

Vastgesteld d.d.  
9 maart 2023

**Openbaar verslag van de 1017<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
maandag 5 december 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
31-03-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
13-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.g, 10.h, 10.i en 12.c	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegerverslagen**
- 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 Pregabaline (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lusama*)  
pregabaline  
Pijn / Psychiatrie / Neurologie
- 7.b Veoza  
fezolinetant  
Cardiovasculair
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Bimzelx  
bimekizumab



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

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

- 10.b Dermatologie / Artritis  
Bimzelx  
bimekizumab  
Dermatologie
- 10.c Imbruvica  
ibrutinib  
Oncologie
- 10.d Tenkasi  
oritavancine  
Infectieziekten
- 10.e Infectieziekten  
thioctamide  
Diabetes mellitus / Neurologie
- 10.f Tibsovo  
ivosidenib  
Oncologie
- 10.g Ultomiris  
ravulizumab  
Neurologie
- 10.h Vitamine B12  
cyanocobalamine  
Vitaminedeficiëntie
- 10.i Zejula en Rubraca  
niraparib (Zejula), rucaparib(Rubraca)  
Oncologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a CHMP-agenda 12-15 december 2022
- 12.b CMDh-agenda 13-15 december 2022
- 12.c PRAC-verslag 28 november -1 december 2022
- 13 *Zaken ter informatie***
- 13.1 *Zaken door voorzitter afgehandeld***
- 13.2 *Actiepuntenlijst***
- 13.3 *Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken***
- 13.4 *Overzicht perscontacten***
- 13.5 *Wetenschappelijke adviezen***
- 13.6 *Pediatische 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 1017<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.i dat hij betrokken is bij studies met een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 10.c, 10.i, 10.e, 10.f, 10.a, 10.b, 10.x, 10.h, 7.a, 10.g en 7.b. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**  
  
**Afmeldingen**  
Collegelid Deneer is verhinderd.
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**  
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

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

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Pregabaline

Productnaam	Pregabaline ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lusama</i> )
Werkzaam bestanddeel	pregabaline
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 82.5 mg, 165 mg, 330 mg
Indicatiegebied	Pijn / Psychiatrie / Neurologie
ATC-code	N03AX16
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	RVG 130376/81-2/84-6/90-2/94-6
Zaaknummer	972578

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Lyrica hard capsules als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd:

*“Neuropathic pain - Pregabalin is indicated for the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults.*

*Epilepsy - Pregabalin is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalisation.*

*Generalised anxiety disorder - Pregabalin is indicated for the treatment of Generalised Anxiety Disorder (GAD) in adults.”*

De farmaceutische vorm en sterkte van Pregabaline wijken af van die van het referentiegeneesmiddel.

Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een *bridging* deel en een hybride deel. In het *bridging* deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel worden bediscussieerd.

**Kwaliteit**

Er zijn drie *major objections* geformuleerd.

- De vergelijkende dissolutiedata zijn incompleet. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of voor de 165 mg sterkte sprake is van therapeutische equivalentie ten opzichte van het referentiegeneesmiddel. Dit is een *major objection*.
- De risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden is onvolledig.
- Voor één van de productielocaties van het eindproduct ontbreken data. Deze moeten worden aangeleverd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In lijn met de vereisten in het richtsnoer van toepassing (*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*) heeft de firma een aantal farmacokinetiek (PK-) studies uitgevoerd, waaronder een vergelijkende bio-beschikbaarheidsstudie, een *single dose food* effect en proportionaliteitsstudie, een *in vitro dose dumping* studie en een *in vitro* dissolutiestudie. Op  $C_{\min}$  kon echter geen bio-equivalentie worden aangetoond. De firma heeft hiervoor geen verklaring. In een wetenschappelijk advies is de firma geadviseerd een non-inferioriteitsstudie te doen om de klinische relevantie van de bio-inequivalentie te onderzoeken. Dit heeft de firma gedaan. De studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde parallelstudie waarin Pregabaline is vergeleken met het referentiegeneesmiddel en met placebo. Het primaire eindpunt is de verandering in *mean weekly pain score* (NRS) vanaf baseline tot het einde van de behandeling (na 17 weken). De studie is uitgevoerd bij patiënten met neuropathische pijn. De resultaten suggereren dat het verschil tussen Pregabaline en het referentiegeneesmiddel binnen de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge valt. Er zijn een aantal bezwaren.

- Ten aanzien van de methodologie van de studie zijn er een aantal zaken die opheldering behoeven. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Deze zaken betreffen o.a. de gehanteerde non-inferioriteitsmarge, en de extrapolatie van de resultaten van de Aziatische studiepopulatie naar de Europese patiëntenpopulatie. Op dit moment is therapeutische equivalentie onvoldoende aangetoond.
- Indien de kwestie hierboven voldoende wordt opgelost, dan is het nog steeds zo dat in de studie alleen patiënten met neuropathische pijn waren opgenomen. Dit betekent dat op basis van de klinische studie voor patiënten met epilepsie en voor patiënten met gegeneraliseerde angststoornis geen uitspraken kunnen worden gedaan over de mogelijke klinische gevolgen van de waargenomen PK-verschillen. Dit is een *major objection*.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In de PK-studies worden verschillen gezien tussen Pregabaline en het referentiegeneesmiddel. Op basis van de non-inferioriteitsstudie bij patiënten met neuropathische pijn kan door verschillende methodologische belemmeringen op dit moment niet goed worden beoordeeld of de waargenomen PK-verschillen klinisch relevant zijn. Ook kan niet worden geëxtrapoleerd van de patiënten met neuropathische pijn naar de andere twee indicaties. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Daarnaast resteren er een aantal *major objections* op gebied van kwaliteit.

Gedurende de bespreking van agendapunt 7.b is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege afwezigheid van dhr. De Boer.

**Agendapunt 7.b**      **Veoz**

Productnaam	Veoz
Werkzaam bestanddeel	fezolinetant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 45 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	G02CX06
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Hongarije PRAC-Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	130406
Zaaknummer	973097

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Veoz is a nonhormonal selective neurokinin 3 (NK3) receptor antagonist indicated for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause.*”

**Kwaliteit**

*Major objections* zijn geformuleerd over de dissolutielimiet voor het eindproduct en over de incomplete risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Het College steunt deze *major objections*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Het klinische ontwikkelingsprogramma behelst in totaal vijf klinische studies waarvan er twee als pivotal worden opgevoerd. Deze twee studies zijn identiek van opzet. In deze fase-III studies is de werkzaamheid en veiligheid van fezolinetant gedurende 12 weken vergeleken met placebo, waarop een 40 weken durende periode volgde waarin de patiënten alleen fezolinetant (gerandomiseerd 30 mg of 45 mg) kregen. De studies zijn uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijd van  $\geq 40$  -  $\leq 65$  jaar met matig tot ernstige VMS. De resultaten wijzen op een statistisch significante reductie (ten opzichte van placebo) in zowel de ernst als de frequentie van matig tot ernstige VMS. Het veiligheidsprofiel lijkt goed hanteerbaar. De veiligheidsdata wijzen niet op negatieve effecten op de botten of het endometrium.

- Over de indicatiebewoording is een *major objection* geformuleerd. In de indicatie staat dat dit geneesmiddel kan worden toegepast bij ‘*VMS associated with menopause*’, aangezien in de klinische studies alleen menopauzale vrouwen waren geïnccludeerd. Deze indicatiebewoording leidt tot een uitvoerige discussie, waarin de vraag centraal staat of met een inperking van de indicatie tot menopauzale vrouwen niet ten onrechte een grotere groep vrouwen (perimenopauzale vrouwen) uitgesloten wordt, terwijl zij mogelijk wel baat kunnen hebben bij deze behandeling. Opgemerkt wordt dat in de studie geen perimenopauzale vrouwen waren opgenomen. De werkzaamheid en veiligheid fezolinetant zijn bij deze groep



dus niet onderzocht. Dit hoeft echter niet blokkerend te zijn, aangezien dit ook op basis van extrapolatie zou kunnen worden onderbouwd. Besloten wordt de firma te vragen om dit verder te bediscussiëren.

- In het kader van de veiligheid wordt opgemerkt dat de leverbevindingen, die dosisafhankelijk lijken te zijn, een prominentere plaats moeten krijgen in de bediscussie van de *benefit/risk* balans.
- Opgemerkt wordt dat vrouwen die eerder borstkanker hebben gehad en nog worden behandeld met aromataseremmers (anti-oestrogenen), niet mogen worden behandeld met fezolinetant. Daarom is in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) opgenomen dat bij deze vrouwen de toepassing van fezolinetant niet wordt aanbevolen.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over de indicatie. Vooralsnog is het College van mening dat de indicatie zou moeten worden beperkt tot menopauzale vrouwen. Het College ziet echter ook ruimte voor discussie over de aangevraagde bredere indicatie, bijvoorbeeld wanneer voldoende wordt onderbouwd dat extrapolatie mogelijk is van menopauzale vrouwen naar perimenopauzale vrouwen.

**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 Bimzelx**

Productnaam	Bimzelx
Werkzaam bestanddeel	bimekizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 160 mg/ml
Indicatiegebied	Dermatologie / Artritis
ATC-code	L04AC21
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = België PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	973610

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Plaque psoriasis - Bimzelx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.*

*Axial spondyloarthritis*

*Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) - Bimzelx is indicated for the treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) who have responded inadequately or are intolerant to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).*

*Ankylosing spondylitis (AS, radiographic axial spondyloarthritis) - Bimzelx is indicated for the treatment of adults with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately or are intolerant to conventional therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

***Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken***

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

***Klinische onderzoeken***

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee nagenoeg identieke gerandomiseerde studies met een open-label extensiefase. In de studies worden de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab vergeleken met placebo. De studies zijn uitgevoerd bij patiënten met actieve nr-axSpA of AS die niet reageerden op behandeling met ten minste twee *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID's). Het primaire eindpunt is de *Assessment of SpondyloArthritis International Society* [ASAS] 40% response criteria (ASAS40) op week 16.

In beide studies werd het primaire eindpunt behaald. Bij de patiënten met nr-axSpA is de respons in de bimekizumab groep 48% versus 21% in de placebogroep. Bij de patiënten met AS is dit 45% versus 23%. In de groep patiënten met het hoogste gewicht blijkt bimekizumab minder werkzaam. Het korte termijn veiligheidsprofiel is in lijn met wat al bekend is over dit geneesmiddel.

Het College is het met de Rapporteurs eens dat op basis van de huidige beschikbare data sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Om meer inzicht te krijgen in de

veiligheid over een termijn langer dan 16 weken zijn wel additionele veiligheidsdata nodig. Hierover is een *other concern* geformuleerd, waarin de firma tevens wordt verzocht de 52-weekse werkzaamheidsdata aan te leveren zodat kan worden beoordeeld of het effect aanhoudt. Dit is wel waarschijnlijk aangezien dit ook wordt gezien voor andere IL-17-remmers. Daarnaast is een *other concern* over het mindere effect bij zwaardere patiënten. De firma wordt gevraagd dit te bespreken.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.b

Bimzelx

Productnaam	Bimzelx
Werkzaam bestanddeel	bimekizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 160 mg/ml
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = België PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	973637

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Plaque psoriasis - Bimzelx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.*

*Psoriatic arthritis - Bimzelx, alone or in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more DMARDs.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde studies (PA0010 en PA0011) met een open-label extensiefase. Het betreft gerandomiseerde, dubbelblinde studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van bimekizumab worden vergeleken met placebo. De studies zijn uitgevoerd bij 1112 patiënten met actieve Artritis Psoriatica (PsA). In studie PA0010 (die nog lopende is) is een actieve referentiearm opgenomen ((adalimumab). In beide studies duurt de placebogecontroleerde fase 16 weken. In studie PA0010 switchten patiënten na 16 weken van placebo naar bimekizumab. Deze patiënten waren niet eerder behandeld met een *Disease-Modifying Antirheumatic Drug* (DMARD). De patiënten in studie PA0011 hadden eerder een inadequate respons of intolerantie voor behandeling met één of twee TNF $\alpha$ -remmers. In beide studies is het primaire eindpunt een 50% verbetering in het aantal gezwollen en het aantal pijnlijke gewrichten ten opzichte van de startwaarde (*American College of Rheumatology* [ACR]50) na 16 weken behandeling. In beide studies is dit eindpunt behaald. Er wordt een effect gezien dat zowel klinisch relevant als statistisch significant is. Het effect houdt aan tot 24 weken en wordt ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten. De bijwerkingen zijn in lijn met wat al bekend is van bimekizumab.

Er zijn een aantal bezwaren.

- In de studies werd 58.2% van de patiënten gelijktijdig behandeld met methotrexaat, en 11.3% werd behandeld met een andere conventionele DMARD. 30% werd niet gelijktijdig met een DMARD behandeld. Op basis hiervan is de claim in de indicatie dat bimekizumab gelijktijdig met elke conventionele DMARD kan worden toegepast, onvoldoende onderbouwd. De Rapporteur formuleert hierover een

*major objection* en het College steunt dit. De firma wordt verzocht de *benefit/risk* balans bij patiënten die met een andere conventionele DMARD dan methotrexaat worden behandeld beter te onderbouwen, óf de indicatie te beperken tot gelijktijdige toepassing met methotrexaat.

- De firma vraagt om een extra jaar marktbescherming. Het College is het met de Rapporteur eens dat dit niet kan worden toegekend. Er is geen data overlegd waaruit blijkt dat bimekizumab een klinische voordeel biedt ten opzichte van de bestaande behandelingen (zoals adalimumab) bij de PsA patiënten die niet eerder waren behandeld met een DMARD. Voor de groep patiënten met een inadequate respons of intolerantie voor behandeling met één of twee TNF $\alpha$ -remmers zijn de data onvoldoende robuust om een voordeel te kunnen claimen ten opzichte van bestaande behandelingen (DMARDS). Dit is een *major objection*.
- De voorgestelde dosering voor patiënten met psoriatische artritis en matig tot ernstige plaque psoriasis is gelijk aan de dosering voor patiënten met alleen plaque psoriasis. De Rapporteur formuleert hierover twee *other concerns* die niet worden ondersteund door het College.
- Vanuit het College wordt gevraagd of onderzocht is of de werkzaamheid van bimekizumab vergelijkbaar is bij patiënten die methotrexaat gebruiken en patiënten die geen DMARD gebruiken. Hier wordt nog naar gekeken.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond en het veiligheidsprofiel is acceptabel, maar *major objections* verhinderen vooralsnog een positief oordeel. Deze *major objections* betreffen de indicatiebewoording en het gevraagde extra jaar marktbescherming.

Agendapunt 10.c

Imbruvica

Productnaam	Imbruvica
Werkzaam bestanddeel	ibrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten 140 mg, 280 mg, 420 mg en 560 mg harde capsules: 140 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EL01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	114660, 121777, 121778, 121779, 121780
Zaaknummer	943885

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

- *“Imbruvica in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) who are unsuitable for autologous stem cell transplantation.*
- *Imbruvica as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory 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 BR is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.*
- *Imbruvica as a single agent indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1005<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 15 juni 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van de *benefit/risk* balans en de indicatie.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Inmiddels is deze indicatie-uitbreiding besproken door de *Scientific Advisory Group* (SAG). In de vorige Collegebespreking werd al opgemerkt dat de belangrijkste vraag is of is of de aangetoonde PFS-winst bij het uitblijven van OS-voordeel voldoende is om deze combinatietherapie in te zetten voor deze indicatie, mede gezien de forse toxiciteit hierbij. De SAG is van mening dat de aangetoonde PFS-winst bij het uitblijven van OS-voordeel niet opweegt tegen de toxiciteit. Met name de fatale gevallen van pneumonie wegen zwaar. Door de late onset van de bijwerkingen is het moeilijk om risicominimaliserende maatregelen te treffen. Ook is niet duidelijk hoe patiënten kunnen worden geïdentificeerd die het grootste risico hebben. Mede hierdoor is niet duidelijk hoe patiënten kunnen worden geïdentificeerd waarbij de *benefit/risk* balans wél positief is.

---

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. de aangetoonde PFS-winst bij het uitblijven van OS-voordeel weegt niet op tegen de toxiciteit.



Agendapunt 10.d Tenkasi

Productnaam	Tenkasi
Werkzaam bestanddeel	oritavancine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 400 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01XA05
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	115158
Zaaknummer	973402

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tenkasi is indicated for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults and paediatric patients aged 3 months and older (see sections 4.2, 4.4 and 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 studie waarin kinderen (>3 maanden) met een bevestigde of vermeende Gram-positieve infectie werden behandeld met een eenmalige dosering oritavancine. Het primaire eindpunt is de AUC, met als doel het extrapoleren van werkzaamheid vanuit volwassenen. Voor een aantal cohorten (1 t/m 4) zijn de resultaten inmiddels beschikbaar. De data uit deze studie zijn gebruikt om een populatie farmacokinetiek (popPK) model uit 2013 te updaten met data van 38 kinderen. Het model is tevens geüpdatet met data van 297 volwassen uit diverse fase-III studies. Het geüpdatete popPK model is vervolgens gebruikt om de blootstelling bij kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot <18 jaar te voorspellen.

Op basis van de resultaten is de Rapporteur van mening dat voor de 15 mg/kg dosering bij kinderen >3 maanden kan worden geconcludeerd dat de werkzaamheidsdata kunnen worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen. Verwacht wordt dat de plasmaspiegels vergelijkbaar zijn voor volwassenen en kinderen uit deze leeftijdsgroep. De veiligheidsdatabase voor kinderen is beperkt, maar de beschikbare data wijzen op een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met van volwassenen. Er is een risico op *red man* syndroom, dat toeneemt met de concentratie of infusiesnelheid. De firma wordt verzocht te bediscussiëren of dit risico kan worden geminimaliseerd door de infusieduur te verlengen. Verder zijn er een aantal onvolkomenheden in het popPK model die nog moeten worden opgelost.

Het College is het met de Rapporteur eens dat op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief is, met de geplaatste kanttekeningen over het popPK model en de infusietijd. Dit zijn *other concerns*.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de PK data is aangetoond dat kan worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar de kinderen in de leeftijdsgroep die in de aangevraagde indicatie zijn vermeld.

Agendapunt 10.e

Thiogamma Turbo-Set

Productnaam	Thiogamma Turbo-Set
Werkzaam bestanddeel	thioctamide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 600 mg/50 ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus / Neurologie
ATC-code	A16AX01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Oostenrijk
RVG-nummer	130084
Zaaknummer	958014

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Sensory disturbances in cases of diabetic polyneuropathy.”*

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use, WEU*); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

In de 1014<sup>e</sup> Collegevergadering is de WEU-aanvraag (MRP) voor de tabletvorm van dit geneesmiddel besproken. Voor de tabletten werd dezelfde indicatie aangevraagd als in de onderhavige procedure, maar dit werd onvoldoende ondersteund door het klinische dossier. Uiteindelijk is men positief geworden over de volgende indicatie: *“Thioctic Acid film-coated tablets are indicated for the symptomatic treatment of pain in adults with diabetic polyneuropathy.”*

**Kwaliteit**

De risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden is onvolledig. De RMS formuleert hierover een *major objection*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Het klinische deel van de onderhavige aanvraag behelst naast 112 literatuurverwijzingen 9 gecontroleerde klinische studies met IV thioctamide bij patiënten met diabetische polyneuropathie (DPN). Daarnaast zijn de resultaten van 6 ongecontroleerde studies overlegd, tezamen met 4 meta-analyses. Het College heeft een aantal bezwaren.

- In het kader van WEU is niet onderbouwd dat kan worden gebridget tussen de literatuur en het onderhavige geneesmiddel. Dit is een *major objection*.
- De voorgestelde posologie is aanleiding voor een *major objection*. De voorgestelde duur van behandeling met deze formulering is 2-4 weken, terwijl in de overlegde klinische studies de behandelduur 2-3 weken was. Verder is nu niet duidelijk of de een behandeling met de IV-vorm altijd moet worden opgevolgd door behandeling met tabletten. Tot slot worden er geen aanbevelingen gedaan met betrekking tot de mogelijkheid van herdosering.
- De klinische studies suggereren dat IV thioctamide een verbetering geeft in neuropathische symptomen, maar de resultaten zijn niet consistent positief. In één

van de pivotal klinische studies wordt geen effect gezien, en in de literatuur worden tegenstrijdige signalen gezien met betrekking tot de werkzaamheid van thioctamide bij DPN. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht deze inconsistenties te bediscussiëren. Ook is een discussie vereist over de werkzaamheid over langere termijn. Het is niet uitgesloten dat er na drie weken infusie een down-regulatie optreedt van de endogene synthese van thioctamide, met een mogelijk *rebound*-effect tot gevolg.

- In een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie aan te passen. De woorden '*cases of*' dienen te worden verwijderd.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren ten aanzien van de *bridiging* van de literatuur naar het onderhavige geneesmiddel (in het kader van de WEU), de waargenomen inconsistenties in werkzaamheidsresultaten, de posologie en de indicatie.

Agendapunt 10.f

Tibsovo

Productnaam	Tibsovo
Werkzaam bestanddeel	ivosidenib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 250 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX62
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	129756
Zaaknummer	943130

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tibsovo in combination with azacitidine is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation who are not eligible to receive intensive induction chemotherapy (not discussed here)*

*Tibsovo monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation who were previously treated by at least one prior line of systemic therapy.”*

De onderstreepte tekst is in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1006<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 30 juni 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van de cholangiocarcinoom-indicatie voor dit geneesmiddel. Bij deze indicatie weegt het kleine effect niet op tegen het risico op QT-verlenging. Het College is **positief** ten aanzien van de AML-indicatie voor dit geneesmiddel. De aanzienlijke werkzaamheid weegt op tegen de onzekerheden omtrent de methodologie.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De AML-indicatie werd in de vorige ronde al acceptabel bevonden. In de onderhavige ronde richt de discussie zich louter op de cholangiocarcinoom-indicatie. In de vorige ronde werd de firma o.a. verzocht te bediscussiëren of de werkzaamheid opweegt tegen de toxiciteit van de behandeling. In de onderhavige ronde concludeert de Rapporteur dat de *major objection* is opgelost. Het College deelt deze mening, alleen wel op basis van een enigszins andere argumentatie. Het belangrijkste is dat geüpdatete werkzaamheidsdata uitwijzen dat bij patiënten die zijn behandeld met ivosidenib over langere termijn sprake is van een vertraagde progressie versus placebo. Ook zijn de resultaten nu beter gecontextualiseerd door indirecte vergelijkingen te doen met literatuur, waarbij wel de kanttekening wordt geplaatst dat dit de relatieve *benefit/risk* balans aangaat en niet de absolute *benefit/risk* balans. Verder wordt het veiligheidsprofiel hanteerbaar geacht, mede op basis van de aanbevelingen die zijn opgenomen in de productinformatie waarmee het risico op QT-verlenging voldoende wordt geminimaliseerd. Op dit gebied resteren nog wel een aantal *other concerns*. Op

basis van deze overwegingen is het College van mening dat de werkzaamheid opweegt tegen de toxiciteit.

Het College is het niet met de Rapporteur eens dat *cross-over adjusted Overall Survival* (OS) deel uitmaakt van de *benefit/risk* beoordeling, aangezien dit een verkennende analyse betreft met inherente beperkingen.

**Conclusie**

Het College is ook **positief** ten aanzien van de cholangiocarcinoom-indicatie. De *major objection* uit de vorige ronde is opgelost. Het is voldoende aangetoond dat de werkzaamheid opweegt tegen de toxiciteit.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.g is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege afwezigheid van dhr. De Boer.

**Agendapunt 10.g**

**Ultomiris**

Productnaam	Ultomiris
Werkzaam bestanddeel	ravulizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg/3 ml, 300 mg/30 ml, 1100 mg/11 ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA43
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	126019, 123410, 126020
Zaaknummer	974176

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) - Ultomiris is indicated in the treatment of adult patients with NMOSD who are anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody-positive (see section 5.1).”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS). Generalized myasthenia gravis (gMG).”*  
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 met een lopende, gerandomiseerde, open-label fase-III studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab vergeleken met die van een externe placebogroep. De studie wordt uitgevoerd bij 58 volwassen patiënten met gediagnosticeerde NMOSD met AQP-4 antilichamen. Het primaire eindpunt is *‘time to first adjudicated On-trial Relapse and relapse risk reduction’*. De voorlopige resultaten wijzen uit dat geen van de patiënten in de ravulizumab een on-trial relapse had. In de externe placebogroep was sprake van 20 relapses. Dit houdt in dat ravulizumab een 98.6% reductie geeft in het risico op relapse, ten opzichte van de placebogroep. Het veiligheidsprofiel dat wordt gezien is consistent met dat van de huidige goedgekeurde indicaties.

Het College is het met de Rapporteurs eens dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans voor deze indicatie-uitbreiding. Erkend wordt dat er door het ontbreken van een interne placebogroep sprake is van een risico op overschatting van het effect. In dit geval wordt het gebruik van een externe placebo-arm echter acceptabel bevonden. De redenen hiervoor zijn o.a. dat het werkingsmechanisme en de werkzaamheid van ravulizumab vergelijkbaar zijn met die van eculizumab (Soliris), dat al voor deze indicatie geregistreerd is, en dat het verschil in werkzaamheid ten opzichte van placebo substantieel is, waardoor *assay sensitivity* geen issue is.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.



Agendapunt 10.h

Vitamine B12

Productnaam	Vitamine B12
Werkzaam bestanddeel	cyanocobalamine
Farmaceutische vorm en sterkte	omhulde tabletten: 1000 microgram
Indicatiegebied	Vitaminedeficiëntie
ATC-code	B03BA01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Estland
RVG-nummer	130313
Zaaknummer	970045

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of vitamin B12 deficiency and prevention of vitamin B12 deficiency in patients with reduced dietary intake (e.g., vegetarian diet).*

*Treatment of vitamin B12 deficiency and maintenance therapy in patients:*

- *Who were diagnosed with pernicious anaemia,*
- *Who have a vitamin B12 malabsorption (e.g., due to atrophic gastritis, inflammatory bowel disease, celiac disease, total or partial gastrectomy, ileal resection, gastric bypass or other bariatric surgery).*

*Supportive treatment accompanying long-term use of H2-histamine receptor blockers, proton pump inhibitors, aminosalicylates and metformin.*

*Vitamin B12 is indicated for use in adults.”*

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use, WEU*); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

In Nederland zijn de voor cyanocobalamine voorgestelde farmaceutische vorm en sterkte nieuw. Verder zijn de tot op heden in Nederland geregistreerde cyanocobalamine producten alleen goedgekeurd voor de behandeling van vitamine B12 deficiëntie en niet voor de preventie ervan.

**Kwaliteit**

De twee *major objections* die door de RMS worden geformuleerd over de stabiliteitsdata worden gesteund. Daar worden twee *major objections* over de acceptatiecriteria voor dissolutie aan toegevoegd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicaties en dosering worden onderbouwd op basis van literatuurstudies.

Er zijn een aantal bezwaren.

- Op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aangetoond (zowel op kwaliteitsaspecten als op gebied van farmacokinetiek) dat kan worden gebridget van de cyanocobalamine producten in de literatuur en het onderhavige cyanocobalamine. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.
- Het College vindt de derde alinea van de indicatie (*‘Supportive treatment [...]’*) niet acceptabel. De meerderheid van de patiënten die H2 receptorblokkers,

protonpompremmers, aminosalicylaten en metformine gebruikt krijgt geen vitamine B12 deficiëntie. Dit betekent dat het genoemde indicatiedeel kan leiden tot overbehandeling. Verder zijn er geen referenties geleverd naar studies die uitwijzen dat preventieve behandeling met cyanocobalamine daadwerkelijk vitamine B12 deficiëntie kan voorkomen bij deze patiënten.

- De firma vraagt om een *Over The Counter* (OTC) afleverstatus. De afleverstatus zal in de volgende beoordelingsronde worden bediscussieerd.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het is niet aangetoond dat kan worden gebridget van de cyanocobalamine producten in de literatuur en het onderhavige cyanocobalamine, en de derde alinea in de indicatie wordt niet acceptabel bevonden. Dit zijn *major objections*. Daarnaast resteren er een aantal *major objections* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.i

**Zejula en Rubraca**

Productnamen	Zejula en Rubraca
Werkzame bestanddelen	niraparib (Zejula) rucaparib (Rubraca)
Farmaceutische vorm en sterkte	Zejula - harde capsules: 100 mg Rubraca - filmomhulde tabletten: 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XK0
Procedure	Centrale Procedures: Zejula – Rapporteur = Noorwegen Rubraca – Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	120113 / 120215
Zaaknummer	922777 / 978463

Niraparib en rucaparib zijn Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP-)remmers. Beiden zijn goedgekeurd voor de behandeling van eierstokkanker in de tweedelijns onderhoudssetting, ongeacht de BRCA-tumorstatus: *“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.”*

Bij niraparib werd deze indicatie goedgekeurd op basis van de *Progression Free Survival* (PFS-) resultaten van de NOVA-studie. Bij rucaparib vormden de PFS-resultaten van de ARIEL3-studie de basis voor goedkeuring van de indicatie.

Voor beide PARP-remmers zijn nu in separate procedures (3<sup>e</sup> ronde voor niraparib, 1<sup>e</sup> ronde voor rucaparib) *Overall Survival* (OS) data beschikbaar gekomen voor de verschillende BRCA en *Homologous Recombination Deficiency* (HRD) subgroepen.

- **Niraparib** – de OS-resultaten van de NOVA-studie wijzen uit dat patiënten zonder een BRCA-mutatie een mindere OS hebben (puntschatter Hazard Ratio >1) dan de patiënten in de placebogroep. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat de studie niet primair opgezet was voor OS en dat in de placebo-arm meer patiënten werden behandeld met een PARP-remmer in een volgende lijn. Volgens de *Food And Drug Administration* (FDA) suggereren de data dat sprake is van een negatief effect of OS. Voor de FDA is dit aanleiding om de indicatie te beperken tot patiënten met kiembaan BRCA-mutaties.
- **Rucaparib** – Ook de OS-resultaten van de ARIEL3-studie wijzen op een mindere OS ten opzicht van placebo voor patiënten zonder BRCA-mutatie. Hier wordt ook de kanttekening geplaatst dat de studie niet primair opgezet was voor OS en dat in de placebo-arm meer patiënten (40%) werden behandeld met een PARP-remmer in een volgende lijn.

De vraag is nu of op basis van deze resultaten de indicatie moet worden aangepast. De Rapporteur van Zejula is van mening dat de *benefit/risk* balans positief blijft op basis van de PFS-data ten tijde van de goedkeuring, tezamen met de *Time to Second Objective Disease Progression* (PFS2) data die nu beschikbaar zijn gekomen. Volgens de Rapporteur zijn er zoveel zaken die van invloed zijn op de OS, dat de OS niet een factor kan zijn die de *benefit/risk* balans negatief maakt.

Daar wordt een andere zienswijze tegenover gezet, namelijk dat de *benefit/risk* balans negatief is voor de patiënten zonder BRCA-mutatie, omdat de PFS-winst in de onderhoudssetting bij deze groep sowieso al minder is in vergelijking met de groep met BRCA-mutatie. De puntschatting voor PSF2 wijst in de goede richting, maar voor

de groep zonder BRCA-mutatie kan niet gesteld worden dat ook daadwerkelijk tot een klinisch voordeel leidt. Verder wordt er op gebied van *Quality of Life* (QoL) ook geen duidelijk voordeel gezien.

De Rapporteur voor Rubraca, ondersteund door de Co-Rapporteur Nederland, is van mening dat additionele data en discussie nodig zijn voor de subgroep zonder een BRCA-mutatie voordat er besloten kan worden over de bewoording van de indicatie.

Er worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt, waaronder de volgende.

- In de praktijk wordt een behandeling gegeven om patiënten een betere levenskwaliteit en/of langer leven te geven. Dat wordt in dit geval niet bereikt bij de patiënten zonder BRCA-mutatie. Ook is er biologisch gezien geen rationale voor werkzaamheid van PARP-remmers bij patiënten zonder BRCA-mutatie. Dit tezamen pleit voor een inperking van de indicatie tot de patiënten met BRCA-mutatie. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat er nog veel onbekend is over de werkzaamheid van PARP-remmers bij patiënten met of zonder BRCA-mutatie.
- Anderzijds is het zo dat op basis van de huidige beschikbare data niet kan worden uitgesloten dat er onder de groep mét BRCA-mutatie patiënten zijn die wél baat hebben bij behandeling met PARP-remmers.
- Puur statistisch gezien is de onzekerheid over de OS-resultaten (puntschatting en betrouwbaarheidsinterval) hetzelfde voor de groep met en de groep zonder BRCA-mutatie. Op basis hiervan zou er geen reden zijn om de indicatie in te perken.

Al met al neigt het College neigt naar een negatieve *benefit/risk* balans voor de patiënten zonder BRCA-mutatie. Niraparib wordt echter op korte termijn besproken in de *Scientific Advisory Group - Oncology* (SAG-O). De SAG-O wordt specifiek gevraagd of de PFS-winst voldoende is voor een positieve *benefit/risk* balans, of dat de OS resultaten hier een negatieve invloed hebben. Ook de invloed van het risico op Myelodysplastisch Syndroom (MDS) en Acute Myeloïde Leukemie (AML) dient hierin te worden meegewogen.

Het College zal de uitkomst van de SAG-O meenemen in zijn verdere standpuntbepaling.

### **Conclusie**

Het College is **niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van deze geneesmiddelen voor de groep patiënten zonder BRCA-mutatie. In de Collegediscussie zijn veel verschillende zienswijzen aan bod gekomen, die zowel voor als tegen een inperking van de indicatie pleiten. Besloten is de SAG-O consultatie af te wachten en de uitkomst hiervan mee te nemen in de verdere standpuntbepaling.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 12-15 december 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 13-15 december 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CMDh op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 28 november -1 december 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Periodic Safety Update Single Assessment (PSUSA) fentanyl transdermale pleisters**  
In deze PSUSA is de firma gevraagd om een cumulatieve analyse van de gevallen van onopzettelijke blootstelling met een fatale afloop. Ondanks eerdere risicominimaliserende maatregelen blijven er meldingen komen van onopzettelijke blootstelling met fatale afloop. Dit betreft zowel kinderen als volwassenen. Naar aanleiding hiervan is de firma gevraagd op de buitenverpakking te vermelden dat onopzettelijk blootstelling een fatale afloop kan hebben. Besloten is deze waarschuwing op te nemen op de buitenverpakking van alle fentanylpleisterproducten.
- 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 Woo-verzoeken**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6**      **Pediatische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**  
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14**        **Rondvraag**  
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15**        **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma