

Vastgesteld d.d.
22 oktober 2020

Openbaar verslag van de 961^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, woensdag 9 september 2020 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
05-11-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
28-05-2021	Aanpassing betreft de agendapunten 7.a, 7.b, 7.c, 10.a, 10.b, 10.d, 10.g, 10.h, en 10.j. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 4 en 10.c.	2
22-04-2022	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten 4 en 10.c	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 Efluelda
Quadrivalent influenza
Vaccin
 - 7.b Saxenda
liraglutide
Lichaamsgewicht
 - 7.c Sibnayaal
kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
Nefrologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**



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

www.cbg-meb.nl

- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Bavencio
avelumab
Oncologie
- 10.b Keytruda
prembrolizumab
Oncologie
- 10.c Levosert
levonorgestrel
Contraceptie / Gynaecologie
- 10.d Nplate
romiplostim
Hematologie
- 10.e Orfadin
nitisinone
Stofwisselingsziekten
- 10.f Oxlumo
lumasiran
Stofwisselingsziekten
- 10.g Trimbow
beclometason, formoterol en glycopyrronium
Luchtwegen
- 10.h Vascepa
icosapent ethyl
Cardiovasculair
- 10.i Agendapunt vervallen
- 10.j Zejula
niraparib
Oncologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a Agendapunt vervallen
- 12.c PRAC-verslag 31 augustus – 3 september 2020
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**

-
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 961^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Een speciaal welkom is er voor mevr. Van Twillert, die voor het eerst deelneemt aan de Collegevergadering. Mevr. Van Twillert is klinisch beoordelaar bij Farmacotherapeutische (FT) groep 4 van het aCBG.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van de agendapunten 10.a, 10.b en 10.j 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 deze agendapunten. Gedurende de bespreking van de betreffende agendapunten is Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is aangepast.

Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 10.a, 10.b, 10.j, 10.g, 10.e, 7.a, 7b, 7.c, 10.c, 10.d en 10.h. Vervolgens wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd.

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

- Door de *European Medicines Agency* (EMA) wordt een *Memorandum of Understanding* (MoU) opgesteld met de EU-lidstaten. Waarin een aantal punten van regulatoire flexibiliteit met betrekking tot COVID-19 vaccins uiteen zijn gezet. Het doel is om tot een geharmoniseerde aanpak te komen in o.a. de omgang met bijvoorbeeld het vroegtijdig (voorafgaand aan autorisatie) beschikbaar stellen van een vaccin aan risicogroepen.
- Artikel 5(3) arbitrageprocedure dexamethason – op dit moment worden de resultaten van de RECOVERY studie beoordeeld. Hierin wordt onderzocht wat het effect van dexamethason is bovenop de standaardbehandeling bij ziekenhuispatiënten die mechanisch worden beademd, patiënten die zuurstof krijgen toegediend via een masker, en patiënten die geen zuurstoftherapie kregen. De voorlopige resultaten wijzen uit dat na 28 dagen behandeling met dexamethason:
 - Bij patiënten die mechanisch worden beademd sprake is van een 35% afname in mortaliteit.
 - Bij patiënten die zuurstof krijgen toegediend via een masker sprake is van een 20% afname in mortaliteit.
 - Bij patiënten die geen zuurstoftherapie kregen geen sprake is van een afname in mortaliteit.

De Co-Rapporteur stelt nu de volgende indicatie voor: *“Use of dexamethasone in patients with COVID-19 who were receiving invasive mechanical ventilation or oxygen supplementation.”* Verder wordt de firma verzocht een voorstel te doen

om bepaalde aspecten van de studie op te nemen in rubriek 5.1
(farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker
(SmPC).

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

Agendapunt 6 **Geneesmiddelenbewaking**

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

Agendapunt 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Efluelda

Productnaam	Efluelda
Werkzaam bestanddeel	quadrivalent Influenza
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	J07BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124920
Zaaknummer	818355

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de decentrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Efluelda is indicated for active immunisation in adults 60~~5~~ years of age and older for the prevention of influenza disease. The use of Efluelda should be based in accordance with official recommendations on vaccination against influenza.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Dit vaccin bevat een hogere dosis antigenen dan andere griepvaccins.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de immuunrespons van personen die werden gevaccineerd met hooggedoseerd quadrivalent Influenza (QIV-HD), vergeleken met die van personen die werden gevaccineerd met standaard gedoseerd quadrivalent influenza (QIV-SD). De studie is uitgevoerd bij gezonde volwassenen in de leeftijd van 60 tot 64 jaar (770), en 65 jaar en ouder (770). De resultaten (immuunrespons) wijzen uit dat bij patiënten van 60 jaar en ouder het QIV-HD vaccin superieur is aan het QIV-SD vaccin.

Op basis van de huidige beschikbare data wordt de aangevraagde indicatie-uitbreiding acceptabel geacht.

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.

Agendapunt 7.b

Saxenda

Productnaam	Saxenda
Werkzaam bestanddeel	liraglutide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 6 mg/ml
Indicatiegebied	Lichaamsgewicht
ATC-code	A10BJ02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	114868
Zaaknummer	788408

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: "*Adolescents (≥ 12 years) Saxenda can be used as an adjunct to a healthy nutrition and increased physical activity ~~counselling~~ for weight management in adolescent patients from the age of 12 years and above with:*

- ~~body weight above 60 kg and~~
- *obesity (BMI corresponding to ≥ 30 kg/m² for adults by international cut-off points) and,*
- *body weight above 60 kg."*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 950^e Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicatie. Het effect lijkt niet groot te zijn en er zijn aanzienlijke bijwerkingen."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde gaat de firma in op de eerder geformuleerde *major objections*. De *major objections* blijven echter onopgelost.

- De firma geeft aan dat de definitielimiet voor hypoglykemie in de klinische studie aan de strenge kant is. Maar ook bij een minder strenge definitielimiet is het aantal hypo's bij patiënten behandeld met liraglutide significant hoger dan bij de placebogroep.
- De klinische relevantie van de aangetoonde gewichtsafname blijft een belangrijk discussiepunt. Opgemerkt wordt dat de *responder rate* nu niet wordt meegenomen in de discussie over de klinische relevantie. 26% van de adolescenten die waren behandeld met liraglutide hadden een gewichtsafname van >10%, versus 8% van de adolescenten in de placebogroep. Daar wordt tegenover gezet dat het effect niet gepaard gaat met gezondheidswinst (bloeddrukdaling of verminderde insulineresistentie). Leefstijlaanpassingen daarentegen leiden wel tot een gezondheidswinst. Daar komt nog bij dat de gewichtsafname niet gehandhaafd blijft nadat de behandeling met liraglutide wordt gestopt. Verder wordt opgemerkt

dat dit een patiëntengroep betreft die moeilijk te motiveren is. De morbide obesitas bij deze groep zet zich vaak voort tot in de volwassenheid. Hierdoor zou langdurige behandeling noodzakelijk zijn. Het is niet duidelijk of kortdurende behandeling met liraglutide bij deze patiëntengroep kan resulteren in een motivatieboost die kan leiden tot leefstijlverbeteringen. De kans hierop wordt echter klein geacht. Mogelijk is het tegenovergestelde het geval – dat patiënten een leefstijlverbetering niet noodzakelijk achten omdat er een geneesmiddel voorhanden is.

- Het College blijft van mening dat onderzocht moet worden welke *stopping rules* van toepassing moeten zijn bij adolescenten.

Op basis van o.a. deze overwegingen wordt geconcludeerd dat nog steeds sprake is van een negatieve *benefit/risk* balans. Het College zou graag de mening van de *Scientific Advisory Group* (SAG) horen over de klinische relevantie van het aangetoonde effect, en hoe verschillende factoren (o.a. bloeddruk, insulineresistentie) daarin een rol spelen.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is nog steeds niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicatie. De *major objections* uit de vorige ronde zijn niet opgelost. Het College ziet de klinische relevantie van het aangetoonde effect graag bediscussieerd door de SAG.

Agendapunt 7.c

Sibnayaal

Productnaam	Sibnayaal
Werkzame bestanddelen	kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
Farmaceutische vorm en sterkte	granules met verlengde afgifte: 8 mEq en 24 mEq
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	A12BA30
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	125935, 125937
Zaaknummer	772441

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Sibnayaal is indicated for the treatment of distal renal tubular acidosis (dRTA) in patients adults, adolescents and children aged 6 months one year and older.”* Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 946^e Collegevergadering (d.d. 6 februari 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit combinatiegeneesmiddel. *Major objections* resteren over de rationale van deze combinatie van werkzame bestanddelen, en over de indicatie.”

Kwaliteit

De eerder geformuleerde *major objection*, over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamines, is opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Met de aanpassing van de indicatie is de *major objection* over de indicatie uit de vorige ronde opgelost. Ook is de extrapolatie naar de groep patiënten met een verworven vorm van dTRA inmiddels beter onderbouwd.
- De *major objection* over het niet voldoen aan een aantal van de vereisten die in de *Guideline on the clinical development of fixed combination medical products* is niet opgelost. De rationale van de noodzaak voor het combineren van deze twee werkzame bestanddelen is niet duidelijk en moet beter worden onderbouwd. Opnieuw wordt erop gewezen dat onduidelijk is welke bijdrage beide monocomponenten leveren aan de werkzaamheid. Tevens wordt citraat alleen geabsorbeerd in het bovenste deel van het darmkanaal en heeft een werkingsduur van 3-4 uur. Dit lijkt aan de korte kant, gelet op de voorgestelde tweemaal daagse dosering.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op gebied van kwaliteit en over de indicatie zijn opgelost, maar de *major objection* over

de *fixed dose combination* blijft staan. Het blijft onduidelijk welke bijdrage beide monocomponenten leveren aan de werkzaamheid.

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

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

Agendapunt 10.a Bavencio

Productnaam	Bavencio
Werkzaam bestanddeel	avelumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	120123
Zaaknummer	811064

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Bavencio is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).*

Bavencio is indicated as monotherapy for the first line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first line platinum based induction chemotherapy.

Bavencio in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (see section 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van avelumab + *Best Supportive Care* (BSC) vergeleken met die van alleen BSC. De studie is uitgevoerd bij patiënten met inoperabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC bij wie de ziekte geen progressie vertoonde na eerstelijnsbehandeling met platina-gebaseerde chemotherapie. Inclusie vond plaats ongeacht de *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) expressiestatus. Deze werd retrospectief geanalyseerd. Het primaire eindpunt is *Overall Survival* (OS). Secundaire eindpunten zijn o.a. *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Response Rate* (ORR). De resultaten wijzen op een significante OS winst voor avelumab ten opzichte van alleen BSC. Dit wordt ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten.

- Het voornaamste discussiepunt is de *major objection* die de Rapporteur formuleert over werkzaamheid bij de subgroep PD-L1-negatieve patiënten. Volgens de Rapporteur moet de werkzaamheid bij deze subgroep beter worden onderbouwd. Het College steunt deze *major objection*. Aanvankelijk is er discussie over de vraag of dit niet een *other concern* zou moeten zijn, omdat de werkzaamheid bij deze subgroep wel minder is maar nog steeds acceptabel lijkt te zijn. Uiteindelijk wordt

er toch voor gekozen dit als *major objection* te ondersteunen, gelet op de potentiële impact van de discussie op de bewoording van de indicatie.

- Op basis van deze indicatie-uitbreiding vraagt de firma een extra jaar dataprotectie aan. In principe is het College het eens met de Rapporteur dat wordt voldaan aan de regulatoire vereisten hiervoor. Op dit moment is er in dit indicatiegebied in de eerste lijn geen andere behandeling geregistreerd, wat inhoudt dat de dataprotectie kan worden toegekend. In het College wordt echter frustratie geuit over deze regulatoire regel, die er in dit geval toe leidt tot een jaar extra dataprotectie wordt toegekend zonder dat er een duidelijk additioneel klinische voordeel is aangetoond voor de patiënt ten opzichte van het reeds beschikbare tweedelijns pembrolizumab. Besloten wordt dit op Europees niveau aan te kaarten. Intern wordt uitgezocht welke route hiervoor het meest geschikt is.

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 bij deze indicatie. De resultaten voor de brede patiëntenpopulatie wijzen in de positieve richting, maar de werkzaamheid bij de subgroep PD-L1-negatieve patiënten moet beter worden onderbouwd.

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

Agendapunt 10.b

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	808853

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van een specifiek deel van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Classical Hodgkin lymphoma (cHL) - KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant ineligible and have failed BV following at least one prior therapy when ASCT is not a treatment option.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Volwassenen - De beschikbare data wijzen uit dat sprake is van een winst in *Progression Free Survival (PFS)*, *Overall Response Rate (ORR)* en *Overall Survival (OS)* ten opzichte van comparator brentuximab vedotin. De patiëntenpopulatie in de studies is echter heterogeen in termen van voorafgaande lijnen van therapie, en het is niet duidelijk hoeveel van de patiënten één voorafgaande lijn hadden ondergaan. De firma moet een beter inzicht verschaffen in de werkzaamheid van Keytruda in voorafgaande behandellijnen. Ook roept de keuze voor brentuximab vedotin als comparator vragen op over de externe validiteit van de studieresultaten, aangezien de huidige standaardbehandeling voor tweedelijns patiënten *Standard of Care (SoC)* is. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert, met uitzondering van de twee sub-vragen betreffende de definiëring van de patiënten die niet in aanmerking komen voor een transplantatie. Dit kan aan de behandelaar worden overgelaten.
- Kinderen – De Rapporteurs merken op dat de data voor deze patiëntengroep beperkt is, maar dat op basis van het veiligheidsprofiel en de anti-tumoractiviteit van pembrolizumab kan worden geëxtrapoleerd vanuit volwassenen. Voor kinderen jonger dan 6 jaar zijn echter geen data beschikbaar. Er zijn alleen farmacokinetiek (PK) data van kinderen ouder dan 6 jaar, en er zijn beperkte klinische data voor kinderen ouder dan 10 jaar. Gelet op deze beperkingen is het College van mening dat de *benefit/risk* balans bij kinderen van 3 tot 6 jaar beter moet worden onderbouwd. Dit is een *major objection*. De firma wordt tevens verzocht verder uit

te wijden over de extrapolatiestrategie, d.w.z. voor extrapolatie vanuit zowel volwassenen als vanuit de leeftijdsgroepen kinderen waarvoor wel data beschikbaar is. Hierbij moet de *'Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics'* in acht worden genomen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk in welke behandellijn behandeling met Keytruda het meest effectief is. Daarnaast is de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen van 3 tot 6 jaar onvoldoende onderbouwd. Dit zijn *major objections*.

Agendapunt 10.c

Levosert One

Productnaam	Levosert
Werkzaam bestanddeel	levonorgestrel
Farmaceutische vorm en sterkte	afleversysteem voor intra-uterien gebruik: 20 microgram/24 uur
Indicatiegebied	Contraceptie / Gynaecologie
ATC-code	G02BA03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	126673
Zaaknummer	811888

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Mirena als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt de volgende indicaties aan, die ook zijn goedgekeurd voor Mirena: *“Contraception. Treatment of heavy menstrual bleeding. {Invented name} may be particularly useful in women with heavy menstrual bleeding requiring (reversible) contraception.*

Hier is voor een hybride aanvraag gekozen omdat een bio-equivalentiestudie niet mogelijk is door de lokale werking van dit product.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Deze aanvraag is al een aantal keren eerder ingediend. De eerdere aanvragen werden na de eerste beoordelingsronde ingetrokken door de firma. De voorgaande aanvraag voor dit geneesmiddel is besproken in de 894^e Collegevergadering (d.d. 21 december 2017). Een belangrijk bezwaar van het College was toen dat de spiraal met een tweehandige inserter moest worden ingebracht. Het College gaf aan de *benefit/risk* balans alleen positief te vinden wanneer het product geleverd zou worden met een eenhandige inserter. Dit bezwaar van het College is voor de onderhavige aanvraag niet meer van toepassing, aangezien het product nu wordt geleverd met een eenhandige inserter. Wel zijn er een aantal vragen gesteld over de vergelijkbaarheid van de inserter van Levosert en die van het referentiegeneesmiddel.
- De contraceptie-indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een lopende open-label fase III studie waarin de contraceptieve werkzaamheid en veiligheid van Levosert gedurende 7 jaar worden onderzocht. Op dit moment zijn 5-jaars data beschikbaar. Op basis hiervan is de contraceptie-indicatie voldoende onderbouwd.
- Voor de tweede (*heavy menstrual bleeding*) indicatie zijn 3-jaars data beschikbaar. De firma claimt echter een behandelperiode van 5 jaar. In een *major objection* wordt de firma verzocht te onderbouwen waarom een behandelperiode van 5 jaar acceptabel zou zijn op basis van 3-jaars data.
- Eén goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel wordt niet aangevraagd voor Levosert. De firma moet onderbouwen met welke SmPC aanpassingen kan worden voorkomen dat Levosert toch wordt toegepast bij deze indicatie.
- In het kader van de veiligheid wordt opgemerkt dat het gebruikelijk is dat er in het kader van een handelsvergunningaanvraag voor een anticonceptivum

endometriumbiopsies worden gedaan. Dit is voor Levosert niet gedaan. Op basis van de huidige beschikbare data zijn er echter geen aanwijzingen voor problemen op gebied van endometriale veiligheid.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De indicatie voor contraceptie is acceptabel, maar een *major objection* resteert met betrekking tot de 'heavy menstrual bleeding' indicatie. Het College kan over deze indicatie positief zijn indien voldoende wordt onderbouwd waarom een behandelperiode van 5 jaar acceptabel zou zijn op basis van de huidige beschikbare 3-jaars data.

Agendapunt 10.d

Nplate

Productnaam	Nplate
Werkzaam bestanddeel	romiplostim
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	101376, 101377
Zaaknummer	811700

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure van een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Adults - Nplate is indicated for the treatment of ~~chronic~~ immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) in adult patients ~~one year and older~~ who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins) (see sections 4.2 and 5.1).*

Paediatrics - Nplate is indicated for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) in paediatric patients one year of age and older who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins) (see sections 4.2 and 5.1)." Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Er zijn geen nieuwe data ingediend. De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met al beschikbare data, afkomstig van de studies waarmee ook de huidige goedgekeurde indicatie werd onderbouwd.
- De Rapporteur is van mening dat er in de opgevoerde pivotal studies te weinig ITP patiënten jonger dan 12 maanden waren geïncludeerd. Hierover formuleert de Rapporteur een *major objection*. Het College steunt deze *major objection* niet. Er is geen reden om aan te nemen dat romiplostim niet ook werkzaam is bij patiënten jonger dan 12 maanden. De Rapporteur vraagt de firma specifiek data aan te leveren voor *newly-diagnosed and persistent* ITP patiënten in de leeftijd <12 maanden. Het College wijst er echter op dat het een tweedelijnsindicatie betreft, en dat de betreffende '*newly diagnosed*' patiënten helemaal niet in aanmerking komen voor behandeling met romiplostim.
- Een resterend discussiepunt is de vraag waarom niet ook bij de kinderindicatie '*chronic*' uit de indicatie is verwijderd, zoals bij de volwassenen indicatie wel is gedaan. Dit moet worden bediscussieerd in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

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.e

Orfadin

Productnaam	Orfadin
Werkzaam bestanddeel	nitisinone
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg orale suspensie: 4 mg/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	A16AX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië
RVG-nummer	71862, 114190, 71863, 71864, 115246
Zaaknummer	789588

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) - Orfadin is indicated for the treatment of adult and paediatric (in any age range) patients with confirmed diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine. Alkaptonuria (AKU) - Orfadin is indicated for the treatment of adult patients with alkaptonuria (AKU)." Toe te voegen tekst is onderstreept.

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. Het is niet aangetoond dat de aangetoonde verminderde uitscheiding van homogentisinezuur in de urine leidt tot een klinische verbetering."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De firma heeft additionele analyses uitgevoerd. Deze laten zien dat nitisinone bij patiënten een klinisch relevante, ziekte vertragende werking heeft ten opzichte van placebo. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *major objection* uit de vorige ronde is opgelost.
- In de groep patiënten die werden behandeld met nitisinon worden meer infecties gezien dan in de groep onbehandelde patiënten. Hier is geen mechanistische verklaring voor. In de vorige ronde is de firma gevraagd dit te bediscussiëren. Tot op heden is er nog geen biologische rationale. Besloten wordt dat dit een plek moet krijgen in de productinformatie. Het College steunt het voorstel van de Rapporteur om deze informatie op te nemen in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

Agendapunt 10.f

Oxlumo

Productnaam	Oxlumo
Werkzaam bestanddeel	lumasiran
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 189 mg/mL
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126668
Zaaknummer	800292

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 956^e Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, maar nog niet over de toepassing bij kinderen <6 jaar. Bij kinderen >6 jaar is werkzaamheid aangetoond, en op basis van het werkingsmechanisme is het aannemelijk dat ook bij kinderen <6 jaar sprake is van werkzaamheid. Dit laatste moet echter nog wel worden bevestigd door de resultaten van de nog lopende studies. Ook de extrapolatie van de aangetoonde werkzaamheid naar de groep patiënten >65 moet beter worden onderbouwd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Inmiddels zijn ook de data van de fase IV studie met kinderen <6 jaar beschikbaar gekomen. Ook deze data wijzen op werkzaamheid. Het College is er nu voldoende van overtuigd dat ook bij kinderen <6 jaar sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Conclusie

Het College is nu ook **positief** over de toepassing bij kinderen <6 jaar. De beschikbaar gekomen data bieden hiervoor voldoende onderbouwing.

Agendapunt 10.g

Trimbow

Productnaam	Trimbow
Werkzame bestanddelen	beclomethason, formoterol, glycopyrronium
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - aërosol, oplossing: 87 microgram/5 microgram/9 microgram Aangevraagd - aërosol: 172 microgram/5 microgram/9 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AL09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	120061, 125665
Zaaknummer	761021

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie en een nieuwe sterkte. In de onderhavige ronde wordt voor zowel de 87/5/9 sterkte als voor de 172/5/9 sterkte de volgende astma-indicatie aangevraagd: *“Maintenance treatment of asthma, in adults not adequately controlled with a maintenance combination of a long-acting beta2-agonist and medium or high dose of inhaled corticosteroid, and who experienced one or more asthma exacerbations in the previous year.*

Maintenance treatment in adult patients with asthma who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist or who are already treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist plus a long-acting muscarinic antagonist (for effects on symptoms control and prevention of exacerbations see section 5.1).

Het doorgestreepte deel is de indicatie zoals deze in de vorige ronde werd aangevraagd.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 948^e Collegevergadering (d.d. 5 maart 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie en deze sterkte voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid en de formulering van de substitutie/switch indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd opgemerkt dat in de studie met de aangevraagde 172/5/9 sterkte het primaire eindpunt niet werd behaald. De afname in astma-exacerbaties was niet statistisch significant. In de onderhavige ronde wordt de werkzaamheid van de 172/5/9 sterkte verder onderbouwd met de resultaten van een post-hoc subgroepanalyse van astmapatiënten met *Persistent Airflow Limitation* (PAL). De Co-Rapporteur vindt dat de werkzaamheid nu voldoende is aangetoond. Het College is het echter met de Rapporteur eens dat de werkzaamheid van de hoge dosering nog steeds onvoldoende is onderbouwd. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert. Aan deze *major objection* wordt nog toegevoegd dat tevens moet worden onderbouwd waarom de PAL-subpopulatie representatief is voor de beoogde brede astmapopulatie.

- De Rapporteurs stellen in een *major objection* dat de indicatie als volgt zou moeten worden aangepast: “*Maintenance treatment of asthma, in adults not adequately controlled with a maintenance combination of a long-acting beta2-agonist and medium or high dose of inhaled corticosteroid, and who experienced one or more moderate or severe asthma exacerbations in the previous year.*”

Het College steunt dit voorstel niet, en verwijst naar de indicatie van het recent goedgekeurde Enerzair Breezhaler (indacaterol/ glycopyrronium / mometason). Daarin is ook geen ‘*moderate or severe*’ opgenomen. In het kader van consistentie stel het College voor de indicatie gelijk te houden aan die van Enerzair Breezhaler. De omschrijving van de ernst van exacerbaties kan worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter 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 deze indicatie voor dit geneesmiddel, maar over de aangevraagde hogere sterkte resteert een *major objection*. Over de aangevraagde hogere sterkte is het College daarom nog negatief.

Agendapunt 10.h

Vascepa

Productnaam	Vascepa
Werkzaam bestanddeel	icosapent ethyl
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 1 gram
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C10AX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Estland PRAC-rapporteur = Nederland
RVG-nummer	125958
Zaaknummer	773315

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Vascepa is indicated to reduce the risk of cardiovascular risk events as an adjunct to statin therapy in adult patients with elevated triglycerides levels and other risk factors for cardiovascular disease, who are at high risk of cardiovascular events due to:*

- *established cardiovascular disease, or*
- *diabetes, and at least one other cardiovascular risk factor.*

For study details and results with respect to effects on cardiovascular events see section 5.1.”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 948^e Collegevergadering (d.d. 5 maart 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de invloed van de gekozen placebo op de betrouwbaarheid van de effectschatting, en over de indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De firma heeft een uitgebreide reactie ingediend op het eerder geformuleerde bezwaar met betrekking tot de keuze voor minerale olie als placebo. Uit de literatuur waarnaar verwezen wordt blijkt dat in een *worst case* scenario de toename in *overall risk* bij deze (minerale olie) groep 10% is. Daarmee rekening houdend is bij deze groep nog steeds sprake van een 15% risicoverlaging. Dit wordt als klinisch relevant beschouwd. Daarmee zijn de zorgen omtrent de betrouwbaarheid van de effectschatting weggenomen. De *major objection* is opgelost.
- De onduidelijkheid omtrent het werkingsmechanisme blijft bestaan. Hierover stelt de Rapporteur nog een aantal ophelderende *other concerns*, die worden gesteund door het College.
- De in deze ronde aangepaste indicatie is volgens het College nog steeds geen goede weergave van de patiëntenpopulatie waarbij een positieve *benefit/risk* balans is aangetoond. Opnieuw wordt de firma verzocht in de indicatie weer te geven dat Vascepa moet worden ingezet bovenop optimale statinetherapie: ‘(...) *as an adjunct to optimal statin therapy*’.

- Verder wordt stilgestaan bij de vraag of het '(...) *who are at high risk (...)*' of '(...) *who are at very high risk (...)*' zou moeten zijn. Uiteindelijk wordt geconcludeerd dat het College het belangrijker vindt dat het indicatiedeel over *cardiovascular events* als volgt wordt aangepast: '(...) *the risk of ischaemic cardiovascular events (...)*'. Ook kunnen de voorbeelden die worden genoemd achter de bullets (*established cardiovascular disease* en *diabetes, and at least one other cardiovascular risk factors*) worden verwijderd, op voorwaarde dat de studiedetails worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) 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, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met het voorstel van het College. Het bezwaar uit de vorige ronde, over de gekozen placebobehandeling, is in de onderhavige ronde opgelost.

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

Agendapunt 10.j **Zejula**

Productnaam	Zejula
Werkzaam bestanddeel	niraparib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX54
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	120113
Zaaknummer	789479

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor de indicatie: *“As monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO Stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.*

As monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.”

Toe te voegen tekst is onderstreept. De in **blauw** weergegeven indicatiedelen zijn in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie.

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 werkzaamheid is aangetoond maar een *major objection* resteert over de bewoording van de indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Met de aanpassing van de indicatie is een deel van het bezwaar uit de vorige ronde opgelost. Het College vindt echter nog steeds dat de *benefit/risk* balans bij de patiëntenpopulatie ‘*after complete debulking without visible residual disease*’ onduidelijk is. Deze patiënten hebben een betere prognose, en het klinische voordeel van behandeling met niraparib is bij deze patiëntenpopulatie niet onderzocht. Het de vraag of bij deze patiënten het te behalen voordeel kan opwegen tegen de bijwerkingen. Besloten wordt deze vraag opnieuw op te voeren.
- De studies zijn uitgevoerd met de 300 mg dosering. De firma stelt nu 200 mg als startdosering voor. Het College vindt dit geen acceptabele startdosering, aangezien deze dosering niet is onderzocht.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans bij de patiëntenpopulatie '*after complete debulking without visible residual disease*' is niet duidelijk, en de voorgestelde startdosering van 200 mg is onvoldoende onderbouwd.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 31 augustus – 3 september 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). Inmiddels is de firma's ook gevraagd de testresultaten te overleggen, ongeacht het risico.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
-

Agendapunt 14

Rondvraag

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15

Sluiting

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

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
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)
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma