

Vastgesteld d.d.
1 augustus 2019

**Openbaar verslag van de 928^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 9 mei 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
02-09-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
25-08-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 6.1.a, 7.a, 7.b, 7.d, 7.e, 7.g, 7.h, 9.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.h, 10.i, 10.j en 10.k. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.c en 10.g.	2
20-01-2025	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.c en 10.g.	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.1.a Conceptverslag 921^e Collegevergadering d.d. 23 januari 2019
 - 5.1.b Collegeverslag 922^e Collegevergadering d.d. 7 februari 2019
 - 5.1.c Collegeverslag 923^e Collegevergadering d.d. 20 februari 2019
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Xeljanz
tofacitinib
Orthopedie
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Nexletol en Nexlizet
bempedoïnezuur (Nexletol) en bempedoïnezuur + ezetimibe (Nexlizet)
Cardiovasculair
 - 7.b Budesonide SUN
Budesonide
Luchtwegen

7.c	Fintepla fenfluramine Neurologie
7.d	Zolgensma onasemnogene abeparvovec Spierziekten
7.e	Trogarzo Ibalizumab Infectieziekten
7.f	Ibuprofen Lysine Chanelle Medical ibuprofen Pijn en koorts
7.g	MisoOne misoprostol Zwangerschap
7.h	Trepulmix Trepustinil Cardiovasculair
8	Bezwaarschriften
8.a	Beleidsdiscussie Melatonine
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
9.a	Nivel rapport - Vertrouwen in medicijnen
9.b	Verlenging HMPC transitieperiode i.v.m. pyrrolizidine alkaloiden
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	ABP 710 infliximab Auto-immuunziekten / Gastro-intestinaal / Dermatologie
10.b	Dificlir fidaxomicin Infectieziekten
10.c	Ekesivy diclofenamide Neurologie
10.d	Entrectinib Roche entrectinib Oncologie
10.e	Levomethadone hydrochloride dne levomethadon hydrochloride Verslaving
10.f	Piqray alpelisib Oncologie
10.g	Tibsovo Ivosidenib Oncologie
10.h	Upadacitinib Abbvie upadacitinib Auto-immuunziekten

- 10.i Vaxchora
levend oraal choleravaccin CVD 103-HD
Infectieziekten
- 10.j Vyndaqel
tafamidis meglumine / tafamidis
Stofwisselingsziekten
- 10.k Xospata
gilteritinib
Oncologie
- 10.l EpiAnal Vitis
Vitis vinifera folium
Cardiovasculair
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC – agenda 13-16 mei 2019
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.3.a Juridisch Overzicht
- 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 928^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*
- 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. Hierna volgen agendapunten 6.1, 10.h, 10.a, 7.c, 7.d, 10.c, 10.j, 8.a en 9.a. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 11.a, 10.d, 10.f, 10.g en 10.k. Daarna volgen punten 7.a, 7.e, 10.b, 10.i, 10.e en 7.b. Vervolgens volgen agendapunten 7.f, 7.g, 7.h, 9.b en 10.l. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
Collegelid Russel is verhinderd.
- Afscheid dhr. Slijkerman**
Dhr. Slijkerman, hoofd van de afdeling Bestuurlijke, Regulatorische en Internationale zaken (BRI) van het aCBG, neemt per 1 juni afscheid van het aCBG. Het College bedankt dhr. Slijkerman voor zijn inzet.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 921^e Collegevergadering d.d. 23 januari 2019**
Er is een aantal een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Collegeverslag 922^e Collegevergadering d.d. 7 februari 2019**
Er is een aantal een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.c** **Collegeverslag 923^e Collegevergadering d.d. 20 februari 2019**
Er is een aantal een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 6 Geneesmiddelenbewaking

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

Agendapunt 6.1.a Xeljanz

Productnaam	Xeljanz
Werkzaam bestanddeel	tofacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Reumatologie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AA29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Verenigd Koninkrijk, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	122930
Zaaknummer	717251

Het betreft de 2^e ronde van een *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) procedure naar aanleiding van een signaal. Het signaal betreft een verhoogde incidentie van longembolie en Diepe Veneuze Trombose (DVT) in een lopende *Post-Approval Safety Study* (PASS) met Xeljanz. In deze studie wordt de werkzaamheid en veiligheid van 5 mg tofacitinib tweemaal daags en 10 mg tofacitinib tweemaal daags vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van een Tumor Necrose Factor (TNF) remmer, bij patiënten ouder dan 50 jaar met RA en één of meer cardiovasculaire risicofactoren.

De beschikbaar gekomen data wijzen uit dat de incidentie van longembolie per persoonsjaar in de tweemaal daags 10 mg tofacitinib arm vijfmaal hoger ligt dan in de controlearm, en driemaal hoger ligt dan de incidentie in andere studies met tofacitinib. Ook is de *all cause mortality* in de tweemaal daags 10 mg tofacitinib arm hoger dan in de tweemaal daags 5 mg tofacitinib arm en de groep patiënten behandeld met TNF-remmers. Voor de tweemaal daags 5 mg tofacitinib arm ligt de incidentie van longembolie driemaal hoger dan de groep patiënten behandeld met TNF-remmers. Dit wijst op een dosis-respons effect. Hetzelfde wordt in mindere mate gezien voor de incidentie van DVT.

Conclusie

Het College vindt dit een zorgelijk signaal, met name voor de indicatie waarbij patiënten worden behandeld met de tweemaal dagse 10 mg dosering (Ulcerative colitis). Volgens het College moet de *benefit/risk* balans van zowel de 10 mg als de 5 mg doseringen opnieuw moet worden beoordeeld voor alle indicaties. In rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) dient te worden gewaarschuwd voor het risico longembolie en DVT.

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

Nexletol en Nexlizet

Productnamen	Nexletol en Nexlizet
Werkzame bestanddelen	bempedoïnezuur (Nexletol) en bempedoïnezuur + ezetimibe (Nexlizet)
Farmaceutische vorm en sterkte	Nexletol - filmomhulde tabletten: 180 mg Nexlizet - 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 1^e ronde van twee aanvragen via de centrale procedure. Nexletol is een monocomponent, Nexlizet is een vaste combinatie van twee werkzame bestanddelen. Voor Nexletol wordt de volgende indicatie aangevraagd: *“Nexletol is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial), or mixed dyslipidaemia as an adjunct to diet:*

- *in combination with a statin or statin with other lipid lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin or,*
- *alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.*

The effect of Nexletol on cardiovascular morbidity and mortality has not yet been determined.”

Voor Nexlizet wordt de volgende indicatie aangevraagd: *“Nexlizet is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:*

1 in combination with a statin in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin alone,

2 in combination with a statin in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin in addition to bempedoic acid or ezetimibe,

3 alone in patients who are either statin-intolerant or for whom a statin is contraindicated,

4 alone in patients who are either statin-intolerant or for whom a statin is contraindicated, and are unable to reach LDL-C goals with bempedoic acid alone or ezetimibe alone.

5 in patients already being treated with the combination of bempedoic acid and ezetimibe as separate tablets with or without statin.

Nexlizet contains ezetimibe and bempedoic acid . Ezetimibe 10 mg has been shown to reduce the frequency of cardiovascular events. The effect of bempedoic acid on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Op basis van de huidige beschikbare data heeft het College een aantal bezwaren. Deze bezwaren zijn geformuleerd als *major objections*.

Nexletol

Over het indicatiedeel: "alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated" wordt opgemerkt dat 'alone' suggereert dat bempedoïnezuur kan worden ingezet na statinetherapie, maar dit is onvoldoende gerechtvaardigd. De beschikbare data wijzen in de richting van werkzaamheid bij statine-intolerante patiënten, maar de grootte van het effect is nog niet duidelijk en behoeft nadere discussie.

Nexlizet

- In een studie is de relatieve biobeschikbaarheid van de combinatie bempedoïnezuur + ezetimibe vergeleken met die van de monocomponenten. Deze studie is belangrijk om de positieve *benefit/risk* balans van de monocomponenten te kunnen bridgen naar het combinatieproduct. Echter, voordat kan worden vastgesteld of sprake is van vergelijkbare biobeschikbaarheid dient eerst een aantal problemen met betrekking tot deze studie te worden opgelost.
- Met uitzondering van de add-on indicatie voor statine-intolerante patiënten en patiënten die niet reageren op ezetimibe, worden de aangevraagde indicaties op dit moment niet acceptabel geacht. Voor een aantal indicaties is de werkzaamheid onvoldoende onderbouwd, en een aantal indicaties voldoen niet aan de vereisten in het van toepassing zijnde richtsnoer.

Nexletol & Nexlizet

De farmacokinetiek (PK) data wijzen uit dat bempedoïnezuur de blootstelling van een aantal statines verhoogt. Deze verhoogde blootstelling lijkt een belangrijke oorzaak te zijn van de verhoogde incidentie van spierstoornissen die wordt gezien bij patiënten die bempedoïnezuur gebruiken bovenop statinetherapie. Om te compenseren voor deze verhoogde blootstelling stelt de firma voor de dosering voor simvastatine te verlagen voordat de behandeling met bempedoïnezuur wordt aangevangen. Deze maatregel alleen is echter niet genoeg, er zijn nog een aantal onzekerheden vanuit werkzaamheids- en veiligheidsoogpunt die moeten worden bediscussieerd.

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.

Agendapunt 7.b

Budesonide SUN

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

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een soort generieke (hybride) aanvraag met Pulmicort Respules als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Pulmicort Respules zijn goedgekeurd:
*“For the use in adults and children, in particular children aged 4 years and above, with bronchial asthma, who should be treated with corticosteroids and for whom other local dosage forms are unsatisfactory or inappropriate.
 For the use in children aged 6 months to 4 years with recurrent or persistent complaints of coughing and/or wheezing, in whom a diagnosis of asthma is suspected.
 For the use in very serious pseudocroup (Laryngitis subglottica) in which hospitalisation is indicated.”*

Kwaliteit

Eerder in de procedure werd een *major objection* geformuleerd ten aanzien van het sterilisatieproces. Inmiddels heeft de firma aangegeven het proces *post-approval* te willen aanpassen aan de gestelde eisen. Volgens het College is een *post-approval* oplossing niet acceptabel. De wijzigingen moeten voor het eind van deze procedure zijn doorgevoerd. De *major objection* blijft van kracht.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Over de wijze waarop therapeutische equivalentie kan worden aangetoond is eerder een wetenschappelijk advies afgegeven aan de firma. In lijn met dit advies heeft de firma een reeks vergelijkende *in-vitro* tests uitgevoerd, waaronder een test waarmee moest worden aangetoond dat het product in de ampul identiek is aan het referentiegeneesmiddel voorafgaand aan verneveling. Ook is een test uitgevoerd waarmee moest worden aangetoond dat het product identiek is aan het referentiegeneesmiddel na verneveling. De beschikbare data afkomstig van beide tests wijzen uit dat niet wordt voldaan aan alle criteria. Volgens het vigerende *Orally Inhaled Products* (OIP) richtsnoer zijn in een dergelijk geval *in-vivo* studies vereist om therapeutische equivalentie aan te tonen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is onvoldoende aangetoond dat Budesonide SUN therapeutisch equivalent is aan het

referentiegeneesmiddel. Daarnaast resteert een *major objection* ten aanzien van het sterilisatieproces.

Agendapunt 7.c

Fintepla

Productnaam	Fintepla
Werkzaam bestanddeel	fenfluramine
Farmaceutische vorm en sterkte	orale oplossing: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	714213

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Seizures associated with Dravet syndrome in children aged 2 years to 17 years and adults."

Van 1960 tot 1997 was fenfluramine in Europa geregistreerd als eetlustremmer voor de behandeling van obesitas. In die periode is het op grote schaal toegepast. In 1997 werd fenfluramine van de markt gehaald omdat het werd geassocieerd met hartklepafwijkingen.

Kwaliteit

Op dit moment kan niet worden beoordeeld of de doseerspuit geschikt is voor de toediening van de vereiste doseringen. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten afkomstig van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studies en een lopende open-label extensiestudie. De resultaten wijzen op werkzaamheid bij de voorgestelde indicatie. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De beschikbare farmacokinetiek (PK) data is te beperkt om de blootstelling bij de onderhavige patiëntengroep te kunnen beoordelen. Ook het voorgestelde doseringsregime kan hierdoor niet worden beoordeeld. De firma wordt verzocht PK data te overleggen op basis waarvan de blootstelling bij kinderen en volwassenen kan worden voorspeld, en waarmee er meer inzicht komt in de werkzaamheid en veiligheid bij het syndroom van Dravet.
- De indicatie betreft een monotherapie-setting, terwijl fenfluramine in de klinische studies alleen is onderzocht in combinatie met clobazam en/of valproïnezuur. De firma wordt verzocht de indicatie hierop aan te passen, of beter te rechtvaardigen waarom monotherapie ook een optie zou zijn.
- Een aantal constatering zorgt ervoor dat de validiteit en betrouwbaarheid van de data in twijfel worden getrokken. Zo is de impact van het probleem met de elektronische dagboeken onbekend, en is er data gepoold zonder dat dit voldoende is gerechtvaardigd.
- Op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk welke impact fenfluramine over langere termijn heeft op gewicht en groei. Dit is niet acceptabel aangezien de doelpopulatie bestaat uit patiënten die in de groei zijn. Ook het lange

termijn risico op hartklepafwijkingen en pulmonale arteriële hypertensie is een punt van zorg. Om deze risico's goed te kunnen beoordelen zijn meer data nodig. Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Conclusie

Het College is negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond maar *major objections* resteren over o.a. de beperkte PK data, de indicatie, de validiteit van de studieresultaten en de veiligheid.

Agendapunt 7.d

Zolgensma

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

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "~~Treatment a single treatment~~ of 5q13 spinal muscular atrophy (SMA) Type 1."

Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in o.a. de 920^e Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *major objections* op gebied van kwaliteit worden opgelost en de resterende *other concerns* voldoende worden geadresseerd."

Kwaliteit

Niet alle *major objections* uit de voorgaande ronde zijn opgelost.

- Er is onvoldoende controle op gebied van *potency*. In de vorige ronde werd de firma verzocht vrijgiftetesten op te nemen voor de functie van het eiwit en/of de genomische integriteit van de vector. Dit is tot op heden niet gedaan. De *major objection* die hierover werd geformuleerd blijft van kracht.
- Op basis van de huidige beschikbare data is nog steeds onvoldoende aangetoond dat de batches geproduceerd met proces A (studie CL-301) en de batches geproduceerd met proces B (studie CL-303) vergelijkbaar zijn. Op basis hiervan wordt besloten dat studie CL-101 niet langer als pivotal studie kan worden beschouwd. Daarmee zijn de resultaten van de lopende fase III studie (CL-303) leidend. De *major objection* die werd geformuleerd over de niet aangetoonde vergelijkbaarheid van processen A en B is niet langer van toepassing.
- De consistentie van het werkzame bestanddeel dat is geproduceerd met proces B blijft een punt van zorg. De *major objection* die hierover werd geformuleerd blijft van kracht. Het betreft hier de consistentie in vectortiter die een breed interval heeft. Dit is met name zorgelijk door de therapeutische breedte, waardoor er enerzijds een risico is op onderbehandeling, en anderzijds een risico op leverproblemen door te hoge titers.

De resterende bezwaren zullen naar verwachting niet binnen een termijn worden opgelost die verenigbaar is met een *accelerated assessment*. Dit houdt in dat de *accelerated time table* wordt omgezet in een *reguliere time table*. Inmiddels is duidelijk geworden dat dit niet leidt tot een grote vertraging in het beschikbaar komen van dit geneesmiddel.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Zoals reeds vermeld onder 'kwaliteit' is op basis van de huidige stand van zaken op gebied van kwaliteit besloten dat studie CL-101 niet langer als pivotal studie kan worden beschouwd.
- In de vorige ronde werd de firma verzocht een update te geven van de lopende studies met het product vervaardigd volgens proces B (de lopende fase III studie, CL-303). Inmiddels zijn nieuwe interim data beschikbaar gekomen. In lijn met de data van studie CL-101 wijzen de data op een onverminderd hoge *Overall Survival* (OS) ten opzichte van de historische controles. Ook de *milestones* die worden bereikt zijn vergelijkbaar met de *milestones* die werden bereikt in studie CL-101. Samengevat bevestigen de data van studie CL-303 het beeld van een indrukwekkende mate van werkzaamheid bij deze patiëntenpopulatie met een hoge *medical need*.
- In de vorige ronde werd vastgesteld dat het optimale moment van behandeling niet duidelijk is en hierover werd een *major objection* geformuleerd. In de onderhavige ronde wordt mede op basis van de beschikbaar gekomen data van studie CL-303 geconcludeerd dat er geen specifieke subgroepen te identificeren zijn die beter of slechter reageren op behandeling. Volgens het College is een brede 'SMA type 1' indicatie daarom acceptabel. Hieronder vallen ook de presymptomatische patiënten met twee kopieën van het SMN-2 gen, waarbij ook werkzaamheid is aangetoond.
- In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) dient te worden opgenomen dat patiënten binnen zes maanden na diagnose moeten worden behandeld. Daarbij wordt wel opgemerkt dat men het liefst zou zien dat behandeling zo spoedig mogelijk na diagnosestelling wordt gestart, mede gelet op de irreversibele schade die optreedt bij voortschrijden van de aandoening.

Conclusie

In principe blijft het College **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, gelet op de aanzienlijke werkzaamheid bij deze patiëntenpopulatie met een *hoge medical need*. Wel zijn er op gebied van kwaliteit nog veel onzekerheden. Deze onzekerheden leiden ertoe dat de *accelerated time table* niet langer kan worden gehandhaafd.

Agendapunt 7.e

Trogarzo

Productnaam	Trogarzo
Werkzaam bestanddeel	ibalizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	123717
Zaaknummer	680519

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Trogarzo, in combination with other antiretroviral(s), is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with multidrug resistant HIV-1 infection where it is unlikely that durable virologic suppression can be achieved without Trogarzo. for whom it is otherwise not possible to construct a suppressive antiviral regimen (see section 5.1)”*. Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 922^e Collegevergadering (d.d. 7 februari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Antivirale activiteit is aangetoond, maar een aantal stappen dient te worden ondernomen om duidelijker te krijgen welke patiënten het meeste baat hebben bij behandeling met onderhavige behandelregime.”

Kwaliteit

De *major objection* over de *Good Manufacturing Practice* (GMP) status van een aantal fabricagelocaties is opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Inmiddels is de *Scientific Advisory Group* (SAG) van de *European Medicines Agency* (EMA) geraadpleegd. De SAG is van mening dat er behoefte is aan dit geneesmiddel, maar dat er meer data over de werkzaamheid vereist zijn.
- Het College blijft bij zijn standpunt uit de vorige ronde. Er moet worden aangetoond dat ibalizumab als *add-on* bij OBR bijdraagt aan de *durability of virologic response*. Hiervoor dient op zijn minst voor elke patiënt in studie TMB-301 te worden ingeschat wat de kans is dat virologische onderdrukking zou zijn bereikt wanneer ibalizumab niet zou zijn toegevoegd aan OBR. De *major objection* die hierover werd geformuleerd blijft van kracht.
- Een aanvullende *major objection* is opgesteld ten aanzien van de voorgestelde *Post-Authorisation Efficacy Study* (PAES). In deze *major objection* wordt de firma op een aantal zaken gewezen die moeten waarborgen dat de PAES de vereiste informatie gaat opleveren.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Antivirale activiteit is aangetoond, maar er moet nog worden aangetoond dat ibalizumab als *add-on* bij OBR bijdraagt aan de *durability of virologic response*.

Agendapunt 7.f

Ibuprofen Lysine Chanelle Medical

Productnaam	Ibuprofen Lysine Chanelle Medical
Werkzaam bestanddeel	ibuprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	maagsapresistente capsules: 342 mg en 684 mg
Indicatiegebied	Pijn en koorts
ATC-code	M01AE01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	122992, 123011, 123012, 123014
Zaaknummer	651116

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale voor de indicatie:
 “<Invented name> is indicated in children from 7 years and in adults: <Invented name> is indicated in adolescents and in adults:

- For the occasional symptomatic relief of mild to moderate pain
- For fever <Invented name 200 mg> is indicated for use in adults, adolescents and children from 20 kg body weight (around 7 years old).
 <Invented name 400 mg> is for use in adults and adolescents from 40 kg body weight (around 12 years old)”.

Dit is een generieke aanvraag met Nurofen Express 684 mg tabletten als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Dit geneesmiddel is bedoeld voor kinderen van zes jaar en ouder. Het onderhavige geneesmiddel is groter dan het referentiegeneesmiddel, waardoor het mogelijk minder geschikt is voor toepassing bij kinderen. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht in de productinformatie op te nemen dat er betere alternatieven op de markt zijn, mocht het kind dit geneesmiddel niet kunnen doorslikken.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Voor de 342 mg sterkte vraagt de firma om een biowaiver voor bio-equivalentie. Deze biowaiver is onvoldoende onderbouwd, aangezien niet is aangetoond dat de dissolutie van de 342 mg sterkte vergelijkbaar is met die van de 684 mg sterkte. Dit is een *major objection*.
- Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie als volgt aan te passen: “<Invented name> is indicated in children from 7 years and in adults: ~~<Invented name> is indicated in adolescents and in adults:~~ For the short term symptomatic treatment of mild to moderate pain and fever. <Invented name 200 mg> is indicated for use in adults, adolescents and children from 20 kg body weight (around 7 years old). <Invented name 400 mg> is for use in adults and adolescents from 40 kg body weight (around 12 years old)”. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de grootte van de capsules, over de biowaiver die op basis van de huidige beschikbare data niet kan worden geaccepteerd voor de 342 mg sterkte, en over de indicatie.

Agendapunt 7.g

MisoOne

Productnaam	MisoOne
Werkzaam bestanddeel	misoprostol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 400 microgram
Indicatiegebied	Zwangerschap
ATC-code	G02AD06
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	110664
Zaaknummer	680127

Het betreft 2^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Medical termination of developing intra-uterine pregnancy, in sequential use with mifepristone, up to 49 days of amenorrhea. Cervix uteri preparation prior to surgical termination of pregnancy during the first trimester.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de variatie is besproken in de 917^e Collegevergadering (d.d. 22 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De overlegde literatuur biedt voldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie, maar er zijn geen *bridging* data beschikbaar waardoor niet kan worden beoordeeld of de literatuurdata (en daarmee de indicatie) van toepassing is op het onderhavige product.”

Klinische onderzoeken

De bezwaren uit de vorige ronde zijn opgelost.

- De firma heeft aangetoond dat kan worden gebridget naar de producten in de literatuur. In de vorige ronde werd al vastgesteld dat de overlegde literatuur voldoende onderbouwing biedt voor de werkzaamheid en veiligheid van misoprostol bij de voorgestelde indicatie.
- De firma heeft de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) bijgewerkt in lijn met de voorstellen van het College.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde zijn niet meer van toepassing.

Agendapunt 7.h

Trepulmix

Productnaam	Trepulmix
Werkzaam bestanddeel	treprostinil
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AC21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124552, 124554, 124555, 124556
Zaaknummer	715315

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “<PRODUCT NAME> is indicated for the treatment of adult patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), or persistent or recurrent CTEPH after surgical treatment (severity classified WHO Functional Class (FC) II, III or IV), to improve exercise capacity and symptoms of the disease.”

In 2018 is nagenoeg hetzelfde dossier ingediend. Dat is besproken in de 909^e Collegevergadering (d.d. 2 augustus 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren o.a. over het gebrek aan non-klinische data, de indicatie en de klinische studiemethodologie.”

Deze aanvraag is vervolgens ingetrokken door de firma. De firma dient het dossier nu opnieuw in, dit keer als hybride aanvraag met Remudolin als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Voor deze dossieronderdelen wordt grotendeels verwezen naar Remodulin. De indicatie wijkt af van die van het referentiegeneesmiddel en dit wordt onderbouwd met een eigen klinische studie.

Met uitzondering van de *major objections* met betrekking tot het type aanvraag, zijn dezelfde *major objections* geformuleerd als tijdens de bespreking van de eerdere aanvraag in de 909^e Collegevergadering.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Verwezen wordt naar het Collegestandpunt ten aanzien van dit geneesmiddel in de 909^e Collegevergadering.

Agendapunt 8.a

Beleidsdiscussie Melatonine

Op 2 april 2019 behandelde de rechtbank het beroep van Vemedia (hierna: de firma) tegen de beslissing op bezwaar met betrekking tot het besluit van het College om geen handelsvergunning voor het melatonine bevattend geneesmiddel Sleepzz te verlenen. De beslissing op bezwaar is besproken in de 886^e Collegevergadering (d.d. 24 augustus 2017). Op een drietal punten wenst de rechtbank verduidelijking van het College, te weten of het product Sleepzz een geneesmiddel is, het door het College gehanteerde beoordelingskader en of het College bereid is de aanvraag voor een handelsvergunning voor Sleepzz opnieuw te beoordelen. Deze punten zijn aan het College voorgelegd.

Het aanmerken als geneesmiddel is primair aan de toezichthouders, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Het College komt pas in beeld op het moment dat een aanvrager zich met een aanvraagdossier en een verzoek om een handelsvergunning als geneesmiddel bij het College meldt. In die zin volgt het College lijdelijk. Het standpunt van IGJ wordt daarom door het CBG als uitgangspunt genomen. De door Vemedia gedane aanvraag bij het College voor Sleepzz, betreft een aanvraag om een handelsvergunning als geneesmiddel. Daarnaast zijn voor melatonine bevattende preparaten reeds handelsvergunningen als geneesmiddel door het College verleend (zij het voor geneesmiddelen met de indicatie jet lag). Ook via het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) zijn handelsvergunningen als geneesmiddel verleend voor melatonine bevattende preparaten. Gelet op het voorgaande classificeert Sleepzz volgens het College als geneesmiddel.

Het College beoordeelt aan slaap gerelateerde producten, zoals Sleepzz, aan de hand van de “Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia” (EU Slaaprichtlijn) en de “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-5). Hierin is uiteengezet hoe aan de voorwaarden en met welk bewijs voldaan kan worden om aan de toelatingsvoorwaarden voor een handelsvergunning te voldoen. Voor een handelsvergunning verlangt het richtsnoer niet alleen dat een verkorting van de inslaaptijd wordt waargenomen, maar óók dat aangetoond wordt dat de patiënt de volgende dag beter functioneert. Pas dan heeft de patiënt iets aan het geneesmiddel en kan het geneesmiddel als klinisch relevant worden beschouwd.

Het College ziet in het geval van Sleepzz geen bijzondere omstandigheden die voor het College aanleiding zijn om van het hiervoor genoemde beoordelingskader af te wijken. Dit betekent dat voor het opnieuw beoordelen van de aanvraag voor een handelsvergunning voor Sleepzz ook geen aanleiding is.

Agendapunt 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

Agendapunt 9.a **Nivel rapport - Vertrouwen in medicijnen**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 9.b **Verlenging HMPC transitieperiode i.v.m. pyrrolizidine alkaloiden**

In de 860^e Collegevergadering (d.d. 28 juli 2016) heeft het College besloten dat voor kruidengeneesmiddelen een specificatie opgenomen moet worden (0,35 microgram/dagdosis) voor verontreiniging met pyrrolizidine alkaloiden (PAs). Er werd een transitieperiode ingesteld van 3 jaar waarin de grenswaarde voor PAs tijdelijk is verhoogd naar 1 microgram/dagdosis. Aanvullende *Good Agricultural and Collection Practices* (GACP) maatregelen moesten geïmplementeerd worden om verontreiniging van producten met deze stoffen te voorkomen. Dit beleid is gebaseerd op de *Public Statement* van de *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) van 31 mei 2016. Door de voortdurende Europese discussie over het risico van PAs heeft de HMPC in januari 2019 unaniem besloten om de transitieperiode voor producten met niveaus van PAs tot 1 microgram/dagdosis te verlengen met 2 jaar.

De meeste producten voldoen aan de strengste limiet van maximaal 0,35 microgram PAs per dagdosis. Acht producten met psylliumvezels voldoen aan de limiet van 1 microgram/dagdosis; vooral deze registratiehouders zijn geïnteresseerd in de verlenging van de transitietermijn. Van negen producten is nog geen specificatie vastgelegd, waarvan twee producten zijn geregistreerd via de decentrale procedure met Nederland als RMS. Voor deze producten heeft de registratiehouder wel analytische data overlegd waaruit blijkt dat PA contaminatie niet aanwezig is. Voor andere producten zijn batchdata overlegd waaruit blijkt dat PAs niet zijn aangetroffen.

De belangrijkste aandachtspunten zijn op dit moment de psylliumvezels, afkomstig uit India, en wijd verbreid aanwezig op de Nederlandse markt. Uit analytische data blijkt dat bij sommige batches sprake is van verontreiniging met PAs. Voor deze producten is een specificatie opgenomen voor 1 microgram/dagdosering. Toegezegd is dat alleen de batches die hieraan voldoen op de Nederlandse markt worden gebracht. Voor sommige van deze producten is een tekort gemeld. Vooral voor deze producten is de verlenging van de transitietermijn van belang.

Agendapunt 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS

Agendapunt 10.a ABP 710

Productnaam	ABP 710
Werkzaam bestanddeel	infliximab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten / Gastro-intestinaal / Dermatologie
ATC-code	L04AB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124452
Zaaknummer	709394

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Remicade als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Remicade zijn goedgekeurd: “*Rheumatoid arthritis, Adult Crohn’s disease, Paediatric Crohn’s disease, Ulcerative colitis, Paediatric ulcerative colitis, Ankylosing spondylitis, Psoriatic arthritis, Psoriasis.*” Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

Kwaliteit

- Volgens de Rapporteurs is er sprake van substantieel kwaliteitsverschil tussen ABP 710 en het referentiegeneesmiddel. Het betreft een verschil in zuiverheidsprofiel. De Rapporteurs formuleren hierover een aantal *major objections*. Het College deelt deze zienswijze niet. In absolute zin zijn de verschillen klein, en er wordt op gewezen dat er eerder biosimilars zijn goedgekeurd met vergelijkbare onzuiverheidsverschillen. Reden hiervoor is dat deze verschillen niet van invloed zijn op de werkzaamheid.
- Het product wijkt op een aantal punten af van de Ph. Eur. De firma wordt erop gewezen dat op alle fronten moet worden voldaan aan de Ph.Eur., tenzij wetenschappelijk kan worden onderbouwd dat hiervan kan worden afgeweken.

Non-klinische onderzoeken

De functionele aspecten van het werkingsmechanisme (zowel oplosbaar als membraangebonden) zijn voldoende onderzocht door de firma. De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de verschillen die worden gezien in de farmacologische studies. Het College vindt dit een *other concern*, gelet op de bekende analytische variabiliteit, het grote aantal vergelijkende assays dat inmiddels is uitgevoerd, en de ervaring die er op dit gebied is met andere TNF- α biosimilars.

Klinische onderzoeken

- Vanuit farmacokinetisch oogpunt is bio-equivalentie tussen ABP710 en het referentiegeneesmiddel, en tussen Infliximab uit de EU en uit de Verenigde Staten (Infliximab VS) onderling, aangetoond. De AUC voor Infliximab VS was statistisch gezien hoger dan die voor ABP710. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht de klinische relevantie van deze bevinding te bediscussiëren.

- Op klinisch gebied is geen biosimilarity aangetoond. De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een fase III studie waarin ABP710 is vergeleken met Infliximab VS bij patiënten met Reumatoïde Artritis (RA) die al methotrexaat gebruikten. De resultaten wijzen uit dat ABP710 de bovenste equivalentiemarge van 15% overschrijdt de 95% CI van de primaire uitkomst. Dit is een *major objection*, aangezien deze bevinding er op zou kunnen duiden dat ABP710 een hogere *potency* heeft en dit kan gevolgen hebben voor de veiligheid. Mede gelet op de voorgaande constatering is het niet acceptabel dat de dataset op gebied van veiligheid incompleet is.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op dit moment is biosimilarity onvoldoende aangetoond. Op gebied van kwaliteit wijkt het product in een aantal opzichten ongerechtvaardigd af van de Ph. Eur., en op klinisch gebied is de dataset incompleet waardoor de gevolgen van de 15% overschrijding voor het veiligheidsprofiel niet kunnen worden beoordeeld.

Agendapunt 10.b

Dificlir

Productnaam	Dificlir
Werkzaam bestanddeel	fidaxomicin
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – filmomhulde tabletten: 200 mg Aangevraagd - granules voor orale suspensie: 40 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	A07AA12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	124456, 108294
Zaaknummer	709811

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie naar kinderen tot 18 jaar, en voor een nieuwe farmaceutische vorm (granules voor orale suspensie).

De huidige goedgekeurde indicatie is: “*DIFICLIR is indicated in adults for the treatment of Clostridium difficile infections (CDI) also known as C. difficile-associated diarrhoea (CDAD) (see section 5.1).*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee studies. Deze zijn voornamelijk opgezet om de positieve *benefit/risk* balans bij volwassenen te kunnen extrapoleren naar kinderen. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de plasma farmacokinetiek (PK) parameters bij kinderen vergelijkbaar zijn met die van volwassenen. Mogelijk leidt een verstoring van de intestinale slijmvliezen tot een afwijkende blootstelling. Ook zijn bij de jongste patiënten (<6 maanden) de slijmvliezen mogelijk nog te onrijp en ook dit kan leiden tot een afwijkende blootstelling in vergelijking met volwassenen. Daarnaast valt CDAD bij jonger kinderen (< 2 jaar) moeilijk te diagnosticeren. Op basis van deze overwegingen wordt een *major objection* over de *benefit/risk* balans bij jonge kinderen geformuleerd.
- In de studies zit een discrepantie in de vermelding van het aantal doden onder kinderen die zijn behandeld met fidaxomicine en vancomycine. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht dit op te helderen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan de *benefit/risk* balans bij met name jongere kinderen niet worden vastgesteld.

Agendapunt 10.c

Ekesivy

Productnaam	Ekesivy
Werkzaam bestanddeel	diclofenamide
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	S01EC02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	124454
Zaaknummer	709535

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of periodic paralysis.*” Dit is een hybride aanvraag met Fenamide 50 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. De huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel is: “*Treatment of glaucoma.*”. De firma verwijst voor een groot deel naar het dossier van het referentiegeneesmiddel, maar de (afwijkende) indicatie wordt onderbouwd met klinische data.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

De Rapporteur formuleert een *major objection* over het ontbreken van non-klinische veiligheidsdata. Het College vindt dit geen *major objection* en wijst erop dat de firma middels een *other concern* moet worden gevraagd te bediscussiëren of het gebrek aan non-klinische veiligheidsdata kan worden gecompenseerd door de klinische data van het referentiegeneesmiddel.

Klinische onderzoeken

De aangevraagde indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van twee klinische studies. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Grote onzekerheden resteren met betrekking tot o.a. blinding, de wijze waarop is omgegaan met ontbrekende data, en de ongeoorloofde wijzigingen in het statistische plan. Dit zorgt voor twijfels over de betrouwbaarheid en validiteit van de resultaten. Het hoge percentage uitvallers (25%) draagt hier ook aan bij. Mogelijk wijst dit op een gebrek aan werkzaamheid. Deze zaken verhinderen een adequate beoordeling van de *benefit/risk* balans en dit is een *major objection*.
- Ook het gebrek aan veiligheidsdata is aanleiding voor een *major objection*. Hierdoor kunnen geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de veiligheid van dit geneesmiddel.
- Het farmacokinetiek (PK) profiel van het onderhavige diclofenamide product is onvoldoende in kaart gebracht en het is niet duidelijk hoe de relatieve biobeschikbaarheid zich verhoudt tot die van het referentiegeneesmiddel. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De voorgestelde indicatie is breder dan de onderzochte patiëntenpopulatie. In een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie in lijn te brengen met de onderzochte patiëntenpopulatie.

- Er zijn geen ouderen geïncludeerd in de studies. Dit is niet acceptabel, gelet op de bijwerkingen die met name voor oudere patiënten riskant kunnen zijn.
- Het is onduidelijk hoe dit geneesmiddel zich verhoudt tot Diamox (acetazolamide), waarmee deze patiënten in het verleden werden behandeld.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan geen adequate *benefit/risk* balans worden opgemaakt.

Agendapunt 10.d

Entrectinib Roche

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

Het betreft de 1^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 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 patients with ROS1-positive, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).”*

Voor de NTRK indicatie wordt een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) aangevraagd, terwijl voor de NSCLC indicatie een volledige autorisatie wordt gevraagd. Dit is het tweede geneesmiddel waarvoor een tumor type/histologie onafhankelijke indicatie wordt aangevraagd. Voor het geneesmiddel Vitrakvi (larotrectinib) is ook een tumor type/histologie onafhankelijke indicatie aangevraagd gebaseerd op NTRK genfusie positiviteit.

Kwaliteit

Op dit moment is er geen leeftijdsgeschikte formulering of alternatieve toedieningsstrategie beschikbaar voor kinderen die de capsules niet kunnen doorslikken. In de productinformatie wordt echter duidelijk aangegeven dat dit geneesmiddel alleen kan worden toegepast bij kinderen die de capsules kunnen doorslikken. Ook maakt de ontwikkeling van een leeftijdsgeschikte formulering deel uit van de maatregelen in het *Paediatric Investigation Plan* (PIP). Op basis van deze overwegingen vindt het College het acceptabel dat er op dit moment nog geen leeftijdsgeschikte formulering beschikbaar is.

Non-klinische onderzoeken

Data ontbreken omtrent de activiteit van TRK A-C, ROS1 en ALK, en dit verhindert een adequate interpretatie van de toxicologiestudies. De Co-Rapporteur vraagt in een *major objection* om meer data. Het College erkent dat het dossier in dit opzicht gebrekkig is, maar gelet op het hanteerbare klinische veiligheidsprofiel wordt voorgesteld deze kwestie als *other concern* te formuleren.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met gepoolde resultaten afkomstig van een eenarmige fase II studie, twee fase I studies met volwassenen en een fase I studie met kinderen. In totaal werden 355 patiënten behandeld met ten minste 1 dosering entrectinib. Vervolgens zijn subsets patiënten gedefinieerd om de werkzaamheid bij NTRK en bij ROS1 NSCLC te analyseren. Het College heeft een aantal bezwaren.

- NTRK - indicatie – voor deze indicatie is de *benefit/risk* balans negatief. De argumentatie hiervoor is dezelfde als opgevoerd in de lopende aanvraagprocedure voor Vitrakvi (925^e Collegevergadering d.d. 20 maart 2019). De geformuleerde *major objections* zijn ook in lijn. Verder is in de werkzaamheidsanalyses slechts één pediatrische patiënt opgenomen, waardoor op basis van de huidige beschikbare werkzaamheidsdata de *benefit/risk* balans bij kinderen niet kan worden beoordeeld. Ook zijn geen farmacokinetiek (PK) studies uitgevoerd ten behoeve van het bridgen van de resultaten van volwassenen naar kinderen. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.
- ROS1-NSCLC indicatie – de resultaten wijzen op een klinisch voordeel bij ROS1 positieve patiënten met NSCLC. Deze resultaten zijn echter afkomstig van een eenarmige studie met een beperkt aantal patiënten. Op basis van vergelijkbare studieopzet en data werd onlangs Xalkori (crizotinib) goedgekeurd voor dezelfde indicatie. Vanuit dat oogpunt zou geconcludeerd kunnen worden dat de huidige beschikbare werkzaamheidsdata voldoende basis bieden voor een goedkeuring. Echter, een belangrijk verschil met crizotinib is dat met de goedkeuring van crizotinib de *medical need* grotendeels is vervuld. Aangezien er geen vergelijkende studie is uitgevoerd kan niet adequaat worden bepaald of entrectinib een klinische voordeel geeft ten opzichte van crizotinib. Dit neemt niet weg dat entrectinib mogelijk wel een klinisch voordeel heeft in vergelijking met crizotinib, gelet op de intracraniale activiteit die het laat zien bij patiënten met hersenmetastasen. Van crizotinib is bekend dat het de bloed hersenbarrière moeilijk passeert, en om deze reden wordt ervan uitgegaan dat de activiteit van crizotinib beperkt is bij hersenmetastasen. Op basis van deze overwegingen wordt de firma verzocht de resultaten van een subgroepanalyse van de lopende *Real World Data* studie te overleggen. Hierin moeten de uitkomsten worden weergegeven bij patiënten met en zonder hersenmetastasen die bij baseline werden behandeld met crizotinib of entrectinib.
- De Rapporteur stelt dat de NTRK-indicatie beperkt moet worden tot patiënten die niet eerder zijn behandeld met ROS1-remmers. Het College is het niet eens met dit voorstel en merkt op dat dit is gebaseerd op een beperkt aantal patiënten. Ook wordt opnieuw gewezen op het mogelijke voordeel ten opzichte van crizotinib door de intracraniale effecten. Daarbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat de mogelijke effecten van entrectinib als tweedelijnsbehandeling moeten worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

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.

Agendapunt 10.e Levomethadone hydrochloride

Productnaam	Levomethadone hydrochloride dne
Werkzaam bestanddeel	levomethadon hydrochloride
Farmaceutische vorm en sterkte	orale oplossing: 5/10/15/20/25/30/35/40/45/50/55/60/65/70/75 mg
Indicatiegebied	Verslaving
ATC-code	N07BC05
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Noorwegen
RVG-nummer	124245, 124250, 124251, 124252, 124253, 124254, 124255, 124256, 124257, 124258, 124259, 124261, 124262, 124263, 124266
Zaaknummer	703412

Het betreft e 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Levomethadone hydrochloride dne is indicated in adults for substitution therapy for maintenance of opioid dependence in conjunction with appropriate medical, social and psychosocial care.”*

Dit is een hybride aanvraag met L-Polamidon, *oral solution*, 5 mg/mL als referentiegeneesmiddel. De aangevraagde indicatie is identiek aan de huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel. De sterkte wijkt af van die van het referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Er zijn geen nieuwe (non-)klinische studies uitgevoerd. In de klinische praktijk is ruime ervaring met levomethadon opgedaan en de werkzaamheid, farmacologie, farmacokinetiek (PK) en toxicologie zijn bekend. De firma heeft voldoende onderbouwd waarom een bio-equivalentie niet vereist is.
- Methadon en levomethadon kunnen per ongeluk door elkaar worden gehaald, en dit geeft een risico op medicatiefouten. Daar staat een klinisch voordeel tegenover; bij levomethadon is het risico op QTc-verlenging lager dan bij conventionele methadon. Volgens het College weegt dit klinische voordeel op tegen het risico op medicatiefouten.

Geneesmiddelenbewaking

Er ligt een voorstel voor *educational material*. Dit is belangrijk, mede gelet op het risico op medicatiefouten. Wel moet de effectiviteit van het *educational material* nog worden onderzocht. Ook moet in het *Risk Management Plan* (RMP) worden opgenomen waar het risico op medicatiefouten het grootst is (arts, patiënt of bij uitgifte).

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het klinische voordeel ten opzichte van conventionele methadon weegt op tegen het risico op medicatiefouten.

Agendapunt 10.f

Piqray

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

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Piqray is indicated in postmenopausal women, and men, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, advanced breast cancer with a PIK3CA mutation in combination with fulvestrant after disease progression following an endocrine-based regimen.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van alpelisib + fulvestrant is vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van fulvestrant + placebo. De resultaten wijzen op een statistisch significante (5,3 maanden) verbetering in mediane *Progression Free Survival* (PFS) bij patiënten behandeld met alpelisib + fulvestrant ten opzichte van placebo + fulvestrant. Dit wordt ondersteund door een effect op de *Overall Response Rate* (ORR).

- Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief en hierover is een *major objection* geformuleerd. De klinische voordelen wegen niet op tegen de risico's voor deze patiënten met een relatief lange levensverwachting. Naast de risico's spelen ook de onzekerheden omtrent de effectgrootte een rol. Deze worden veroorzaakt door de hoge mate van *censoring* en de mogelijk suboptimale controlearm. Ten aanzien van de controlearm wordt opgemerkt dat fulvestrant op zichzelf de juiste comparator is, maar dat de werkzaamheid van fulvestrant in de studie minder is dan verwacht. Dit kan leiden tot een overschatting van de werkzaamheid van de combinatie alpelisib + fulvestrant. Volgens de Co-Rapporteur wordt de verminderde werkzaamheid van fulvestrant in de klinische studie mogelijk veroorzaakt door een slechtere prognose van de patiënten met een PIK3CA mutatie. Dit wordt echter niet bevestigd door de data, aangezien de werkzaamheid van fulvestrant in de studie min of meer vergelijkbaar is bij het cohort patiënten zonder de PIK3CA mutatie.
- Additionele veiligheidsdata zijn nodig om meer inzicht te krijgen in het veiligheidsprofiel, mede gelet op de relatief lange levensverwachting van de patiëntenpopulatie en op het feit dat alpelisib een *first in class* PIK3K-remmer is. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*, maar het College vindt dit een *other concern*.

- In de voorgestelde indicatie wordt niet aangegeven welke specifieke endocriene therapie vooraf moet gaan aan behandeling met alpelisib. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt de huidige indicatie acceptabel en geeft aan dat deze in lijn is met eerdere besluiten van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Het huidige indicatievoorstel staat een meer flexibele inzet toe, en op basis van het werkingsmechanisme van alpelisib wordt niet verwacht dat de werkzaamheid en veiligheid beïnvloed worden door het type voorafgaande endocriene therapie.
- Volgens de Co-Rapporteur moet in de indicatie worden weergegeven dat werkzaamheid niet is aangetoond bij patiënten die zijn voorbehandeld met fulvestrant. Het College deelt deze zienswijze niet en wijst erop dat dit ook niet is opgenomen in de indicatie van palbociclib. Palbociclib heeft ook een indicatie voor toepassing in combinatie met fulvestrant bij patiënten die voorafgaand zijn behandeld met endocriene therapie. De behandelend arts kan beslissen wanneer herbehandeling met fulvestrant een optie is.
- Tot slot vindt de Co-Rapporteur het niet acceptabel dat het huidige indicatievoorstel ook mannen includeert. Het College is het hier niet mee eens. Zoals eerder al vastgesteld door de CHMP kunnen resultaten van endocriene therapieën en anti-HER2 behandelingen worden geëxtrapoleerd van vrouwen naar mannen. Daarnaast wordt opgemerkt dat de werking van alpelisib afhankelijk is van de aanwezigheid van een PIK3CA mutatie, waardoor het aannemelijk is dat de werkzaamheid niet afhankelijk is van geslacht.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond, maar op dit moment zorgen de onzekerheden omtrent de effectgrootte samen de risico's voor een negatieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 10.g

Tibsovo

Productnaam	Tibsovo
Werkzaam bestanddeel	ivosidenib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 250 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01XX62</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124373
Zaaknummer	706271

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients (≥ 18 years old) with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation.”* De firma vraagt een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* aan.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt voornamelijk onderbouwd met de resultaten van een eenarmige open-label fase I studie waarin de effecten van *ivosidenib* zijn onderzocht bij 258 patiënten met gevorderde hematologische maligniteiten en een IDH1 mutatie. Onder deze patiënten waren 179 patiënten met gerediveerd of refractair AML.

- De beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicatie. De studie is eenarmig en de geïnccludeerde patiëntenpopulatie is heterogeen. Ook is de aangevraagde indicatie breder dan de patiëntenpopulatie in de klinische studie.
- Voor een CMA moet op zijn minst worden aangetoond dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Dit is niet mogelijk op basis van de huidige beschikbare data. Ook de voorgestelde bevestigende fase III studie, die in het kader van een CMA moet worden uitgevoerd, is niet acceptabel omdat deze gericht is op combinatietherapie en niet op de onderhavige monotherapie.
- De non-klinische data wijzen niet op werkzaamheid en een aantal non-klinische observaties wijzen zelfs op een mogelijk negatief effect.
- Middels een *other concern* wordt de firma verzocht te bediscussiëren of de inhibitie van wildtype IDH1 een rol speelt in de toxicologische bevindingen die zijn gedaan in de studies met apen en ratten. Ook de mogelijke klinische consequenties moeten worden bediscussieerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is onvoldoende onderbouwd en de non-klinische data wijzen op een mogelijk negatief effect.

Agendapunt 10.h

Upadacitinib Abbvie

Productnaam	Upadacitinib Abbvie
Werkzaam bestanddeel	upadacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tablet met verlengde afgifte: 15 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	124367
Zaaknummer	706176

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Upadacitinib AbbVie is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Upadacitinib AbbVie may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other conventional synthetic DMARDs (csDMARDs).”*

Kwaliteit

De *New Active Substance* (NAS) status is onvoldoende onderbouwd en dit is een *major objection*. Verder formuleert de Co-Rapporteur twee *major objections* over het uitgangsmateriaal, waarvan er een wordt ondersteund door het College.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van vijf dubbelblinde fase III studies. Drie van deze studies werden uitgevoerd met patiënten die onvoldoende reageerden op behandeling met methotrexaat (MTX) of *conventional synthetic* DMARDs (csDMARDs). Twee van de studies waren placebogecontroleerd, en één studie was actief gecontroleerd (comparator adalimumab) en placebogecontroleerd. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Op basis van de huidige beschikbare data is het combineren van upadacitinib met een csDMARD anders dan MTX onvoldoende gerechtvaardigd. De beschikbare data zijn te beperkt om onderbouwing te kunnen leveren voor deze setting. Gewezen wordt op het minder gunstige veiligheidsprofiel voor de combinatie niet-MTX + csDMARD.
- De monotherapie-indicatie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen twee studies (een *add-on* en een monotherapiestudie). Hoewel een directe vergelijking de voorkeur heeft, is er volgens het College in dit geval geen aanleiding voor een *major objection*. In de studies die worden vergeleken worden gelijke inclusiecriteria gehanteerd, en de responses op de controles waarin in beide studies vergelijkbaar. Hierbij wordt wel de kanttekening geplaatst dat de monotherapie niet is onderzocht bij patiënten die niet reageerden op biologische DMARDs. Hoewel de monotherapie effectief blijft te zijn in de tweede lijn, is het de vraag of deze werkzaamheid kan worden geëxtrapoleerd naar meer gevorderde patiënten die niet reageren op meerdere biologische DMARDs. Middels een *other concern* wordt

de firma gevraagd dit te bediscussiëren. De Co-Rapporteur merkt terecht op dat er voor Olumiant (een vergelijkbare JAK-remmer goedgekeurd voor de behandeling van RA) wel een direct vergelijkende studie tussen mono- en combinatietherapie beschikbaar was. Dit betrof echter een eerstelijnsstudie (met behandelingsnaïeve patiënten) en deze lijn werd uiteindelijk om veiligheidsredenen niet goedgekeurd voor Olumiant.

- De data over oudere patiënten is beperkt. Voor deze specifieke patiëntenpopulatie moeten additionele veiligheidsanalyses worden uitgevoerd. Hierover is een *other concern* geformuleerd. Tevens wordt opgemerkt dat voor andere JAK-remmers met een RA indicatie specifieke waarschuwingen over het infectierisico bij ouderen zijn opgenomen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).
- In de studies zijn geen patiënten met nierinsufficiëntie opgenomen. Dit is opmerkelijk, aangezien deze patiënten wel zullen worden behandeld met upadacitinib, wanneer onderhavige aanvraag wordt goedgekeurd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, en op basis van de huidige beschikbare data is het combineren van upadacitinib met een csDMARD anders dan MTX onvoldoende gerechtvaardigd.

Agendapunt 10.i

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 1^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.”

Kwaliteit

Informatie over een specifieke buffer ontbreekt. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit geen *major objection*, aangezien de firma bij indiening heeft aangegeven dat de betreffende informatie later in de procedure beschikbaar komt.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Op basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat dit vaccin voldoende bescherming biedt bij volwassenen.

- De indicatie is aanleiding voor een *major objection*, aangezien deze te breed gesteld is. De studies zijn uitgevoerd met patiënten uit niet-endemische gebieden, en dit maakt dat dit vaccin moet worden beschouwd als reizigersvaccin. De effectiviteit van de toepassing van dit vaccin in endemische gebieden is niet onderzocht. De indicatie dient te worden beperkt tot personen die naar gebieden reizen waar cholera endemisch en/of epidemisch is.
- Verder stelt de Co-Rapporteur in een *major objection* dat de indicatie moet worden beperkt tot personen <65 jaar, omdat er geen ervaring is met de vaccinatie van personen ouder dan 65 jaar. Volgens het College is dit geen *major objection* aangezien dit kan worden opgelost door in de productinformatie aan te geven dat er geen ervaring is met de vaccinatie van personen ouder dan 65 jaar. Tevens wordt erop gewezen dat de immunrespons niet drastisch lijkt af te nemen naarmate de leeftijd toeneemt.
- De beoordeling van de immuniteitsduur was beperkt tot het detecteren van B-geheugencelrespons tot 6 maanden na vaccinatie. Er is geen data over booster doseringen en dit wordt gezien als een tekortkoming. In Europa worden cholera vaccins met name 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 booster doseringen nodig zijn. Op basis van deze overwegingen wordt de firma

verzocht binnen afzienbare tijd de immuniteitsduur en de mogelijk noodzaak voor boosterdoseringen te onderzoeken.

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.

Agendapunt 10.j

Vyndaqel

Productnaam	Vyndaqel
Werkzaam bestanddeel	tafamidis meglumine / tafamidis
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - zachte capsules: 20 mg Aangevraagd - zachte capsules: 61 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	N07XX08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	124433
Zaaknummer	708744

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (61 mg) met een nieuwe indicatie: *“Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with wild-type or hereditary cardiomyopathy to reduce all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalisation.”*

De huidige goedgekeurde indicatie van de 20 mg sterkte is: *“Vyndaqel is indicated for the treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy (ATTR-PN) to delay peripheral neurologic impairment.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aangevraagde indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van tafamidis vergeleken met placebo bij 441 ATTR-CM patiënten. De studieopzet is geaccordeerd door de *Scientific Advice Working Party (SAWP)* van de *European Medicines Agency (EMA)*. De resultaten wijzen op een klinisch relevante reductie in *All Cause Mortality (ACM)* en Cardiovasculaire (CV) hospitalisaties bij deze patiënten waarvoor nog geen behandeling beschikbaar is. Ook is een voordeel aangetoond op de *6-Minute Walk Test (6MWT)*, de *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS)* en transthyretin (TTR) stabilisatie. Het bijwerkingenprofiel blijkt hanteerbaar te zijn, en bio-equivalentie is aangetoond tussen tafamidis 61 mg en tafamidis meglumine 4 x 20 mg, maar alleen bij *steady state* (en niet bij *single dose*). De Rapporteurs formuleren *major objections* ten aanzien van de bio-equivalentie en over de werkzaamheid en veiligheid bij een aantal specifieke subgroepen (NYHA classificatie, dosering, specifieke mutaties of ouderen). Het College vindt dit geen *major objections*. Erkend wordt dat discussie vereist is over de werkzaamheid bij de verschillende subgroepen, maar volgens het College zijn dit *other concerns*. Het College is op basis van de huidige beschikbare data voldoende overtuigd van de werkzaamheid en veiligheid van dit bij de voorgestelde indicatie.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie + sterkte voor dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond en het veiligheidsprofiel is acceptabel.

Agendapunt 10.k

Xospata

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

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) mutation (see section 4.2).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label, gerandomiseerde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van gilteritinib is vergeleken met die van *salvage* chemotherapie. De resultaten wijzen op een 3,7 maanden mediaan *Overall Survival* (OS) voordeel voor gilteritinib ten opzichte van *salvage* chemotherapie. Voor de secundaire eindpunten werden de vooraf gespecificeerde criteria voor statistische significantie niet behaald.

- Indien de mediane OS winst inderdaad 3,7 maanden is dan kan dit als klinisch relevant worden beschouwd voor deze patiëntenpopulatie met een slechte prognose en een *unmet medical need*. Echter, er is twijfel over de interne validiteit van de studie (gelet op *censoring* en *patient flow*), waardoor de daadwerkelijk effectgrootte onzeker is. In deze setting, een enkele studie met beperkte ondersteuning op secundaire eindpunten, is het extra belangrijk dat de OS data betrouwbaar zijn. De onzekerheden worden aangekaart in een *major objection*.
- De voorgestelde indicatie includeert alle patiënten met recidiverende of refractaire AML (onafhankelijk van voorafgaande behandellijnen), terwijl de studie was beperkt tot patiënten met één voorafgaande behandellijn. Daarmee is de voorgestelde indicatie te breed. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie te beperken tot de onderzochte patiëntenpopulatie.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. een aantal zaken zorgen voor twijfel over de interne validiteit van de studie, en dit zorgt voor onzekerheid over de daadwerkelijke effectgrootte. Verder is voorgestelde indicatie te breed.

Agendapunt 10.1

EpiAnal Vitis

Productnaam	EpiAnal Vitis
Werkzaam bestanddeel	<i>Vitis vinifera folium</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 300 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	118870
Zaaknummer	638194

De *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) kruidenmonografie voor *Vitis vinifera* (wijnstokblad) is aangepast. Conform EU-beleid wordt middels een decentrale *renewal* procedure de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) van het onderhavige kruidengeneesmiddel in overeenstemming gebracht met de gereviseerde HMPC kruidenmonografie.

De huidige goedgekeurde indicatie voor dit kruidengeneesmiddel is: "Traditioneel kruidengeneesmiddel toegepast bij een zwaar gevoel in de benen, bij spataderen, bij jeuk en branderig gevoel bij aambeien. De toepassing is uitsluitend gebaseerd op langdurige gebruikservaring en niet op klinisch bewijs."

Op basis van de aangepaste kruidenmonografie wordt de volgende indicatie voorgesteld: "Traditioneel kruidengeneesmiddel toegepast bij ongemak en een zwaar gevoel in de benen gerelateerd aan verminderde veneuze doorbloeding.

Traditioneel kruidengeneesmiddel toegepast bij jeuk en een branderig gevoel bij aambeien, nadat ernstige aandoeningen zijn uitgesloten door een arts.

Traditioneel kruidengeneesmiddel toegepast bij capillaire fragiliteit van de huid. De toepassing is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik en niet op klinisch bewijs."

Conclusie

Het College gaat **akkoord** met de aangepaste indicatie. Het voorstel is in overeenstemming met de huidige gereviseerde HMPC monografie.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC – agenda 13-16 mei 2019**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda 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**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- 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

Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

Agendapunt 14

Rondvraag

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15

Sluiting

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

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. De Graeff

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

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Mw. prof. dr. J.M.W. Hazes

Prof. dr. R.J. Van Marum

Dr. C. Van Nieuwkoop

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

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma