

Vastgesteld d.d.
21 november 2019

**Openbaar verslag van de 936^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 11 september 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-12-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
06-10-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 6.2.a, 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e, 7.f, 10.a, 10.b, 10.d, 10.f, 10.h en 10.i. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 12.c.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Tour de table**
- 5** **Collegeverslagen**
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 6.2.a Lemtrada
 alemtuzumab
 Neurologie
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Adcetris
 brentuximab vedotin
 Oncologie
- 7.b Cyramza
 ramucirumab
 Oncologie
- 7.c Givlaari
 givosiran
 Hepatologie
- 7.d Rezolsta
 darunavir en cobicistat



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

www.cbg-meb.nl

7.e	Infectieziekten Budesonide SUN Budesonide Luchtwegen
7.f	Zolgensma onasemnogene abeparvovec Spierziekten
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Alunbrig brigatinib Oncologie
10.b	Erleada apalutamide Oncologie
10.c	Ervebo ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, levend, verzwakt) Vaccin
10.d	MabThera rituximab Oncologie
10.e	Mayzent siponimid Neurologie
10.f	Piqray alpelisib Oncologie
10.g	Xospata gilteritinib Oncologie
10.h	Idhifa enasidenib Oncologie
10.i	Xeljanz tofacitinib Auto-immuunziekten
11	Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC-verslag 2-5 september 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 **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 936^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Dhr. Van Wijngaarden (secretaris) is ziek en wordt vervangen door mevr. Mulder-Van Dam. Ook dhr. Bergsma (notulist) is afwezig. Hij wordt waargenomen door mevrouw Albers namens Het Notuleercentrum.
Een speciaal welkom is er voor dhr. Tasje Rondaj uit Slovenië, die momenteel stageloopt bij Farmacotherapeutische (FT) groep 1 van het aCBG.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 tot en met 5 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 6.1, 7.f, 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.d, 10.f, 10.g, 10.h. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 6.2, 10.e, 10.i, 7.c, 7.d, 7.e en 10.c. Daarna volgen agendapunten 8 tot en met 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Tour de table**

Afmeldingen
Collegelid De Graeff 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

Agendapunt 6.2.a Lemtrada

Productnaam	Lemtrada
Werkzaam bestanddeel	alemtuzumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 12 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA34
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	113308
Zaaknummer	728748

Het betreft de 2^e ronde van een artikel 20 arbitrageprocedure naar aanleiding van de identificatie van nieuwe serieuze veiligheidsissues, naar voren gekomen uit de PSUSA (*Periodic Safety Update Report single assessment*). Het gaat hierbij om cardiovasculaire bijwerkingen en immuungemedieerde ziekten.

De eerder goedgekeurde indicatie betreft *relapsing remitting MS*, maar na start van de arbitrageprocedure is besloten de indicatie tijdelijk te beperken tot “*adult patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS)*” (provisional measure). In de eerdere ronde ging het om de *benefit/risk* balans van alemtuzumab, de geschikte patiëntenpopulatie en minimalisatie van het risico.

Nu heeft de MAH enige *risk minimization measures* (RMM) voorgesteld en heeft het de indicatie beperkt, lijkend op die van de *provisional measure*.

- De PRAC-Rapporteurs vinden dat de indicatie niet alleen moet worden beperkt tot “highly active MS”, maar het moet ook gaan om “*failure of two other disease modifying treatments (DMT’s) for highly active MS*”. Het College is van mening dat de door de PRAC-Rapporteur voorgestelde indicatiebeperking te strikt is. Dit houdt laatstelingsbehandeling in. De effectiviteit van alemtuzumab is echter aangetoond en het is van belang data te ontvangen waaruit blijkt hoe het veiligheidsprofiel is in vergelijking met die van natalizumab en cladribine. Al deze middelen hebben ernstige bijwerkingen, maar bekeken moet worden of het terecht is dat alemtuzumab na natalizumab en cladribine gegeven wordt of dat dit gelijkgesteld kan worden in de behandeling van patiënten met *highly active RRMS*. De *benefit/risk* balans van alemtuzumab zal dus moeten worden afgezet tegen die van natalizumab en cladribine, ook al is het van belang in deze ronde een besluit hieromtrent te nemen. Ook de effectiviteit van risicominimalisatietechnieken die reeds genomen zijn bij middelen als natalizumab dienen hierbij meegenomen te worden.
- Verschillende contra-indicaties worden toegevoegd, vooral ten aanzien van cardiovasculaire condities en auto-immuunziektes. Deze worden ondersteund.
- De PRAC-Rapporteurs zijn van mening dat patiënten in het ziekenhuis moeten worden opgenomen gedurende de infusie van alemtuzumab, tot en met vijf dagen na infusie. Ten aanzien van de vijf dagen ziekenhuisopname na infusie is het College van mening dat het voordeel hiervan onvoldoende duidelijk is. De infusie beslaat reeds vijf dagen (vijf dagen lang wordt dagelijks een infuus gegeven). Het voorstel

zou zijn om patiënten gedurende deze vijf dagen op te nemen, evenals een dag hierna. De vijf dagen ziekenhuisopname na beëindigen van de infusie zou dan alleen kunnen worden toegepast wanneer er geen gemakkelijke toegang is tot spoedhulp of wanneer iemand alleen woont. Geopperd wordt nog dat het mogelijk goed zou zijn een multi-stakeholderwerkgroep op te richten om deze zaken in een breder perspectief, ook ten aanzien van andere MS-medicamenten zoals natalizumab, te bepalen.

- De PRAC-Rapporteurs stellen *Post Approval Safety* (PASS)-studies voor, voor verdere karakterisering van de risico's die gezien zijn in de PSUSA.
- De PRAC-Rapporteurs stellen voor het onderwijsmateriaal te updaten en een nieuwe, tweede *Direct Healthcare Professional Communication* (DHCP) uit te laten gaan. Het College is van mening dat het uitbrengen van een tweede DHPC van belang is, mede gezien de nieuwe contra-indicaties, waarbij ook het educatiemateriaal zal moeten worden geüpdatet.

Op 5 september 2019 heeft een bijeenkomst van de *Scientific Advisory Group* (SAG) plaatsgevonden. De SAG staat niet positief tegenover het identificeren van een subgroep patiënten waarvoor de *benefit/risk* balans positief is. De SAG heeft een voorkeur voor het verzamelen van meer data omtrent de risicofactoren. Voorts vindt de SAG de voorgestelde indicatie problematisch en niet acceptabel. Voorgesteld wordt "*two other DMTs for highly active MS*" uit de indicatie te halen en de indicatie in lijn te brengen met die van natalizumab. Verder is het volgens de SAG niet mogelijk om factoren te identificeren die *at risk* patiënten kunnen voorspellen. Hiervoor zijn aanvullende studies nodig. Over de risicominimalisatiemaatregelen kan de SAG op basis van de huidige beschikbare data geen uitspraken doen.

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

Conclusie

Het College is van mening dat bepaald dient te worden wat de *benefit/risk* balans van alemtuzumab is in vergelijking met natalizumab en cladribine om goed een rangorde in de behandeling met dit soort middelen bij patiënten met *highly active* RRMS aan te kunnen geven.

Een nieuwe DHCP dient te worden uitgebracht en educatiemateriaal moet worden geüpdatet.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Adcetris

Productnamen	Adcetris
Werkzame bestanddelen	brentuximab vedotin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	110138
Zaaknummer	743683

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Adcetris in combination with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP) is indicated for adult patients with previously untreated CD30+ peripheral T cell lymphoma (PTCL) (see section 5.1).”* Dit geneesmiddel is al geregistreerd voor de behandeling van Hodgkin-lymfoom, cutaan T-cel lymfoom en *relapsed or refractory* systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van CHP + brentuximab wordt vergeleken met CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine en prednison) in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met CD30-positieve mature T-cellymfomen. De resultaten wijzen op een statistisch significante (48.2 vs 20.8 maanden) verbetering in *Progression Free Survival* (PFS) bij patiënten behandeld met CHP + brentuximab ten opzichte van CHOP. Bovendien heeft CHP + brentuximab een vergelijkbaar veiligheidsprofiel met CHOP en dit is consistent met bekende veiligheidsprofielen van brentuximab, zoals beschreven in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Secundaire eindpunten waren PFS voor patiënten met systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom, Complete Remissie (CR) en *Overall Survival* (OS).

- De Rapporteur is op dit moment van mening dat de *benefit/risk* balans voor de brede indicatie negatief is. De studie is weliswaar positief, maar de studiepopulatie bestond grotendeels uit ALCL-patiënten (75% van de populatie, met over het algemeen een hoge CD30-expressie en gunstigere prognose), waardoor de effectiviteit in de andere PTCL-subtypes niet bewezen is. De extrapolatie moet worden bediscussieerd. ALCL is niet de meest voorkomende populatie in Europa. Dat is PTCL-NOS. Daardoor is er nu dus geen goede afspiegeling van de PTCL-populatie. Door de oververtegenwoordiging van ALCL (met de relatief goede prognose) zou men een overschatting van het effect kunnen hebben. Geconcludeerd wordt dat het een *major objection* betreft, toegespitst op de CD30-expressie (de onderliggende CD30-expressie lijkt de rationale om subtypes uit

elkaar te halen, nu wordt door de firma een cut-off van 10% geïntroduceerd) en de prognose bij subtypes.

- Het behandelresultaat is wellicht overschat door de keuze van een suboptimale comparator voor een deel van de populatie dat in aanmerking zou kunnen komen voor intensievere chemotherapie. Het toevoegen van etoposide zou een extra voordeel kunnen hebben boven CHOP ten aanzien van EFS. Gezien de min of meer vergelijkbare toxiciteit tussen A+CHP en CHOP en de aangetoonde superioriteit van A+CHP over CHOP is dit een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is vooralsnog **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* ten aanzien van de indicatie.

Agendapunt 7.b

Cyramza

Productnamen	Cyramza
Werkzame bestanddelen	ramucirumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = IJsland
RVG-nummer	114206
Zaaknummer	745565

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Cyramza in combination with erlotinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations (see section 5.1).”*

Dit geneesmiddel is al geregistreerd voor de behandeling van maagkanker, het adenocarcinoom op de maag-slokdarmovergang (monotherapie of in combinatie met paclitaxel), niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC, in combinatie met docetaxel) en colorectaal carcinoom (in combinatie met FOLFIRI). Op 27 juni 2019 heeft de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* een nieuwe indicatie goedgekeurd (hepatocellulair carcinoom), die momenteel op de beslissing van de Europese Commissie (EC) wacht.

Klinische onderzoeken

Ter ondersteuning van deze nieuwe aanvraag is een studie aangevoerd, bestaande uit twee delen:

- Eenarmige, open-label, fase-Ib-studie ter analyse van de veiligheid van ramucirumab in combinatie met erlotinib bij eerder onbehandelde patiënten met EGFR-mutatiepositieve gemetastaseerde NSCLC.
- Gerandomiseerde, dubbelblinde, fase-III-studie ter vergelijking van de effectiviteit en veiligheid van behandeling met ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib.

Behandeling met ramucirumab plus erlotinib leidt tot een statistisch significant verschil in *Progression Free Survival (PFS)* van zeven maanden in vergelijking met placebo plus erlotinib. In deze setting van eerder onbehandelde patiënten met EGFR-positieve NSCLC wordt de significante verlenging als klinisch relevant beschouwd. Ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid zijn geen *major objections* opgesteld, alleen overige bedenkingen. Er zijn nog enkele *other concerns* die opgelost moeten worden, maar er wordt verwacht dat dit geen grote impact zal hebben op deze positieve *benefit/risk* balans.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief, er zijn geen *major objections*. Wel moeten nog enkele *other concerns* worden opgelost.

Agendapunt 7.c

Givlaari

Productnaam	Givlaari
Werkzaam bestanddeel	givosiran
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 189 mg/ml
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	A16AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	125269
Zaaknummer	744971

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults and adolescents aged 12 years and older.”* Er is sprake van een *eligibility to PRIME* en een *accelerated assessment*.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Ten gevolge van de weesindicatie zijn de data beperkt.

De aangeleverde pivotal studie betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie met 94 patiënten, van wie er 89 AIP hebben. De dubbelblinde periode duurde zes maanden, het open label-deel loopt nog.

De studie toont dat givosiran een statistisch significante vermindering geeft van de *Annual Attack Rate* (AAR). Het effect van givosiran op chronische symptomen tussen de aanvallen is minder duidelijk, aangezien geen significante verbetering in *patient reported outcomes* was geobserveerd, mogelijk door de korte studieduur.

- Ondanks dat de effectiviteit van givosiran voor de preventie van acute aanvallen duidelijk is, wordt de aanvrager gevraagd meer recente langetermijndata van het open label-deel van de studie aan te leveren en dient deze de bredere behandelindicatie te rechtvaardigen, aangezien in het PRIME-gedeelte van de procedure *prevention of acute attacks* onderdeel was van de indicatie. Dit is een *major objection* (het is een indicatiediscussie dus moet het een formele *major objection* zijn), maar verwacht wordt dat dit in het tijdsframe van de versnelde procedure opgelost kan worden.
- De data van niet-AIP-patiënten is erg beperkt. Ondanks dat er een onderliggende pathofysiologie is bij de verschillende typen en derhalve verwacht mag worden dat de effectiviteit van givosiran geëxtrapoleerd kan worden naar de niet-AIP-populatie, wordt de aanvrager gevraagd deze extrapolatie te rechtvaardigen en de data omtrent alle niet-AIP-patiënten voor zover behandeld met givosiran te presenteren. Dit is een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is vooralsnog **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is in principe positief, maar er resteert een *major objection* ten aanzien van de indicatie.

Agendapunt 7.d

Rezolsta

Productnaam	Rezolsta
Werkzame bestanddelen	darunavirethanolaat en cobicistat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 800 mg / 150 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AR14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	114377
Zaaknummer	741526

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde met: *“Rezolsta is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults and adolescents (aged 18 12 years and older, weighing at least 40 kg).* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Klinische onderzoeken

De belangrijkste studie die de uitbreiding van de indicatie ondersteunt, is een nog lopende open-label fase-II/III-multicohortstudie ter evaluatie van de farmacokinetiek (PK), veiligheid en effectiviteit.

PK-analyse toont een vergelijkbare blootstelling bij zowel adolescenten als volwassenen, wat verder wordt ondersteund door de aangeleverde effectiviteitsdata. Informatie omtrent de veiligheid uit deze studie is te beperkt (n=8) om conclusies uit te kunnen trekken. Voor beide componenten van dit middel is echter al eerder geconcludeerd dat het veiligheidsprofiel in adolescenten vergelijkbaar is met dat in volwassenen, dus er is geen reden aan te nemen dat dat anders zal zijn bij Rezolsta FDC.

Overall kan derhalve worden aangenomen dat DRV/COBI FDC (800 mg DRV, 150 mg COBI) 1 dd geschikt is voor adolescenten van 12 jaar of ouder met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer.

Enkele issues omtrent de studie moeten voor goedkeuring wel nog worden opgelost.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een positieve *benefit/risk* balans op basis van PK, werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten van minimaal 12 jaar met een gewicht van minstens 40 kg.

Agendapunt 7.e

Budesonide SUN

Productnaam	Budesonide SUN
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	vernevelsuspensie: 250 microgram/2 ml, 500 microgram/2 ml en 1000 microgram/2 ml
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03BA02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	122316, 122318, 122319
Zaaknummer	630041

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.

De oorspronkelijke aanvraag is een soort generieke (hybride) aanvraag met Pulmicort Respules als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Pulmicort Respules zijn goedgekeurd: *“For the use in:*

- *Adults and children, in particular children aged 4 years and above, with bronchial asthma, who should be treated with corticosteroids and for whom other local dosage forms are unsatisfactory or inappropriate.*
- *Children aged 6 months to 4 years with recurrent or persistent complaints of coughing and/or wheezing, in whom a diagnosis of asthma is suspected.*
- *Very serious pseudocroup (Laryngitis subglottica) in which hospitalisation is indicated.”*

De firma wil op grond van in vitro-data gelijkheid aantonen met het referentieproduct. De vraag is op welke data de conclusie getrokken kan of moet worden.

Nederland vindt dat dit gebaseerd kan worden op de vergelijkende gegevens zoals de suspensie aanwezig is in de ampul. Andere lidstaten vinden dat ook de in vitro-depositiedata meegenomen moeten worden.

De firma heeft deze data ook ingediend, maar deze laten geen gelijkheid zien.

Nederland stapt hier overheen omdat de gelijkheid op grond van de suspensie zelf al voldoende is aangetoond en omdat bekend is dat in vitro-depositiestudies overdiscriminatief kunnen zijn. De andere landen zijn het hier niet mee eens en concluderen dat aanvullende klinische gegevens nodig zijn.

Deze arbitrageprocedure wordt waarschijnlijk doorverwezen naar de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Juist hierbij zijn echter landen aangesloten die heel erg betrokken zijn bij deze discussie. Het zou beter zijn ook andere landen hierbij te betrekken. Hier kan echter wel uiteindelijk een uitspraak worden gedaan.

Conclusie

Het College blijft bij het standpunt dat een kwaliteitsvergelijking van de suspensie zoals aanwezig in de ampul voldoende is om uitwisselbaarheid aan te tonen en dat de APSD-data die geen “gelijkheid” aantonen daardoor niet meer relevant zijn. De firma dient te verklaren hoe het komt dat de depositiedata afwijken.

Agendapunt 7.f

Zolgensma

Productnaam	Zolgensma
Werkzaam bestanddeel	onasemnogene abeparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2 x 10 ¹³ vg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	M09AX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123942
Zaaknummer	690362

Het betreft de derde ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For a single one-time treatment of spinal muscular atrophy (SMA) Type 1.”* De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 928^e Collegevergadering (d.d. 9 mei 2019), waarbij door het College de volgende conclusie werd getrokken: “In principe blijft het College **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, gelet op de aanzienlijke werkzaamheid bij deze patiëntenpopulatie met een *hoge medical need*. Wel zijn er op het gebied van kwaliteit nog veel onzekerheden. Deze onzekerheden leiden ertoe dat de *accelerated time table* niet langer kan worden gehandhaafd.”

Kwaliteit

Er blijkt te zijn gefraudeerd met diertesten. Het betrof vrijgiftetesten voor partijen die in het klinisch onderzoek zijn gebruikt. Door deze fraude is minder duidelijk welke dosis exact aan de kinderen gegeven is (terwijl dit middel slechts in een eenmalige gift gegeven kan worden). Het gaat om een onbetrouwbare samenstelling van de batches. Er is nog een andere in vitro-test gedaan in ditzelfde laboratorium, waardoor hier de vraag rijst of deze resultaten wel betrouwbaar zijn.

De *Committee for Advanced Therapies* (CAT) dient op korte termijn te besluiten of een *Good Manufacturing Practice* (GMP-)inspectie wordt aangevraagd of niet.

Klinische onderzoeken

De resultaten van de ingebrachte fase-I-studie tonen bij gebruik van de hoge dosering een verbetering van de motorische vaardigheden. Dit bij een groep die zonder medicatie niet verbetert. Bij de lage dosering blijven de kinderen wel in leven, maar nemen de motorische vaardigheden niet toe.

De resultaten van de fase-III-studie zijn minder goed, waarbij het de vraag is of deze kinderen een lagere dosis hebben gehad. Dit is door de gefraudeerde dierstudieresultaten niet meer te achterhalen.

Op te merken valt nog dat de gebruikte virushoeveelheid zeer hoog is, waarbij uiteindelijk in het CAT-overleg is besloten dit te accepteren, omdat de patiënten niet overlijden en een groot deel een verbetering van de motorische vaardigheden laat zien.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, maar er dient op korte termijn een GMP-inspectie plaats te vinden en de batch-variabiliteit moet onder controle komen. Het middel heeft echter een aanzienlijke werkzaamheid bij een patiëntenpopulatie met een hoge *medical need*.

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 Alunbrig

Productnaam	Alunbrig
Werkzaam bestanddeel	brigatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 30 mg, 90 mg, 180 mg.
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	120667, 120668, 120669
Zaaknummer	739331

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously untreated with an ALK inhibitor.”*

Klinische onderzoeken

Gegevens komen uit een gerandomiseerde fase-III-studie, waarin de effectiviteit en veiligheid van brigatinib vergeleken wordt met crizotinib bij de behandeling van patiënten met gevorderde ALK-positieve NSCLC, niet eerder behandeld met ALK-remmers of ALK-gerichte tyrosinekinaseremmers. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival (PFS)*.

- De Rapporteur is van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is. Alhoewel er een statistisch significante verbetering van de PFS is en dit middel derhalve als klinisch relevant in de palliatieve setting kan worden beschouwd, zijn de data te immatuur om de werkzaamheid en veiligheid van het product te kunnen beoordelen. Er zijn twee *major objections* opgeworpen met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid. Het College ondersteunt dit echter niet.
 - De gegevens zijn afdoende om te zien dat er een positieve *benefit/risk* balans is. Aanvullende data dienen opgevraagd te worden, maar er wordt niet verwacht dat dit de *benefit/risk* balans zal veranderen. Derhalve wordt deze *major objection* een *other concern*.
 - De veiligheid van het product is inmiddels eveneens bekend. Dit wordt ook gedowngraded tot een *other concern*.
- Met betrekking tot het extra jaar data-exclusiviteit: de geclaimde *significant clinical benefit* ten opzichte van de huidige therapieën is nog onvoldoende onderbouwd. Ook hier is een *major objection* over opgevoerd. Het College ondersteunt dit. Opgemerkt wordt nog dat de Rapporteurs vragen om een indirecte vergelijking met net-gepubliceerde data voor alectinib. Indirecte vergelijkingen kunnen echter niet de basis zijn voor een *one year extension*.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, waarbij het wel essentieel is dat de *other concerns* worden opgelost. Met betrekking tot het jaar extra marktexclusiviteit resteert nog een *major objection*.

Agendapunt 10.b

Erleada

Productnaam	Erleada
Werkzaam bestanddeel	apalutamide
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 60 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L02BB05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	122652
Zaaknummer	740173

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *Erleada is indicated:*

- *in adult men for the treatment of non metastatic castration resistant prostate cancer (NM nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease (see section 5.1).*
- *in adult men for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (ADT) (see section 5.1)*".

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De aangeleverde dubbelblinde gerandomiseerde fase-III-studie vergelijkt apalutamide in combinatie met ADT met placebo in combinatie met ADT. Er worden zowel ten aanzien van *Overall Survival (OS)* als *radiographic Progression-Free Survival (rPFS)* statistisch significant effecten gezien.

Er zijn geen *major objections* ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de resterende *other concerns* worden opgelost.

Agendapunt 10.c

Ervebo

Productnaam	Ervebo
Werkzaam bestanddeel	ebola Zaïre Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, levend, verzwakt)
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 1 ml
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	J07BX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Duitsland, PRAC-rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124647
Zaaknummer	721330

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For active immunization of ~~at-risk~~ individuals 18 years and older to protect against Ebola Virus Disease (AVD) caused by Zaire Ebola virus (see sections 4.2, 4.4 and 5.1). The use of Ervebo should be in accordance with official recommendations.”* De onderstreepte tekst betreft wijzigingen ten behoeve van deze ronde.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 930^e Collegevergadering (d.d. 6 juni 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast en de resterende *major objections* op het gebied van kwaliteit worden opgelost. Het is voldoende aangetoond dat dit vaccin bescherming biedt tegen Ebola, een ziekte waarvoor nog geen behandelopties voorhanden zijn.”

De huidige stand van zaken is als volgt:

- De *major objection* omtrent de *Good Manufacturing Practice* (GMP) is niet opgelost. In juli 2019 heeft een GMP-inspectie plaatsgevonden, maar er is tot op heden geen GMP-certificaat overlegd.
- Ook de *major objection* rondom procesvalidatie is nog niet opgelost. Nog niet alle resultaten zijn binnen. Een deel van de aanwezige resultaten toont bovendien een significant *out of trend*-resultaat voor potency. Er wordt getwijfeld of de firma batches van adequate en consistente kwaliteit kan aanbieden. Aanvullend onderzoek moet volgen. Het gebrek aan procesvalidatie en vergelijkbaarheid tussen klinische en commerciële materialen is nog steeds een *major objection*. Verwacht wordt dat niet alle data voor beëindiging van de versnelde review-procedure zullen zijn aangeleverd. Ze zullen daarom post-approval in het framework van de voorgestelde *conditional approval* volgen.
- De derde *major objection* betrof de indicatie. De Rapporteur kan instemmen met de gewijzigde indicatie. De Co-Rapporteur ziet graag aan de indicatie toegevoegd: *“This indication is approved based on the assessment of short-term efficacy of the vaccine.”* Het College is van mening dat de bewoording van de Co-Rapporteur niet in rubriek 4.1 (therapeutische indicaties) thuishoort, maar dat de onzekerheid met betrekking tot de duur van de bescherming, de voornaamste reden waarom de Co-Rapporteur een beperking van de indicatie wenst, dient te worden opgenomen in rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 5.1 (farmacodynamische eigenschappen).

Conclusie

Er zijn geen nieuwe (relevante) data ingebracht met betrekking tot de *major objections* omtrent kwaliteit, dus deze blijven bestaan. Ook de *major objection* omtrent de GMP is niet opgelost. De wijziging van indicatie is zoals het College deze eerder voorgesteld had en is derhalve geaccepteerd.

Agendapunt 10.d

MabThera

Productnaam	MabThera
Werkzaam bestanddeel	rituximab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg en 500 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	70176
Zaaknummer	739314

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie naar kinderen: *“MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Burkitt lymphoma (BL)/Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia) (BAL) or Burkitt-like lymphoma (BLL).”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Non-Hodgkin’s lymphoma (NHL), Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL), Rheumatoid Arthritis (RA) Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) and Microscopic Polyangiitis (MPA).”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Klinische onderzoeken

De pivotal studie betreft een gerandomiseerde fase-III-trail waarbij LMB-chemotherapie met rituximab wordt vergeleken met enkel LMB-chemotherapie. Het primaire eindpunt is de *Event-Free Survival* (EFS). Dit werd gehaald. Er was een statistisch significante verbetering van de 3-jaars EFS (93.9% vs 82.3%). Het veiligheidsprofiel van rituximab was gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel bij volwassenen. Er zijn geen veiligheidssignalen opgeworpen. De Rapporteur concludeert dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is en heeft drie klinische *major objections* opgeworpen.

- *Major objection* 1 en 2 hebben betrekking op de extrapolatie naar kinderen onder de 3 jaar, aangezien deze gegevens in zijn geheel ontbreken. Voorgesteld wordt deze *major objections* samen te voegen, aangezien het concept van de extrapolatie in beide vragen aan de orde komt, zowel voor de dosering als ten aanzien van de werkzaamheid en de veiligheid. Het College ondersteunt deze *major objection*.
- *Major objection* 3 heeft betrekking op het vroegtijdig stoppen van de studie ondanks het niet behalen van statistische significantie in de interim-studie. Deze *major objection* wordt ondersteund door het College. De lijn van de Rapporteur wordt gevolgd.

Verder worden twee additionele *other concerns* voorgesteld over de ondersteunende werkzaamheidsdata in de 120 single-arm patiënten, en over de *patient flow* met betrekking tot de 33 cross-over patiënten die in meer detail besproken moet worden.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren twee *major objections* omtrent de indicatie (populatie) en de kwaliteit.

Agendapunt 10.e

Mayzent

Productnaam	Mayzent
Werkzaam bestanddeel	siponimod
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 0,25 mg en 2 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA42
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123805, 123806
Zaaknummer	684191

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis.”*

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 929^e Collegevergadering (d.d. 20 en 22 mei 2019). De conclusie van het College luidde toen: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op het gebied van GCP en de indicatie moet worden aangepast.”

Non-klinische onderzoeken

- Ten aanzien van de resultaten van de *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie, waarbij de twijfels omtrent deblinding worden bevestigd, is de Rapporteur van mening dat deze *major objection* niet is opgelost. Er zijn nog steeds veel onzekerheden ten aanzien van de werkzaamheid van het product in de *unblinded population*. De studie is derhalve niet robuust genoeg om een effect aan te tonen. De Co-Rapporteur is van mening dat het issue omtrent de *unblinding* wel is opgelost en dat het niet aannemelijk is dat er sprake is van bias door de *unblinding*. Het College gaat mee in de mening van de Rapporteur. Door deze *unblinding* zijn de data gecompromitteerd. Er is slechts één studie aangeleverd en om dit te kunnen accepteren dienen er over de datavaliditeit, klinische relevantie, datakwaliteit en robuustheid geen twijfels te bestaan, doch door de onzekerheid omtrent de unblinding is dit wel het geval. De subgroepanalyse die de firma heeft uitgevoerd toont dat er verschillen zijn tussen de volledige analyse en de analyse waarbij de specifieke subgroepen zijn geëxcludeerd, wat een impact heeft op de klinische relevantie van het resultaat. Een *major objection* blijft bestaan.
- Daarnaast was er een *major objection* ten aanzien van de indicatie. De effectiviteit van het medicijn bij *secondary progressive multiple sclerosis* lijkt afhankelijk te zijn van het aantal *relapses* dat een patiënt doormaakt. Verder onderzoek was nodig ten aanzien van de effectiviteit, onafhankelijk van het aantal *relapses*.

De Rapporteur blijft van mening dat de effectiviteit in de voorgestelde populatie niet robuust kan worden aangetoond, ook omdat de data mogelijk gecompromitteerd zijn, waardoor de validiteit en de robuustheid in twijfel worden getrokken. Het College deelt deze zienswijze. De *major objection* blijft staan.

Conclusie

Het college is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* zijn nog niet opgelost.

Agendapunt 10.f

Piqray

Productnaam	Piqray
Werkzaam bestanddeel	alpelisib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Denemarken PRAC-rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124368, 124370, 124371
Zaaknummer	706192

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Postmenopausal women, and men, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, advanced breast cancer with a PIK3CA mutation in combination with fulvestrant after disease progression following an endocrine-based regimen.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 928^e Collegevergadering (d.d. 9 mei 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond, maar op dit moment zorgen de onzekerheden omtrent de effectgrootte, tezamen met de risico’s, voor een negatieve *benefit risk* balans.”*

Klinische onderzoeken

In de 2^e ronde zijn de Rapporteurs nog steeds negatief.

- Het College is echter van mening dat door de respons van de firma de werkzaamheid is aangetoond. Er is een statistisch significante en klinisch relevante toename van de mediane *Progression Free Survival* (PFS) van ongeveer vijf maanden in de doelpopulatie. Onzekerheden rondom de PFS zijn opgelost. Ten aanzien van de vroege censoring heeft de firma conservatieve analyses uitgevoerd, die de initiële analyse bevestigen. Ook over de suboptimale prestaties van de controlearm zijn er geen zorgen meer. De comparator is geaccepteerd tijdens het advies en is dezelfde als bij palbociclib/fulvestrant. De mening van de Rapporteurs dat patiënten die stoppen, kans hebben op een verder negatief vervolg van de borstkankerbehandeling wordt niet gedeeld.
- Het veiligheidsprofiel is aanzienlijk, maar behandelbaar en reversibel bij stoppen. Er wordt niet verwacht dat additionele follow-up data een nieuw beeld laten zien. De meeste bijwerkingen zitten in de eerste twee cycli van de behandeling. Het aanvullen van de data betreft derhalve geen *major objection*, maar een *other concern*.
- De indicatie, zoals voorgesteld, was voor het College al aanvaardbaar in de 1^e ronde. Voorgesteld wordt de informatie over het percentage patiënten dat endocrienresistent is in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) op te nemen. Dit is ook bij fulvestrant zo gedaan.
- De resultaten van de *Good Clinical Practice* (GCP) -inspectie moeten worden afgewacht.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De eerdere *major objections* zijn voldoende opgelost.

Agendapunt 10.g

Xospata

Productnaam	Xospata
Werkzaam bestanddeel	gilteritinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 40 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE54
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	124544
Zaaknummer	714896

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) mutation (see section 4.2).”* Voor deze 3^e ronde heeft de aanvrager de voorgestelde indicatie aangepast: *“Monotherapy for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) mutation (see section 4.2). Xospata may be re-initiated in patients following haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (see sections 4.2 and 5.1)”*. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 928^e Collegevergadering (d.d. 9 mei 2019). Als onderzoek werd een enkele fase-III-studie ingebracht, waarbij gilteritinib werd vergeleken met salvage chemotherapie met als primair eindpunt de overall survival. Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een aantal zaken zorgen voor twijfel over de interne validiteit van de studie, en dit zorgt voor onzekerheid over de daadwerkelijke effectgrootte. Verder is de voorgestelde indicatie te breed.” Beide Rapporteurs waren in de 2^e ronde negatief over de te brede indicatie, waarin niet het aantal eerdere behandellijnen werd genoemd. Er werd een *major objection* uitgestuurd, waarin werd gevraagd waarom het ook goedgekeurd zou moeten worden voor patiënten met meer dan één eerdere behandellijn.

Klinische onderzoeken

Voor de 3^e ronde heeft de aanvrager aanvullende data aangeleverd.

- De Rapporteur beschouwt de *major objection* met betrekking tot het vermelden van het aantal eerdere behandellijnen in de indicatie als opgelost. Het is voldoende gerechtvaardigd door de firma. De Co-Rapporteur is van mening dat de *major objection* niet is opgelost, omdat de pivotale studie hier niet voor was opgezet en de gegevens van de supportieve studies onvoldoende zijn om de bredere indicatie te ondersteunen. Het College ondersteunt de mening van de Rapporteur. Er blijven nog wel enige onzekerheden over, maar het College is van mening dat deze onzekerheden kunnen worden aangegeven in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).
- Voorgesteld wordt om net als in de 2^e ronde de indicatie in de posttransplantatiesetting in lijn te brengen met de Vanflyta-indicatie. Daarmee is het duidelijker dat het gegeven dient te worden na de transplantatie. Het College ondersteunt dit.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief, mits in rubriek 5.1 de onzekerheden met betrekking tot de werkzaamheid voor patiënten met meer dan één eerdere behandellijn worden aangegeven en de indicatie in de posttransplantatiesetting in lijn wordt gebracht met de Vanflyta-indicatie.

Agendapunt 10.h

Idhifa

Productnaam	Idhifa
Werkzaam bestanddeel	enasidenib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	123287, 123288
Zaaknummer	661924

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de volgende indicatie:

“Enasidenib is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with intermediate or poor cytogenetic risk, relapsed or refractory AML with an isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) mutation who are ineligible for intensive treatment and

- *Have previously failed low intensity treatment, or*
- *Have primary refractory disease or relapsed after having failed previous intensive treatment, including hematopoietic stem cell transplantation.”*

De in deze ronde toegevoegde tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 913^e Collegevergadering (d.d. 27 september 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 de *benefit/risk* balans negatief. Om de werkzaamheid beter te kunnen beoordelen zijn de resultaten van de lopende fase III studie vereist.”

In de 2^e ronde waren de Rapporteurs nog steeds negatief en werd een *Scientific Advisory Group* (SAG)-oordeel aangevraagd. Aan de SAG werd gevraagd op welke manier enasidenib een voordeel zou kunnen opleveren in vergelijking met al aanwezige therapieën. De SAG concludeerde dat het enige voordeel van enasidenib de hogere mate van transfusieonafhankelijkheid was.

Klinische onderzoeken

De aanvrager heeft een nieuwe analyse ingebracht met transfusieonafhankelijkheid als eindpunt (niet prospectief vastgesteld in het protocol).

Het College is het met de Rapporteur eens dat transfusieonafhankelijkheid niet beschouwd kan worden als een vastgesteld voordeel, gebaseerd op methodologische tekortkomingen en onzekerheden omtrent de klinische relevantie in de ongecontroleerde setting van de single-arm trial, zonder andere vastgestelde gunstige effecten van het middel.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel.

Agendapunt 10.i

Xeljanz

Productnaam	Xeljanz
Werkzaam bestanddeel	tofacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 11 mg MR
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Verenigd Koninkrijk, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	122930
Zaaknummer	650560

Het betreft de 3^e ronde van een *line extension* om een *prolonged release* tablet toe te voegen aan de al bestaande formulering (11 mg 1 dd in plaats van 5 mg 2 dd). De huidige goedgekeurde indicatie is: “*Xeljanz in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs. Xeljanz can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate (see sections 4.4 and 4.5)*”.

Klinische onderzoeken

De firma heeft nu een nieuwe analyse gedaan op de observationele CORONA-studie, om non-inferioriteit te demonstreren. De Rapporteur is nog steeds negatief en geeft aan dat de *major objection* blijft bestaan, maar wel oplosbaar is (alhoewel dan wel een precedent wordt geschapen, aangezien het de eerste keer zou zijn dat een *line extension* wordt geaccepteerd op basis van post-hoc data).

Het College ondersteunt het blijven bestaan van deze *major objection*. Er is epidemiologisch niet aangetoond dat observationele studies valide genoeg zijn om therapie-effecten te kunnen aantonen. Bovendien betreft het een non-inferioriteitsstudie voor een middel waarvan de voordelen voor de patiëntenpopulatie (een mogelijk verbeterde compliance bij het slechts 1 dd in plaats van 2 dd hoeven innemen van de tablet) beperkt zijn.

Ook al suggereren farmacokinetiek (PK) /farmacodynamiek (PD) -data dat het effect mogelijk gelijk is (wat bij dit geneesmiddel overigens ook twijfelachtig is), als er klinische data zijn die dat niet aantonen, overrulet dat de PK/PD-data.

Een niet-gerandomiseerde vergelijking voor effectiviteit moet vrij zijn van aannemelijke relevante bias. Zeker bij een non-inferioriteitsstudie is dit van belang, omdat bias in de regel leidt tot dilutie van het effect, wat bij een non-inferioriteitsstudie niet-conservatief is (het werkt in de richting van geen-verschil). Het voorstel is om een nieuwe gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in Europa uit te laten voeren.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Non-inferioriteit is onvoldoende aangetoond en een nieuwe gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is vereist.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag d.d. 2-5 september 2019**
Het College heeft kennisgenomen van de 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).
- De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- 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 zijn geen stukken 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 en verslagen geagendeerd.
-

Agendapunt 14

Rondvraag

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15

Sluiting

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

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. R.J. Van Marum

Mw. dr. J.M.L. Van Rensen

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteurs verslag

Mw. L.C.A. Albers

Drs. Ing. A. Bergsma