

Vastgesteld d.d.

9 mei 2019

**Openbaar verslag van de 921^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 23 januari 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-05-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
21-08-2020	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 10.a, 10.b, 10.i, 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**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Trumenba
bivalent recombinant lipoproteïne
Vaccin
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Xeomin
botuline toxine
Neurologie
- 10.b Lucentis
ranibizumab
Oogheelkunde
- 10.c Risankizumab



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

www.cbg-meb.nl

10.d	risankizumab Dermatologie Forxiga dapagliflozin Diabetes Mellitus
10.e	Zynquista sotagliflozin Diabetes mellitus
10.f	Dupixent dupimulab Dermatologie / Luchtwegen
10.g	Hemlibra emicizumab Hematologie
10.h	Libtayo cemiplimab Oncologie
10.i	Tecentriq atezolizumab Oncologie
10.j	Spirolept geïnactiveerd <i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> Vaccin
10.k	Tecentriq atezolizumab Oncologie
10.l	Xyndari glutamine Hematologie
11	<i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i>
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC-verslag 14-17 januari 2019
13	Zaken ter informatie
13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld
13.2	Actiepuntenlijst
13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie

-
- 14 Rondvraag
- 15 Sluiting

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 921^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 5 volgen agendapunten 10.i, 10.k, 10.g, 10.d en 10.e. Hierna volgt agendapunt 7.a. Daarna volgen agendapunten 10.j, 10.l en 10.a t/mc, waarna de agenda wordt afgesloten met agendapunt 10.f. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Lartruvo (olaratumab)**
Dit geneesmiddel is op basis van een *conditional approval* goedgekeurd. In de aanvraagprocedure wezen de resultaten van een fase II studie op een *Overall Survival* (OS) winst. Inmiddels zijn de resultaten van de fase III studie beschikbaar gekomen. Deze laten geen OS of *Progression Free Survival* (PFS) voordeel zien. In diverse ziekenhuizen heeft dit geleid tot de vraag of dit geneesmiddel nog kan worden gebruikt. Toegelicht wordt dat de patiënten die al worden behandeld met olaratumab in samenwerking met de behandeld arts de mogelijkheid wordt geboden dit geneesmiddel te blijven gebruiken, maar dat op termijn de handelsvergunning zal worden ingetrokken.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen collegeverslagen geagendeerd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Trumenba

Productnaam	Trumenba
Werkzaam bestanddeel	bivalent recombinant lipoproteïne
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	J07AH09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	119262
Zaaknummer	687792

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Trumenba is indicated for active immunisation of individuals ~~10~~1 years and older to prevent invasive meningococcal disease caused by Neisseria meningitidis serogroup B. See section 5.1 for information on the immune response against specific serogroup B strains. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van twee gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Eén studie is uitgevoerd met kinderen in leeftijd van 1 tot 2 jaar, de tweede met kinderen in de leeftijd van 2 tot 10 jaar.

- De response één maand na primaire vaccinatie is goed en vergelijkbaar met de response in kinderen vanaf 10 jaar, waarvoor het vaccin reeds geregistreerd is.
- De data betreffende kinderen tussen 2 en 10 jaar wijzen uit dat de antilichaam titers tegen drie van de vier primaire stammen drastisch teruglopen in de zes maanden na primaire vaccinatie. De afname is sterker bij de jongere kinderen (<4 jaar). De aanname is dat de terugloop nog sterker zal zijn bij kinderen tussen de 1 en 2 jaar, waarvoor op dit moment nog geen data beschikbaar zijn.
- Het vaccin is relatief reactoog, en 10% van kinderen jonger dan 4 jaar ontwikkelt na vaccinatie hoge koorts ($\geq 39^{\circ}\text{C}$). Volgens het College weegt de beperkte bescherming die dit vaccin biedt hier niet tegen op. Ook is het doseringsschema zoals nu voorgesteld ontoereikend. Aanvullende data zijn nodig om te bepalen of de priming response voldoende is, en of een boosterdosering leidt tot bescherming van langere duur bij kinderen tussen de 1 en 10 jaar.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit vaccin. De reactogeniciteit weegt niet op tegen de beperkte bescherming die dit vaccin biedt. Aanvullende data zijn nodig om te bepalen of de priming response voldoende is, en of

een boosterdosering leidt tot bescherming van langere duur bij kinderen tussen de 1 en 10 jaar.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a Xeomin

Productnaam	Xeomin
Werkzaam bestanddeel	botuline toxine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 50, 100 en 200 units
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	M03AX01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	113961, 113963, 115734
Zaaknummer	684682

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“XEOMIN is indicated for the symptomatic treatment of:*

- *blepharospasm in adults*
- *cervical dystonia of a predominantly rotational form (spasmodic torticollis) in adults*
- *spasticity of the upper limb in adults*
- *spasticity of the lower and upper limb in children and adolescents aged 2-17 years.”*

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 drie klinische studies. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Geen van de studies levert duidelijk bewijs voor werkzaamheid bij de voorgestelde indicatie. Toegelicht wordt dat een indicatie in lijn met de indicatie voor de vergelijkbare geneesmiddelen Botox en Dysport wel acceptabel zou zijn: *“Treatment of focal spasticity due to dynamic equinus foot deformity in ambulatory paediatric cerebral palsy patients aged 2-17 years of age.”*
- Volgens de RMS zou op basis van de huidige beschikbare gegevens een indicatie voor *upper limb spasticity* (ULS) wel acceptabel zijn omdat de resultaten op basis van de *Ashworth Scale* (AS), *Global Impression of Change Scales* (GICS), *Modified Tardieu Scale* (MTS) en de *Gross Motor Function Measure* (GMFM)-66 zouden wijzen op een verbetering van ULS. Het College deelt deze zienswijze niet en zet vraagtekens bij de geschiktheid van de studie waaraan wordt gerefereerd. Het betreft een verkennende veiligheidsstudie waarbij de uitkomsten van de beoordeling van de werkzaamheid subjectief zijn. Tevens ontbreekt informatie over de gehanteerde doseringen, de spieren die zijn geïnjecteerd en de klinische relevantie van de effectgrootte.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing. Een indicatie in lijn met de indicatie van Botox en Dysport zou wel acceptabel zijn.

Agendapunt 10.b

Lucentis

Productnaam	Lucentis
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	73103
Zaaknummer	691826

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lucentis is indicated in adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD), visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV), visual impairment due to diabetic macular oedema (DME), and visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO). Lucentis is indicated in preterm infants for the treatment of retinopathy of prematurity (ROP) (see section 5.1).”*

Kwaliteit

Over het ontbreken van een CE-markering op de spuit is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van ranibizumab bij 225 premature baby's met ROP is vergeleken met die van laserbehandeling. Na 24 weken wijzen de resultaten op minder actieve ROP en een verminderde noodzaak voor interventies bij de baby's die waren behandeld met ranibizumab, ten opzichte van de baby's die laserbehandeling hadden ondergaan. Daar staat tegenover dat bij de baby's die waren behandeld met ranibizumab ROP eerder terugkeerde dan bij de baby's die laserbehandeling hadden ondergaan.

- Volgens het College is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief en dit is een *major objection*. Het is niet duidelijk of het aangetoonde effect zal leiden tot een verbeterde oogfunctie, er is een grotere kans op noodzakelijke herbehandeling dan bij laserbehandeling en het effect op systemische VEGF gehalten (en daarmee de ontwikkeling) is onbekend. Ook is het effect na 24 weken niet statistisch significant en is er mogelijk sprake van bias. Dit zorgt voor twijfel over de validiteit van de studieresultaten.
- De Rapporteurs wijzen erop dat de voorgestelde indicatie breder is dan de onderzochte patiëntenpopulatie en pleiten voor een inperking van de indicatie tot de onderzochte patiëntenpopulatie. Volgens het College is een inperking van de indicatie niet vereist, aangezien op basis van het werkingsmechanisme valt te

verwachten dat de werkzaamheid gelijk is over het gehele retina (en dus zone-onafhankelijk is).

- De studie is niet uitgevoerd in Europa. Het is de vraag of de resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de Europese situatie.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het aangetoonde effect is niet statistisch significant, het is niet duidelijk of het effect leidt tot een verbetering van de oogfunctie en er is twijfel over de validiteit van de studieresultaten. Daarnaast is het effect op systemische VEGF gehalten onbekend.

Agendapunt 10.c

Risankizumab

Productnaam	Risankizumab
Werkzaam bestanddeel	risankizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 75 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Hongarije PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	123178
Zaaknummer	655908

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tradename is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.”* Het onderstreepte deel is in onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 911^e Collegevergadering (d.d.0 augustus 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert over de indicatie. Daarnaast is de keuze voor en voorgevulde spuit van 75 mg onvoldoende gerechtvaardigd.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De bezwaren uit de vorige ronde zijn grotendeels opgelost.

- De indicatie is ingeperkt, in lijn met de indicatie van soortgelijke biologische geneesmiddelen.
- Met de voorgestelde voorgevulde spuit van 75 mg kan de aanbevolen dosering van 150 mg niet met één injectie worden bereikt. Dit is onwenselijk, aangezien de noodzaak voor meerdere injecties de toediening van dit geneesmiddel onnodig compliceert. De firma heeft aangegeven een 150 dosering te gaan ontwikkelen.
- Ten aanzien van het risico op infecties wordt opgemerkt dat hierover een waarschuwing moet worden opgenomen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Deze tekst moet in lijn zijn met de tekst van Tremfeya (guselkumab). Tremfeya is een goedgekeurd geneesmiddel met hetzelfde werkingsmechanisme als risankizumab, en met eenzelfde risico op infecties. Tevens dient in rubriek 4.4 een waarschuwing te worden opgenomen dat risankizumab mogelijk minder goed werkt bij patiënten met obesitas (>130 kg).

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen voor rubriek 4.4 van de SmPC worden overgenomen.

Agendapunt 10.d

Forxiga (dit agendapunt is tegelijk met agendapunt 10.e besproken)

Productnaam	Forxiga
Werkzaam bestanddeel	dapagliflozin
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Diabetes Mellitus
ATC-code	A10BK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	109234, 117676
Zaaknummer	642498

Het betreft de 4^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Forxiga is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled:*

- *type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise*
- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance*
- *In addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.*
- *Type 1 diabetes mellitus as an adjunct to insulin, ~~when insulin does not provide adequate glycaemic control.~~ in patients with BMI ≥ 27 kg/m² and total daily insulin ≥ 0.7 IU/kg, when insulin does not provide adequate glycaemic control.*

For clinical trial results with respect to populations studied, effects on glycaemic control and combinations with other medicinal products see sections 4.4, 4.5 and 5.1.”

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

De 3^e ronde van de variatie is besproken in de 918^e Collegevergadering (d.d. 5 december 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief. De werkzaamheid weegt niet op tegen de verhoogde incidentie van ketoacidose, ook niet bij de genoemde subgroepen. Verder wijst het verschil in post hoc geïdentificeerde risicofactoren tussen Forxiga en Zynquista erop dat deze risicofactoren niet kunnen worden gebruikt om subgroepen patiënten te identificeren waarbij het risico op ketoacidose lager is.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteurs zijn van mening dat de *benefit/risk* balans positief is voor T1DM patiënten met overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) met een baseline insulinebehoefte van ≥ 0.7 IU/kg. Het College deelt deze zienswijze niet en wijst er opnieuw op dat dergelijke risicofactoren niet kunnen worden gebruikt om subgroepen te selecteren waarbij het risico op ketoacidose lager is. Het College blijft van mening dat de HbA1c verlaging, die wordt gezien bij patiënten met type 1 diabetes die zijn behandeld met dapagliflozin, niet opweegt tegen het risico op ketoacidose.

Geneesmiddelenbewaking

Opnieuw wordt benadrukt dat het risico op ketoacidose in de klinische praktijk hoogstwaarschijnlijk niet verder kan worden geminimaliseerd dan nu in de klinische

studies is gedaan. Daar komt bij dat de patiënten in de klinische studies waarschijnlijk al een relatief laag risico op ketoacidose hadden. In de klinische praktijk ligt het risico dus mogelijk nog hoger. Indien op Europees niveau een meerderheid toch voor goedkeuring is, dan dient maximaal te worden ingezet op risicominimalisatie ter voorkomen van ketoacidose. De *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) Rapporteurs stellen een studie voor waarin het risico op ketoacidose en het effect van de risicominimaliserende maatregelen in de praktijk worden gevolgd. De voorkeur van het College gaat uit naar een categorie I studie, omdat er dan meer garantie is dat de studie ook daadwerkelijk uitgevoerd gaat worden.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief. De werkzaamheid weegt niet op tegen de verhoogde incidentie van ketoacidose, ook niet bij de genoemde subgroepen.

Agendapunt 10.e

Zynquista (dit agendapunt is tegelijk met agendapunt 10.d besproken)

Productnaam	Zynquista
Werkzaam bestanddeel	sotagliflozin
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	122833
Zaaknummer	647191

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Zynquista is indicated as an adjunct to insulin therapy to improve glycaemic control in adults with type 1 diabetes mellitus, who have failed to achieve desired glycaemic control despite optimal insulin therapy when insulin alone does not provide adequate glycaemic control. Decision to prescribe sotagliflozin should be based on an assessment of the individual patient's risk for DKA (see sections 4.3 and 4.4).”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronden werd aangevraagd zijn weergegeven. De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 907^e Collegevergadering (d.d. 5 juli 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De geringe werkzaamheid weegt niet op tegen de toename in het risico op ketoacidose. Verder resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit. “

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het standpunt van het College is vergelijkbaar met het ingenomen standpunt voor dapagliflozin (Forxiga, agendapunt 10.d). Sotagliflozin en dapagliflozin zijn beide natrium-glucose-cotransporter (SGLT)-remmers.

Volgens het College weegt de aangetoonde HbA1c verlaging niet op tegen de waargenomen toename in de incidentie van ketoacidose. Volgens de Rapporteurs kan ‘*general knowledge*’ worden gebruikt om een subgroep te identificeren waar de *benefit/risk* balans positief is (bijvoorbeeld patiënten met BMI ≥ 27 kg/m²). Het College is het niet eens met deze redenering en wijst erop dat de ‘*general knowledge*’ in de klinische studies heeft geleid tot de identificatie van diverse subgroepen, waarbij uiteindelijk is gebleken dat voor geen van de subgroepen de *benefit/risk* balans anders is dan voor de algehele studiepopulatie. Verder wordt benadrukt dat ook bij Forxiga (dapagliflozin) een verhoogde incidentie van ketoacidose is gezien bij patiënten met type 1 diabetes mellitus. Daar werden echter andere risicofactoren voor ketoacidose geïdentificeerd dan bij Zynquista. Volgens het College laat dit verschil in vermeende risicofactoren tussen Forxiga en Zynquista zien dat dergelijke risicofactoren niet kunnen worden gebruikt om subgroepen te selecteren.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De geringe werkzaamheid weegt niet op tegen de toename in het risico op ketoacidose.

Agendapunt 10.f

Dupixent

Productnaam	Dupixent
Werkzaam bestanddeel	dupimulab
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 300 mg Aangevraagd - oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen: 200 mg, 300 mg
Indicatiegebied	Dermatologie / Luchtwegen
ATC-code	L04AC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120230
Zaaknummer	646359

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een nieuwe formulering (oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen: 200 mg en 300 mg) en een nieuwe indicatie: *“Dupixent is indicated as add-on maintenance treatment in patients with severe asthma aged 12 years and older, who are inadequately controlled with medium-to-high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment. including those with or without an eosinophilic phenotype. Dupixent is indicated as maintenance therapy to improve lung function. Dupixent is indicated as maintenance therapy to reduce oral steroid use and improve lung function in steroid-dependent asthma patients. Dupixent is indicated for the treatment of oral corticosteroid-dependent asthma regardless of Type 2 inflammatory biomarkers”* Het doorgestreepte indicatiedeel is in onderhavige ronde ingetrokken door de firma. Het onderstreepte deel is in onderhavige ronde toegevoegd aan de indicatie. De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 916^e Collegevergadering (d.d. 7 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College blijft negatief ten aanzien van de aangevraagde toedieningsvorm (voorgevulde spuit) en de indicatie. Op basis van de huidige beschikbare data is niet aangetoond dat dupimulab toegediend met de PFP bio-equivalent is aan dupimulab toegediend met de PFS. Verder behoeft de indicatiestelling (algemene astma-indicatie vs. indicatie beperkt tot eosinofiel fenotype) bediscussieering in de CHMP.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Het bezwaar ten aanzien van de niet aangetoonde bio-equivalentie tussen de voorgevulde pen (PFP) en de voorgevulde spuit (PFS) in onderhavige ronde is opgelost. De firma heeft aannemelijk gemaakt dat de verschillen waarover in de voorafgaande ronden werd gesproken geen klinische consequenties hebben.
- De *add-on* indicatie includeert ook patiënten die *medium* dosering *Inhaled Corticosteroids* (ICS) gebruiken en dit is niet acceptabel. Bij deze patiënten kan de dosering ICS namelijk nog worden opgehoogd en dit betekent dat deze patiënten niet voldoen aan de GINA-definitie van ernstige astmapatiënten. Tevens wordt voorgesteld de bewoording van deze indicatie gelijk te trekken aan de indicatie van Cinquaero en Fasenra. Op basis van deze overwegingen dient de indicatie als volgt te worden verwoord: *“Add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2*

inflammation (Section 5.1), who are inadequately controlled despite high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment for asthma”.

- In de vorige ronde gaf het College aan dat de sub-indicaties ‘*as maintenance therapy to improve lung function*’ en ‘*as maintenance therapy to reduce oral steroid use and improve lung function in steroid-dependent asthma patients*’ moeten worden verwijderd uit de indicatie, aangezien deze al afgedekt zijn onder de noemer ‘*maintenance treatment of severe asthma*’. De firma heeft deze indicaties nu ingetrokken en daarmee komt het bezwaar te vervallen.
- Het nieuw voorgestelde indicatiedeel “*Dupixent is indicated for the treatment of oral corticosteroid-dependent asthma regardless of Type 2 inflammatory biomarkers*” wordt in principe acceptabel geacht op basis van een sub-analyse van biomarkers. Wel moet er in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) worden gewaarschuwd dat moet worden voorkomen dat dit geneesmiddel langdurig wordt gebruikt bij de patiënten die niet reageren op de behandeling. Dit is een *other concern*.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *add-on* indicatie wordt aangepast in lijn met het voorstel van het College. De overige bezwaren zijn in onderhavige ronde voldoende geadresseerd.

Agendapunt 10.g

Hemlibra

Productnaam	Hemlibra
Werkzaam bestanddeel	emicizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 30 mg/ml, 150 mg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Verenigd Koninkrijk, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	121463, 121466, 121467, 121468
Zaaknummer	652753

Het betreft de 4^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in adults and children with haemophilia A with or without factor VIII inhibitors. Hemlibra can be used in all age groups.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 2^e ronde van de variatie is besproken in de 914^e Collegevergadering (d.d. 10 oktober 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie. Op basis van de huidige beschikbare data is de veiligheid bij patiënten met milde tot matige hemofilie A zonder factor VIII remmers onvoldoende gewaarborgd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Het College blijft van mening dat op basis van de huidige beschikbare data de veiligheid bij patiënten met milde tot matige hemofilie A zonder factor VIII remmers onvoldoende is gewaarborgd. Hoewel het aannemelijk is dat Hemlibra ook bij deze patiënten werkzaam is, zijn deze patiënten niet bestudeerd en is het veiligheidsprofiel van Hemlibra bij deze patiënten niet in kaart gebracht.
- Eerder heeft de firma aangegeven post-approval een klinische studie uit te voeren met patiënten met milde tot matige hemofilie A zonder factor VIII remmers. Het College heeft echter een sterke voorkeur voor het beschikbaar komen van deze data vóór een eventuele goedkeuring.
- Deze zaak wordt op korte termijn besproken in een *Scientific Advisory Group (SAG)*. Het College wacht met het innemen van een definitief standpunt tot de uitkomst van de SAG-discussie bekend wordt.

Conclusie

Het College is nog steeds **niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie. Op basis van de huidige beschikbare data is de veiligheid bij patiënten met milde tot matige hemofilie A zonder factor VIII remmers onvoldoende gewaarborgd.”

Agendapunt 10.h

Libtayo

Productnaam	Libtayo
Werkzaam bestanddeel	cemiplimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	122801
Zaaknummer	646143

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma who are not candidates for curative surgery or curative radiation.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 907^e Collegevergadering (d.d. 5 juli 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In onderhavige ronde zijn werkzaamheidsdata beschikbaar gekomen voor 167 patiënten (versus 82 patiënten in de vorige ronde). 44 van deze patiënten zijn behandeld middels de voorgestelde posologie (350 mg eens per drie weken). Tevens is een vergelijking met historische controles uitgevoerd (n=30). Volgens de Rapporteurs is hiermee een groot deel van de bezwaren uit de vorige ronde geadresseerd. Wel formuleren zij nog een *major objection* over *benefit/risk* balans, die volgens hen oplosbaar zou zijn met het uitvoeren van een *Post Approval Efficacy Study* (PAES).
- Het College is ook van mening dat de *benefit/risk* balans nog steeds negatief is, maar is het niet eens met de Rapporteurs dat de resterende *major objection* kan worden opgelost met een PAES. Het belangrijkste bezwaar van het College is het ontbreken van een adequate controlegroep, terwijl dit wel tot de mogelijkheden behoorde. De in deze ronde opgevoerde historische controles zijn onvoldoende. Door het ontbreken van een controlearm kan de veiligheid niet adequaat worden beoordeeld, en kan niet worden beoordeeld of sprake is van verminderde werkzaamheid of een nadelig effect bij specifieke PD-L1 subgroepen, zoals werd gezien in vergelijkbare aanvraagprocedures.
- Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat een nieuwe studie met een controle-arm vereist is om beter inzicht te krijgen in o.a. de veiligheid en in de relatie tussen PD-L1 status en werkzaamheid.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data blijft de *benefit/risk* balans negatief. Een gerandomiseerde studie met een controle-arm is vereist om beter inzicht te krijgen in o.a. de veiligheid en in de relatie tussen PD-L1 status en werkzaamheid.

Agendapunt 10.i

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310
Zaaknummer	691201

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC):*

- *after prior platinum-containing chemotherapy, or*
- *who are considered cisplatin ineligible, and whose tumours have a PD-L1 expression \geq 5% (see section 5.1).*

Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) (see section 5.1).

Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy. Patients with EGFR activating mutations or ALK-positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving Tecentriq (see section 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aangevraagde indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van atezolizumab + carboplatin + etoposide (ATZ + CE) is vergeleken met die van placebo + carboplatin + etoposide (PBO + CE) bij chemotherapie-naïeve patiënten met *Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer* (ES-SCLC). De resultaten wijzen op een statistisch significante mediane *Overall Survival* (OS) winst voor ATZ + CE (12.3 maanden) ten opzichte van PBO + CE (10.3 maanden). Deze resultaten zijn immatuur in termen van *follow-up duration*. Voor adequate standpuntbepaling is een bijgewerkte OS analyse vereist. Ook op *Progression Free Survival* (PFS) wordt een statistisch significante winst gezien voor ATZ + CE ten opzichte van PBO + CE, maar de mediane PFS winst is beperkt. Tevens zijn de verschillen in secundaire eindpunten tussen ATZ + CE en PBO + CE gering.

- Volgens het College is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende klinisch voordeel aangetoond ten opzichte van de huidige *Standard of Care* (SoC). Middels een *major objection* wordt de firma verzocht een *updated* OS analyse te overleggen.

- In het oorspronkelijke studieprotocol stond een analyse van de werkzaamheid op basis van *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) expressie gepland. Dit onderdeel is vervolgens verwijderd met een protocolaanpassing. Het College vindt het niet acceptabel dat er nu geen analyse beschikbaar is van de invloed van PD-L1-expressie, en een aantal andere biomarkers, op de werkzaamheid. Hierdoor kan niet worden beoordeeld of de werkzaamheid wordt gedreven door een subpopulatie van patiënten met een specifieke biomarker. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht deze analyse alsnog uit te voeren.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor een klinisch voordeel ten opzichte van de huidige SoC, mede door de immaturiteit van de OS data. Tevens ontbreekt een biomarkeranalyse, waardoor niet kan worden beoordeeld of de werkzaamheid wordt gedreven door een subpopulatie van patiënten met een specifieke biomarker.

Agendapunt 10.j

Spirolept

Productnaam	Spirolept
Werkzaam bestanddeel	geïnactiveerd <i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit: 200.000.000 U/ml
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Frankrijk
RVG-nummer	124202
Zaaknummer	701485

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: “*Prophylaxis of leptospirosis due to serogroup Icterohaemorrhagiae. The use of Spirolept should be determined on the basis of official recommendations.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Het College steunt de *other concerns* die zijn geformuleerd door de RMS.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van vier immunogeniciteitsstudies, een *Clinical Expert Report*, twee publicaties en een recent sero-surveillance rapport.

- Er zijn onzekerheden op gebied van het klinische voordeel en de veiligheid van dit vaccin. Daar staat tegenover dat dit vaccin al 40 jaar in Frankrijk wordt toegepast, en de indicatie is beperkt tot personen met een hoog beroepsrisico. Op basis van de ervaringen in Frankrijk zijn er geen aanwijzingen voor ernstige veiligheidsrisico's. Op basis van deze overwegingen is de *benefit/risk balans* volgens het College positief, op voorwaarde dat de firma voldoende actie onderneemt om de resterende onzekerheden met betrekking tot het doseringsschema, de veiligheid en de reactogeniciteit verder te minimaliseren. De veiligheid en reactogeniciteit moeten verder worden onderzocht in een prospectieve studie.
- Op basis van de resultaten van een specifieke studie stelt de RMS voor de intramusculaire toedieningsroute op te nemen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Het College deelt deze zienswijze niet. Uit de betreffende studie kan onvoldoende worden opgemaakt of er bij deze toedieningsvorm mogelijk sprake is van een verlies van immunogeniciteit.
- De indicatie moet verder worden beperkt tot ‘*adults at high risk*’. Dit wordt niet geformuleerd als *major objection* aangezien de toepassing van dit vaccin in de praktijk al is beperkt tot deze groep.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin, op voorwaarde dat de indicatie wordt beperkt tot ‘*adults at high risk*’ en de veiligheid en reactogeniciteit verder worden onderzocht in een prospectieve studie.

Agendapunt 10.k

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 60 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310
Zaaknummer	691792

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC):*

- *after prior platinum-containing chemotherapy, or*
- *who are considered cisplatin ineligible, and whose tumours have a PD-L1 expression \geq 5% (see section 5.1).*

Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC.

Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy. Patients with EGFR activating mutations or ALK-positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving Tecentriq (see section 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label, gerandomiseerde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel (Atezo+CnP) is vergeleken met die van carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) bij chemotherapie-naïeve patiënten met stadium IV niet-squameuze *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC).

De resultaten wijzen op een mediane *Progression Free Survival* (PFS) van 7 maanden voor de Atezo+CnP arm, versus een PFS van 5.5 maanden in de CnP arm. De mediane *Overall Survival* (OS) is 18.6 maanden voor de Atezo+CnP arm versus een OS van 13.9 maanden voor de CnP arm. De OS was ten tijde van analyse echter nog immatuur. Ten aanzien van de veiligheid wordt opgemerkt dat de toevoeging van atezolizumab aan CnP leidt tot een ongunstiger veiligheidsprofiel. De bijwerkingen zijn echter hanteerbaar en er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat de *benefit/risk* balans positief is. De aangetoonde werkzaamheid weegt op tegen het veiligheidsprofiel.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.1

Xyndari

Productnaam	Xyndari
Werkzaam bestanddeel	glutamine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder in sachet: 5 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	A16AA03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Verenigd Koninkrijk
RVG-nummer	122518
Zaaknummer	636854

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Xyndari is indicated for the prevention of sickle cell crises in adults and children 5 years and older suffering from sickle cell disease.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de onvoldoende aangetoonde werkzaamheid bij de voorgestelde indicatie. In de uitgevoerde fase III studie was het verschil in werkzaamheid tussen glutamine en placebo niet statistisch significant. Dit bezwaar blijft in onderhavige ronde van kracht. Het is nog steeds onvoldoende aangetoond dat behandeling met glutamine zorgt voor een afname in het aantal *Sickle Cell Crises* (SCCs). Ook is de klinische relevantie van het aangetoonde effect niet duidelijk. De voorgestelde indicatie wordt dan ook niet acceptabel geacht, aangezien deze een effect op SCC claimt.
- In de vorige ronde was de onvoldoende gekarakteriseerde farmacokinetiek (PK) van glutamine aanleiding voor een *major objection*. Dit bezwaar is in onderhavige ronde gedeeltelijk opgelost en wordt niet langer beschouwd als *major objection*.
- Patiënten in de behandelgroep die de behandeling staken lijken dit in een vroeger stadium te doen dan de patiënten in de placebogroep die de behandeling staken. De firma dient de redenen voor het staken van deze patiënten op te helderen, en moet laten zien hoe hier in de analyses mee is omgegaan.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert ten aanzien van de werkzaamheid en de indicatie.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 14-17 januari 2019**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

Agendapunt 14

Rondvraag

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15

Sluiting

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

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. M.L. Bouvy

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Mw. dr. J.M.L. van Rensen

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma