

Vastgesteld d.d.
9 januari 2020

**Openbaar verslag van de 940^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 6 november 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
16-01-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
29-01-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 10.a, 10.b, 10.d en 10.f.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Lidocaine Hydrochloride Renaudin
lidocaïne
Anesthesie
- 7.b Opdivo + Yervoy
nivolumab + ipilimumab
Oncologie
- 7.c Ruxience
rituximab
Oncologie
- 7.d Rybelsus
semaglutide
Diabetes mellitus
- 8 **Bezwaarschriften**

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Blincyto
Blinatumomab
Oncologie
- 10.b Fetcroja
cefiderocol
Infectieziekten
- 10.c Mayzent
siponimod
Neurologie
- 10.d Polivy
polatuzumab vedotin
Oncologie
- 10.e Agendapunt vervallen
- 10.f Ultomiris
ravulizumab
Hematologie
- 10.g Revlimid
lenalidomide
Oncologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC – verslag 28-31 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** **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 940^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Vervolgens volgen agendapunten 7.b, 10.a en 10.d. Daarna volgen agendapunten 10.b, 7.a, 10.c en 10.f, 7.c en 7.d en 10.g.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
De Collegeleden Deneer en Sonke zijn verhinderd.
- Breakout sessie Gamunex 10%**
In de 939^e Collegevergadering werd de 2^e ronde van de variatie besproken. Met deze variatie wil de firma de huidige goedgekeurde indicatie uitbreiden met:
“Immunomodulation in adults aged ≥18 years in myasthenia gravis exacerbations.”
Het College gaf toen aan negatief te blijven aangezien op basis van de huidige beschikbare data de werkzaamheid en veiligheid onvoldoende zijn onderbouwd. Inmiddels heeft een *breakout* sessie plaatsgevonden. Daarin heeft de firma gereageerd op de bedenkingen. Ook is inmiddels duidelijker waarom de *Reference Member State* (RMS) positief is.
Tijdens de *breakout* sessie was een belangrijk punt van discussie de uitvoerbaarheid van een additionele gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie. Zowel de RMS als de firma vinden dat een dergelijke studie vanuit ethisch oogpunt niet haalbaar is. Tevens wordt opgemerkt dat in RMS Duitsland Gamunex al wordt vergoed voor de behandeling van myasthenia gravis. Dit speelt mogelijk ook een rol in de standpuntinname van de RMS.
Nu ligt de vraag voor of het College zijn negatieve standpunt behoudt. Dit zou inhouden dat een arbitrageprocedure wordt gestart. In de uitvoerige Collegediscussie die volgt worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.
- In principe zijn er geen nieuwe data beschikbaar gekomen. De onderbouwing is nog steeds gebaseerd op een eenarmige observationele studie. Het ontbreken van een placebocontrole is onwenselijk bij een aandoening als myasthenia gravis, die een erg fluctuerend karakter heeft. De Cochrane review die wordt aangedragen wijst ook niet op een overtuigende mate van werkzaamheid.
 - Het College had graag de mening van Nederlandse experts gehoord. Zij zijn degenen die ervaring hebben met de (off-label) toepassing van dit geneesmiddel bij deze indicatie.
 - De haalbaarheid van een placebogecontroleerde studie blijft een discussiepunt. Mogelijk zijn patiënten minder bereid aan een placebogecontroleerde studie mee te doen, aangezien dit geneesmiddel in de klinische praktijk al off-label wordt toegepast bij myasthenia gravis.

- Exploratieve data van een post-hoc subgroepanalyse wijzen uit dat bij patiënten met een ernstige vorm van myasthenia gravis wel sprake is van klinisch relevante werkzaamheid. Hierbij wordt de kanttekening geplaatst dat er geen duidelijke afkappunten zijn voor milde/matige/ernstige myasthenia gravis.
- Op Europees niveau is het eerder ingenomen negatieve standpunt van het College een minderheidsstandpunt. Eén andere lidstaat is ook negatief (op andere gronden). De overige lidstaten zijn positief over deze indicatie voor dit geneesmiddel. Dit betekent dat kans klein is dat een arbitrageprocedure leidt tot een voor het College acceptabele uitkomst.

Op basis van deze overwegingen kiest het College ervoor om in te zetten op een beperking van de indicatie tot patiënten met een ernstige vorm van myasthenia gravis.

Richtsnoer - *Minimal residual disease* bij multipel myeloom.

Intern was er bij de *Oncology Working Party* (OWP) van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) er veel discussie over dit op te stellen richtsnoer. Inmiddels is de *Scientific Advisory Group* (SAG) geraadpleegd. Op basis daarvan is het conceptrichtsnoer aangepast. Deze versie zal in de OWP bijeenkomst van 19 november opnieuw worden besproken. Dit richtsnoer wordt in een later stadium aan het College voorgelegd. Besloten wordt nu alvast een aantal Collegeleden te laten meelesen.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Er zijn geen collegeverslagen geagendeerd.

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

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Lidocaine Hydrochloride Renaudin

Productnamen	Lidocaine Hydrochloride Renaudin
Werkzame bestanddelen	lidocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	C01BB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	123705
Zaaknummer	680280

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“For cardiology - Treatment and prevention of recurrence of lifethreatening ventricular arrhythmias, especially in the acute phase of myocardial infarction. Recurrent sustained ventricular tachycardia or tachyarrhythmia not responding to beta-blockers or amiodarone or in the case of contraindications to amiodarone, if related to acute myocardial ischemia.*

For analgesia - Perioperative analgesia in context of multimodal analgesia to reduce postoperative pain and consumption of opioids. Management of refractory pain after failure to previous first-line of opioids or other adjuvant analgesics (i.e. antidepressants, anticonvulsants, ketamine). Prevention of postoperative pain.”

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

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 918^e Collegevergadering (d.d. 5 december 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel met deze indicaties. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid en veiligheid bij geen van de aangevraagde indicaties voldoende aangetoond.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *major objections* die in de vorige ronde werden geformuleerde over de ventriculaire aritmie indicatie, en over de refractaire pijn indicatie + posologie zijn opgelost. De betreffende indicaties zijn verwijderd.

De bezwaren met betrekking tot de indicatie ‘*prevention of postoperative pain*’ blijven onopgelost. Deze zijn gericht op de posologie, werkzaamheid en veiligheid van lidocaïne bij deze indicatie. De klinische relevantie van het pijnstillende effect op korte termijn van lidocaïne infusie moet verder worden onderbouwd op basis van secundaire eindpunten.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie '*prevention of postoperative pain*' voor dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert met betrekking tot de posologie, werkzaamheid en veiligheid van lidocaïne bij deze indicatie.

Agendapunt 7.b

Opdivo + Yervoy

Productnaam	Opdivo + Yervoy
Werkzame bestanddelen	nivolumab + ipilimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214, 107538
Zaaknummer	652458

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: “*Opdivo in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in adults with no EGFR or ALK positive tumour mutations (see sections 4.4 and 5.1).*”

De 3^e ronde van de variatie is besproken in de 939^e Collegevergadering (d.d. 24 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van de voorgesteld indicatie voor de groep patiënten met PD-L1 >50%. Bij deze groep is de *benefit/risk* balans positief.

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgesteld indicatie voor de groep patiënten met PD-L1 <1% en de groep met PD-L1 1-49%. De resultaten voor de groep met PD-L1 <1% zijn *exploratory* van aard en moeten worden bevestigd door additionele data. Voor de groep met PD-L1 1-49% geldt een negatieve beoordeling indien niet kan worden uitgesloten of deze groep vooraf gespecificeerd was.”

Klinische onderzoeken

Inmiddels is duidelijk geworden dat de analyse van de groep patiënten met PD-L1 1-49% vooraf was gespecificeerd. In principe zou dit kunnen betekenen dat ook bij deze groep de *benefit/risk* balans positief is. Er is echter nieuwe informatie beschikbaar gekomen die de positieve beoordeling van het effect bij de groep patiënten met PD-L1 >50% (en nu ook de groep met PD-L1 1-49%) op losse schroeven zet. Eerder in de procedure werd middels een *major objection* gevraagd om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie. Aanleiding hiervoor was de constatering dat een geplande interim analyse van *Blind Independent Central Review* (BICR-) *assessed Overall Response Rate* (ORR) voorafging aan een protocolaanpassing. Het was niet duidelijk of deze protocolaanpassing *data-driven* was. Uit de GCP-inspectie blijkt dat niet kan worden vastgesteld of dit het geval was. Verder zijn bij de GCP-inspectie een aantal andere bevindingen gedaan, die gevolgen hebben voor de betrouwbaarheid van de data van de klinische studie. De bevindingen zijn dermate ernstig dat de data van deze studie niet meer voldoende kunnen worden vertrouwd. Dit betekent dat geen *benefit/risk* balans kan worden opgemaakt voor de nieuw voorgestelde indicatie.

Het College vindt het schokkend dat de firma de datamanagement niet op orde heeft, en vindt het onacceptabel dat op deze wijze met patiëntendata is omgegaan.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er zijn GCP-bevindingen gedaan die ertoe leiden dat de klinische data niet meer kunnen worden vertrouwd.

Agendapunt 7.c

Ruxience

Productnaam	Ruxience
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 = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123535, 123536
Zaaknummer	674763

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met MabThera als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als die voor Mabthera zijn goedgekeurd: “*Treatment of non-Hodgkin lymphoma (NHL), chronic lymphatic leukaemia (CLL), rheumatoid arthritis (RA), and granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA).*” Dit is een verkorte weergave van de indicatie.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 915^e Collegevergadering (d.d. 25 oktober 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Op gebied van kwaliteit resteert nog een aantal *other concerns*.

Ten aanzien van de eerder geformuleerde bezwaren met betrekking tot de gevoeligheid van de *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) assays* en het ontbreken van een functionele assay voor *Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis (ADCP)* activiteit wordt opgemerkt dat door de firma additionele data zijn ingediend. Deze data worden nog beoordeeld.

Klinische onderzoeken

Tijdens een *Good Clinical Practice (GCP)* inspectie van de studie met patiënten met *Low Tumor Burden Follicular Lymphoma (LTB-FL)* zijn kritische bevindingen gedaan. In de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* was dit aanleiding voor een *major objection*. Inmiddels blijkt uit nadere inspecties dat de data die afkomstig zijn van deze studie betrouwbaar zijn, en daarmee is de *major objection* niet meer van toepassing.

Verder heeft de firma lange termijn veiligheids- en immunogeniciteitsdata aangeleverd. Deze wijzen uit dat de het veiligheidsprofiel van Ruxience en MabThera vergelijkbaar is. De *major objection* die eerder in de procedure werd geformuleerd over het gebrek aan veiligheidsgegevens is daarmee opgelost.

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van de *biosimilarity* van dit geneesmiddel. Twee *major objections* die eerder in de procedure werden geformuleerd zijn opgelost, maar nog niet alle vragen zijn beantwoord.

Agendapunt 7.d

Rybelsus

Productnaam	Rybelsus
Werkzaam bestanddeel	semaglutide
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 3 mg, 7 mg en 14 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10BJ06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	124951, 124952, 124953
Zaaknummer	731959

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Rybelsus is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise*

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications*
- *in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes.*

For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.”

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 934^e Collegevergadering (d.d. 1 augustus 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond maar *major objections* resteren over de toegevoegde waarde van de nieuwe hulpstof SNAC, over mogelijke onzuiverheden in de uitgangsmaterialen voor deze hulpstof en over de indicatie.”

Kwaliteit

In de vorige ronde werd opgemerkt dat de uitgangsmaterialen voor de hulpstof hulpstof *salcaprozate sodium* (SNAC) onzuiverheden bevatten die mogelijk mutageen zijn. Inmiddels heeft de firma laten zien dat de controlelimieten voor mutagene onzuiverheden waarborgen dat de uitgangsmaterialen voor SNAC niet boven de gestelde limiet uitkomen. De *major objection* wordt als opgelost beschouwd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De bezwaren die in de vorige ronde werden geformuleerd ten aanzien van de indicatie en de toegevoegde waarde van SNAC zijn nog niet opgelost.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* op gebied van kwaliteit is opgelost, maar de bezwaren met betrekking tot de indicatie en de toegevoegde waarde van de nieuwe hulpstof SNAC blijven onopgelost.

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 Blincyto

Productnaam	Blincyto
Werkzame bestanddelen	blinatumomab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat en oplossing voor oplossing voor infusie: 38,5 microgram
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC19
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	116506
Zaaknummer	751876

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

- (1) *"BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative CD19 positive relapsed or refractory B precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) B-precursor ALL should have failed treatment with at least 2 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and have no alternative treatment options."*
- (2) *BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative CD19 positive B-precursor ALL in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1%.*
- (3) *BLINCYTO is indicated as monotherapy for the treatment of paediatric patients aged 1 year or older with Philadelphia chromosome negative CD19 positive B precursor ALL which is refractory or in relapse after receiving at least two prior therapies or in relapse after receiving prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Patients with Philadelphia chromosome positive B-precursor ALL should have failed treatment with at least 2 TKIs and have no alternative treatment options."*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief voor alle drie de indicaties.

- Indicatie (1) – Er zijn onzekerheden omtrent de studieopzet (ongecontroleerd en klein aantal patiënten). Hierdoor kan niet worden beoordeeld of bij deze patiënten sprake is van een klinisch voordeel. Ook komt de indicatie niet overeen met de inclusiecriteria van de klinische studie. De Rapporteur stelt in een *major objection* dat behandeling met blinatumomab over langere termijn mogelijk een negatieve invloed heeft op de *Overall Survival* (OS) na een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT). Besloten wordt de Rapporteur te vragen op welke data hij zich baseert, alvorens de *major objection* te steunen.
- Indicatie (2) – Ook hier kan niet worden beoordeeld of sprake is van een klinisch voordeel, aangezien het ongecontroleerde data betreft afkomstig van een kleine subgroep Ph⁺ ALL patiënten. Verder is extrapolatie van Ph⁻ naar Ph⁺ niet acceptabel

gelet op de verschillen in biologie, prognose en in werkzaamheid tussen beide groepen.

- Indicatie (3) – De bewijsvoering voor deze indicatie is niet overtuigend. Bij jongvolwassenen met *relapsed of refractory* Ph⁺ ALL wordt geen werkzaamheid gezien, en dit bemoeilijkt de extrapolatie vanuit volwassenen naar kinderen. Over deze kwesties zijn verschillende *major objections* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie. *Major objections* resteren over alle drie de indicatiedelen.

Agendapunt 10.b

Fetroja

Productnaam	Fetroja
Werkzaam bestanddeel	cefiderocol
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1 gram
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01D
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	124643
Zaaknummer	721280

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of infections due to aerobic Gram-negative bacteria in adult patients with limited treatment options.”*

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** ten aanzien van dit geneesmiddel. Ten opzichte van de comparator wordt verhoogde mortaliteit gezien. Tevens is de dosering bij HAP/VAP op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende onderbouwd. Dit zijn *major objections*.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde resteert alleen nog de *major objection* over de verhoogde mortaliteit ten opzichte van de patiënten die zijn behandeld met *best available therapy*. Opgemerkt wordt dat de kans groot is dat het hier gaat om een toevalsbevinding. Mogelijk ligt de oorzaak in een ongelijke verdeling in *baseline severity* factoren tussen beide behandelarmen in de studie. Niettemin kan nog steeds niet worden uitgesloten dat de verhoogde mortaliteit wel gerelateerd is aan cefiderocol. Daarom blijft de *major objection* hierover gehandhaafd en wordt de firma gevraagd dit op te helderen.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. Hoewel de kans groot is dat de verhoogde mortaliteit een toevalsbevinding is, ziet het College dit toch graag verder opgehelderd.

Agendapunt 10.c

Mayzent

Productnaam	Mayzent
Werkzaam bestanddeel	siponimod
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 0,25 mg en 2 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123805, 123806
Zaaknummer	684191

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis.”*
De 3^e ronde van de aanvraag 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. De *major objections* zijn nog niet opgelost.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het College blijft bij zijn eerder ingenomen standpunt. Er kan niet worden uitgesloten dat de blinderingsproblemen in de studie van invloed zijn op de resultaten. Verder dient bij deze indicatie een effect op *disability* te worden aangetoond, onafhankelijk van de *relapses*. Dat is hier niet aangetoond. Volgens het College is de *benefit/risk* balans negatief.

Indien de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) tot een positieve *benefit/risk* afweging komt dan moet volgens het College worden ingezet op een indicatie die de studiepopulatie beter weergeeft. Gewezen wordt op de indicatie die de *Food and Drug Administration* (FDA) goedkeurde voor Mayzent. Deze zou acceptabel kunnen zijn, met weglating van het deel ‘*clinically isolated syndrome*’. Dit zou leiden tot de volgende indicatie: *“MAYZENT is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS) in adult patients including relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease.”*

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er kan niet worden uitgesloten dat de blinderingsproblemen in de studie van invloed zijn op de resultaten. De *benefit/risk* balans is negatief.

Agendapunt 10.d

Polivy

Productnaam	Polivy
Werkzaam bestanddeel	polatuzumab vedotin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 140 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC37
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124372
Zaaknummer	706260

Het betreft de 5^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Polivy in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant.”*

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 931^e Collegevergadering (d.d. 19 juni 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De onzekerheden omtrent de betrouwbaarheid van de effectschatting zijn nog onvoldoende weggenomen.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Beide Rapporteurs zijn van mening dat de betrouwbaarheid van de effectschatting inmiddels voldoende is onderbouwd. Volgens de Rapporteurs is de *benefit/risk* balans positief, en is voldoende aangetoond dat sprake is van een *Major Therapeutic Advantage* (MTA) in de tweede- en derdelijnsbehandeling. De Rapporteurs vinden een *Conditional Marketing Approval* (CMA) acceptabel, met als belangrijkste voorwaarde dat de resultaten van de twee behandelarmen in de nog lopende studie worden ingediend wanneer deze beschikbaar komen.

Het College deelt het standpunt van de Rapporteurs ten dele. Het College is het eens met de Rapporteurs dat de betrouwbaarheid van de effectschatting nu voldoende is onderbouwd en dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Het College vindt de MTA echter onvoldoende onderbouwd.

- Voor de derdelijnssetting is de MTA gebaseerd op een vergelijking met Yescarta (axicabtagene ciloleucel). De geclaimde MTA ten opzichte van Yescarta is dat Polivy sneller beschikbaar is, omdat bij Yescarta sprake is van een vertraagde toegang tot CAR T cellen. Ook is het veiligheidsprofiel van Yescarta minder gunstig. Vanuit patiëntenperspectief valt dit te begrijpen, maar regulator gezien is de geclaimde MTA op basis van snellere beschikbaarheid niet valide. Dit blijkt uit eerdere *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) discussies over dit onderwerp. Verder moet het verschil in veiligheidsprofiel onderbouwd worden met vergelijkende data, gelet op de heterogeniteit van de doelpopulatie.

- Er is ook gekeken naar de mogelijkheid van een tweedelijnsindicatie, onderbouwd met data uit de tweedelijnssetting en ondersteunende data uit de derdelijnssetting. Een dergelijke indicatie wordt echter niet acceptabel geacht, aangezien de data voor deze setting erg beperkt zijn.

Op basis van deze overwegingen concludeert het College dat een CMA op dit moment niet tot de mogelijkheden behoort. Gewezen wordt op de mogelijkheid om de resultaten van de twee behandelarmen in de nog lopende studie af te wachten. Wanneer deze beschikbaar komen zou de firma kunnen opteren voor een *full approval*.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In principe is de betrouwbaarheid van de positieve effectschatting voldoende aangetoond en kan de *benefit/risk* balans als positief worden beschouwd. De MTA ten opzichte van Yescarta is echter onvoldoende onderbouwd. Dit geldt ook voor een tweedelijnsindicatie. Hierdoor behoort een CMA niet tot de mogelijkheden. Voor een *full approval* zijn de resultaten van de twee behandelarmen in de nog lopende studie vereist.

Agendapunt 10.f

Ultomiris

Productnaam	Ultomiris
Werkzaam bestanddeel	ravulizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L04AA43
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	123410
Zaaknummer	750949

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Ultomiris is indicated in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH):*

- *in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity.*
- *in patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months (see section 5.1).*

Ultomiris is indicated in the treatment of patients with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) (see section 5.1). Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies; een met kinderen en een met volwassenen. In principe is op basis van de huidige beschikbare data de werkzaamheid voldoende aangetoond.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt verzocht de indicatie te beperken tot *complement inhibitor treatment*-naïeve patiënten. Het College steunt deze *major objection* ten dele. Volgens het College is namelijk niet volledig gerechtvaardigd dat patiënten die al zijn behandeld met een *complement inhibitor* niet zouden mogen worden behandeld met ravulizumab. Daarom is het College van mening dat de firma moet worden verzocht te bediscussiëren hoe de *benefit/risk* balans is bij patiënten die al zijn behandeld met een *complement C5 inhibitor*. Het is nog te vroeg om te concluderen dat deze patiënten uit de indicatie moeten worden gehaald.
- De huidige beschikbare data zijn te beperkt om werkzaamheid bij kinderen <2 jaar te kunnen onderbouwen. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht te onderbouwen waarom bij deze groep sprake zou zijn van een positieve *benefit/risk* balans.
- Het College steunt de *major objections* die de Co-Rapporteur formuleert, waarin de firma wordt verzocht *1-year kidney survival data* voor volwassenen aan te leveren en deze te vergelijken met historische data. Tevens dient de firma *up to date* lange termijn veiligheids- en werkzaamheidsdata aan te leveren voor zowel volwassenen als kinderen.

- De *major objection*, waarin de Co-Rapporteur vraagt om additionele informatie over het gebruik van ravulizumab voor de behandeling van aHUS bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar, vindt het College een *other concern*.
- Het College formuleert een additionele *other concern* met betrekking tot het voorgestelde doseringsinterval voor kinderen. Bij kinderen <20 kg is het voorgestelde doseringsinterval korter dan bij kinderen >20 kg en volwassenen. De reden hiervoor is niet duidelijk.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot de indicatie, de onderbouwing voor kinderen <2 jaar, en de werkzaamheid en veiligheid over langere termijn.

Agendapunt 10.g

Revlimid

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

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Revlimid in combination with rituximab (anti-CD20 antibody) is indicated for the treatment of adult patients with previously treated follicular lymphoma (Grade 1 – 3a) or ~~marginal zone lymphoma.~~”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 929^e Collegevergadering (d.d. 20 mei 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor deze indicatie bij dit geneesmiddel. Bij de MZL patiënten is geen PFS voordeel aangetoond ten opzichte van placebo, en voor de subgroep patiënten die refractair waren op rituximab is onvoldoende data beschikbaar.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In onderhavige ronde zijn de MZL patiënten uit de indicatie verwijderd. De *major objection* die hierover werd geformuleerd in de 1^e ronde is dus niet meer van toepassing.
- Voor een aantal specifieke patiëntgroepen in de studie was een effectievere behandeling voorhanden. In de 1^e ronde was dit aanleiding voor een *major objection*. In onderhavige ronde heeft de firma de te behandelen patiëntenpopulatie beter gespecificeerd in de indicatie (*‘grade 1-3a’*) en in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Daarmee is de *major objection* voldoende opgelost.

Conclusie

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

- 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 28-31 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

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. P.A. De Graeff

Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Prof. dr. R.J. Van Marum

Dr. C. Van Nieuwkoop

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma