

Vastgesteld d.d.
27 augustus 2020

**Openbaar verslag van de 959^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 12 augustus 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
21-02-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten 7.a, 7.b en 10.a.	

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Brilique
ticagrelor
Cardiovasculair
- 7.b Enhertu
trastuzumab deruxtecan
Oncologie
- 7.c Opdivo + Yervoy
nivolumab en ipilimumab
Oncologie
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Clexane
enoxaparine
Cardiovasculair
- 11** ***Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**



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

www.cbg-meb.nl

-
- 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 959^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is afwezig en wordt vervangen door Collegelid en vicevoorzitter Deneer. Zij is deze Collegevergadering de voorzitter. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegelid Deneer meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat zij betrokken is geweest bij onderzoek met dit geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Collegelid Deneer mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Daarom wordt besloten dat gedurende de bespreking van het betreffende agendapunt Collegelid De Graeff voorzitter is.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 7.b, 7.c, 10.a en 7.a. Hierna volgt de rondvraag. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid Sonke is verhinderd.

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

Gedurende de bespreking van agendapunt 7.a is dhr. De Graeff voorzitter.

Agendapunt 7.a Brilique

Productnaam	Brilique
Werkzaam bestanddeel	ticagrelor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 60 mg en 90 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	106298, 117202, 119263
Zaaknummer	811139

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Brilique, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with*

- *acute coronary syndromes (ACS) or*
- *a history of myocardial infarction (MI) and a high risk of developing an atherothrombotic event. (see sections 4.2 and 5.1)*

Brilique, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of stroke in adult patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (TIA). For further details see sections 4.2 and 5.1.”

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 de THALES studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij patiënten in de leeftijd van ≥ 40 jaar met niet-cardio-embolische acute ischemische beroerte of een hoog risico op TIA, of met een ziekte van de grote bloedvaten naar de hersenen. Het primaire eindpunt is *‘prevention of the composite of stroke and death at 30 days’*. De resultaten wijzen uit dat de werkzaamheid van ticagrelor + acetylsalicylzuur (ASA) superieur is aan die van placebo + ASA. De resultaten worden gedreven door een reductie in beroertes. Er wordt geen statistisch significante verbetering gezien op het secundaire eindpunt *‘disabilities’*. Verder treden er bij patiënten die zijn behandeld met ticagrelor meer ernstige bloedingen op dan bij de placebogroep. Ook wordt hierdoor in de ticagrelor groep een numerieke toename gezien van de mortaliteit.

- De aangevraagde indicatie is breder dan de onderzochte patiëntenpopulatie, die zich beperkt tot patiënten met lichte tot matig ernstige beroerte. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie te beperken tot de onderzochte patiëntenpopulatie of deze extrapolatie te rechtvaardigen. Men vraagt zich wel af of dit middel zal worden toegepast bij de ingeperkte indicatie, aangezien in de klinische praktijk veelal clopidogrel wordt toegepast. Mogelijk is ticagrelor

echter een alternatief voor specifieke patiënten. In de klinische studie is ticagrelor niet vergeleken met clopidogrel. Ten tijde van de uitvoer van de studie was clopidogrel echter nog niet de gouden standaard.

- In een periode van 30 dagen vertaalt de afname in beroertes zich niet in een afname in *disabilities*. Mogelijk is dit wel het geval na een langere periode. Een andere kanttekening is dat patiënten die in de studie werden geïncludeerd vaak al een *disability* hadden.
- Er dienen nog een aantal openstaande vragen te worden beantwoord (*other concerns*). Deze vragen gaan o.a. over de toepassing bij patiënten met minder ernstige TIA's, een eventuele verkorting van de behandelduur, en de verhoogde incidentie van ernstige bloedingen ten opzichte van ASA alleen.
- Over het bloedingsrisico wordt opgemerkt dat dit nog onvoldoende is gekarakteriseerd. Dit risico moet worden opgenomen in het *Risk Management Plan* (RMP), zodat het ook aan bod komt in de *Periodic Safety Update Reports* (PSUR).

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. De indicatie moet eventueel worden beperkt tot de onderzochte patiëntenpopulatie, en het bloedingsrisico behoeft nadere discussie, ook in relatie tot de behandelduur.

Agendapunt 7.b

Enhertu

Productnaam	Enhertu
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab deruxtecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01FD04</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126828
Zaaknummer	810082

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.”*

De firma vraag om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit

Voor een aantal productielocaties ontbreekt *Good Manufacturing Practice* (GMP) documentatie. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De huidige beschikbare data zijn afkomstig van een eenarmige, open-label fase II studie. Een gerandomiseerde fase III studie wordt nog uitgevoerd. Daarin wordt de werkzaamheid en veiligheid van trastuzumab deruxtecan vergeleken met die van reeds goedgekeurde anti-HER2 regimens. Met deze studie worden *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS) data gegenereerd. Deze studie is voorgesteld als *Specific Obligation* (SOB) in het kader van de aangevraagde CMA.

In de fase II studie is de werkzaamheid en veiligheid van trastuzumab deruxtecan onderzocht bij 184 patiënten met inoperabele of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die eerder zijn behandeld met trastuzumab emtansine. Het primaire eindpunt is *Overall Response Rate* (ORR). De secundaire eindpunten zijn *Duration of Response* (DoR) en *Progression Free Survival* (PFS). De beschikbare resultaten wijzen op een substantieel effect op ORR en DoR. De DoR, PFS en OS data zijn echter nog immatuur. Het veiligheidsprofiel is in lijn met wat bekend is over trastuzumab in combinatie met chemotherapie.

- De aanvaardbaarheid van eenarmige studies als onderbouwing voor een CMA aanvraag is in tijdens recente Collegevergaderingen al een aantal keren onderwerp van discussie geweest (o.a. Collegevergadering 957^e Collegevergadering, d.d. 15 juli 2020). 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, ook in dit geval, gelet op de effectmaat niet wenselijk nog te wachten op de resultaten van de nog uit te voeren gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studie.

- Hoewel het aangetoonde effect substantieel is, is het dit moment nog niet duidelijk of wordt voldaan aan de gestelde criteria die mede zijn voortgekomen uit de gevoerde discussies. Dit moet eerst inzichtelijk worden. Ook kan door de immaturiteit van de data op dit moment nog geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Updated werkzaamheidsdata zijn vereist, alsmede een discussie over de robuustheid van het klinische effect. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Ook wordt de firma in een *major objection* verzocht de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) verder te onderbouwen. Aangezien deze zaken nog openstaan worden in dit stadium nog geen uitspraken gedaan over de CMA.
- Op gebied van veiligheid worden vragen gesteld over de cardiotoxiciteit en Interstitiële Longziekten (ILD). Dit zijn *other concerns*. De firma wordt o.a. gevraagd te bediscussiëren of patiënten met ILD moeten worden gecontra-indiceerd. Verder wordt opgemerkt dat het veiligheidsprofiel grotendeels in lijn is met wat al bekend is over trastuzumab in combinatie met chemotherapie. Als de werkzaamheid inderdaad zo substantieel blijkt te zijn als de nu beschikbare data doen vermoeden, dan is het veiligheidsprofiel geen reden om negatief te zijn over een mogelijke goedkeuring van dit geneesmiddel. Daarom is in dit geval gekozen voor *other concerns*.

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. De huidige beschikbare data wijzen op een substantieel effect, maar de data zijn nog immatuur waardoor nog geen adequate *benefit/risk* balans kan worden opgemaakt. Een ander belangrijk discussiepunt dat nog openstaat is de vraag of in dit geval een eenarmige studie acceptabel is als basis voor een CMA.

Agendapunt 7.c

Opdivo + Yervoy

Productnaam	Opdivo + Yervoy
Werkzame bestanddelen	nivolumab en ipilimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214, 107538
Zaaknummer	795864

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Nivolumab in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in adults with no EGFR or ALK positive tumour mutations.”*

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 953^e Collegevergadering (d.d. 20 mei 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De studieresultaten wijzen op een positieve *benefit/risk* balans, maar het College is niet overtuigd van de betrouwbaarheid van studieresultaten.”

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 impactanalyse laat zien dat de validiteit van de studieresultaten niet in het geding is. De *Corrective Action and Preventative Actions* (CAPA), die naar aanleiding van de *Good Clinical Practice* (GCP) bevindingen werden opgelegd, zijn grotendeels doorgevoerd. Ook zijn er verbeteringen doorgevoerd op gebied van datamanagement. Geconcludeerd wordt dat de studieresultaten betrouwbaar zijn.
- De Rapporteurs geven aan dat de indicatie als volgt dient te worden aangepast: *“The wording of the indication has been amended as proposed by the rapporteurs: OPDIVO in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy is indicated for the firstline treatment of metastatic non-small cell lung cancer in adults ~~with no EGFR or ALK positive tumour mutations~~ whose tumours have no sensitizing EGFR mutation or ALK translocation.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Het College steunt dit voorstel.
- Gevraagd wordt of de comparator in de klinische studie (chemotherapie) wel optimaal is. Hierop wordt toegelicht dat dit ten tijde van de uitvoer van de studie de standaardbehandeling was bij deze indicatie. Daarmee is de comparator acceptabel.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met het voorstel van de Rapporteurs. In de vorige rond werd al geconcludeerd dat de *benefit/risk* balans positief is, indien kan worden aangetoond dat de studieresultaten betrouwbaar zijn. Dat heeft de firma nu gedaan.

Agendapunt 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS

Agendapunt 10.a Clexane

Productnaam	Clexane
Werkzaam bestanddeel	enoxaparine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AB05
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Oostenrijk
RVG-nummer	121186 t/m 121192
Zaaknummer	799404

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Extended treatment of venous thromboembolism and prevention of its recurrence in patients with active cancer.”* De huidige goedgekeurde indicaties zijn: *“Prophylaxis of venous thromboembolic disease. Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Acute coronary syndrome.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd op basis van bibliografische data, twee kleine gerandomiseerde studies en postmarketing data. Opgemerkt wordt dat de aangevraagde indicatie een reeds bekende toepassing is van dit geneesmiddel, en dat dit geneesmiddel in diverse richtlijnen staat vermeld als behandeloptie bij deze indicatie. Dit neemt niet weg dat de nu overlegde bewijsvoering niet sterk is, maar tezamen met het *established use* bij deze toepassing wordt de bewijsvoering voor werkzaamheid en veiligheid bij de voorgestelde indicatie voldoende geacht.
- Voorgesteld wordt rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) op een aantal punten aan te passen. De firma wordt o.a. verzocht de non-inferioriteitsmarge toe te voegen aan de non-inferioriteitsclaim. Zonder deze marge is de claim betekenisloos. Ook dienen de absolute waarden te worden toegevoegd aan het relatieve risico. De overige aanpassingen worden ook ondersteund.
- De dosering is hoog. Toegelicht wordt dat er drie doseringsregiems zijn onderzocht. Daaruit werd duidelijk dat de voorgestelde, hoge dosering in dit geval adequaat is.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat rubriek 5.1 van de SmPC wordt aangepast zoals voorgesteld.

-
- 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**
Er zijn geen verslagen of agenda's geagendeerd.
- 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**
- Russisch coronavaccin**
In Rusland is een coronavaccin goedgekeurd, op basis van een studie met 38 patiënten. Gevraagd wordt of er al meer informatie beschikbaar is over dit vaccin. Dit is niet het geval.

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

Mw. dr. V. Deneer (voorzitter)

Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)

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

Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma