

Vastgesteld d.d.

5 maart 2020

Openbaar verslag van de **945^e vergadering** van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag **22 januari 2020** te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
23-03-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
02-02-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 6.1.a, 7.a, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.j, 10.k en 10.l.	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**
 - 6.1.a Cyproterone
cyproteron
Diversen
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Zabdeno en MVABEA
monovalent, levend, recombinant ebolavirus
Infectieziekten
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a Aectura Breezhaler
indacaterol acetaat en mometason fuoraat
Luchtwegen

10.b	BGF MDI budesonide, glycopyrronium en formoterol Luchtwegen
10.c	Crysvita burosumab Stofwisselingsziekten
10.d	Agendapunt vervallen
10.e	Enerzair Breezhaler indacaterol acetaat, glycopyrronium bromide en mometason furoaat Luchtwegen
10.f	Intelence etravirine Infectieziekten
10.g	Kalydeco ivacaftor Luchtwegen
10.h	Lynparza olaparib Oncologie
10.i	MabThera rituximab Oncologie
10.j	Pretomanid FGK pretomanid Infectieziekten
10.k	Suliqua insuline glargine en lixisenatide Diabetes mellitus
10.l	Venclyxto AbbVie venetoclax Oncologie
11	Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.a	PRAC-verslag 13-16 januari 2020
13	Zaken ter informatie
13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld
13.2	Actiepuntenlijst
13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatrische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken

-
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
- 14 Rondvraag
- 15 Sluiting

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 945^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Beurmanjer-de Lange, die voor het eerst deelneemt aan de Collegevergadering. Mevr. Beurmanjer-de Lange komt de afdeling Kwaliteit van het aCBG versterken vanuit het Flex|Pro team van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegelid Van Rensen meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat zij binnenkort een trainingsdag heeft die plaatsvindt op een accommodatie van deze firma. Opgemerkt wordt dat er geen sprake is van enige financiële transactie. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er geen sprake is van een belangenconflict.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 5 volgt agendapunt 12. Hierna volgen punten 10.h, 10.i, 6.1.a, 7.a, 10.f, 10.j, 10.a, 10.e, 10.g, 10.c, 10.d, 10.b, 10.k, 10.l, 14 en 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

Agendapunt 6 Geneesmiddelenbewaking

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

Agendapunt 6.1.a Cyproterone

Productnaam	Cyproterone
Werkzaam bestanddeel	cyproteron
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Diversen
ATC-code	G03HA01
Procedure	Centrale procedure: PRAC-Rapporteur = Nederland, PRAC-Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	690641

Het betreft de 2^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 31 via de centrale procedure. Aanleiding voor de onderhavige arbitrageprocedure is een associatie tussen langdurig gebruik van hoge doseringen cyproteron en het ontstaan van meningeomen. De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 938^e Collegevergadering (d.d. 9 oktober 2019). Toen ondersteunde het College de conclusie van de Nederlandse beoordeling dat het merendeel van de nieuwe data (studie van Weill *et al.* en post-marketing cases) de al bestaande kennis omtrent dit risico bevestigen: meningeomen kunnen ontstaan bij langdurig gebruik van cyproteronacetaat met een dosis van 25 mg/dag of hoger.

De studie van Weill *et al.* laat daarnaast zien dat de risico's toenemen naarmate de cumulatieve dosering toeneemt. Wel zijn er nog onduidelijkheden over de toegepaste methoden in de studie van Weill *et al.* De analyse van de 780 post marketing cases toont aan dat in het merendeel cyproteron langdurig is gebruikt in dagdoseringen van 25 mg/hoger. Echter is er in 47 gevallen sprake van een blootstellingsduur van 5 jaar of korter. Deze cases moeten beter worden bediscussieerd door de firma. Het college ondersteunt de voorgestelde lijst met vragen aan de studie auteurs van Weil et al. en firma's. Het college ondersteunt de beoordeling dat de nieuwe data in principe niet leidt tot een andere *benefit/risk* balans, routine farmacovigilantie volstaat, een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) moet worden uitgestuurd en MRI-screening niet proportioneel is.

Inmiddels is dit onderwerp besproken in de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) vergadering van oktober en zijn er antwoorden van de firma ontvangen op de lijst met vragen. Er zijn geen antwoorden ontvangen van de auteurs van de studie van Weill *et al.* Duidelijk is geworden dat van de 780 gevallen gemeld post-marketing, er in 47 gevallen sprake was van een blootstellingsduur van 5 jaar of korter. Uit analyses blijkt dat bij het merendeel van deze 47 gevallen sprake was van hoge cumulatieve doseringen cyproteron. In vier van de 47 gevallen is aangetoond dat er bij aanvang van behandeling met cyproteron geen sprake was van een al bestaande meningeoom. Deze vier patiënten waren alle vier mannen, blootgesteld aan hoge dagdoseringen en daarmee hoge cumulatieve doseringen in een korte tijd. Deze cases

tonen aan dat een meningioom niet alleen na langdurig gebruik kan ontstaan maar ook tijdens kortdurend gebruik van hoge dagdoseringen. Naar aanleiding van de resultaten van Weill *et al.* en de informatie uit post-marketing cases wordt besloten de al bestaande waarschuwing met betrekking tot meningiomen en cyproteron producten in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te updaten.

Er worden een aantal specifieke vragen aan het College voorgelegd, betreffende:

1. Een aantal wijzigingen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van cyproteron-*only* producten, waaronder inperking van alle vrouwelijke indicaties en inperking van de mannelijke indicatie '*reduction of drive in sexual deviations*' tot de tweede lijn.
2. Het vermelden van symptomen van meningeoom in de *package leaflet*.
3. Het opnemen van een contra-indicatie voor laaggedoseerde, cyproteron bevattende combinatiegeneesmiddelen.
4. De voorgestelde DHPC.

Het College is het op alle vier de punten eens met de gedane voorstellen. Aanvankelijk was het College terughoudend wat betreft het voorstel voor de restrictie van de mannelijke indicatie '*reduction of drive in sexual deviations*' achter punt 1. Men was er niet van overtuigd dat een dergelijke inperking gerechtvaardigd is op basis van de relatief lage incidentie van meningeoom. In reactie hierop wordt vanuit de PRAC toegelicht dat de data de inperking wel rechtvaardigt, mede gelet op de hoge cumulatieve dosering die deze patiënten toegediend krijgen en de mogelijke onderrapportage. De voorgestelde inperking wordt daarmee ondersteund.

Agendapunt 6.2

Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Zabdeno en MVABEA

Productnamen	Zabdeno en MVABEA
Werkzame bestanddelen	Zabdeno: <i>Monovalent, live, recombinant, replication-incompetent adenoviral serotype 26 (Ad26)-vectored vaccine expressing the fulllength glycoprotein (GP) of the Ebola virus (EBOV) Mayinga variant</i> MVABEA: <i>Multivalent, live, recombinant, nonreplicating in human cells, Modified Vaccinia Ankara (MVA)-vectored vaccine, expressing the EBOV Mayinga glycoprotein (GP), the Sudan virus (SUDV) Gulu GP, the Marburg virus (MARV) Musoke GP, and the Tai Forest vir</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 0,5 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk PRAC – Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	125908, 125910
Zaaknummer	771282, 771302

Het betreft de 1^e ronde van twee aanvragen via de centrale procedure voor de indicatie: “*Active immunisation for prevention of Ebola Viruses Disease caused by Zaire ebolavirus in individuals ≥1 year of age (see section 4.2).*”

Op grond van de zeldzaamheid van deze ziekte, en omdat het moeilijk en medisch ethisch niet verantwoord is om uitgebreide data te verkrijgen, vraagt de firma *approval under exceptional circumstances* aan.

In december 2019 is een ander Ebolavaccin, Ervebo, goedgekeurd op basis van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Voor Ervebo was een uitgebreider pakket aan klinische data beschikbaar. Voor Zabdeno en MVABEA zijn de klinische data beperkt (alleen onderzoek met gezonde vrijwilligers) en ook is het onzeker of het mogelijk zal zijn binnen afzienbare tijd afdoende effectiviteitsdata te genereren post-approval bij een eventuele nieuwe uitbraak. Daarom opteert de firma nu voor een *approval under exceptional circumstances*. Het College vindt deze insteek in principe acceptabel.

Ondanks de recente goedkeuring van Ervebo is er nog steeds een medische noodzaak voor Ebolavaccins. Zabdeno en MVABEA maken beide deel uit van een vaccinatieschema. Acht weken na een eerste vaccinatie met Zabdeno volgt een vaccinatie met MVABEA.

Kwaliteit

Over het kwaliteitsdossier van MVABEA zijn een aantal *major objections* geformuleerd met betrekking tot de vergelijkbaarheid van klinische batches en commerciële batches, en de stabiliteitsdata. De houdbaarheidslimieten worden ook onderbouwd met klinische data, maar deze wijzen juist uit dat de gehanteerde limieten mogelijk niet adequaat zijn.

Non-klinische en klinische onderzoeken

- Er zijn een aantal studies uitgevoerd met *Non-Human Primates* (NHP). Op basis van de immuunrespons bij de apen wordt de overleving na vaccinatie geëxtrapoleerd naar mensen. Deze aanpak werd acceptabel bevonden in eerder door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) afgegeven wetenschappelijk advies. Op basis van de resultaten kan worden geconcludeerd dat het aannemelijk is dat vaccinatie met Zabdeno en MVABEA bij mensen leidt tot bescherming tegen Ebola.
- Op dit moment is niet duidelijk of de productie van de vaccins deel uitmaakt van de handelsvergunningaanvraag. Indien dit het geval is dan moet de firma aantonen dat het productieproces geen schadelijk invloed heeft op mens en milieu (*Environmental Risk Assessment*, ERA). Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze vaccins. In principe is op basis van de huidige beschikbare data aannemelijk gemaakt dat vaccinatie met Zabdeno en MVABEA bij mensen leidt tot bescherming tegen Ebola, maar *major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over de ERA.

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

Atectura Breezhaler

Productnaam	Atectura Breezhaler
Werkzame bestanddelen	indacaterol acetaat en mometason fuoraat
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder in harde capsule: 125/62,5 microgram, 125/127,5 microgram en 125 /260 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AK
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125006, 125113, 125114
Zaaknummer	733749

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Atectura Breezhaler is indicated as a ~~once-daily~~ maintenance treatment of asthma in adults and adolescents 12 years of age and older where use of a combination of long acting beta2 agonist and inhaled corticosteroid is appropriate:*

- *patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and “as needed” inhaled short acting beta2 agonists, or*
- *patients not adequately controlled with long acting beta2 agonist and low dose of inhaled corticosteroids (for medium and high Atectura Breezhaler doses).”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 935^e Collegevergadering (d.d. 29 augustus 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid, veiligheid en de indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

In de vorige ronde wezen de non-klinische data uit dat indacaterol acetaat een hogere cardiotoxiciteit vertoont dan indacaterol maleaat. Inmiddels heeft de firma laten zien dat er bij vergelijkbare blootstelling geen sprake is van een verschil in cardiotoxiciteit tussen indacaterol acetaat en indacaterol maleaat. Daarmee is het bezwaar uit de vorige ronde niet meer van toepassing.

Klinische onderzoeken

De bezwaren uit de vorige ronde zijn grotendeels opgelost.

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over het vermeende ongunstige cardiovasculaire veiligheidsprofiel van de hogere dosering. De zorgen over de cardiovasculaire veiligheid worden veroorzaakt door de onbalans in mortaliteit die wordt gezien in de studies. Inmiddels zijn de beschikbare data opnieuw bediscussieerd door de firma, waarbij mede op basis van literatuur aannemelijk is gemaakt dat het hier in alle waarschijnlijkheid gaat om een toevalsbevinding. Tevens wijst de firma op de afwezigheid van een rationale voor een verhoogd cardiovasculair risico. Op basis van deze overwegingen is het College er voldoende van overtuigd dat er geen bewijs is voor een verhoogd cardiovasculair risico.

- In de vorige ronde werd opgemerkt dat het indicatiedeel achter de tweede bulletpoint onvoldoende is onderbouwd, aangezien de studies niet waren opgezet om direct bewijs leveren van superioriteit ten opzichte van laag gedoseerde ICS/LABA. Deze *major objection* blijft van kracht. De firma wordt verzocht dit deel uit de indicatie te verwijderen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat het indicatiedeel achter de tweede bulletpoint wordt verwijderd. Er blijkt geen sprake te zijn van een verschil in cardiotoxiciteit tussen indacaterol acetaat en indacaterol maleaat, en de onbalans in mortaliteit die wordt gezien in de studies lijkt een toevalsbevinding te zijn. Daarmee zijn de belangrijkste bezwaren uit de vorige ronde opgelost.

Agendapunt 10.b

BGF MDI

Productnaam	BGF MDI
Werkzame bestanddelen	budesonide, glycopyrronium en formoterol
Farmaceutische vorm en sterkte	aërosol suspensie: 160 microgram/7,2 microgram/5 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AL
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124176
Zaaknummer	700601

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*As a maintenance treatment in adult patients with moderate to ~~very~~ severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by ~~two or more~~ inhaled maintenance medications a combination of an inhaled corticosteroid and a long acting beta2 agonist or combination of a long-acting beta2 agonist and a long acting muscarinic antagonist (for effects on symptoms control and prevention of exacerbations see section 5.1).*” 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 926^e Collegevergadering (d.d. 4 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit combinatiegeneesmiddel. De studieopzet voldoet niet aan de vereisten in de vigerende richtlijn; er worden vraagtekens gezet bij de bijdrage van glycopyrronium en budesonide aan onderhavige combinatie, en de indicatie is te breed. Dit zijn *major objections*.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde zijn de resultaten van een nieuwe studie beschikbaar gekomen. Het betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van BGF MDI is vergeleken met die van glycopyrronium + formoterol (GF), en van budesonide + formoterol (BF). In tegenstelling tot de studie die in de eerste ronde werd opgevoerd heeft deze studie exacerbaties als primair eindpunt, en is een patiëntenpopulatie met een geschiedenis van exacerbaties geïnccludeerd.

Met deze nieuwe studie zijn de *major objections* die in de vorige ronde werden geformuleerd niet meer van toepassing. Ook wordt de voorgestelde indicatie acceptabel geacht. Deze is in lijn met de huidige goedgekeurde indicaties van de soortgelijke geneesmiddelen Trelegy en Trimbrow.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit combinatiegeneesmiddel. De resultaten van een nieuwe klinische studie maken dat de *major objections* uit de vorige ronde niet meer van toepassing zijn, en de nu aangevraagde indicatie is acceptabel.

Agendapunt 10.c

Crysvita

Productnaam	Crysvita
Werkzaam bestanddeel	burosumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg, 20 mg, 30 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	M05BX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120397, 120398, 120399
Zaaknummer	757047

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“CRYSVITA is indicated for the treatment of X-linked hypophosphataemia (XLH), in children 1 year of age and older with radiographic evidence of bone disease, in children 1 year of age and older and adolescents with growing skeletons, and in adults.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde fase III studie (met een open-label extensiefase) waarin de werkzaamheid en veiligheid van burosumab is vergeleken met placebo bij XLH patiënten in de leeftijd van 18-65 jaar. Het primaire eindpunt is de fractie van patiënten die een vooraf gedefinieerde genormaliseerde serumfosforwaarden bereiken. De secundaire eindpunten zijn skeletpijn, stijfheid en fysiek functioneren. 94% van de patiënten die waren behandeld met burosumab behaalden het primaire eindpunt, versus 7,6% van de patiënten in de placebogroep. Op de secundaire, functionele eindpunten wordt nauwelijks een effect gezien.

- Op basis van het primaire eindpunt is een uitgesproken farmacodynamisch effect aangetoond. Het College is echter nog niet volledig overtuigd van de klinische relevantie van dit farmacodynamische effect. De correlatie tussen de waargenomen normalisatie van de serumfosforwaarden en klinisch relevantie van de verbeteringen bij volwassen patiënten moet beter worden onderbouwd. De Rapporteurs formuleren hierover *major objections* die worden gesteund door het College.
- In een *major objection* verzoekt de Co-Rapporteur de firma een samenvatting te maken van beschikbare data voor adolescenten in de leeftijd van 12-18 jaar, die zijn behandeld met burosumab. Volgens de Co-Rapporteur is de extrapolatie van de werkzaamheids- en veiligheidsdata naar deze patiëntenpopulatie nu nog onvoldoende gerechtvaardigd. Het College vindt dit een *other concern*. Opgemerkt wordt dat voor de groep in de leeftijd van 12-18 jaar geen data beschikbaar zijn omdat deze patiënten niet in de studie waren geïncludeerd. De analyse van groeiparameters is bij deze groep complex, gelet op de grote heterogeniteit en het feit dat adolescenten in deze groep zich in verschillende fases van ontwikkeling bevinden. Het College is het eens met de Rapporteur dat er op dit moment geen

reden is om aan te nemen dat de werkzaamheid en veiligheid bij deze groep anders is dan bij kinderen en volwassenen.

- Het voorgestelde doseringsschema voor volwassenen (eens per vier weken) is onvoldoende onderbouwd. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College is het met de Rapporteur eens dat dit een *other concern* moet zijn.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er is een substantieel farmacodynamisch effect aangetoond, maar het College is er onvoldoende van overtuigd dat dit zich vertaalt naar een klinisch relevant voordeel voor de patiënt.

Agendapunt 10.e

Enerzair Breezhaler

Productnaam	Enerzair Breezhaler
Werkzame bestanddelen	indacaterol acetaat, glycopyrronium bromide en mometason furoaat
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder in harde capsule: 14 microgram/46 microgram/68 microgram, 114 microgram/46 microgram/136 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AL
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125004, 125112
Zaaknummer	735745

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“As a maintenance treatment of asthma, and to reduce asthma exacerbations, in adults not adequately controlled with a maintenance combination of a long acting beta2 agonist and a medium or high dose of an inhaled corticosteroid and who experienced one or more asthma exacerbations in the previous year.”*

De onderstreepte delen zijn in de onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd. De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 935^e Collegevergadering (d.d. 29 augustus 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren over de studie-opzet en de indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

In de vorige ronde wezen de non-klinische data uit dat indacaterol acetaat een hogere cardiotoxiciteit vertoont dan indacaterol maleaat. Inmiddels heeft de firma laten zien dat er bij vergelijkbare blootstelling geen sprake is van een verschil in cardiotoxiciteit tussen indacaterol acetaat en indacaterol maleaat. Daarmee is het bezwaar uit de vorige ronde niet meer van toepassing.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de indicatie omdat deze geen goede afspiegeling was van de onderzochte patiëntenpopulatie. In de studie waren alleen patiënten geïncubeerd die werden behandeld met matig tot hoog gedoseerd ICS/LABA. Ook was de patiëntenpopulatie beperkt tot patiënten die in de voorafgaande jaren één of meerdere astma-exacerbaties hadden ervaren. In de onderhavige ronde is de indicatie op deze punten aangepast. De indicatie bevat echter nog steeds ‘to reduce asthma exacerbations’. Eerder gaf het College al aan het niet acceptabel te vinden dat eindpunten in de indicatie worden vermeld. De firma wordt opnieuw verzocht dit indicatiedeel te verwijderen.
- De meerwaarde van de hogere sterkte ten opzichte van de lagere sterkte is niet onderzocht. Beide sterktes ontlenden hun waarde ten opzichte van de eigen referentie inhaler en volgens daarmee het richtsnoer. Vergelijkingen met de salmeterol/fluticasone geven perspectief aan de resultaten; deze zijn wel duidelijk voor de hogere sterkte maar minder duidelijk voor de lagere sterkte, maar wordt nog wel als voldoende beschouwd.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat het deel 'to reduce asthma exacerbations' uit de indicatie wordt verwijderd. Er blijkt geen sprake te zijn van een verschil in cardiotoxiciteit tussen indacaterol acetaat en indacaterol maleaat, en de onbalans in mortaliteit die wordt gezien in de studies blijkt een toevalsbevinding te zijn. Daarmee zijn de belangrijkste bezwaren uit de vorige ronde opgelost.

Agendapunt 10.f

Intelence

Productnaam	Intelence
Werkzaam bestanddeel	etravirine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 25 mg, 100 mg, 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AG04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	110899, 100874, 108926
Zaaknummer	767263

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *"INTELENCE, in combination with a boosted protease inhibitor and other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-experienced adult patients and in antiretroviral treatment-experienced paediatric patients from 6 2 years of age (see sections 4.4, 4.5 and 5.1)." Toe te voegen tekst is onderstreept.*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma heeft aangetoond dat de voorgestelde dosering bij jonge kinderen leidt tot een blootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen. In de studies bleek een aantal kinderen de opgeloste tablet niet geheel door te kunnen slikken door de onaangename smaak van de opgeloste tablet. Bij die kinderen was sprake van een te lage blootstelling. De Rapporteurs formuleren hierover een *major objection*. Het College steunt deze *major objection* niet. Erkend wordt dat een meer kindvriendelijke formulering gewenst is, maar de firma heeft in een andere procedure al onderbouwd dat een meer kindvriendelijke formulering (bijv. een orale oplossing) geen optie is. Op basis van deze overweging geeft het College aan dat een *major objection* over deze kwestie in dit geval niet op zijn plaats is. Verder is er sprake van een erg hoge virologische respons (100% bij de kinderen die de tablet volledig inslikken).

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat de voorgestelde dosering bij jonge kinderen leidt tot een blootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen, en dat bij kinderen die de tablet volledig inslikken sprake is van een hoge virologische respons.

Agendapunt 10.g

Kalydeco

Productnaam	Kalydeco
Werkzaam bestanddeel	ivacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150 mg granulaat in sachet: 25 mg, 50 mg en 75 mg.
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R07AX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	111203, 116915, 116916
Zaaknummer	767078

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een deel van de huidige goedgekeurde indicatie: *"Tablets - Kalydeco tablets are also indicated for the treatment of patients with cystic fibrosis (CF) aged ~~18~~ 6 years and older and weighing 25 kg or more who have an R117H mutation in the CFTR gene (see sections 4.4 and 5.1).*

Granules in sachets - Kalydeco granules are also indicated for the treatment of patients with cystic fibrosis (CF) aged 12 months and older and weighing 7 kg to less than 25 kg who have an R117H mutation in the CFTR gene (see sections 4.4 and 5.1)."

Alleen de aangepaste delen van de huidige goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een aantal bekende studies en één nieuwe studie, waaronder:

- Een studie (110) waarin de werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor is vergeleken met placebo bij CF patiënten ouder dan 6 jaar met de R117H-CFTR mutatie. Het primaire eindpunt de verandering in *percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second* (ppFEV1).
- Een studie (112) waarin de werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor over langere termijn is onderzocht bij CF patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder.
- Een studie (122) waarin de werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor over langere termijn is onderzocht bij CF patiënten met de R117H-CFTR mutatie in de leeftijd van 2 tot 18 jaar.

Mede op basis van deze studies wil de firma de werkzaamheid extrapoleren vanuit volwassenen. Dit zou acceptabel kunnen zijn, maar in studie 110 werd bij kinderen geen superioriteit aangetoond ten opzichte van placebo. Eerder werd een indicatie voor volwassenen wel goedgekeurd op basis van een geplande subgroepanalyse.

- Hoewel er een medische noodzaak is voor patiënten met de R117H-CFTR mutatie die niet kunnen worden behandeld met andere CFTR modulatoren, vraagt het College zich af of de voorgestelde uitbreiding naar kinderen jonger dan 6 jaar en in het bijzonder kinderen jonger dan 2 jaar, acceptabel kan zijn. In een *major objection* wordt de firma verzocht de rationale van een indicatie-uitbreiding naar deze groepen verder te bediscussiëren. Deze kinderen zouden levenslang moeten worden behandeld met ivacaftor, terwijl zij ten tijde van diagnosestelling en bij de

aanvang van behandeling met ivacaftor veelal nog geen symptomen vertonen, en waarbij de ziekte zich mogelijk niet op de klassieke manier ontwikkelt.

- Het College is het eens met de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de negatieve *benefit/risk* balans bij kinderen ouder dan 12 maanden die tussen de 7 en 25 kg wegen en de R117H-CFTR mutatie hebben.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel. De uitbreiding naar kinderen jonger dan 6 jaar, en met name kinderen jonger dan 2 jaar, is onvoldoende gerechtvaardigd op basis van de huidige beschikbare data. De uitbreiding naar kinderen vanaf 12 maanden (voor de sachets) is onacceptabel aangezien sprake is van een negatieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 10.h

Lynparza

Productnaam	Lynparza
Werkzaam bestanddeel	olaparib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX46
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114336, 121003, 121004
Zaaknummer	746284

Het betreft de 1e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: 100 en 150 mg: “*Adenocarcinoma of the pancreas - Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutated metastatic adenocarcinoma of the pancreas whose disease has not progressed on first-line platinum-based chemotherapy.* 50, 100 en 150 mg: “*Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of ovarian cancer and breast cancer.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van de variatie is besproken in de 937^e Collegevergadering (d.d. 26 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Bediscussieerd moet worden wat de klinische relevantie is van de aangetoonde PFS winst, in afwezigheid van OS data. Tevens dient de firma een geüpdatete OS analyse te overleggen.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteurs en het College blijven van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is. Er is alleen een effect op *Progression Free Survival* (PFS) aangetoond en niet op *Overall Survival* (OS). In lijn met de vigerende richtlijn moet bij patiënten met een slechte prognose een effect op OS worden aangetoond.

In de onderhavige ronde wordt een andere invalshoek ter overweging aan het College voorgelegd. De *Time from randomisation to second progression* (PFS2) data en *Time To Next Treatment* (TTNT) data wijzen in dezelfde richting als de PFS data. Het is daarom opmerkelijk dat op basis van de OS data (nu voor 46% matuur) geen verschil (in het voordeel van olaparib) wordt gezien tussen de controle-arm en de behandel-arm. Een mogelijke verklaring voor de discrepantie tussen de OS resultaten en de PFS/PFS2/TTNT resultaten is het effect van de opvolgende behandeling. In de placebo arm ontvingen meer patiënten een opvolgende behandeling (inclusief olaparib) dan in de olaparib arm. Gelet op de lange *Duration of Response* (DoR) bij patiënten die in de eerste lijn met olaparib zijn behandeld is niet ondenkbaar dat de DoR van olaparib in de tweede lijn ook groot is. Dit zou het uitblijven van een verschil in OS tussen de olaparib arm en de controle-arm kunnen verklaren.

Een andere mogelijke verklaring is het ontwerp van de studie, waarbij met name de timing van de aanvang van behandeling met olaparib of placebo niet representatief is voor de klinische praktijk, waarin veelal langer wordt doorbehandeld met eerstelijns chemotherapie. E.e.a. kan erop wijzen dat olaparib even actief is als de controle-

behandeling, zonder noemenswaardige *Quality of Life* (QoL) problematiek. Indien dit het geval zou zijn, dan zouden patiënten een mogelijk adequaat behandelingsalternatief worden onthouden.

Deze overwegingen leiden ertoe dat het College aan de Rapporteurs voorstelt deze kwesties ter nadere duiding voor te leggen aan een *Scientific Advisory Group* (SAG).

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er zijn echter een aantal overwegingen die volgens het College een SAG consultatie zouden rechtvaardigen.

Agendapunt 10.i

MabThera

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

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie naar kinderen:

“MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Burkitt lymphoma (BL)/Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia) (BAL) or Burkitt-like lymphoma (BLL). Only limited data are available for patients under 3 years of age.” De onderstreepte tekst is in onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De 1^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. Er resteren twee *major objections* omtrent de indicatie (populatie) en de kwaliteit.”

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de extrapolatie naar kinderen onder de 3 jaar. Inmiddels heeft de firma voldoende onderbouwd waarom deze extrapolatie acceptabel is. Tevens is aan de indicatie toegevoegd dat de beschikbare data voor kinderen < 3 jaar beperkt is. Hiermee is de *major objection* uit de vorige ronde opgelost, maar de zin die aan de indicatie is toegevoegd moet worden verplaatst naar rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Verder werd in de vorige ronde een *major objection* geformuleerd over de vroegtijdige stopzetting van de studie ondanks het niet behalen van statistische significantie in de interim-studie. In de onderhavige ronde heeft de firma verder toegelicht waarom de studie werd stopgezet. Een onafhankelijk datamonitoring centrum blijkt dit te hebben opgelegd aan de firma. De firma kan hier niets aan doen. Besloten wordt de *major objection* als opgelost te beschouwen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost. De werkzaamheid is overtuigend en het veiligheidsprofiel is acceptabel.

Agendapunt 10.j

Pretomanid FGK

Productnaam	Pretomanid FGK
Werkzaam bestanddeel	pretomanid
Farmaceutische vorm en sterkte	tablettten: 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur =Zweden, Co-Rapporteur = Noorwegen PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124660
Zaaknummer	721496

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Pretomanid FGK is indicated as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid, in adults, for the treatment of pulmonary extensively drug resistant (XDR), or treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB).”* De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 932^e Collegevergadering (d.d. 4 juli 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De interimresultaten wijzen op een indrukwekkende effectmaat, maar de studieopzet zorgt voor onzekerheden omtrent de bijdrage van pretomanid aan het effect, het effect van de combinatie en de veiligheid.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over o.a. de hoge dosering linezolid die in de studie werd gebruikt, wat leidde tot uitval van patiënten door neurologische bijwerkingen. Toen werd ook opgemerkt dat in een separate studie onderzoek wordt gedaan naar de optimale dosering voor linezolid (in combinatie met bedaquiline en pretomanid), en dat de resultaten van deze studie niet eerder dan 2021 beschikbaar komen. In de onderhavige ronde komen de Rapporteurs tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans positief kan worden geacht, gelet op de indrukwekkende effectmaat, de medische noodzaak van een adequate behandeling in de betreffende indicatie en het feit dat de resultaten van de lopende klinische studie, waarin een lagere dosering van linezolid wordt onderzocht, beschikbaar komen. Gelet op het voorgaande behoort volgens de Rapporteurs een goedkeuring in het kader van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) tot de mogelijkheden.
- In de vorige ronde werd al vastgesteld dat op basis van de huidige beschikbare data niet kan worden beoordeeld of en in welke mate pretomanid bijdraagt aan het effect en aan de bijwerkingen. Besloten wordt dat dit niet langer een *major objection* is gelet op de context van deze aanvraag.
- Aanvankelijk werd voorgesteld de firma te verzoeken het volgende aan de indicatie toe te voegen: *“(…) when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability.”* Hiermee zou de indicatie meer

in lijn zijn met de goedgekeurde indicatie van bedaquiline (Sirturo). Het College steunt dit voorstel niet omdat de zin inhoudelijk niets toevoegt aan de indicatie.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, in het kader van een CMA. De indrukken effectmaat, medische noodzaak en het feit dat er een studie loopt waarin een lagere dosering van linezolid wordt onderzocht, maken dat over de bezwaren uit de vorige ronde heen kan worden gestapt.

Agendapunt 10.k

Suliqua

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

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Suliqua is indicated ~~in combination with metformin~~ for the treatment of adults insufficiently controlled with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control ~~when this has not been provided by metformin alone or metformin combined with another oral glucose lowering medicinal product or with basal insulin~~ as an adjunct to diet and exercise in addition to metformin and/or SGLT2 inhibitors ~~other oral medicinal products for the treatment of diabetes~~. (For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control, and the populations studied, see section 4.4 and 5.1 ~~for available data on the different combinations~~)”*.

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 938^e Collegevergadering (d.d. 9 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt aangepast in lijn met het voorstel van de Rapporteur.

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde onderbouwt de firma het gelijktijdige gebruik van Suliqua en SGLT2-remmers verder met additionele epidemiologische data. De Rapporteur was in de vorige ronde nog negatief over een indicatie waarin het gelijktijdige gebruik van Suliqua en SGLT2-remmers is opgenomen. Op basis van de nieuw beschikbaar gekomen data wordt geconcludeerd dat het gelijktijdig gebruik van Suliqua en SGLT2-remmers acceptabel is en geen veiligheidsproblemen oplevert.

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De firma heeft nu ook voldoende onderbouwd dat Suliqua gelijktijdig kan worden gebruikt met SGLT2-remmers.

Agendapunt 10.I

Venclyxto AbbVie

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

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Venclyxto in combination with ~~an anti-CD20 antibody~~ (obinutuzumab) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).

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

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

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

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 938^e Collegevergadering (d.d. 9 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, mits deze wordt aangepast zoals voorgesteld. Werkzaamheid is aangetoond bij de niet-fitte patiëntenpopulatie, en de extrapolatie naar de fitte patiëntenpopulatie is voldoende onderbouwd."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de indicatie, omdat het indicatievoorstel suggereert dat venetoclax kan worden gecombineerd met elk anti-CD20 antilichaam. Inmiddels is de betreffende passage uit de indicatie verwijderd, en daarmee is de *major objection* opgelost.
- In de vorige ronde gaf het College aan dat in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) dient te worden opgenomen dat alleen de niet-fitte patiëntenpopulatie was geïnccludeerd in de studie. Dit is tot op heden niet gedaan. De firma wordt verzocht dit alsnog te doen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel.

Agendapunt 11	<i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i> Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
Agendapunt 12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
Agendapunt 12.a	PRAC-verslag 13-16 januari 2020 Het College heeft kennisgenomen van de het verslag van de <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (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 <i>European Medicines Agency</i> (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)

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. De Graeff

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

Prof. dr. H.J. Guchelaar

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

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma