

Vastgesteld d.d.
29 augustus 2019

**Openbaar verslag van de 929^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 22 mei 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
06-10-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 10.a, 10.b, 10.d, 10.e, 10.f, 10.h, 10.i, 10.j, 10.k, 10.l, 10.m en de actiepuntenlijst. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.o.	2
20-01-2025	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft het agendapunt: 10.o.	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
Opdivo
nivolumab
Oncologie
 - 7.b
Sprintafen
ketoprofen
Pijn en koorts
 - 7.c
Toujeo
insuline glargine
Diabetes mellitus
- 8 **Bezwaarschriften**

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Bavencio
avelumab
Oncologie
- 10.b Pradaxa, Xarelto, Eliquis
dabigatran, rivaroxaban, apixaban
Cardiovasculair
- 10.c Evenity
romosozumab
Orthopedie
- 10.d Flurbiprofen Sejmet
flurbiprofen
Keelpijn
- 10.e Kadcyła
trastuzumab emtansine
Oncologie
- 10.f Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.g Lucentis
ranibizumab
Oogheelkunde
- 10.h Mayzent
siponimod
Neurologie
- 10.i Nepexto
etanercept
Orthopedie, Dermatologie
- 10.j Revlimid
lenalidomide
Oncologie
- 10.k Staquis
crisaborole
Dermatologie
- 10.l Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10.m Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10.n Agendapunt vervallen
- 10.o Xyrem
natriumoxybaat
Neurologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC – verslag 13-16 mei 2019

-
- 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 929^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.a dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van agendapunt 10.a is Collegelid De Graeff voorzitter.
Tevens meldt Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.f dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van agendapunt 10.f is Collegelid De Graeff voorzitter.
Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.e dat hij betrokken is bij studies die worden gefinancierd door de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 6 volgt agendapunt 12. Daarna volgen agendapunten 7.c, 10.b, 10.d, 10.g, 10.h, 10.i, 10.k en 10.o. Vervolgens de agendapunten 11, 7.a, 7.b, 10.a, 10.c, 10.e, 10.f, 10.j, 10.l en 10.m.
Agendapunt 10.n is komen te vervallen.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

Afmeldingen (woensdag)
Collegelid Guchelaar 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 geen producten in deze categorie 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

Opdivo

Productnamen	Opdivo
Werkzame bestanddelen	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	729341

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor aanpassing van het doseringsregime en doseringsschema voor de indicaties NSCLC, cHL, SCCHN en UC. Voorgesteld wordt bij patiënten die een Complete Respons (CR), Partiële Respons (PR) of *Stable Disease* (SD) bereiken de dosering aan te passen van 240 mg elke twee weken (Q2W) naar 480 mg Q4W.

De huidige goedgekeurde indicatie is: “*Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma (UC).*” Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De variatie wordt onderbouwd met de interim resultaten van een open-label, gerandomiseerde fase IIIb/4 non-inferioriteitsstudie waarin de 240 mg Q2W dosering wordt vergeleken met de 480 mg Q4W dosering bij patiënten met gevorderde / gemetastaseerde NSCLC. Deze patiënten hadden voorafgaand aan de studie CR, PR of SD bereikt na maximaal 12 maanden behandeling met 3 mg/kg of 240 mg Q2W nivolumab.

- Door inclusieproblemen heeft de firma de rekrutering voor deze studie vroegtijdig stopgezet. Dit heeft ertoe geleid dat het aantal geïnccludeerde patiënten te laag is om non-inferioriteit aan te kunnen tonen voor de 480 mg Q4W dosering ten opzichte van de 240 mg Q2W dosering. Daarnaast bestrijkt de follow-up op dit moment slechts 2,2 maanden. Hierdoor kan niet worden beoordeeld of de geschatte 18% lagere *steady state trough* concentratie voor de 480 mg Q4W dosering, in vergelijking met de 240 mg Q2W dosering, van invloed is op de werkzaamheid. Om hier meer inzicht in te krijgen is een langere follow-up vereist. Ook is de gehanteerde 10% marge voor non-inferioriteit onvoldoende onderbouwd.
- Bij de indicaties cHL, SCCHN en UC is alleen de 3 mg/kg Q2W onderzocht. Bij deze indicaties is dus geen dosis-respons en blootstellings-respons relatie vastgesteld. Extrapolatie naar de indicaties cHL, SCCHN en UC moet beter worden onderbouwd, mede gelet op de waargenomen verschillen in dosis-respons en blootstellings-respons tussen melanoom/RCC en NSCLC.

Deze bezwaren zijn geformuleerd als *major objections*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de 480 mg Q4W dosering voor de indicaties NSCLC, cHL, SCCHN en UC. Op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aangetoond dat de werkzaamheid en veiligheid van de 480 mg Q4W dosering vergelijkbaar is met de werkzaamheid en veiligheid van de 240 mg Q2W dosering.

Agendapunt 7.b

Sprintafen

Productnaam	Sprintafen
Werkzaam bestanddeel	ketoprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	granules: 40 mg filmomhulde tabletten: 25 mg
Indicatiegebied	Pijn en koorts
ATC-code	M01AE03
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	118238, 119317
Zaaknummer	621762, 622003

Het betreft een *repeat use* procedure die is doorverwezen naar de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh). In Nederland is ketoprofen reeds goedgekeurd via een hybride aanvraagprocedure met OKi als referentiegeneesmiddel. De huidige goedgekeurde indicatie is: “*Ketoprofen Lysine Salt is recommended in the symptomatic treatment of acute mild to moderate pain, and for pain and fever associated with cold and flu.*”

Gedurende de *repeat use* procedure gaf een van de *Concerned Member States* (CMS) aan van mening te zijn dat de koortsindicatie onvoldoende is onderbouwd. Vervolgens is de procedure doorverwezen naar de CMDh.

Conclusie

Het College blijft van mening dat de *benefit/risk* balans voor de koortsindicatie **positief** is. Er is onderbouwende literatuur, koortsremming is een bekend klasse-effect van *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs), en de koortsindicatie is al goedgekeurd in een meerderheid van de lidstaten.

Agendapunt 7.c

Toujeo

Productnaam	Toujeo
Werkzaam bestanddeel	insuline glargine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde pen: 300 eenheden/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AE04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	115513
Zaaknummer	722428

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 6 years.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van insuline glargine is vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van Lantus (insuline), bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met type 1 diabetes mellitus (T1DM). De studie duurt 52 weken. Op dit moment zijn alleen resultaten over de eerste 26 weken beschikbaar.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is zeldzaam bij kinderen en om deze reden is een studie niet haalbaar. Om te kunnen extrapoleren naar kinderen met T2DM is een kwalitatieve vergelijking gedaan tussen de resultaten van de T1DM studie en de data afkomstig van drie vergelijkbare fase III studies uitgevoerd met volwassen patiënten (met T1DM of T2DM). Deze drie studies maken deel uit van het oorspronkelijke dossier op basis waarvan de huidige goedgekeurde indicatie werd goedgekeurd. Deze aanpak is in lijn met de Diabetes *guideline* van de *European Medicines Agency* (EMA).

Op basis van de huidige beschikbare data is werkzaamheid en veiligheid aangetoond bij de voorgestelde indicatie, maar voor een volledige beoordeling van de *benefit/risk* balans zijn de data over de gehele studieperiode van 52 weken vereist. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De huidige beschikbare data wijzen in de richting van een positieve *benefit/risk* balans, maar voor een adequate beoordeling zijn de data over de gehele studieperiode van 52 weken vereist.

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
RVG-nummer	120123
Zaaknummer	715355

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 in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Tevens wordt een uitbreiding van het doseringsregime aangevraagd voor beide indicaties. Het betreft een aanpassing van een dosering op basis van lichaamsgewicht (10 mg/kg elke twee weken [Q2W]) naar een *flat dose* dosering (800 mg Q2W).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de interim resultaten van een gerandomiseerde, open-label fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie avelumab + axitinib is vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van sunitinib monotherapie bij 886 bij onbehandelde patiënten met gevorderde RCC. De interim resultaten wijzen op een significant verschil in *Progression Free Survival* (PFS) in het voordeel van avelumab + axitinib. Dit voordeel wordt gezien bij de PD-L1 positieve patiënten en bij de *Intention To Treat* (ITT) populatie, en wordt ondersteund door een effect op het secundaire eindpunt *Overall Response Rate* (ORR). De toxiciteit van de combinatie is substantieel maar hanteerbaar.

- Het College merkt op dat de beschikbare data wijzen op werkzaamheid, maar er is nog onzekerheid omtrent het effect op *Overall Survival* (OS) bij de *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) *favourable* risicogroep. De OS data zijn immatuur en voor deze subgroep zijn de OS data gebaseerd op een beperkt aantal patiënten en *events*. Daardoor zijn de betrouwbaarheidsintervallen ook breed. Besloten wordt de firma te vragen binnen de onderhavige procedure updated OS data aan te leveren. Indien dit niet lukt dan moet in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts

en apotheker (SmPC) melding worden gedaan van de onzekerheden op gebied van OS.

- Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden vastgesteld welke bijdrage de monocomponenten (avelumab en axitinib) leveren aan de werkzaamheid van de combinatie. Dit is een *other concern*. Er wordt op gewezen dat de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) in een recente aanvraagprocedure oordeelde dat voor de combinatie van nivolumab + ipilimumab dat de *benefit/risk* balans positief is, ondanks de resterende onzekerheid omtrent de bijdragen van de monocomponenten aan de werkzaamheid van de combinatie. Gewezen wordt op een vergelijkbare variatie voor Keytruda (927^e Collegevergadering d.d. 17 april 2019). Voor Keytruda (pembrolizumab) wordt ook een indicatie-uitbreiding aangevraagd in combinatie met axitinib voor de eerstelijnsbehandeling van RCC. Het College nam daar grotendeels hetzelfde standpunt in. In principe wordt de voorgestelde 800 mg *flat dose* dosering acceptabel geacht. Wel resteren er nog een aantal vragen over de farmacokinetiek (PK)/ farmacodynamiek (PD) modellering.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De interim resultaten wijzen op werkzaamheid, maar updated OS data zijn vereist om inzicht te krijgen in de *benefit/risk* balans voor de IMDC *favourable* risicogroep.

Het College is **positief** ten aanzien van de voorgestelde uitbreiding van het doseringsregime, op voorwaarde dat de openstaande vragen over de PK/PD modellering voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 10.b Pradaxa, Xarelto, Eliquis

Productnaam	Pradaxa, Xarelto, Eliquis
Werkzaam bestanddeel	dabigatran, rivaroxaban, apixaban
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AE07, B01AF01, B01AF02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	73882, 73883, 107042, 101535, 109000, 109002, 111484, 107212, 110712
Zaaknummer	713484

Het betreft de 1^e ronde van een artikel 5(3) arbitrageprocedure via de centrale procedure. Middels een 5(3) procedure wordt de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) om een mening gevraagd over een wetenschappelijk onderwerp gerelateerd aan de beoordeling van geneesmiddelen. Een dergelijke mening kan worden opgevraagd door de directeur van de *European Medicines Agency* (EMA), de Europese Commissie of een Europese lidstaat.

Direct Werkende Orale Anticoagulantia (DOAC's) remmen de bloedstolling, en geven daarmee een verhoogd risico op bloedingen. Dit risico wordt ondervangen door waarschuwingen in de productinformatie, het hanteren van adequate verpakkingsgroottes en additionele risicominimaliserende maatregelen om de bewustwording onder patiënten en behandelaars te vergroten. Om meer inzicht te krijgen in het bloedingsrisico van DOAC's bij gebruik in de dagelijkse klinische praktijk, heeft de EMA een epidemiologische studie uitgevoerd waarin dit wordt onderzocht bij een breed scala aan patiënten.

In de onderhavige arbitrageprocedure wordt de CHMP gevraagd of de resultaten klinische implicaties hebben, en of de resultaten aanleiding geven voor aanpassingen van de behandelcondities en de risicominimaliserende maatregelen.

Conclusie

- Volgens het College zijn de resultaten grotendeels in lijn met wat er tot op heden bekend was over het bloedingsrisico van DOAC's. Wel kan de productinformatie in een aantal opzichten worden aangescherpt. Het voorstel om patiënten die worden behandeld met DOAC's intensiever te monitoren wordt gesteund, met de kanttekening dat duidelijk moet worden gemaakt waaruit deze monitoring moet bestaan.
- Het College is het niet eens met het voorstel om de doseringsaanbevelingen te harmoniseren. Gewezen wordt op de complexiteit van de individuele doseringsaanbevelingen.
- Tot slot stelt het College voor de auteurs van de studie te vragen om het bloedingsrisico te bediscussiëren in relatie tot toenemende leeftijd, en of dit volgens hen moet leiden tot specifieke aanbevelingen voor oudere patiënten.

Agendapunt 10.c

Evenity

Productnaam	Evenity
Werkzaam bestanddeel	romosozumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde pen/spuit: 105 mg
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	M05BX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	122268, 122269
Zaaknummer	628084

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*EVENITY is indicated in treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women and in adult men, at high risk of fracture (see section 5.1)*”. Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 912^e Collegevergadering (d.d. 12 september 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is sprake van een negatieve *benefit/risk* balans.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het College blijft van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is. De effectgrootte is matig en daar staat een verhoogde incidentie van *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) tegenover. Binnenkort is er een *Oral Explanation* (OE) met de firma. Mogelijk presenteert de firma daar een indicatie voor een subgroep patiënten met een positieve *benefit/risk* balans.

Het College is het eens met de Rapporteurs dat een *Cardiovascular Outcome Trial* (CVOT) niet haalbaar is, en dat een *Post Authorisation Safety Study* (PASS) geen bruikbare informatie over het cardiovasculaire risico oplevert, gelet op de bias door *confounding by indication*.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.

Agendapunt 10.d Flurbiprofen Sejmet

Productnaam	Flurbiprofen Sejmet
Werkzaam bestanddeel	flurbiprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	keelspray: 8,75 mg
Indicatiegebied	Keelpijn
ATC-code	R02AX01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Spanje
RVG-nummer	123103
Zaaknummer	654148

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een soort generieke (hybride) aanvraag met Strepfen 8,75 mg keelspray als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Strepfen is goedgekeurd: *“Short term symptomatic relief of acute sore throat in adults.”* Deze procedure is doorverwezen naar de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh)*. Een arbitrageprocedure wordt gestart indien één of meerdere *Concerned Member States (CMS)* de beoordeling van de *Reference Member State (RMS)* niet kan/kunnen erkennen. Het dossier wordt vervolgens besproken in de CMDh.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

De firma opteert voor een biowaiver en de RMS is van mening dat deze kan worden toegekend. Het College deelt deze zienswijze niet. Er is sprake van kwalitatieve en kwantitatieve verschillen in samenstelling tussen Flurbiprofen Sejmet en het referentiegeneesmiddel. Deze verschillen kunnen van invloed zijn op de dispositie van Flurbiprofen Sejmet. In lijn met de *Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1)* wordt de firma verzocht klinische data te overleggen, zodat kan worden beoordeeld of sprake is van therapeutische equivalentie.

Tijdens de CMDh-arbitrageprocedure zijn geen nieuwe inzichten opgedaan. Het College blijft bij zijn eerder ingenomen standpunt.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De biowaiver kan niet worden toegekend omdat sprake is van kwalitatieve en kwantitatieve verschillen in samenstelling tussen Flurbiprofen Sejmet en het referentiegeneesmiddel. Mogelijk zijn deze verschillen van invloed op de dispositie van Flurbiprofen Sejmet.

Agendapunt 10.e

Kadcyla

Productnaam	Kadcyla
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab emtansine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie: 100 mg en 160 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	112754, 112756
Zaaknummer	714423

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Metastatic Breast Cancer (MBC) - Kadcyla, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination. Patients should have either:*

- *Received prior therapy for locally advanced or metastatic disease, or*
- *Developed disease recurrence during or within six months of completing adjuvant therapy.*

Early Breast Cancer (EBC) - Kadcyla, as a single agent, is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer who have residual disease, in the breast and/or lymph nodes, after pre-operative systemic treatment that included HER2-targeted therapy. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, open-label fase III studie met patiënten die voldoen aan de criteria zoals omschreven in de voorgestelde indicatie. Deze patiënten werden behandeld met trastuzumab of trastuzumab emtansine. Bij de patiënten behandeld met trastuzumab emtansine wordt een statistisch significante verbetering in het primaire eindpunt *Invasive Disease-Free Survival (IDFS)* gezien ten opzichte van de patiënten die waren behandeld met trastuzumab. Ook op de secundaire eindpunten *Disease-Free Survival (DFS)* en *Distant Recurrence-Free Interval (DRFI)* wordt een significante verbetering gezien voor trastuzumab emtansine ten opzichte van trastuzumab.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid van trastuzumab emtansine voldoende aangetoond bij de voorgestelde indicatie. Wel wordt de firma in een *major objection* verzocht de indicatie te beperken tot patiënten met invasieve ziekte, aangezien in de klinische studie alleen patiënten met invasieve ziekte waren geïncludeerd.
- De resultaten wijzen uit dat adjuvante behandeling met trastuzumab-emtansine leidt tot een verminderd risico op recidief. Wanneer recidief echter optreedt in het centrale zenuwstelsel (CNS) dan kan dit mogelijk het potentiële *Overall Survival (OS)* voordeel van trastuzumab-emtansine opheffen. In een *major objection* vraagt de Rapporteur de firma te bediscussieren of er tussen trastuzumab en trastuzumab-emtansine een verschil is in penetratie van de bloed-hersenbarrière. Het College

vindt dit een *other concern*, aangezien het waargenomen verschil in de kans op een CNF recidief tussen trastuzumab-emtansine en trastuzumab klein is, en is gebaseerd op een klein aantal patiënten. De kans op een verschil in penetratie van de bloed-hersenbarrière wordt daarom klein geacht.

- De behandelduur in studie is langer (14 cycli trastuzumab of trastuzumab emtansine) dan in de huidige klinische praktijk. Omdat in de studie zowel voor de comparator (trastuzumab) als voor trastuzumab-emtansine een langere behandelduur is gehanteerd, kan niet worden vastgesteld of er sprake is van verhoogde toxiciteit ten opzichte van de huidige *standard of care* (soc). Hierover is een *other concern* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt beperkt tot patiënten met invasieve ziekte, en de resterende *other concern* voldoende worden beantwoord.

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

Agendapunt 10.f **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	715836

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Oesophageal Cancer - KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of recurrent locally advanced or metastatic oesophageal cancer in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10 and who have received prior systemic therapy.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Keytruda is currently as monotherapy indicated for:*

- *the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.*
- *the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC).*
- *the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.*
- *the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL).*
- *the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.”*

Dit is een verkorte weergave van de goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label, gerandomiseerde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab is vergeleken met chemotherapie, bij patiënten met gevorderde/gemetastaseerde slokdarmkanker. De resultaten wijzen op een mediaan *Overall Survival* (OS) voordeel van 2,6 maanden voor pembrolizumab ten opzichte van chemotherapie, bij patiënten met een *Programmed cell Death Ligand-1* (PD-L1) *Combined Positive Score* (CPS) ≥10. In de algehele patiëntenpopulatie en bij patiënten met *Oesophageal Squamous Cell Carcinoma* (ESCC) is pembrolizumab niet superieur aan chemotherapie. Bij patiënten met PD-L1 CPS ≥10 ligt de mediane *Progression Free Survival* (PFS) voor pembrolizumab lager dan voor chemotherapie. Bij deze patiënten is de *Overall Response Rate* (ORR) wel in het voordeel van pembrolizumab.

Volgens het College is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief.

- De resultaten voor de patiëntenpopulatie met PD-L1 CPS ≥10 zijn niet robuust.
 - Een updated, gecorrigeerde OS analyse wees niet op statistische significantie.

- Er was sprake van onbalans in de baseline karakteristieken tussen de studiearmen bij de patiënten met PD-L1 CPS ≥ 10 . Toen men hiervoor corrigeerde werd de vooraf gedefinieerde grens voor significantie niet meer behaald.
- Er is geen rationale voor het gehanteerde afkappunt (PD-L1 CPS ≥ 10).
- Het is de vraag of de PFS en ORR resultaten voor de patiënten met PD-L1 CPS ≥ 10 als ondersteunend kunnen worden beschouwd.
- Vraagtekens worden gezet bij de externe validiteit van de OS resultaten voor de patiënten met PD-L1 CPS ≥ 10 . Bij belangrijke subgroepen patiënten, te weten PD-L1 CPS ≥ 10 patiënten met ESCC en PD-L1 CPS ≥ 10 patiënten uit de Europese Unie (EU), is geen OS voordeel aangetoond.

Dit zijn *major objections*. Verder wordt een aanvullende *other concern* geformuleerd waarin de firma wordt verzocht de werkzaamheidsresultaten (OS, PFS, en ORR) te overleggen voor andere afkappunten (bijvoorbeeld PD-L1 CPS ≥ 1 en ≥ 20). Dit om meer inzicht te krijgen in de keuze van de firma voor het afkappunt PD-L1 CPS ≥ 10 .

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de robuustheid en externe validiteit van de studieresultaten.

Agendapunt 10.g

Lucentis

Productnaam	Lucentis
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	73103
Zaaknummer	691826

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lucentis is indicated in adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD), visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV), visual impairment due to diabetic macular oedema (DME), and visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO). Lucentis is indicated in preterm infants for the treatment of retinopathy of prematurity (ROP) (see section 5.1). The treatment of retinopathy of prematurity (ROP) in preterm infants with zone I (stage 1+, 2+, 3 or 3+), zone II (stage 3+) or AP-ROP (aggressive posterior ROP) disease.”* Het indicatievoorstel is in onderhavige ronde aangepast. De wijzingen zijn onderstreept weergegeven.

De 1^e ronde van de variatie is besproken in de 921^e Collegevergadering (d.d. 23 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het aangetoonde effect is niet statistisch significant, het is niet duidelijk of het effect leidt tot een verbetering van de oogfunctie en er is twijfel over de validiteit van de studieresultaten. Daarnaast is het effect op systemische VEGF gehalten onbekend.”

Kwaliteit

Dit geneesmiddel gaat vergezeld van een separaat verpakte spuit. Volgens de Rapporteurs moet de firma onderbouwen waarom niet gekozen is voor een voorgevulde spuit met een klein volume, aangezien dit een lager risico op medicatiefouten zou geven. De Rapporteurs formuleren hierover een *other concern*. Het College steunt dit verzoek niet. Gewezen wordt op de aanzienlijke fabricageproblemen die kunnen ontstaan bij het vullen van dergelijke spuiten met een klein volume. Ook geeft het opslaan van een klein volume in een spuit een verhoogd risico op infecties, en hiermee wordt niet voldaan aan de strenge kwaliteitseisen voor intravitreale injecties. De door de firma voorgestelde separaat verpakte spuit wordt door het College acceptabel geacht.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De bezwaren die in de vorige ronde werden geformuleerd ten aanzien van de *benefit/risk* balans zijn in onderhavige ronde opgelost. De resultaten op de korte termijn zijn vergelijkbaar met de resultaten van lasertherapie. Wel zijn de

resultaten van de open-label extensiestudie vereist om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid over langere termijn. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

- In het verlengde hiervan geven de Rapporteurs aan dat in toekomstige *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) additionele data omtrent het aantal injecties, zwangerschapsduur en geboortegewicht, en respiratoire *events* moeten worden meegenomen en bediscussieerd. Het College kan zich niet vinden in deze PSUR vereisten. Hoewel in een aantal gevallen mogelijk herhaaldelijke injecties vereist zijn wordt erop gewezen dat de systemische VEGF gehalten vergelijkbaar waren bij patiënten behandeld met ranibizumab en patiënten behandeld met lasertherapie. Naar verwachting zal de monitoring van het aantal injecties daarom geen nieuwe informatie opleveren. Over zwangerschapsduur en geboortegewicht wordt opgemerkt dat deze begrippen te breed zijn voor een adequate follow-up in opeenvolgende PSURs. Ten aanzien van de respiratoire *events* wordt opgemerkt dat deze voornamelijk gerelateerd waren aan co-morbiditeit en de medische historie van de patiënten. In dit opzicht worden geen relevante verschillen gezien ten opzichte van lasertherapie.
- In de vorige ronde gaven de Rapporteurs aan dat de voorgestelde indicatie breder is dan de onderzochte patiëntenpopulatie. Gepleit werd voor inperking van de indicatie tot de onderzochte patiëntenpopulatie. Het College was het hier niet mee eens en wees erop dat op basis van het werkingsmechanisme valt te verwachten dat de werkzaamheid gelijk is over de gehele retina. In de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) werd de zienswijze van de Rapporteurs gevolgd en dit leidde tot een *major objection* waarin de firma is gevraagd de indicatie aan te passen. In onderhavige ronde heeft de firma de indicatie overeenkomstig aangepast. Het College blijft van mening dat de bredere indicatie uit de vorige ronde passender is. Besloten wordt dit nogmaals bediscussiëren in de CHMP.

Vertrouwelijke informatie 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 heeft een sterke voorkeur voor de bredere indicatie uit de vorige ronde. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans voor positief voor de bredere indicatie. Een belangrijke voorwaarde is dat de resultaten van de open-label extensiestudie worden overlegd.

Agendapunt 10.h

Mayzent

Productnaam	Mayzent
Werkzaam bestanddeel	siponimod
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 0,25 mg en 2 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123805-6
Zaaknummer	684191

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 920^e Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de effectgrootte, de betrouwbaarheid van de effectschatting en de brede indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde waren er twijfels over de integriteit van de klinische studie aangezien er aanwijzingen zijn dat er gedurende de studie een risico was op deblinding. Inmiddels is een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie uitgevoerd. Daarbij zijn bevindingen gedaan die de aanvankelijke twijfel bevestigen en die ervoor zorgen dat de werkzaamheidsanalyse op dit moment onbetrouwbaar is. De *major objection* die hierover in de vorige ronde werd geformuleerd is geherformuleerd op basis van de GCP bevindingen. Benadrukt wordt dat deze *major objection* bovenal moet worden opgelost. Wanneer de overige bezwaren worden opgelost en deze *major objection* over GCP niet, dan kan geen positief standpunt worden ingenomen.
- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de robuustheid en de klinische relevantie van het aangetoonde effect. Deze *major objection* is opgelost met additionele analyses die door de firma zijn aangeleverd.
- Ten aanzien van de indicatie wordt opgemerkt dat de werkzaamheid van siponimod afhankelijk is van *relapses*. Een indicatie waarin wordt aangegeven dat sprake is van ontstekingsremmende activiteit wordt passender geacht. Een dergelijke indicatie is vergelijkbaar met die van Ocrevus (ocrelizumab), en geeft beter weer welke patiënten het meeste baat hebben bij behandeling met siponimod: *“Treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with imaging features characteristic of inflammatory activity (see section 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.
- Opgemerkt wordt dat de aard van de aandoening (secundaire progressieve multipale sclerose) inhoudt dat patiënten moeten worden geselecteerd waarbij een verslechtering niet mag worden veroorzaakt door een *relapse*. In een klinische studie zorgt dit voor een aantal methodologische uitdagingen. Deze

methodologische aspecten worden in de toekomst meegewogen bij vergelijkbare procedures.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van GCP en de indicatie moet worden aangepast.

Agendapunt 10.i

Nepexto

Productnaam	Nepexto (voorheen: Etanercept Lupin)
Werkzaam bestanddeel	etanercept
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 25 mg/0,5 ml; 50 mg/0,5 ml; 50 mg/1,0 ml
Indicatiegebied	Orthopedie, Dermatologie
ATC-code	L04AB01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	123193, 123194
Zaaknummer	656296

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Enbrel als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Enbrel zijn goedgekeurd: “*Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, plaque psoriasis and paediatric plaque psoriasis.*” Dit is een verkorte weergave van de indicatie. De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 911^e Collegevergadering (d.d. 30 augustus 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond.”

Kwaliteit

De *major objections* die in de vorige ronde werden geformuleerd zijn grotendeels opgelost. Er resteert nog één *major objection* met betrekking tot de kwalificatie van de primaire en secundaire referentiestandaarden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werden *major objections* geformuleerd over de uitgevoerde farmacokinetiek (PK) studie, waarvan er één was uitgevoerd door Micro Therapeutic Research, een *Contract Research Organisation* (CRO) die onderwerp was van een arbitrageprocedure die werd gestart omdat bij deze CRO sprake was van *Good Clinical Practice* (GCP) problemen. Inmiddels is een nieuwe PK studie uitgevoerd, waardoor de bezwaren uit de vorige ronde grotendeels komen te vervallen. De resultaten van deze studie zijn nog niet beschikbaar en dit is een *major objection*. De resultaten van deze studie zijn vereist voor een adequate beoordeling van de biosimilarity.
- De resultaten van de klinische fase III studie wijzen op vergelijkbare werkzaamheid van Nepexto en het referentiegeneesmiddel. De Rapporteurs stellen voor de *other concern*, die in de vorige ronde werd geformuleerd over de rechtvaardiging van de 15% equivalentiemarges, op te schalen naar een *major objection*. Het College is het niet eens met dit voorstel en wijst erop dat de resterende onzekerheid op dit gebied niet van invloed is op de vergelijkbaarheid van de werkzaamheid. Bij andere biosimilars werd deze equivalentiemarge acceptabel bevonden door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Biosimilarity is onvoldoende aangetoond. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en PK.

Agendapunt 10.j

Revlimid

Productnaam	Revlimid
Werkzaam bestanddeel	lenalidomide
Farmaceutische vorm en sterkte	Harde capsules: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L04AX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	73196, 73198, 73199, 73200, 109246, 109247, 115261
Zaaknummer	711015

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Follicular lymphoma (FL) or marginal zone lymphoma (MZL) Revlimid in combination with rituximab (anti-CD20 antibody) is indicated for the treatment of adult patients with previously treated follicular lymphoma or marginal zone lymphoma.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Multiple myeloma, Myelodysplastic syndromes, Mantle cell lymphoma.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie rituximab + lenalidomide is vergeleken met placebo + rituximab bij patiënten met recidief / refractair (r/r) indolent lymfoom. De resultaten wijzen bij FL patiënten op een 25,6 maanden *Progression Free Survival* (PFS) winst voor de combinatie rituximab + lenalidomide ten opzichte van placebo. Bij de voorbehandelde patiënten met MZL werd geen significant verschil gezien ten opzichte van placebo.

- Het gebrek aan PFS-winst ten opzichte van placebo bij de MZL patiënten is aanleiding voor een *major objection*. De firma dient te bediscussiëren in hoeverre hier kan worden geëxtrapoleerd vanuit de resultaten voor de FL patiënten.
- Op dit moment is er onvoldoende data beschikbaar voor de subgroep patiënten die refractair waren op rituximab. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- In een ondersteunende studie is rituximab monotherapie gebruikt als comparator. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* omdat er voor een aantal specifieke patiëntgroepen in de studie effectievere behandeling voorhanden is. Het College is het eens met deze constatering, maar vindt dit een *other concern*, gelet op de substantiële effectgrootte die is aangetoond. De suboptimale comparator zal daarom naar verwachting niet van invloed zijn op de *benefit/risk* balans van de FL indicatie.

Vertrouwelijke informatie 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 deze indicatie bij dit geneesmiddel. Bij de MZL patiënten is geen PFS voordeel aangetoond ten opzichte van placebo, en voor de subgroep patiënten die refractair waren op retuximab is onvoldoende data beschikbaar.

Agendapunt 10.k

Staquis

Productnaam	Staquis
Werkzaam bestanddeel	crisaborole
Farmaceutische vorm en sterkte	zalf: 20 mg/g
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D11AH06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	123181
Zaaknummer	655914

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Staquis (crisaborole) is indicated for treatment of mild to moderate atopic dermatitis in paediatric patients 2 years of age and older and adults.*

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 923^e Collegevergadering (d.d. 20 februari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De firma wordt verzocht te bediscussiëren in hoeverre de voordelen van behandeling met crisaborol opwegen tegen de nadelen.”

Kwaliteit

Dit geneesmiddel bevat de hulpstof butylhydroxytolueen (BHT), maar het is niet aangetoond dat deze hulpstof nodig is om de stabiliteit van het geneesmiddel te waarborgen gedurende de houdbaarheidsperiode en tijdens de gebruiksperiode. Eerder in de procedure werd hierover een *other concern* geformuleerd. Inmiddels zijn er data die uitwijzen dat dit geneesmiddel ook stabiel is zonder de toevoeging van BHT. Voor de Rapporteur is dit aanleiding om de *other concern* op te schalen naar een *major objection*, waarin de firma wordt verzocht dit geneesmiddel te formuleren zonder BHT.

Voordat wordt besloten of het College dit een *other concern* of een *major objection* vindt, wordt intern uitgezocht hoe in het verleden is omgegaan met vergelijkbare zaken.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Geconcludeerd wordt dat sprake kan zijn van een positieve *benefit/risk* balans, indien de *major objection* op gebied van kwaliteit wordt opgelost. Wel blijft het College van mening dat het aangetoonde effect klein is. Verder wijzen post hoc analyses uit dat de *benefit/risk* balans negatief is voor patiënten met ernstiger vormen van atopische dermatitis. In de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) dient te worden opgenomen dat de *benefit/risk* balans negatief is bij patiënten met een *Body Surface Area (BSA)* >40%, en de indicatie dient als volgt te worden aangepast: *“Staquis is indicated for treatment of mild to moderate atopic dermatitis in paediatric patients 2 years of age and older and adults, with ≤40% body surface area (BSA) affected.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *major objection* op gebied van kwaliteit wordt opgelost, en de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld. Alleen bij de subgroep in de aangepaste indicatie is een (klein) effect aangetoond.

Agendapunt 10.I

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - concentraat voor oplossing voor infusie: 1200 mg Aangevraagd - concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC32
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123815
Zaaknummer	684753

Het betreft de 2^e ronde van een variatie en een line-extension via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (840 mg) met de indicatie: *“Tecentriq in combination with nab-paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumours have PD-L1 expression ≥ 1% and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 920^e Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze sterkte van dit geneesmiddel met deze indicatie. De toepassing van nab-paclitaxel als comparator in de studie is onvoldoende gerechtvaardigd. Voor het merendeel van de patiënten is nab-paclitaxel geen optimale behandeling bij deze indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde formuleerden de Rapporteurs een *major objection* over de aanzienlijke verschillen in *Overall Survival (OS)* en *Progression Free Survival (PFS)* tussen patiënten die voorafgaand aan de studie met (neo-) adjuvante chemotherapie waren behandeld, en patiënten die dit niet hadden ondergaan. Het effect op OS en PFS ligt lager voor de patiënten die wel waren voorbehandeld. De Rapporteurs formuleerden een *major objection* waarin de firma werd verzocht te bediscussiëren of bij deze groep de werkzaamheid opweegt tegen de toxiciteit. In onderhavige ronde heeft de firma op basis van subgroepanalyses laten zien dat bij patiënten die voorafgaand aan de studie met (neo-) adjuvante chemotherapie waren behandeld sprake is van een statistisch significant effect op PFS. Tevens wordt bij deze patiënten geen (negatief) effect op OS gezien. Op basis hiervan vinden de Rapporteurs dat de *major objection* is opgelost. Het College deelt deze zienswijze, maar formuleert nog wel een *other concern* waarin de firma wordt verzocht te bediscussiëren wat de biologische rationale is voor de verminderde werkzaamheid bij deze groep patiënten.
- In de vorige ronde werd over de comparator opgemerkt dat de geïncludeerde patiëntenpopulatie een aantal subgroepen bevat waarvoor nab-paclitaxel een suboptimale behandeling is, in vergelijking met de huidige beschikbare behandelopties voor de betreffende subgroepen. Ook werd opgemerkt dat Nab-paclitaxel in de Europese Unie (EU) niet is goedgekeurd voor toepassing bij de

voorgestelde eerstelijnsindicatie. Inmiddels heeft de firma op basis van additionele analyses voldoende gerechtvaardigd dat het gebruik van deze comparator in deze setting acceptabel is, ondanks dat nab-paclitaxel in de EU niet de standaardbehandeling is bij deze indicatie.

Conclusie

Het College is **positief** en aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er is voldoende aangetoond dat ook bij patiënten die voorafgaand aan de studie met (neo-) adjuvante chemotherapie waren behandeld sprake is van een statistisch significant effect op PFS. Ook is de toepassing van nab-paclitaxel als comparator in de studie voldoende gerechtvaardigd.

Agendapunt 10.m

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 60 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC32
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310
Zaaknummer	691792

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC.”*

De 1^e ronde van de variatie is besproken in de 921^e Collegevergadering (d.d. 23 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde formuleerden de Rapporteurs een *other concern* over het lage aantal patiënten (20%) in de *Standard of Care* (SoC) arm van de klinische studie dat onderhoudsbehandeling (pemetrexed) onderging. Deze arm zou hierdoor geen goede afspiegeling zijn van de huidige SoC. In onderhavige wordt deze *other concern* door de Rapporteurs opgewaardeerd naar een *major objection*. Het College vindt dit geen *major objection*, en wijst erop dat een switch naar onderhoudsbehandeling werd toegestaan in het protocol, maar dat dit niet verplicht was. Het werd aan de behandelaar overgelaten of een patiënten in aanmerking kwam voor een switch naar pemetrexed. Dit is in lijn met de aanbevelingen in het ESMO richtsnoer. Volgens het College weerspiegelt de handelingswijze in de studie de huidige klinische praktijk. Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat het percentage patiënten dat in de klinische studie onderhoudsbehandeling met pemetrexed onderging geen onderschatting is. Tevens wordt erop opgemerkt dat moeilijk retrospectief vast te stellen valt welke patiënten in de studie in aanmerking zouden zijn gekomen voor onderhoudsbehandeling met pemetrexed, gelet op het grote aantal criteria dat in daarbij in aanmerking moet worden genomen.

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is het niet eens met de *major objection* die de Rapporteurs opwerpen over het lage aantal patiënten in de SoC arm van de klinische studie dat onderhoudsbehandeling (pemetrexed) onderging.

Agendapunt 10.o

Xyrem

Productnaam	Xyrem
Werkzaam bestanddeel	natriumoxybaat
Farmaceutische vorm en sterkte	orale oplossing: 500 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N07XX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Portugal, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	72308
Zaaknummer	675478

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of narcolepsy with cataplexy in adult patients, adolescents and children from the age of 7 years.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 916^e Collegevergadering (d.d. 7 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *major objection* op gebied van kwaliteit wordt opgelost. De bijwerkingen zijn ernstig maar de werkzaamheid weegt hier tegen op, mede gelet op de aard van de ziekte. Wel dient er nog een adequaat de-titratieschema te worden opgesteld om het risico op *withdrawal* symptomen zoveel mogelijk te beperken.”

Kwaliteit

Op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk of de spuit adequaat is gekalibreerd. Met name voor de lagere doseringen dient te worden aangetoond worden dat deze adequaat kunnen worden bereikt met de doseerspuit. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd vastgesteld dat niet duidelijk is of en in hoeverre de waargenomen effectgrootte *confounded* wordt door een mogelijk *rebound / withdrawal* effect. Inmiddels heeft de firma voldoende onderbouwd waarom het waargenomen effect niet wordt gedreven door een *rebound* effect.
- De firma stelt nu voor de maximale dosering voor kinderen te beperken tot 200 mg/kg/dag. De voorgestelde posologie is onvoldoende gerechtvaardigd en dit is een *major objection*. De dosering wordt op individueel niveau getitreerd op basis van response en verdraagbaarheid. De kinderdata suggereren dat kinderen een hogere dosering nodig hebben (per kg) dan volwassenen. Door de dosering te beperken tot 200 mg/kg/dag kan niet bij alle patiënten de juiste dosering worden bereikt.
- Opnieuw benadrukt het College dat een adequaat de-titratieschema de kans op *withdrawal* symptomen kan minimaliseren.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond en deze weegt op tegen de bijwerkingen, maar *major objections* resteren over de doseerspuit, en over de nu voorgestelde posologie.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.
- 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 13-16 mei 2019**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
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

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
929/01	10.h	Specifieke methodologische aspecten separaat bediscussiëren in een komende Collegevergadering.

Presentielijst

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

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma