de firma met een plan komt om data te genereren die de overige resterende onzekerheden kunnen wegnemen.

Inmiddels zijn bijgewerkte data uit de lopende NAVIGATOR (fase I) en VOYAGER (fase III) studies aangeleverd. Deze bevestigen het beeld dat in de 1^e ronde werd gezien bij de patiënten met een PDGFRA D842V mutatie. De Rapporteurs komen tot de conclusie dat een CMA nu acceptabel is, met als belangrijke voorwaarde een *Specific Obligation* (SOB) die inhoudt dat de finale studierapporten van twee lopende studies (NAVIGATOR en VOYAGER) worden ingediend wanneer deze beschikbaar komen. Deze finale

studierapporten bevatten alle beschikbare data over de werkzaamheid en veiligheid van avapritinib bij GIST patiënten (n=51) met een PDGFRA D842V mutatie.

Daarnaast zal er een *post-approval* observationele studie worden uitgevoerd, waarin de veiligheid en werkzaamheid over langere termijn worden onderzocht bij ongeveer 50 GIST patiënten met een PDGFRA D842V mutatie, in de eerstelijnssetting. Van deze studie dient jaarlijks een update te worden gegeven.

Het College is het met de Rapporteurs eens dat een CMA op basis van de gestelde voorwaarden acceptabel is. Een aantal overwegingen worden kenbaar gemaakt.

- Gevraagd wordt of het effect op het primaire eindpunt nog steeds als indrukwekkend kan worden beschouwd, wanneer dit in het perspectief wordt gezet van het uitblijvende effect op de secundaire eindpunten, en het aanzienlijke toxiciteitsprofiel. In reactie hierop wordt toegelicht dat de huidige beschikbare behandelingen bij deze patiëntenpopulatie weinig tot geen effect hebben. Verder is de toxiciteit inderdaad aanzienlijk, maar dit blijkt in de klinische praktijk hanteerbaar te zijn. Dit maakt, tezamen met de werkzaamheid bij deze patiëntenpopulatie, dat het toxiciteitsprofiel acceptabel wordt geacht.
- De beschikbare data zijn overtuigend, maar het betreft nog steeds een eenarmige studie. De mogelijke precedentwerking, die uitgaat van het toekennen van een CMA op basis van niet-gerandomiseerde data, is een punt van zorg. Anderzijds is het gelet op de effectmaat ook niet wenselijk om in dit geval nog 8 jaar te moeten wachten op de resultaten van de nog uit te voeren studie. Dit is een lastige afweging die zich vaker voordoet, en die een discussie op Europees niveau vereist. Naar aanleiding hiervan wordt toegelicht dat er op Europees niveau wordt gewerkt aan een kader voor de omgang met eenarmige studies. Dit is een gevoelig onderwerp waarover de standpunten op Europees niveau uiteen liggen. Het College wordt op de hoogte worden gehouden van de vorderingen op dit gebied. Dit onderwerp komt terug in een komende Collegevergadering.

Conclusie

Het College is **positief** over een CMA voor dit geneesmiddel op basis van de gestelde SOB. De nieuwe beschikbaar gekomen data uit de nog lopende klinische studies bevestigen het indrukwekkende effect. Deze mate van werkzaamheid is nog niet eerder gezien bij deze patiëntenpopulatie. De werkzaamheid weegt op tegen de substantiële maar hanteerbare toxiciteit, die gepaard gaat met deze behandeling.

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

Agendapunt 10.c Boostrix, Boostrix Polio

Productnaam	Boostrix, Boostrix Polio
Werkzame bestanddelen	Diphtheria toxoid, Tetanus toxoid, Bordetella pertussis antigens, Pertussis toxoid, Filamentous Haemagglutinin, Pertactin, Inactivated poliovirus
Farmaceutische vorm en sterkte	voorgevulde spuit en flacon
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	J07CA02
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	35121, 35123, 35124
Zaaknummer	798066

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Boostrix: Boostrix is indicated for booster vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis of individuals from the age of four years onwards (see section 4.2).*

Boostrix is also indicated for passive protection against pertussis in early infancy following maternal immunisation during pregnancy (see sections 4.2, 4.6 and 5.1).

The administration of Boostrix should be based on official recommendations.

Boostrix Polio:

Boostrix Polio is indicated for booster vaccination against diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis of individuals from the age of three years onwards (see section 4.2).

Boostrix Polio is also indicated for passive protection against pertussis in early infancy following maternal immunisation during pregnancy (see sections 4.2, 4.6 and 5.1).

The administration of Boostrix Polio should be based on official recommendations.”

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 *maternal immunization study* met Boostrix. Deze wijzen uit dat bij gevaccineerde zwangere vrouwen de antilichaamtiter voor pertussis in het navelstrengbloed hoger is dan bij vrouwen in de controlegroep. Studies waarin is aangetoond dat deze vaccins de pasgeboren baby bescherming bieden tegen kinkhoest zijn al eerder ingediend. Deze worden vermeld in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Verder zijn de resultaten van twee studies ingediend waarin zuigelingen een primaire vaccinatie en een boostervaccinatie met Infanrix hexa kregen, nadat de moeder voor of na de bevalling was gevaccineerd met Boostrix. Deze studies zijn beoordeeld in het kader van een artikel 46 procedure voor Infanrix hexa. Een type II variatie is lopende, waarmee de resultaten van deze studies worden opgenomen in de SmPC van Infanrix hexa.

- Het College is het eens met de RMS dat deze indicatie acceptabel is op basis van de huidige beschikbare data, maar er worden nog wel een aantal wijzigingen aan rubriek 5.1 van de SmPC voorgesteld.
- Opgemerkt wordt dat, wanneer de moeder zelf al een goede vaccinatiestatus heeft, de vaccinatie met de onderhavige vaccins mogelijk leidt tot ongewenst hoge antistoftiters tegen tetanus. Antistoffen tegen pertussis dalen echter snel. Er is geen monovalent pertussisvaccin. Dus is er gekozen voor vaccinatie van zwangeren met de beschikbare multivalente vaccins bij elke zwangerschap, zoals recent geadviseerd door de Gezondheidsraad. Verder wordt nog opgemerkt dat de antistoftiters ook hoog dienen te zijn, om deze te kunnen overdagen op het kind. Er zijn geen aanwijzingen dat deze antistoftiters leiden tot veiligheidsproblemen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicaties voor deze vaccins. De effectiviteit is voldoende aangetoond.

Agendapunt 10.d

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 2^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.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 951^e Collegevergadering (d.d. 22 april 2020). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd over de betrouwbaarheid van de studieresultaten, is in de onderhavige ronde opgelost. De firma heeft de robuustheid van de data onderbouwd met additionele analyses.
- In de vorige ronde besloot het College een additionele *major objection* te formuleren, aangezien op basis van de huidige beschikbare data niet kan worden beoordeeld of rituximab een toegevoegde waarde heeft in de brede patiëntenpopulatie. In de studie is namelijk geen ibrutinib monotherapie arm meegenomen. Tevens werd gewezen op literatuurdata waaruit blijkt dat rituximab (bovenop ibrutinib) mogelijk geen toegevoegde waarde heeft bij CLL. Deze additionele *major objection* is niet overgenomen door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Het belangrijkste argument van de CHMP is dat er

regulatoire precedenten zijn, die in het kader van consistentie moeten worden gehandhaafd gezien de beperkte bewijslast van de opgevoerde literatuurverwijzing. In een aantal recente aanvraagprocedures voor indicatie-uitbreidingen (Lynparza, Imbruvica, en Imbruvica+obinutuzumab) speelde een vergelijkbare discussie. Deze constatering is in het College aanleiding voor een principiële discussie over de te hanteren strategie, wanneer het College het niet eens is met het standpunt van de CHMP. Besloten wordt dit onderwerp in een komende Collegevergadering ter discussie terug te laten komen.

- Voor de onderhavige procedure is de kernvraag wat in dit geval de argumenten zijn om af te wijken van het richtinggevende precedent. Het College is opnieuw van mening dat op basis van de huidige beschikbare data de toegevoegde waarde van rituximab niet kan worden vastgesteld. Inmiddels zijn er twee studies gepubliceerd waarin hetzelfde patroon is gezien. Op basis van deze overwegingen blijft het College zijn eerder ingenomen, negatieve standpunt. Het CHMP-lid geeft aan dit mee te nemen in de overwegingen. Verder geeft het College aan graag te zien dat in de *European Public Assessment Report* (EPAR) en de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) wordt opgenomen dat de toegevoegde waarde van rituximab niet is aangetoond. Het CHMP-lid geeft aan dat mogelijk alleen een vermelding in de EPAR haalbaar is.

Conclusie

Het College **negatief** ten aanzien van deze indicatie dit geneesmiddel, en blijft bij zijn standpunt dat de toegevoegde waarde van rituximab in deze setting niet is aangetoond.

Agendapunt 10.e

Kalydeco

Productnaam	Kalydeco
Werkzaam bestanddeel	ivacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	granuaat in sachet: 25 mg, 50 mg, 75 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R07AX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	116914, 116915, 116916
Zaaknummer	802043

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie voor de granules: *“Kalydeco granules are indicated for the treatment of infants aged at least 64 months, toddlers and children weighing 5 kg to less than 25 kg with cystic fibrosis (CF) who have one of the following gating (class III) mutations in the CFTR gene: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N or S549R (see sections 4.4 and 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De onderbouwing bestaat uit farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), werkzaamheids- en veiligheidsdata betreffende zes zuigelingen (in de leeftijd van 4- 6 maanden), aangevuld met een populatie PK (popPK) simulatie. De data wijzen uit dat de werkzaamheid en veiligheid bij zuigelingen in de leeftijd van 4-6 maanden vergelijkbaar is met die bij zuigelingen in de leeftijd van 6 maanden en ouder. Het College is het met de Rapporteur eens dat de indicatie-uitbreiding voldoende is onderbouwd. Een aantal *other concern* resteren.

- Gevraagd wordt waarom de ondergrens voor leeftijd 4 maanden is, aangezien in de klinische studies ook zuigelingen van 3 maanden oud waren opgenomen. Toegelicht wordt dat bij zuigelingen van 3 maanden oud sprake is van een hogere blootstelling. Vanuit veiligheidsoogpunt is daarom de ondergrens bij 4 maanden gelegd.
- Opgemerkt wordt dat bloeddrukmetingen bij zuigelingen veelal onnauwkeurig zijn. Om die reden schommelen bloeddrukmetingen vaak. Dit kan ook een verklaring zijn voor de hoge bloeddrukwaarden die bij een cohort worden gezien en waarover vragen worden gesteld.

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

Conclusie

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

Agendapunt 10.f

Onyuno

Productnaam	Onyuno
Werkzaam bestanddeel	terbinafine
Farmaceutische vorm en sterkte	medicinale nagellak: 78 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	D01AE15
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	125466
Zaaknummer	752321

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *Mild to moderate fungal infections of the nails caused by dermatophytes and/or other terbinafine-sensitive fungi yeasts and moulds, without nail matrix/lunula involvement. Onyuno 78 mg/mL nail lacquer is indicated in adults and children 2 years of age and older.* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 944^e Collegevergadering (d.d. 9 januari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. Werkzaamheid is aangetoond maar de klinische relevantie van het effect behoeft nadere discussie. Verder resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

- De *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd over de specificaties voor een voor Nederland nieuwe hulpstof, is opgelost. De veiligheid van deze hulpstof is inmiddels voldoende onderbouwd.
- Opgemerkt wordt dat verschillen in permeatie (in de nagel) worden gezien tussen verschillende batches. Dit punt wordt nog uitgezocht.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de ondergrens voor leeftijd in de indicatie (vanaf 2 jaar), die niet gerechtvaardigd was op basis van de huidige beschikbare data. Inmiddels heeft de firma de indicatie beperkt tot volwassenen.
- De klinische relevantie van het aangetoonde effect (bij 5,67% volledige genezing na behandeling met Onyuno) is opnieuw een punt van discussie. Enerzijds is het zo dat patiënten dit zelfzorggeneesmiddel zelf moeten betalen. Het is de vraag of patiënten dit middel ook zouden kopen wanneer zij weten dat de kans op volledige genezing van de nagel 5,67% is. Daar staat tegenover dat het effect gebaseerd is op een streng eindpunt; de schimmelnagel moet volledig zijn verdwenen, zonder restverschijnselen. Mogelijk zou bij een langere opvolging (bijvoorbeeld 2 jaar i.p.v. 1 jaar) een groter deel van de nagels in de studie genezen zijn. Uiteindelijk wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid voldoende is aangetoond, mede gelet op het feit dat in Europa al verschillende topicale middelen geregistreerd zijn als alternatief voor patiënten met schimmelnagels, die niet kunnen worden behandeld met orale terbinafine.

- Het indicatiedeel ‘*without nail matrix/lunula involvement*’ roept de vraag op of de indicatie verenigbaar is met een Niet-Receptplichtige (NR) afleverstatus. Een patiënt kan immers zelf niet vaststellen of al dan niet sprake is van ‘*nail matrix/lunula involvement*’. De firma wordt verzocht te bediscussiëren of de patiënt middels de productinformatie dusdanig kan worden geïnformeerd, dat hij of zij in staat is te bepalen wanneer dit geneesmiddel mag worden gebruikt, en wanneer een arts moet worden geraadpleegd.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. Een aantal van de bezwaren uit de voorgaande ronde zijn opgelost, maar het is de vraag in hoeverre de aangevraagde indicatie verenigbaar is met een NR-afleverstatus.

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

Agendapunt 10.g Recarbrio

Productnaam	Recarbrio
Werkzame bestanddelen	imipenem, cilastatin en relebactam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 500 mg/500 mg/250 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DH56
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	124113
Zaaknummer	796138

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Recarbrio is indicated for the treatment of the following infections in adults (see sections 4.4 and 5.1):
Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator-associated pneumonia (VAP).
Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.
Recarbrio is also indicated for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4, and 5.1).
Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De indicatie wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van Recarbrio vergeleken met die van piperacillin+tazobactam. De studie is uitgevoerd bij gehospitaliseerde patiënten met HAP/VAP. De resultaten wijzen uit dat Recarbrio non-inferieur is aan piperacillin+tazobactam.
- Gedurende deze studie zijn ook farmacokinetiek (PK) monsters verzameld. Deze data zijn toegepast in een populatie PK (popPK) model, waarmee het PK-profiel in kaart is gebracht. Op basis hiervan is aangetoond dat relebactam ervoor zorgt dat imipenem beschermd wordt tegen afbraak door beta-lactamases.
- De onderhavige indicatie-uitbreiding is al goedgekeurd voor de combinatie imipenem+cilastatine (Tienam). Tezamen met de op PK gebaseerde onderbouwing voor de dosering van relebactam, zorgt dit ervoor dat deze indicatie ook acceptabel wordt geacht voor Recarbrio.

Er resteren een aantal *other concerns* met betrekking tot de productinformatie.

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

Conclusie

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

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC – verslag 6-9 juli 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**
- Agendapunt 13.7.a** **Onderzoeksvoorstel promotie**
Dit betreft een voorstel voor een observationele studie naar hoe het aCBG / Europese geneesmiddelenautoriteiten besluiten nemen. Het betreft een studie, waarbij de onderzoeker door vergaderingen bij te wonen, en door twee procedures volledig te

volgen, de wijze van besluitvorming in kaart brengt. Dit kan tot nieuwe inzichten leiden. In het onderzoek zullen procedures of personen niet herleidbaar zijn.

Het College wordt gevraagd akkoord te gaan met dit onderzoeksvoorstel. Er worden een aantal opmerkingen gemaakt.

- Intern wordt momenteel de *benefit/risk* afweging kwantitatief in kaart gebracht. Het onderhavige onderzoeksvoorstel is meer gericht op het kwalitatief in kaart brengen van dit proces en de hieruit voortvloeiende besluitvorming. Vooralsnog is er geen voornemen om deze twee onderzoeken te integreren.
- Het is belangrijk dat in het onderzoek geen tot personen herleidbare gegevens worden opgenomen. Verder wil het College graag inzicht hebben in het te publiceren onderzoek, voordat het gepubliceerd wordt.
- De onderzoeker gaat twee procedures volledig volgen. Het is de vraag of de twee te volgen procedures voldoende representatief zullen zijn voor het besluitvormingsproces. Dit is sterk afhankelijk van het type procedure dat zal worden gevolgd.
- Het College ziet graag dat er iemand van het aCBG (met regulatoire kennis) deel gaat uitmaken van het begeleidingsteam.

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

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
957/01	10.b	Op Europees niveau wordt gewerkt aan een kader voor de omgang met eenarmige studies. Het College wordt op de hoogte worden gehouden van de vorderingen op dit gebied. Dit onderwerp komt terug in een komende Collegevergadering.
957/02	10.d	In een komende Collegevergadering volgt een principiële discussie over de te hanteren strategie, wanneer het College het niet eens is met het standpunt van de CHMP

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma