

Vastgesteld d.d.
19 december 2019

**Openbaar verslag van de 938^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 9 oktober 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
16-01-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
29-01-2021	Aanpassing betreft de agendapunten: 6.1.a, 7.d, 10.b, 10.d, 10.e, 10.h, 10.j en 10.k. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.a en 10.m	2

- 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**
 - 6.1.a Cyproterone
cyproteron
Diversen
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ticagrelor* als werkzaam bestanddeel en ATC code B01AC24, waarmee deze valt onder de klasse *antithrombotic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
 - 7.b Evenity
romosozumab
Orthopedie
 - 7.c Agendapunt vervallen
 - 7.d Nexletol en Nexlizet
bempedoïnezuur (Nexletol) en bempedoïnezuur + ezetimibe (Nexlizet)

- 8** **Bezwaarschriften**
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Brolucizumab
brolucizumab
Oogheelkunde
- 10.b Carmustine Obvius
carmustine
Oncologie
- 10.c Darzalex
daratumumab
Oncologie
- 10.d Emgality
galcanezumab
Hoofdpijn
- 10.e Entrectinib Roche
entrectinib
Oncologie
- 10.f Fostamatinib
fostamatinib
Hematologie
- 10.g Recarbrio
imipenem, cilastatine, relebactam
Infectieziekten
- 10.h Suliqua
insulin glargine en lixisenatide
Diabetes mellitus
- 10.i Sunosi
solriamfetol
Neurologie
- 10.j Vaxchora
levend oraal choleravaccin CVD 103-HD
Infectieziekten
- 10.k Venclyxto AbbVie
venetoclax
Oncologie
- 10.l Xeljanz
tofacitinib
Auto-immuunziekten
- 10.m Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *enzalutamide* als werkzaam bestanddeel en ATC code L02BB04, waarmee deze valt onder de klasse *hormone antagonists and related agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC – verslag 30 september – 3 oktober 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 938^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. De Collegevergadering wordt daarom voorgezeten door Collegelid (en vicevoorzitter) Deneer.
Een speciaal welkom is er voor mevr. Verdonschot en mevr. Reijers, die voor het eerst deelnamen aan de Collegevergadering. Mevr. Verdonschot is implementatiemedewerker bij het Regulatorisch Informatie Centrum (RIC) van het aCBG. Mevr. Reijers is stagiaire bij Farmacotherapeutische (FT) groep 3 van het aCBG.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegelid Deneer meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat zij betrokken is geweest bij onderzoek waarin ook het betreffende geneesmiddel werd gebruikt. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat er geen sprake is van een belangenconflict. Echter, aangezien Collegelid Deneer voor deze Collegevergadering voorzitter is, wordt uit voorzorg besloten dat Collegelid De Graeff gedurende de bespreking van agendapunt 7.a voorzitter is.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 10.b, 10.c, 10.e, 10.k en 10.m. Hierna volgen de agendapunten 6, 7.a, 7.b, 7.d, 10.h, 10.f, 10.d, 10.i, 10.l, 10.g, 10.j, 10.a, 5, 8, 9, en 11. Vervolgens wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

Agendapunt 6 Geneesmiddelenbewaking

Agendapunt 6.1 Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 6.1.a Cyproterone

Productnamen	Cyproterone
Werkzame bestanddelen	cyproteron
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	diversen
ATC-code	G03HA01
Procedure	Centrale procedure: PRAC-Rapporteur = Nederland, PRAC-Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	690641

Het betreft de 1^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 31 via de centrale procedure. Een artikel 31 arbitrageprocedure wordt gestart wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn (*Community Interest*) door problemen met de veiligheid of werkzaamheid van een geneesmiddel of een klasse geneesmiddelen. Cyproteron is o.a. goedgekeurd voor de behandeling van androgenisatie bij de vrouwen (bijvoorbeeld hirsutisme, androgenetische alopecia, acne en seborroe) en bij mannen voor anti-androgeenbehandeling bij niet-operabel carcinoom van de prostaat of palliatieve anti-androgene behandeling van prostaatkanker. De bewoording van de indicaties verschilt per lidstaat.

Aanleiding voor de onderhavige arbitrageprocedure is een associatie tussen langdurig gebruik van hoge doseringen cyproteron en het ontstaan van meningeomen. Deze associatie is al sinds 2008 in beeld, toen een publicatie beschikbaar kwam waarin 9 gevallen van meningeomen werden beschreven die in verband werden gebracht met langdurig gebruik van hoge doseringen cyproteron. Dit is in 2009 bediscussieerd in de *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP), waar werd geconcludeerd dat inderdaad sprake is van een associatie bij doseringen van 25 mg/dag en hoger. Dit risico is vervolgens opgenomen in de productinformatie, en meningeoom is een contra-indicatie voor hogere doseringen cyproteron.

De onderhavige arbitrageprocedure is in juli gestart door Frankrijk, naar aanleiding van de resultaten van een Franse farmaco-epidemiologische studie waarin is onderzocht hoeveel gevallen van meningeomen in Frankrijk kunnen worden geassocieerd met langdurige blootstelling aan hoge doseringen cyproteron (50 mg en 100 mg) bij vrouwen, tussen 2007 en 2015 (Weill *et al*). Deze studie wijst uit dat het risico op meningeomen zeven maal hoger ligt na gebruik van cyproteron in een dosering van 50 mg. Ook wordt een sterke dosis-effectrelatie gezien.

Daarnaast zijn er *post-marketing safety* data beschikbaar gekomen. Dit betreft 780 gevallen van meningeomen die worden geassocieerd met cyproteron. Bijna alle gevallen zijn afkomstig uit Frankrijk en werden gerapporteerd na 2018. Een mogelijke oorzaak hiervoor is de Franse media-aandacht in die er in 2018 was voor dit onderwerp.

In de onderhavige arbitrageprocedure wordt beoordeeld of de genoemde nieuwe data van invloed is op de *benefit/risk* balans van cyproteron bevattende geneesmiddelen.

Het College steunt de Nederlandse beoordeling van de data. De studie van Weill *et al* leidt in principe niet tot een andere *benefit/risk* balans. Het waargenomen risico bij langdurig gebruik van hogere doseringen was reeds bekend. Voor de verdere karakterisering van dit risico volstaat routinematige farmacovigilantie, met de kanttekening dat met specifieke *adverse reaction follow-up questionnaires* meer gestructureerd informatie kan worden verzameld bij gevallen van meningeomen. Daarom dienen deze *questionnaires* te worden opgenomen in de routine farmacovigilantie-activiteiten van alle handelsvergunninghouders van cyproteron bevattende geneesmiddelen.

Verder moet een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) worden uitgestuurd, aangezien uit de studie van Weill *et al* blijkt dat in 30% van de gevallen waarin een meningeoom wordt vastgesteld, de behandeling met cyproteron niet wordt gestaakt. Dit is onacceptabel.

Frankrijk heeft naar aanleiding van de nieuwe data al een aantal stappen ondernomen, waaronder een aanpassing van de productinformatie, waarmee aanbevelingen worden opgenomen om op verschillende momenten (zowel voorafgaand aan als tijdens de behandeling) MRI-scans uit te voeren. Het College vindt dat dit voorstel niet in verhouding staat tot de erg lage incidentie van meningeoom in de algemene bevolking. De aanbevolen MRI-scans zijn onnodig belastend voor de patiënt.

Agendapunt 6.2

Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

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

Agendapunt 7.a Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.b

Evenity

Productnaam	Evenity
Werkzame bestanddelen	romosozumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde pen/spuit: 105 mg
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	M05BX06
Procedure	Re-examination: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Verenigd Koninkrijk In de oorspronkelijke aanvraag waren Zweden en Oostenrijk de Rapporteurs.
RVG-nummer	122268, 122269
Zaaknummer	628084

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure.

Deze herbeoordeling is eerder besproken in o.a. de 937^e Collegevergadering (d.d. 26 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Gelet op de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat er nog veel onzekerheden zijn omtrent de *benefit/risk* balans. Deze zaak wordt binnenkort besproken in een *Ad hoc Expert Group* (AHEG). Het College besluit de zienswijze van deze experts af te wachten, zodat deze kan worden meegenomen in de beoordeling van de *benefit/risk* balans."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Inmiddels is dit onderwerp besproken in de *Ad hoc Expert Group* (AHEG). De AHEG staat positief tegenover registratie van het product. Volgens de AHEG is de werkzaamheid (vermindering van vertebrale en niet-vertebrale fracturen) duidelijk aangetoond. Het verhoogde risico op cardiovasculaire bijwerkingen wordt acceptabel geacht. Volgens de AHEG is sprake van een medische noodzaak voor dit geneesmiddel bij patiënten die onvoldoende reageren op andere behandelopties, bij hoogrisico menopauzale patiënten die langdurig hooggedoseerde corticosteroiden gebruiken, en bij patiënten met een erg hoog risico op fracturen. De AHEG geeft verder aan dat dit geneesmiddel in de klinische praktijk vooral gebruikt zou worden als tweedelijnsbehandeling, na alendronaat.

De uitkomst van de AHEG leidt opnieuw tot een uitvoerige Collegediscussie, waarbij duidelijk wordt dat de meningen verdeeld zijn. Enerzijds hecht het College belang aan de zienswijze van de AHEG, maar er wordt ook op gewezen dat er feitelijk geen nieuwe inzichten zijn die een kanteling van een negatief naar een positief Collegestandpunt voldoende rechtvaardigen. De kernvraag blijft of het verhoogde cardiovasculaire risico acceptabel is in het kader van osteoporosebehandeling bij de voorgestelde doelpopulatie. In reactie op de opmerking van de AHEG over de hoge medische noodzaak voor tweedelijnspatiënten met een hoog fractuurrisico wordt opgemerkt dat de data voor deze groep patiënten *exploratory* zijn, en daardoor minder geschikt zijn voor een *benefit/risk* analyse. Voorts wordt opnieuw opgemerkt dat de voorgestelde

Post Authorisation Safety Study (PASS) geen bruikbare informatie over het cardiovasculaire risico oplevert, gelet op de bias door *confounding by indication*. Alles overwegende behoudt het College op dit moment zijn negatieve standpunt, met de kanttekening dat de discussie in de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* nog gevoerd gaat worden. Mogelijk worden daar nog zienswijzen aangedragen die zorgen voor een standpuntwijziging.

Voorgesteld wordt in een komende Collegevergadering een discussie te hebben over een methode voor *value judgement* tussen een fractuur en een cardiaal event. Dit is een actiepoint.

Conclusie

Het College blijft vooralsnog **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data weegt het aangetoonde effect niet op tegen het verhoogde cardiovasculaire risico. Het is mogelijk dat de *benefit/risk* balans positiever is voor de patiënten met een hoog risico op fracturen, maar bij die groep is de werkzaamheid en veiligheid onvoldoende onderzocht. Mogelijk leidt de discussie in de CHMP nog tot een andere zienswijze.

Agendapunt 7.d

Nuvallest en Nustendi

Productnaam	Nuvallest en Nustendi (voorheen: Nexletol en Nexlizet)
Werkzaam bestanddeel	bempedoïnezuur (Nuvallest) en bempedoïnezuur + ezetimibe (Nustendi)
Farmaceutische vorm en sterkte	Nuvallest - filmomhulde tabletten: 180 mg Nustendi - filmomhulde tabletten: 180 mg/10 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C10B
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co=Rapporteur = Estland
RVG-nummer	124557, 124563
Zaaknummer	715602, 715943

Het betreft de 2^e ronde van twee aanvragen via de centrale procedure. Nexletol is een monocomponent, Nexlizet is een vaste combinatie van twee werkzame bestanddelen. De indicatievoorstellen voor beide geneesmiddelen blijven in de onderhavige ronde onveranderd.

De 1^e ronde van deze aanvragen 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 deze geneesmiddelen. *Major objections* resteren over de indicaties en over de interactie tussen verschillende statines en bempedoïnezuur."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde werd al vastgesteld dat bempedoïnezuur (BPA) de blootstelling van een aantal statines verhoogt, en dat deze verhoogde blootstelling een belangrijke oorzaak lijkt te zijn van de verhoogde incidentie van spiergerelateerde bijwerkingen.

die wordt gezien bij patiënten die BPA gebruiken bovenop statinetherapie. Deze farmacokinetische (PK) interactie is voor simvastatine groter dan voor de overige statines. Om te compenseren voor deze verhoogde blootstelling stelt de firma voor de statine dosering te limiteren voordat de behandeling met BPA wordt aangevangen. De tekst die de firma in dit kader voorstelt voor rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) en 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) leidt tot een uitvoerige Collegediscussie.

Er wordt een drietal opties uiteengezet waarin is weergegeven hoe kan worden omgegaan met de gelijktijdige toediening van BPA en statines (in het bijzonder simvastatine), wanneer er spiergerelateerde bijwerkingen zijn.

- 1) Het klinische voordeel van gelijktijdige behandeling met BPA wordt zorgvuldig afgezet tegen de spiergerelateerde bijwerking(en). Wanneer de *benefit/risk* balans negatief blijkt dan wordt de behandeling met BPA gestaakt, en wordt de statinebehandeling voortgezet in combinatie met een ander alternatief. Dergelijke alternatieven zijn voorhanden.
- 2) Wanneer BPA gelijktijdig wordt toegediend dan wordt de dosering voor de statine (of voor een alternatieve statine) verlaagd. Dit houdt wel in dat de gehanteerde dosering voor de statine mogelijk lager uitvalt dan voorafgaand aan de gelijktijdige behandeling met BPA. Mogelijk leidt dit tot onderbehandeling. Verder wordt

opgemerkt dat nog niet is aangetoond dat de LDL-C verlaging die BPA geeft leidt tot een cardiovasculair voordeel. Anderzijds wordt gewezen op de theorie dat de toevoeging van BPA leidt tot een grotere LDL-C verlaging, die het verlies aan LDL-C verlaging door lagere dosering statine mogelijk kan compenseren. Dit wordt echter niet onderbouwd met data.

- 3) De derde optie is een combinatie van optie 1 en 2: de afweging 'stopzetten van behandeling met BPA vs. verlagen van dosering van de statine of overstappen op een andere statine' wordt in de praktijk overgelaten aan de behandelaar. Hiermee wordt een zo groot mogelijke flexibiliteit bewerkstelligd.

Conclusie

Het College is een voorstander van een apart advies voor simvastatine, gelet op de sterkere PK interactie in vergelijking met andere statines. Voor gelijktijdig gebruik van simvastatine en BPA is het College akkoord dat bij gelijktijdig gebruik van BPA de dosering voor simvastatine maximaal 40 mg mag zijn (rubriek 4.2).

Voor gelijktijdig gebruik van BPA met de overige statines wordt optie 3 de beste optie gevonden (rubriek 4.4).

Tot slot wordt opgemerkt dat het College de beoordeling van de resterende bezwaren ten aanzien van Nustendi ondersteund.

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 Brolucizumab

Productnaam	Brolucizumab
Werkzame bestanddelen	Brolucizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 120 mg/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 120 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	124542
Zaaknummer	714509

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD).”*

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 nog niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel. Het geneesmiddel blijkt werkzaam en veilig te zijn bij de voorgestelde indicatie, maar de toegevoegde waarde van de 6 mg dosering ten opzichte van de 3 mg dosering is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende aangetoond.”**

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In onderhavige ronde heeft de firma voldoende onderbouwd waarom de 6 mg dosering een toegevoegde waarde heeft. Hiermee is de enige resterende *major objection* opgelost.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De resterende *major objection* uit de vorige ronde is opgelost.

Agendapunt 10.b

Carmustine Obvius

Productnaam	Carmustine Obvius
Werkzaam bestanddeel	carmustine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01AD01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	119343
Zaaknummer	735662

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Carmustine is effective in the following malignant neoplasms as a single agent or in combination with other antineoplastic agents and/or other therapeutic measures (radiotherapy, surgery):*

- *Brain tumours (glioblastoma, Brain-stem gliomas, medulloblastoma, astrocytoma and ependymoma), brain metastases*
- *Secondary therapy in non-Hodgkin’s lymphoma and Hodgkin’s disease*
- *With or without total body irradiation (TBI), as conditioning treatment prior to allogeneic or autologous haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) in haematological diseases.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met literatuur. De literatuur biedt echter onvoldoende onderbouwing voor de toepassing als conditioneringsbehandeling voorafgaand aan allogene hematopoietische stamceltransplantatie. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Indien de indicatiewijziging zou worden goedgekeurd dan wijkt de indicatie Carmustine Obvius af van de indicatie van het innovatorgeneesmiddel. Volgens de Rapporteur is dit regulatorisch gezien niet acceptabel. Het College deelt deze zienswijze niet, en wijst erop dat de indicatie van een generiek geneesmiddel kan afwijken van de goedgekeurde indicatie van het innovatorgeneesmiddel, mits voldoende onderbouwd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie-uitbreiding. De overlegde literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de toepassing van dit geneesmiddel als conditioneringsbehandeling voorafgaand aan allogene hematopoietische stamceltransplantatie. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.c

Darzalex

Productnaam	Darzalex
Werkzaam bestanddeel	daratumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	118021
Zaaknummer	728834

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Darzalex is indicated:*

- *in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).*
- *in combination with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.*
- *as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de variatie is besproken in de 933^e Collegevergadering (d.d. 17 juli 2019). 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 klinische relevantie van het aangetoonde effect niet goed te beoordelen, en de controle-arm lijkt minder goed te presteren dan in vergelijkbare studies.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd door de Rapporteur een *major objection* geformuleerd over een statistisch aspect van de klinische studie (controle van *multiplicity*). Het College vond dit een *other concern*. Deze kwestie blijft in de onderhavige ronde een punt van discussie. De Rapporteurs zijn van mening dat de geformuleerde *major objection* van kracht blijft, maar stellen verschillende vervolgvragen. Het College blijft van mening dat deze kwestie geen *major objection* is. Volgens het College mag een separate type I error worden toegepast voor twee verschillende indicaties (inductie en onderhoudsbehandeling), zelfs wanneer deze bij dezelfde patiënten zijn onderzocht. De studie bestaat uit twee delen, en na deel I is opnieuw gerandomiseerd waardoor beide delen als separate studies kunnen worden

beschouwd. Er wordt op gewezen dat wanneer de studie als twee separate studies zou zijn ingediend, de bezwaren van de Rapporteurs niet zouden zijn opgeworpen.

- De *major objection* over de klinische relevantie van de 9% verbetering in Complete Remissie (CR), en over de immaturiteit van de *Progression Free Survival* (PFS) data, blijft onopgelost. Maar mature PFS data zijn nodig om te kunnen beoordelen wat de klinische relevantie is van de 9% verbetering in CR.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De klinische relevantie van de verbetering in CR blijft onduidelijk door het ontbreken van mature PFS data.

Agendapunt 10.d

Emgality

Productnaam	Emgality
Werkzaam bestanddeel	galcanezumab
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – oplossing voor injectie in voorgevulde spuit 120 mg/ml Aangevraagd - oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Hoofdpijn
ATC-code	N02CX08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	715168

Het betreft de 2^e ronde van een variatie en een *line-extension* via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (100 mg) met de indicatie: “*EMGALITY is indicated for the prevention of attacks throughout a cluster period in adults with episodic cluster headache.*”

De huidige goedgekeurde indicatie van de 120 mg/ml sterkte is: “*Prophylaxis of migraine in adults.*”

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 **negatief** voor dit geneesmiddel met deze sterkte en deze indicatie. Alleen bij episodische clusterhoofdpijn is statistische significante werkzaamheid aangetoond, maar dit is mogelijk een toevalsbevinding. De klinische significantie van het effect is niet duidelijk.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Het College blijft bij zijn eerder ingenomen negatieve standpunt. Opnieuw wordt erop gewezen dat werkzaamheid die wordt gezien in de studie bij episodische clusterhoofdpijn hoogstwaarschijnlijk een toevalsbevinding is. In de studie bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn (die veel groter van opzet was) wordt geen werkzaamheid gezien. Tevens wordt gewezen op de studies met fremanezumab (tevens een *Calcitonin Gene-Related Peptide* [CGRP] remmer), waarin geen werkzaamheid werd gezien bij episodische clusterhoofdpijn. Volgens de firma is chronische clusterhoofdpijn een andere klinische entiteit dan episodische clusterhoofdpijn. Het College vindt dit geen valide argument, aangezien een CGRP-provocatiestudie uitwijst dat CGRP bij 89% van de patiënten met episodische clusterhoofdpijn en bij 50% van de patiënten met chronische clusterhoofdpijn een aanval van clusterhoofdpijn veroorzaken (Vollensen *et al.*, 2018).
- Voorgesteld wordt de *Scientific Advisory Group* (SAG) van de *European Medicines Agency* (EMA) te raadplegen. De SAG zal o.a. worden gevraagd of de waargenomen discrepantie in de klinische studies mogelijk te wijten valt aan een verschil in ontstaansmechanismen tussen chronische clusterhoofdpijn en episodische clusterhoofdpijn, en zo ja, of er meer data nodig is omtrent de werkzaamheid bij

episodische clusterhoofdpijn.

- Volgens de firma en de Rapporteur is een nieuwe klinische studie niet haalbaar omdat episodische clusterhoofdpijn een zeldzame aandoening zou zijn. Het College wijst erop dat episodische clusterhoofdpijn geen zeldzame aandoening is, en dat een kortdurende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie haalbaar is.

Conclusie

Het College blijft **negatief** voor dit geneesmiddel met deze sterkte en deze indicatie. Alleen bij episodische clusterhoofdpijn is statistische significante werkzaamheid aangetoond, maar dit is mogelijk een toevalsbevinding. De SAG wordt geconsulteerd.

Agendapunt 10.e

Entrectinib Roche

Productnaam	Entrectinib Roche
Werkzaam bestanddeel	entrectinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 100 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE56
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	124436
Zaaknummer	708830

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Entrectinib as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients 4 years of age and older, with neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusion-positive locally advanced or metastatic solid tumours, who have progressed following prior therapies or as initial therapy when there are no acceptable standard therapies.*

Entrectinib as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ROS1-positive, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with crizotinib.” De onderstreepte delen zijn in onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.

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 de NTRK-indicatie voor dit geneesmiddel. De argumentatie hiervoor is dezelfde als opgevoerd in de lopende aanvraagprocedure voor Vitrakvi.

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel bij de ROS1-NSCLC indicatie. De beschikbare data is beperkt maar op basis van de intracraniale activiteit is er mogelijk sprake van een voordeel ten opzichte van het recent goedgekeurde crizotinib.”

Kwaliteit

In de vorige ronde gaf het College aan het om verschillende redenen acceptabel te vinden dat er op dit moment nog geen leeftijdsgeschikte formulering beschikbaar is. Het College blijft bij dit standpunt, met de kanttekening dat wanneer de goedkeuring van een kinderindicatie in beeld komt er een leeftijdsgeschikte formulering beschikbaar moet zijn.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- **NTRK – indicatie** – Inmiddels heeft de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* de tumor type/histologie onafhankelijke indicatie voor Vitrakvi (larotrectinib) goedgekeurd op basis van een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*. De aanvraagprocedure voor Vitrakvi werd voor het laatst besproken in de 931^e Collegevergadering (d.d. 19 juni 2019). Toen gaf het College aan positief te kunnen zijn over een CMA voor dit geneesmiddel met deze indicatie op basis van een aantal belangrijke voorwaarden. Zo moest overeenstemming worden bereikt

over *Specific Obligations* (SOB) die gericht zijn op het verkrijgen van additionele data in een prospectief cohort van patiënten met NTRK fusiegenen. De SOB moeten leiden tot meer bewijs voor de claim dat dit de werkzaamheid van dit geneesmiddel tumor type/histologie onafhankelijk is. Benadrukt werd dat het College een negatief standpunt zal innemen wanneer niet aan deze voorwaarden wordt voldaan. Dit illustreert de terughoudendheid die volgens het College geboden zou moeten zijn bij tumor type/histologie onafhankelijke indicaties.

Met dit in het achterhoofd wordt erop gewezen dat de data voor de aangevraagde NTRK-indicatie voor entrectinib nog beperkter zijn dan het geval was bij Vitrakvi. Het College vindt dit een zorgelijke ontwikkeling, en benadrukt wordt dat er zo spoedig mogelijk regulatoire *guidance* moet komen waarin wordt vastgelegd welke eisen er worden gesteld aan de data waarmee een tumor type/histologie onafhankelijke indicatie wordt onderbouwd.

Ten aanzien van de *response rate* wordt opgemerkt dat één patiënt meer of minder, een groot verschil in *response rate* kan betekenen.

Voor entrectinib zijn de beperkingen van het datapakket dusdanig dat deze alleen een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) zou kunnen onderbouwen. In deze context stelt het CMA richtsnoer dat het betreffende geneesmiddel de *medical need* tenminste in een vergelijkbare mate zou moeten vervullen als vergelijkbare geneesmiddelen die al op basis van een CMA zijn geregistreerd voor dezelfde indicatie (In dit geval Vitrakvi). Volgens het College kan op basis van de huidige beschikbare data niet adequaat worden beoordeeld of de werkzaamheid van entrectinib op zijn minst vergelijkbaar is met Vitrakvi.

- **ROS1-NSCLC indicatie** – Eén van de bezwaren in de vorige ronde was dat er geen vergelijkende studie is uitgevoerd op basis waarvan kan worden bepaald of entrectinib een klinisch voordeel geeft ten opzichte van het recent voor dezelfde indicatie goedgekeurde Xalkori (crizotinib). In onderhavige ronde zijn additionele data overlegd, die uitwijzen dat de *Overall Response Rate* (ORR) van entrectinib en crizotinib vergelijkbaar is. Verder wordt opgemerkt dat entrectinib hetzelfde werkingsmechanisme heeft als crizotinib, en het klinische effect wordt ondersteund door non-klinische data. Tevens wordt er opnieuw op gewezen dat entrectinib mogelijk een klinisch voordeel heeft in vergelijking met crizotinib, gelet op de intracraniale activiteit die het laat zien bij patiënten met hersenmetastasen. Hoewel van crizotinib bekend is dat het de bloed-hersenbarrière moeilijk passeert, is formeel niet uitgesloten dat crizotinib intracranieële activiteit heeft bij patiënten met hersenmetastasen.

Op basis van deze overwegingen is het College voldoende overtuigd geraakt van de werkzaamheid van entrectinib bij deze indicatie. In de CHMP moet worden bediscussieerd welke type goedkeuring het meest gepast zou zijn voor deze indicatie (CMA vs. *full approval*).

- Het doseringsregime voor kinderen vanaf 4 jaar is niet acceptabel een hierover wordt een *major objection* geformuleerd. Het voorgestelde doseringsregime wordt onvoldoende onderbouwd met farmacokinetiek (PK) data. Gelet op de onzekerheden omtrent de lagere biologische beschikbaarheid bij kinderen biedt de popPK analyse onvoldoende basis voor conclusies omtrent het doseringsregime.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de NTRK-indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de werkzaamheid van entrectinib op zijn minst vergelijkbaar is vergelijkbaar is met Vitrakvi. Dit laatste is een vereist om in aanmerking te komen voor een CMA. Het College is **positief** ten aanzien van de ROS1-NSCLC indicatie voor dit geneesmiddel. Het College is voldoende overtuigd geraakt van de werkzaamheid van entrectinib bij deze indicatie, en van de toegevoegde waarde ten opzichte van crizotinib. Wel is het type goedkeuring (CMA vs. *full approval*) nog een punt van discussie.

Agendapunt 10.f

Fostamatinib

Productnaam	Fostamatinib
Werkzaam bestanddeel	Fostamatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Oostenrijk PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	123819, 123820
Zaaknummer	684882

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Fostamatinib is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who have received or are unsuitable for three or more other treatments.”*

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 klinische relevantie van het aangetoonde effect, de dosering en de veiligheid over langere termijn.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteurs geven aan positief te kunnen zij indien de indicatie als volgt wordt aangepast: *“Fostamatinib is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who ~~have received or are unsuitable for three or more other treatments~~ are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins, TPO-R agonists) (see sections 4.2 and 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Hiermee wordt de indicatie een *last resort* indicatie. De *benefit/risk* balans van bij deze *last resort* indicatie is door de Rapporteurs niet expliciet bediscussieerd.

Het College blijft bij zijn eerder ingenomen negatieve standpunt. In slechts één van de twee placebogecontroleerde studies is een statistisch significant effect aangetoond. De resultaten en de analyse van de *responder rates* in de betreffende studie lijken echter niet statistisch robuust te zijn, aangezien deze afhangen van de inclusie/exclusie van één patiënt. Volgens het College kan op basis van de huidige beschikbare data daarom niet worden geconcludeerd dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans, ook niet voor de indicatie zoals voorgesteld door de Rapporteurs.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden geconcludeerd dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 10.g

Recarbrio

Productnaam	Recarbrio (voorheen: Imipenem/Cilastatin/Relebactam MSD)
Werkzame bestanddelen	imipenem, cilastatine, relebactam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 500 mg/500 mg/250 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DH56
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	124113
Zaaknummer	697248

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of bacterial infections due to gram-negative microorganisms (see sections 4.4 and 5.1) in patients 18 years of age and older with limited treatment options.”*
De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 924^e Collegevergadering (d.d. 7 maart 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de toevoeging van REL aan IMI leidt tot een klinisch voordeel.”

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

- Het gehanteerde populatie-farmacokinetiek (popPK) model is aanleiding voor een *major objection*. Op dit gebied resteren een aantal vragen die moeten worden geadresseerd. Dit is belangrijk omdat dit model wordt gebruikt om o.a. de dosering te bepalen voor patiënten met nierfunctiestoornissen.
- In de vorige ronde werd vastgesteld dat op klinisch – farmacologisch gebied de gekozen dosering onvoldoende is beargumenteerd. In onderhavige ronde is de voorgestelde dosering beter onderbouwd, alleen is het voor een aantal patiëntengroepen de vraag of de laagste dosering imipenem in Recarbrio voldoende is onderbouwd in vergelijking met de aanbevolen dosering imipenem in het reeds geregistreerde Tienam (imipenem en cilastatine) bij ernstige infecties. Het betreft hier patiënten met verhoogde renale klaring of neutropenie. De Rapporteurs doen een voorstel voor het aanpassen van rubrieken 4.2 (dosering en wijze van toediening) en 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Door deze aanpassingen moet duidelijk worden dat Recarbrio niet toegepast mag worden voor de behandeling van ernstige infecties bij patiënten met neutropenie of een verhoogde renale klaring. Het College is het met de Rapporteurs eens dat uit de SmPC duidelijk moet worden dat bij de genoemde patiëntengroepen de dosering imipenem in Recarbrio mogelijk niet toereikend is. Aangezien hogere doseringen imipenem niet zijn onderzocht bij deze patiënten zouden deze moeten worden behandeld met andere antibiotica. Om dit duidelijker te maken is het tekstvoorstel van de Rapporteurs aangepast.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De voorgestelde doseringen zijn inmiddels beter onderbouwd maar een *major objection* resteert over het popPK model, en de SmPC moet worden aangepast zodat duidelijk wordt dat Recarbrio niet toegepast mag worden voor de behandeling van ernstige infecties bij patiënten met neutropenie of een verhoogde renale klaring.

Agendapunt 10.h

Suliqua

Productnaam	Suliqua
Werkzame bestanddelen	insulin glargine en lixisenatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 100 units/ml + 50 microgram/ml en 100 units/ml + 33 microgram/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AE54
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	119011, 119016
Zaaknummer	722143

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Suliqua is indicated in combination with metformin for the treatment of adults insufficiently controlled with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control when this has not been provided by metformin alone or metformin combined with another oral glucose lowering medicinal product or with basal insulin as an adjunct to diet and exercise in addition to metformin and/or SGLT2 inhibitors other oral medicinal products for the treatment of diabetes. (For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control, and the populations studied, (see section 4.4 and 5.1 for available data on the different combinations).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. De aanpassingen die in onderhavige ronde zijn gedaan zijn in blauw weergegeven.

De 1^e ronde van deze variatie 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 deze indicatie voor dit geneesmiddel. De aangeleverde onderbouwing is mager, maar er is geen wetenschappelijke rationale om aan te nemen dat Suliqua niet zou werken in combinatie met andere orale antidiabetica dan metformine.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde heeft de firma het indicatievoorstel beperkt tot ‘in addition to metformin and/or SGLT2 inhibitors’. Verder heeft de firma additionele data overlegd voor 93 patiënten die gelijktijdig zijn behandeld met SGLT2-remmers en Suliqua. Deze data wijzen uit dat het glucose-verlagende effect van Suliqua bij patiënten die ook werden behandeld met SGLT2-remmers vergelijkbaar is met het effect van Suliqua bij patiënten die niet werden behandeld met SGLT2-remmers. De Rapporteur wijst erop dat de additioneel overlegde data nog steeds beperkt zijn, en geen goede basis bieden voor een goedkeuring van de aangepaste indicatie. In een *major objection* stelt de Rapporteur voor de indicatie als volgt te beperken: *“Suliqua is indicated for the treatment of adults insufficiently controlled with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as an adjunct to diet and exercise in addition to metformin and/or SGLT2 inhibitors (For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control, and the populations studied, see Section 4.4 and 5.1).”*

Het College blijft van mening dat er geen wetenschappelijke rationale is om aan te nemen dat Suliqua niet zou werken in combinatie met andere orale antidiabetica dan

metformine. Er wordt opnieuw op gewezen dat beide monocomponenten (insuline glargine en lixisenatide) separaat zijn goedgekeurd voor toepassing in combinatie met andere orale antidiabetica. In de vorige ronde gaf het College ook al aan dat in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) moet worden bediscussieerd of in algemene zin meer data vereist is voor een combinatietherapie in dit indicatiegebied, en zo ja, wat voor additionele data vereist zou zijn. Daarbij moet rekening worden gehouden met de wetenschappelijke rationale, en de ethische consequenties van de mogelijke noodzaak voor extra klinische studies. Inmiddels is duidelijk geworden dat er op Europees niveau het voornemen bestaat om het betreffende richtsnoer op dit gebied aan te passen, maar dat dit nog niet van toepassing kan zijn voor de onderhavige indicatie-wijziging.

Met dit in het achterhoofd besluit het College in dit geval het voorstel van de Rapporteur te steunen. Tevens wordt besloten op Europees niveau opnieuw de eerdergenoemde zienswijze van het College in te brengen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt aangepast in lijn met het voorstel van de Rapporteur. De overlegde data zijn in dit geval te beperkt voor aangevraagde, bredere indicatie. Opnieuw wordt benadrukt dat er geen wetenschappelijke rationale is om aan te nemen dat Suliqua niet zou werken in combinatie met andere orale antidiabetica dan metformine. Op Europees niveau gaat worden bediscussieerd of in algemene zin meer data vereist is voor een combinatietherapie in dit indicatiegebied, en zo ja, wat voor additionele data vereist zou zijn. Dit leidt hoogstwaarschijnlijk tot een aanpassing van het richtsnoer, waardoor indicatie-uitbreidingen voor combinatietherapieën in dit indicatiegebied mogelijk wel kunnen worden gebaseerd op beperktere data.

Agendapunt 10.i

Sunosi

Productnaam	Sunosi
Werkzaam bestanddeel	Solriamfetol
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 75 mg, 150 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N06BA14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	124118, 124119, 124120
Zaaknummer	697258

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“To improve wakefulness and reduce excessive daytime sleepiness in adult patients with narcolepsy (with or without cataplexy) or obstructive sleep apnoea (OSA). To improve wakefulness and reduce excessive daytime sleepiness in adult patients with obstructive sleep apnoea (OSA) who use or have attempted to use a therapy to treat the underlying airway obstruction, ~~primary OSA therapy~~, such as continuous positive airway pressure (CPAP), ~~to treat the underlying airway obstruction~~. Sunosi is not a therapy for the underlying airway obstruction.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 933^e Collegevergadering (d.d. 17 juli 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **positief** ten aanzien van de narcolepsie-indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat een contra-indicatie wordt opgenomen voor patiënten met een verhoogd risico op MACE. Voorgesteld wordt tevens de maximale dagelijkse dosering te beperken tot 150 mg.

In principe blijft het College **negatief** ten aanzien van de OSA indicatie. Het College is zich echter ook bewust van zijn minderheidsstandpunt op Europees niveau. Wanneer de indicatie wordt goedgekeurd dan dient de OSA indicatie te worden beperkt tot patiënten die onvoldoende reageren op primaire OSA behandelopties. Verder moet een contra-indicatie worden opgenomen voor patiënten met een verhoogd risico op MACE, en dient de maximale dagelijkse dosering te worden beperkt tot 150 mg.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Het College behoudt zijn positieve standpunt ten aanzien van de narcolepsie-indicatie, maar er wordt opnieuw op gewezen dat de maximaal toegestane dosering moet worden beperkt tot 150 mg (ook voor de OSA indicatie). Voor de 300 mg dosering is de *benefit/risk* balans negatief, gelet op het dosisafhankelijke effect op de bloeddruk en hartslag. Over langere termijn geeft dit een onacceptabel cardiovasculaire risico. Verder moeten de voorgestelde contra-indicaties worden opgenomen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).
- Hoewel de firma in deels ronde grotendeels heeft gedaan wat in de vorige ronde werd verzocht blijft het College in de kern negatief ten aanzien van de OSA indicatie. Het additionele risico op cardiovasculaire bijwerkingen weegt niet op

tegen de aangetoonde vermindering in overmatige slaperigheid bij patiënten met OSA. Het College is het dan ook niet eens met de Rapporteur, die aangeeft deze indicatie acceptabel te vinden indien de voorgestelde contra-indicaties worden opgenomen. Het College wijst erop dat de voorgestelde contra-indicaties en waarschuwingen het risico op cardiovasculaire bijwerkingen onvoldoende minimaliseren. De OSA patiëntenpopulatie heeft een hoog baseline cardiovasculair risico, en de huidige beschikbare data omtrent het cardiovasculaire risico zijn gebaseerd op een relatief gezonde studiepopulatie die niet representatief is voor de patiëntenpopulatie die in de klinische praktijk zou worden behandeld met solriamfetol.

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van de narcolepsie-indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat een contra-indicatie wordt opgenomen voor patiënten met een verhoogd risico op MACE, en de maximale dagelijkse dosering wordt beperkt tot 150 mg.

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de OSA indicatie. Het additionele risico op cardiovasculaire bijwerkingen weegt niet op tegen de aangetoonde vermindering in overmatige slaperigheid bij patiënten met OSA.

Agendapunt 10.j

Vaxchora

Productnaam	Vaxchora
Werkzaam bestanddeel	levend oraal cholera vaccin CVD 103-HD
Farmaceutische vorm en sterkte	(bruis)poeder voor orale suspensie: 4×10^8 viable cells/dosering
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07AE02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	124455
Zaaknummer	709546

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For active immunisation against disease caused by Vibrio cholerae serogroup O1 in adults and children aged 6 years and older travelling to cholera-affected areas. This vaccine should be used in accordance with official recommendations. Clinical efficacy was demonstrated using a human cholera challenge study in subjects 18-45 years of age, with immunobridging to older adults and children by demonstrating that these age groups have seroconversion rates that are non-inferior to those seen in adults ages 18-45 years. Serological data is available for 6 months post-vaccination (see sections 4.4 and 5.1).”* De onderstreepte tekst is in onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

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 vaccin. Er is voldoende aangetoond dat dit vaccin bescherming biedt tegen cholera, maar voorgestelde indicatie is te breed. Deze moet worden beperkt tot personen die naar gebieden reizen waar cholera endemisch en/of epidemisch is.”

Kwaliteit

In de vorige ronde formuleerde de Co-Rapporteur een *major objection* over het ontbreken van informatie over een specifieke buffer. Deze informatie is inmiddels beschikbaar gekomen. De *major objection* is daarmee opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

- De indicatie is nu beperkt tot personen die naar gebieden reizen waar cholera endemisch en/of epidemisch is. In principe is dit acceptabel en in lijn met de onderzochte patiëntenpopulatie, maar het College heeft een lichte voorkeur voor de bewoording van het in Europa geregistreerde cholera vaccin Dukoral (*‘...who will be visiting endemic/epidemic areas’*).
- Opgemerkt wordt dat het tweede deel van de indicatie, dat in onderhavige ronde aan de indicatie is toegevoegd, niet thuishoort in de indicatie. Deze passage moet worden verplaatst naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).
- In de vorige ronde werd opgemerkt dat het ontbreken van data over boosterdoseringen wordt gezien als een tekortkoming. Dit aangezien in Europa

choleravaccins met name worden gebruikt door personen die werken in de gezondheidszorg en actief zijn in gebieden met een hoog risico op cholera-infectie. Voor deze groep is het belangrijk om te weten hoe lang de immuniteit aanhoudt, en of er boosterdoseringen nodig zijn. In onderhavige ronde wordt duidelijk dat de firma geen re-immunisatiestudies heeft gepland. Voorgesteld wordt de firma te verzoeken vaccinfalen te monitoren middels routinematige farmacovigilantie. Het College kan zich hier in vinden.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin. De bezwaren uit de vorige ronde zijn voldoende weggenomen. De *benefit/risk* balans is nu positief.

Agendapunt 10.k

Venclyxto AbbVie

Productnaam	Venclyxto AbbVie
Werkzaam bestanddeel	Venetoclax
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg, 50 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX52
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	118449, 118450, 118451
Zaaknummer	746091

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Venclyxto in combination with an anti-CD20 antibody (obinutuzumab) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).*

Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.

Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL:

- *in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B cell receptor pathway inhibitor, or*
- *in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B cell receptor pathway inhibitor."*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De resultaten van de klinische studie wijzen uit dat de werkzaamheid van de combinatie venetoclax + obinutuzumab bij CLL patiënten superieur is aan de werkzaamheid van obinutuzumab + chlorambucil. In deze studie zijn alleen patiënten geïnccludeerd die niet fit genoeg waren om behandeling met fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) te kunnen ondergaan. De firma onderbouwt de extrapolatie van de werkzaamheid van de niet-fitte naar de fitte patiëntenpopulatie door te verwijzen naar het vergelijkbare geneesmiddel Imruvica (ibrutinib). Daarvoor werd door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) een eerstelijnsindicatie goedgekeurd waarin geen onderscheid wordt gemaakt tussen fitte en niet-fitte patiënten. Na een beoordeling van beide dossiers wordt geconcludeerd dat deze voldoende overeenkomen om de genoemde extrapolatie te kunnen onderbouwen. Benadrukt wordt dat een dergelijke *cross study comparison* ter onderbouwing van een extrapolatie niet de standaard zou moeten worden. Een dergelijke benadering zal in veel gevallen ook niet geschikt zijn.
- In rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) dient te worden opgenomen dat alleen de niet-fitte patiëntenpopulatie was geïnccludeerd in de studie.
- Over de indicatie is een *major objection* geformuleerd. Het indicatievoorstel suggereert dat venetoclax kan worden gecombineerd met elk anti-CD20 antilichaam. Dit is niet het geval aangezien in de klinische studie alleen de

combinatie met obinutuzumab is onderzocht. In de indicatie dient 'an anti-CD20 antibody' te worden vervangen door 'obinutuzumab'.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, mits deze wordt aangepast zoals voorgesteld. Werkzaamheid is aangetoond bij de niet-fitte patiëntenpopulatie, en de extrapolatie naar de fitte patiëntenpopulatie is voldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.1

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)*”.

De 3^e ronde van deze *line extension* is besproken in de 936^e Collegevergadering (d.d. 11 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Non-inferioriteit is onvoldoende aangetoond en een nieuwe gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is vereist.”

Klinische onderzoeken

De resultaten van een nieuw analyse is voor de Rapporteur aanleiding om positief te worden. Het College behoudt echter zijn eerder ingenomen negatieve standpunt. De analyse van de Corrona data suggereert dat er geen sprake is van *influential bias*, maar dit weegt volgens het College niet op tegen de gefaalde Japanse studie.

Er wordt opnieuw op gewezen dat een niet gerandomiseerde vergelijking voor effectiviteit vrij moet 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). Een nieuwe Europese, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is vereist.

Conclusie

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

Agendapunt 10.m Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

-
- 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**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC – verslag 30 september – 3 oktober 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
938/01	7.b	In een komende Collegevergadering een discussie hebben over een methode voor <i>value judgement</i> tussen een fractuur en een cardiaal event.

Presentielijst

Mw. dr. V. Deneer (voorzitter)

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Prof. dr. P.A. de Graeff

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Dr. C. van Nieuwkoop

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma