

Vastgesteld d.d.

4 juli 2019

**Openbaar verslag van de 926<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 4 april 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
22-07-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
25-08-2020	Aanpassing betreft de agendapunten 7.a, 7.b, 7.d, 10.b, 10.c, 10.d en 10.f. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.c, 10.a en 10.g.	2
25-08-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.c, 10.a en 10.g.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 920<sup>e</sup> Collegevergadering d.d.10 januari 2019
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
    - 6.1.a Lareb overzicht - Jaarlijks overzicht Lareb over DOACs en antidotum Praxbind
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a Dapivirine vaginale ring  
dapivirine  
Infectieziekten
  - 7.b Dienosis  
dienogest  
Gynaecologie
  - 7.c Dolamizol  
metamizol  
Pijn
  - 7.d Rubicard



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

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

strontium en rubidium  
Diagnostiek

**8 Bezwaarschriften**

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

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

10.a BGF MDI (25-08-2021: *de productnaam is tussentijds gewijzigd in Triexo Aerosphere*)  
budesonide, glycopyrronium en formoterol

Luchtwegen

10.b Elzonris

tagraxofusp

Oncologie

10.c Polivy

polatuzumab vedotin

Oncologie

10.d Stelara

ustekinumab

Gastro-intestinaal

10.e Vaxigrip Tetra

trivalent / quadrivalent influenza vaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd)

Infectieziekten

10.f Xydrii

lifitegrast

Oogheelkunde

10.g Xpovio (25-08-2021: *de productnaam is tussentijds gewijzigd in Nexpovio*)

selinexor

Oncologie

10.h Libtayo

cemiplimab

Oncologie

**11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**

**12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**

12.c PRAC-verslag 12-15 maart 2019 en agenda 8-11 april 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

13.3.b Notitie - Uitspraak Dexmedetomidine Teva

**13.4 Overzicht perscontacten**

**13.5 Wetenschappelijke adviezen**

- 
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**  
13.7.a *Draft - Guideline on clinical evaluation of vaccines*  
13.7.b Conceptverslag Raad van Advies d.d. 19 november 2018
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 926<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: mevr. Bosch. Mevr. Bosch is kinderarts en gespecialiseerd in metabole ziekten. Op dit gebied is ze ook hoofdonderzoeker van het Amsterdam UMC. Daarnaast is mevr. Bosch coördinator van het expertisecentrum Metabole Ziekten AMC en AMC-vertegenwoordiger bij het Europees referentienetwerk voor erfelijke metabole ziekten. Naast haar expertise op het gebied van metabole aandoeningen bij kinderen, heeft mevr. Bosch ervaring opgedaan binnen klinisch farmacologisch onderzoek. Dit maakt haar een aanwinst voor het College. De benoeming van mevr. Bosch, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de belofte door mevr. Bosch.

Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Pasmaan, dhr. Westerhuis, dhr. Van Rossum en mevr. Bakker, die voor het eerst deelnemen aan de Collegevergadering. Mevr. Pasmaan, werkzaam bij Zorginstituut Nederland (ZIN), is samen met dhr. Liebrand van het aCBG projectleider van de pilot 'Innovatieve geneesmiddelen sneller bij de patiënt'. In deze pilot slaan het aCBG en ZIN de handen ineen om de tijd vanaf registratie tot en met vergoeding van een geneesmiddel te verkorten.

Dhr. Westerhuis is externe communicatieadviseur en woordvoerder bij de afdeling Communicatie van het aCBG.

Dhr. Van Rossum en mevr. Bakker lopen stage bij de afdeling Programmabureau Wetenschap (PBW) van het aCBG.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd.

Na agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Vervolgens wordt de agenda voortgezet met agendapunten 10.e, 7.a, 7.c, 10.b, 10.c, 10.g en 10.h. Hierna volgen de agendapunten 6.1.a, 10.a, 10.d, 7.d, 10.f, 7.b, 11 en 5.a. Vervolgens wordt de agenda vanaf agendapunt 13 voortgezet in ongewijzigde agendavolgorde.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

**Afmeldingen**

De Collegeleden Bouvy en Deneer zijn verhinderd.

**Stand van zaken brexit**

De oorspronkelijke brexit datum (29 maart 2019) is inmiddels gepasseerd maar het is nog steeds niet duidelijk hoe de brexit gaat plaatsvinden. Bij de keuzes die tot op heden zijn gemaakt door de Europese Unie (EU) is altijd uitgegaan van een no-deal brexit scenario, aangezien dit nog steeds het meest waarschijnlijke scenario is. Opgemerkt wordt dat vanaf de datum van ingang van een no-deal brexit een ingewikkeld proces start. Voor centraal geregistreerde geneesmiddelen en nationaal geregistreerde geneesmiddel moet dan worden nagegaan of het dossier *entities (batch release site, batch control site, QPPV, applicant)* uit het Verenigd Koninkrijk (VK) bevat. Batches afkomstig van firma's met een VK *entity* die bij inwerkingtreding van een no-deal brexit op de markt zijn mogen op de markt blijven. Er mogen echter geen nieuwe batches op de markt worden gebracht. Tevens wordt de betreffende firma's gevraagd met een plan te komen om zo spoedig mogelijk *compliant* te worden. Tot slot wordt opgemerkt dat de lijst met kritische geneesmiddelen, waarvan de beschikbaarheid in het geding kan komen bij een no-deal brexit, inmiddels weer in aantal is teruggebracht. Er worden maatregelen genomen om te voorkomen dat voor de kritische geneesmiddelen op de lijst problemen ontstaan die patiënten raken. Dit onderwerp heeft voortdurend de aandacht van het College.

**Financiële situatie aCBG**

Op 9 april vindt er een bestuurlijk overleg plaats tussen de directie van het aCBG, de plaatsvervangend Secretaris-Generaal (pSG), en de Directeur-Generaal (DG) Curatieve Zorg van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Gesproken zal worden over de financiële uitkomst over 2018, en het onderzoek 'begrotingsproces 2018 & financiële sturing aCBG' dat is uitgevoerd door de Auditdienst Rijk (ADR) van het ministerie van Financiën. Aanleiding voor dit ADR onderzoek waren financiële problemen die in 2018 werden geconstateerd. Door deze problematiek moesten er ingrijpende financiële maatregelen worden genomen met personele consequenties. Op 11 april is er een bijeenkomst voor medewerkers van het aCBG waarin zij worden geïnformeerd over de reactie van het ministerie van VWS en over de maatregelen die worden genomen naar aanleiding van het onderzoek van de ADR.

**Update Valsartan**

- Tijdens de bespreking van de stand van zaken in de 924<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 maart 2019) werd o.a. medegedeeld dat voor losartan afkomstig van grondstoffabrikant Heterolabs een melding is gedaan van een verontreiniging met NMBA (een nieuwe nitrosamine-onzuiverheid). Toen werd ook opgemerkt dat dit in Nederland vrijwel zeker zou leiden tot een terugroepactie. Inmiddels heeft deze terugroepactie plaatsgevonden. Dit is de eerste terugroepactie op patiëntniveau. Eerdere terugroepacties vonden plaats op apotheekniveau.
- Enkele partijen van de geneesmiddelen Irbesartan Focus Care Pharmaceuticals en Irbesartan/hydrochloorthiazide Liconsal die in 2017 op de markt zijn gebracht, blijken verontreinigde grondstof te bevatten. Het gaat om verontreiniging met NDEA. Het betreft zeer geringe overschrijdingen van de op Europees niveau vastgestelde veilige limiet. Het gaat om een beperkt aantal partijen. De verontreinigingen kwamen aan het licht nadat de fabrikant oude grondstofpartijen

heeft getest. De betrokken partijen zijn al geruime tijd niet meer op de markt in Nederland. Daarom kan geen terugroepactie meer plaatsvinden. Patiënten hoeven geen actie te ondernemen. In Irbesartan producten die nu in Nederland op de markt zijn, zijn geen verontreinigingen aangetroffen.

- Op 2 en 3 mei vindt een *European expert meeting* plaats waarin gesproken zal worden over de inrichting van het *lessons learnt* project.

**Agendapunt 5**

**Collegeverslagen**

**Agendapunt 5.a**

**Conceptverslag 920<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 10 januari 2019**

Er is 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**                **Lareb overzicht - Jaarlijks overzicht Lareb over DOACs en antidotum Praxbind**  
 Het betreft het vijfde jaarlijks overzicht dat Bijwerkingencentrum Lareb opstelt over meldingen die worden geassocieerd met Direct werkende Orale Anticoagulantia (DOACs) en met het antidotum Praxbind. DOACs worden ingezet ter behandeling en preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen. Dit overzicht is gebaseerd op spontane meldingen afkomstig uit de *Adverse Drug Reactions* (ADR) database en het Lareb Intensive Monitoring System (LIM). De DOACs worden sinds september 2012 gemonitord met de LIM methodologie. Uit het overzicht komen geen nieuwe veiligheidsproblemen naar voren. Er zijn geen meldingen binnengekomen over het antidotum.
- Vanuit het College wordt opgemerkt dat de afweging voor voorschrijven bij oudere patiënten een lastige is. Bij ouderen is vaker sprake van polyfarmacie en multimorbiditeit. Klinische onderzoeken wijzen echter uit dat de *benefit/risk* balans bij ouderen nog steeds positief is, met de kanttekening dat bij ouderen wel meer bijwerkingen worden gezien.
  - Volgens het College is een jaarlijks overzicht niet langer vereist, en kan worden volstaan met monitoren van de bijwerkingen van DOACs op signaalbasis.
- 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

Dapivirine vaginale ring

Productnaam	Dapivirine vaginale ring
Werkzaam bestanddeel	dapivirine
Farmaceutische vorm en sterkte	vaginale ring: 25 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	n.v.t.
Zaaknummer	600012

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 58 via de centrale procedure. Dit betreft een artikel 58 *World Health Organisation* (WHO) procedure, waarbij de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) bij een positieve *benefit/risk* conclusie een wetenschappelijke opinie afgeeft, in samenwerking met de WHO. Deze opinie kan worden gebruikt voor registratie en/of gebruik in ontwikkelingslanden. De voorgestelde indicatie is: *“The Dapivirine Vaginal Ring is indicated for reducing the risk of HIV-1 infection via vaginal intercourse in sexually active HIV-uninfected women 18 years and older in combination with safer sex practices.”*

De 2<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 912<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 12 september 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De daadwerkelijke mate van risicoreductie kan op basis van de huidige beschikbare data niet worden vastgesteld.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd al vastgesteld dat bij een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie kritische bevindingen zijn gedaan in relatie tot één van de pivotale studies. De data afkomstig van deze studie zijn daardoor niet meer betrouwbaar. Dit betekent dat er nog maar één pivotale studie is. Het is de vraag of de data afkomstig van deze studie voldoende robuust zijn om tot een positieve *benefit/risk* balans te kunnen komen. Hier kunnen op basis van de huidige beschikbare data geen uitspraken over worden gedaan. De uitkomsten van een aantal analyses zijn vereist om hier meer inzicht in te krijgen.
- De context van deze aanvraag speelt ook een belangrijke rol in de beoordeling van de *benefit/risk* balans. Het betreft een WHO-procedure voor registratie en/of gebruik in ontwikkelingslanden waar sprake is van een *medical need*, en waar mogelijk geen orale *Pre-exposure Prophylaxis* PrEP voorhanden is.
- De *Scientific Advisory Group* (SAG) van de *European Medicines Agency* (EMA) oordeelde dat er, ondanks de relatief lage globale risicoreductie van 30%, een plaats is voor dit middel voor vrouwen die de orale PrEP niet kunnen of willen



gebruiken. Dit zou inhouden dat de indicatie moet worden aangepast van een eerstelijns naar een tweedelijnsindicatie.

- De therapietrouw blijft een punt van zorg. Mogelijk is de kennis van de vrouwen in de betreffende werelddelen ontoereikend om zelf de ring te kunnen plaatsen. Daar staat tegenover dat er een uitgebreide *use guide* beschikbaar is met daarin veel informatie over de wijze waarop de ring geplaatst dient te worden.
- Het veiligheidsprofiel is in principe acceptabel. Aanvankelijk was het mogelijke risico op resistentievorming door sub-therapeutische plasmaconcentraties een punt van zorg, maar in principe zijn er geen sterke aanwijzingen dat sprake is van resistentiemutaties.

### **Conclusie**

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit middel met deze indicatie. In principe is werkzaamheid aangetoond, maar om uitspraken te kunnen doen over de daadwerkelijke *benefit/risk* balans zijn de uitkomsten van een aantal analyses vereist. Daarbij wordt de context van deze aanvraag (WHO-procedure) in het achterhoofd gehouden. Indien een positief advies wordt afgegeven, dan dient de indicatie te worden beperkt tot vrouwen die de orale PrEP niet kunnen of willen gebruiken.

Agendapunt 7.b

Dienosis

Productnaam	Dienosis
Werkzaam bestanddeel	dienogest
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 2 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	G03DB08
Procedure	Decentrale procedure: RMS=Nederland
RVG-nummer	123003
Zaaknummer	651033

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Visanne 2 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Visanne is goedgekeurd: “*Treatment of endometriosis.*”

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over een dissolutielimiet. Deze *major objection* is tot op heden niet opgelost. De reactie van de firma op de eerder gestelde bezwaren omtrent de dissolutielimiet is nog niet beschikbaar. Aan het College wordt een aantal scenario's voorgelegd, waarin wordt geanticipeerd op verschillende uitkomsten aansluitend op mogelijke reacties van de firma. Het College gaat akkoord met de voorgestelde scenario's.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert ten aanzien van een dissolutielimiet. Het College gaat akkoord met de voorgestelde vervolgsenario's.

Agendapunt 7.c

Dolamizol

Productnaam	Dolamizol
Werkzaam bestanddeel	metamizol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 250 mg en 500 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02BB02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	124159, 124160
Zaaknummer	698851

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: *“Treatment of strong pains and fever or pains and fever not responding to other treatments, if other treatments are contraindicated.”*

Dit is een generieke aanvraag met Algopyrin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Algopyrin is goedgekeurd.

In Nederland is nog geen orale toedieningsvorm van metamizol geregistreerd.

In 2017 heeft het College een nationale aanvraag voor metamizol met een soortgelijke aanvraag geweigerd (886<sup>e</sup> Collegevergadering, d.d. 24 augustus 2017), vanwege het risico op ernstige bijwerkingen (agranulocytose).

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Kwaliteit en Klinische onderzoeken**

Er is geen bio-equivalentiestudie uitgevoerd. De firma opteert voor een BCS-based biowaiver, gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en *in-vitro* data. Deze biowaiver kan niet worden toegekend, aangezien er op gebied van kwaliteit *major objections* resteren over o.a. de dissolutiemethode.

Los hiervan heeft het College een principiële bezwaar tegen deze toedieningsvorm voor dit geneesmiddel. In Nederland is metamizol geregistreerd als injectie en infusie, als kortdurende last-resort behandeling in de klinische setting. De registratie van onderhavige tabletten zou leiden tot een toename in (langduriger) gebruik van metamizol buiten de klinische setting (thuis). Met dit in het achterhoofd vindt het College het risico op agranulocytose onacceptabel. Volgens het College is de *benefit/risk* balans negatief, dus ook voor het referentiegeneesmiddel.

Aangezien dit een generieke aanvraag betreft, betekent dit dat het College een *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) – niveau een arbitrageprocedure zal starten, zodat deze kwestie op Europees niveau kan worden bediscussieerd.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel in deze toedieningsvorm. Het risico op agranulocytose zorgt voor een negatieve *benefit/risk* balans. Besloten wordt een CHMP – arbitrageprocedure te starten om deze kwestie op Europees niveau te kunnen bediscussiëren.

Agendapunt 7.d

Rubicard

Productnaam	Rubicard
Werkzame bestanddelen	strontium en rubidium
Farmaceutische vorm en sterkte	radionuclide generator: 3,7 GBq
Indicatiegebied	Diagnostiek
ATC-code	V09GX04
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	121869
Zaaknummer	613649

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een nationale procedure voor de indicatie: “Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Rubidiumchloride (Rb-82) is geïndiceerd als diagnosticum bij positronemissietomografie (PET) voor de beoordeling van de regionale myocardperfusie in rust- en in stresstoestand bij volwassenen met bekende of vermoede afwijkingen van de kransslagaderen.”

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 897<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 1 februari 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit diagnosticum. Het dossier voldoet niet aan de vereisten op gebied van *Well-Established Use*.”

**Kwaliteit**

- De *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd over het niet voldoen aan de vereisten in de *Medical Devices Directive (93/42/EEC)*, is opgelost. De firma heeft gedetailleerde informatie over het *device*-deel van de generator in het kwaliteitsdossier opgenomen.
- De *major objection* over de ontbrekende informatie omtrent het fabricageproces van het werkzame bestanddeel blijft van kracht. Op dit gebied is de aangeleverde data te beperkt.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Tijdens de *clarification meeting* bleek de firma meer data te bezitten dan in eerste instantie was overlegd. Inmiddels is voldoende aangetoond dat Rubicard gedurende minimaal 10 jaar in de EU is toegepast. Daarmee is de *major objection* uit de vorige ronde opgelost.
- Het doseringsadvies is onvoldoende onderbouwd en hierover is een *major objection* geformuleerd.

Tijdens een nationale procedure zijn er in principe twee beoordelingsrondes. Bij uitzondering kan een derde beoordelingsronde worden toegekend, maar in dit geval ziet het College hiervoor geen aanleiding. Na het uitsturen van het voornemen tot weigeren kan de firma in de zienswijzeprocedure alsnog de resterende bezwaren adresseren.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over het onvoldoende onderbouwde doseringsadvies.

**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 BGF MDI

Productnaam	BGF MDI (25-08-2021: de productnaam is tussentijds gewijzigd in Trixeo Aerosphere)
Werkzame bestanddelen	budesonide, glycopyrronium en formoterol
Farmaceutische vorm en sterkte	aërosol suspensie: 160 microgram/7,2 microgram/5 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	Nog niet toegekend (25-08-2021: de ATC-code is tussentijds gewijzigd in R03AL)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124176
Zaaknummer	700601

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “[*TRADENAME*] is indicated as a maintenance treatment in adult patient with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by two or more inhaled maintenance medications”. Dit is een vaste combinatie van drie bekende werkzame bestanddelen.

**Kwaliteit**

Het micronisatieproces en de procescontroles voor budesonide en formoterol zijn onvoldoende beschreven. Ook ontbreken details over gemicroniseerd formoterol. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Verder zijn de voorgestelde specificaties voor *fine particle mass* te breed. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de specificaties te vernauwen, tenzij deze voldoende kunnen worden gerechtvaardigd.

**Non-klinische onderzoeken**

De Rapporteurs formuleren verschillende *other concerns*. Opgemerkt wordt dat deze *other concerns* vooral gericht zijn op de monocomponenten. De *other concerns* zijn niet van toepassing op onderhavig combinatiegeneesmiddel. Volgens het College kunnen deze *other concerns* daarom achterwege blijven.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van BGF MDI (BGF) is vergeleken met die van glycopyrronium + formoterol (GF), budesonide + formoterol (BF) en symbicort (budesonide+formoterol turbuhaler). Op basis van de resultaten, het studieontwerp en de patiëntenpopulatie wordt geconcludeerd dat geen sprake is van een klinisch relevant voordeel ten opzichte van de combinaties GF en BF.

- De studieopzet is niet in lijn met de COPD richtlijn van de *European Medicines Agency* (EMA). Er is geen eindpunt gehanteerd dat is gebaseerd op symptomen of dat anderzijds patiënt-gerelateerd is. Tevens zijn de exacerbaties onvoldoende onderzocht gedurende een periode van minimaal een jaar.

- Er worden vraagtekens gezet bij de bijdrage van glycopyrronium aan de triple combinatie, aangezien de superioriteit van BGF ten opzichte van BF onvoldoende is aangetoond. De verbetering op *Forced Expiratory Volume in 1 Second* (FEV1) is klinisch relevant, maar de effecten op *Transition Dyspnea Index* (TDI) *focal score* en de *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) wijzen niet op een grote verbetering. Ook de bijdrage van budesonide aan de triple combinatie zorgt voor vraagtekens, aangezien voor BGF geen superioriteit is aangetoond ten opzichte van GF. De toevoeging van budesonide zou moeten zorgen voor een vermindering in het aantal exacerbaties, maar de klinische studie was niet voldoende gepowered om een reductie in exacerbaties te kunnen detecteren.
- De indicatie is te breed en dit is aanleiding voor een *major objection*. De indicatie is niet in lijn met de huidige goedgekeurde indicatie van de soortgelijke geneesmiddelen Trelegy en Trimbaw.
- Ongeveer de helft van de patiënten in de studie had een suboptimale longdepositie bij gebruik van het onderhavige geneesmiddel zonder spacer. De depositie lag 2-5 maal lager dan bij patiënten die wel een spacer gebruikten. De firma wordt aanbevolen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) op te nemen dat BGF moet worden gebruikt in combinatie met een spacer.

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

### **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*.



Agendapunt 10.b

Elzonris

Productnaam	Elzonris
Werkzaam bestanddeel	tagraxofusp
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	124427
Zaaknummer	708275

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Treatment of adult patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)."

**Kwaliteit**

Het is niet duidelijk of het product dat is gebruikt in de klinische studies voldoende overeenkomt met het product bedoeld voor toepassing in de klinische praktijk. Dit is een *major objection*.

Verder blijkt er eiwit verloren te gaan gedurende een filterproces waarin deeltjes worden verwijderd. Mogelijk is een verminderde hoeveelheid eiwit van invloed op de werkzaamheid. Ook hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een eenarmige, open-label fase I/II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van tagraxofusp is onderzocht bij behandelnaïeve BPDCN patiënten en bij patiënten met recidiverend of refractair (R/R) BPDCN. Bij de behandelnaïeve patiënten wordt een *Complete Response* (CR) van 72% gezien. Bij R/R patiënten is de CR 13%.

- Voor R/R patiënten is de *benefit/risk* balans negatief. Het betreft een klein aantal onderzochte patiënten en de behaalde CR weegt niet op tegen het ongunstige veiligheidsprofiel.
- Bij behandelnaïeve patiënten lijkt de CR vergelijkbaar met de CR die in de wetenschappelijke literatuur wordt gerapporteerd voor verschillende chemotherapiën. Ook het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor stamceltransplantatie is vergelijkbaar met het percentage dat in de literatuur wordt gerapporteerd. Daar staat tegenover dat tagraxofusp een ernstig toxiciteitsprofiel heeft, en in de studie is sprake van een relatief hoge mortaliteit. Er moet nog uitgezocht worden in hoeverre deze mortaliteit te relateren valt aan tagraxofusp. In algemene zin behoeft het veiligheidsprofiel opheldering. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussieren of de werkzaamheid bij behandelnaïeve patiënten opweegt tegen het veiligheidsprofiel.
- Uit de indicatie wordt niet duidelijk dat tagraxofusp als monotherapie moet worden toegepast. Dit moet worden aangepast.

- Het betreft een zeldzame aandoening. In de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dient te worden bediscussieerd of bij een positieve *benefit/risk* balans een handelsvergunning *under exceptional circumstances* tot de mogelijkheden behoort.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie voor R/R patiënten. De behaalde CR weegt niet op tegen het ongunstige veiligheidsprofiel.

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor de behandelnaïeve patiënten. De werkzaamheid lijkt voldoende maar de *benefit/risk* balans heeft nadere bediscussieering, aangezien onzekerheden resteren omtrent het veiligheidsprofiel.

Agendapunt 10.c

Polivy

Productnaam	Polivy
Werkzaam bestanddeel	polatuzumab vedotin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 140 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124372
Zaaknummer	706260

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Polivy in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of previously treated adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for hematopoietic stem cell transplant.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde open-label fase Ib/II waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en anti-tumoractiviteit van polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab (PBR) is vergeleken met bendamustine + rituximab (BR) bij patiënten met recidief of refractair (R/R) folliculair lymfoom of R/R-diffuus grootcellig B-lymfoom. In deze studie is de vloeibare formulering van polatuzumab vedotin gebruikt, terwijl de poederformulering is bedoeld voor de klinische praktijk. Uiteindelijk is het studieprotocol aangepast waardoor een cohort patiënten kon worden toegevoegd die werden behandeld met 140 mg poeder polatuzumab vedotin + bendamustine.

- Op het primaire eindpunt *Complete Response* (CR) wordt een statistisch significant voordeel gezien voor de PBR-arm (40%) ten opzichte van de BR-arm (17,5%). Een combinatie van factoren zorgt voor twijfel over de mate van bewijs voor een klinisch voordeel bij de aangevraagde brede indicatie.
  - Het aantal geïncludeerde patiënten is beperkt (beide armen n=40) en de patiëntenpopulatie is erg heterogeen.
  - Er zijn verschillen in prognostische factoren tussen beide armen. De patiënten in de PBR-arm lijken een minder ernstige vorm van de aandoening te hebben. Mogelijk zorgt dit voor een overschatting van het effect.
  - De comparator (BR) is mogelijk suboptimaal.
  - De beschikbare data betreffen de patiënten met diffuus grootcellig B-lymfoom. De data voor de patiënten met folliculair lymfoom ontbreken. De beschikbare data zijn dus feitelijk een subgroepanalyse. Het is onduidelijk in hoeverre dit vooraf gepland was. De firma wordt verzocht de gekozen aanpak te rechtvaardigen.

Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat het klinische voordeel van PBR beter moet worden onderbouwd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

- De Rapporteurs formuleren een *major objection* over de poederformulering, waarvoor op dit moment onvoldoende werkzaamheids- en veiligheidsdata beschikbaar zou zijn. Het College deelt deze zienswijze niet. De poederformulering lijkt op basis van de kwaliteitsdata, preklinische data en farmacokinetiek (PK) modellering voldoende vergelijkbaar te zijn met de vloeibare formulering.
- De firma opteert voor een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Volgens het College behoort dit tot de mogelijkheden, maar op dit moment voldoet dit geneesmiddel nog niet aan de criteria voor een CMA. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een aantal onzekerheden zorgt voor twijfel over de mate waarin het klinische voordeel is onderbouwd.

Agendapunt 10.d

Stelara

Productnaam	Stelara
Werkzaam bestanddeel	ustekinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 130 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AC05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	101954, 101956, 105397, 105398, 118569
Zaaknummer	707997

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Crohn’s Disease - STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn’s disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF $\alpha$  antagonist or have medical contraindications to such therapies.*

*Ulcerative colitis - STELARA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic or have medical contraindications to such therapies.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met o.a. een fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van ustekinumab is onderzocht bij volwassen patiënten met matige tot ernstige Colitis Ulcerosa (CU), die niet onvoldoende reageerden of faalden op biologische therapie (TNF antagonisten en/of vedolizumab) of conventionele therapie (corticosteroiden en/of immunomodulators).

- In principe is op basis van de huidige beschikbare data werkzaamheid voldoende aangetoond. De werkzaamheid is het hoogst bij patiënten die faalden op ten minste een anti-TNF behandeling. De werkzaamheid bij patiënten die eerder faalden op anti-TNF therapie en vedolizumab is niet statistisch significant. De oorzaak hiervoor is waarschijnlijk dat er te weinig patiënten zijn geïncludeerd. Volgens het College is echter wel sprake van een relevant klinisch voordeel, en is het gebrek aan statistische significantie te wijten aan het kleine aantal patiënten. De firma wordt middels een *other concern* verzocht verder te bediscussiëren waarom deze patiënten geschikt zouden zijn voor behandeling met ustekinumab en hoe behandelaars kunnen worden gewezen op de beperkte bewijsvoering voor werkzaamheid bij deze patiënten.
- De Rapporteur wijst erop dat de term ‘*biologic*’ in de indicatie te algemeen is, waardoor ook nog niet onderzochte biologische geneesmiddelen in aanmerking komen. Het College wijst erop dat recent een soortgelijke indicatie is goedgekeurd voor Xeljanz (vedolizumab). In het kader van consistentie is het College van mening dat de term ‘*biologic*’ behouden kan blijven, op voorwaarde dat de biologische geneesmiddelen die daadwerkelijk zijn onderzocht worden vermeld in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

- De optimale dosering behoeft nadere bediscussie en hierover is een *other concern* geformuleerd. Voor de 6 mg/ml dosering is de *benefit/risk* balans positief, maar er zijn aanwijzingen dat een hogere dosering nog meer klinisch voordeel biedt.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Werkzaamheid is voldoende aangetoond. Er resteren alleen nog *other concerns*.

Agendapunt 10.e

Vaxigrip Tetra

Productnaam	Vaxigrip tetra
Werkzame bestanddelen	trivalent / quadrivalent influenza vaccin (gesplitst virion, geïnactiveerd)
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	22306, 117963
Zaaknummer	657533

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de decentrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“For the prevention of influenza disease caused by the two influenza A virus subtypes and the (one or) two influenza B virus types contained in the vaccine for:*

- *active immunisation of adults and children from 6 months of age and older,*
- *passive protection of infant(s) from birth to less than 6 months of age against influenza disease following vaccination of pregnant women (see Sections 4.2, 4.4, 4.6 and 5.1).*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op een viertal studies die zijn uitgevoerd in Nepal, Zuid-Afrika en Mali. In de vorige ronde waren er een aantal bezwaren.

- Robuustheid van de data – in de vorige ronde werd duidelijk dat de beschikbare data wijzen op een klinisch voordeel voor zuigelingen waarvan de moeder gedurende het tweede of derde trimester was gevaccineerd. Belangrijke studiedetails ontbraken echter en dit zorgde voor twijfel over de robuustheid van de data. In onderhavige ronde heeft de firma voldoende onderbouwd waarom de data robuust genoeg zijn om te kunnen spreken van een klinisch voordeel.
- Extrapolatie naar Europese situatie – in de vorige ronde was door de firma onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de onderzoeksresultaten kunnen worden geëxtrapolerd naar de Europese situatie, mede gelet op mogelijke verschillen in influenza epidemiologie, en in opvattingen over borstvoeding. Inmiddels heeft de firma beter onderbouwd waarom extrapolatie acceptabel is.

Hiermee zijn de bezwaren uit de vorige ronde voldoende opgelost. Verder is sprake van een plausibel werkingsmechanisme en een acceptabel veiligheidsprofiel. Volgens het College is sprake van een positieve *benefit/risk* balans.

**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 10.f

**Xydrii**

Productnaam	Xydrii
Werkzaam bestanddeel	ifitegrast
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01XA25
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	698738

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of moderate to severe dry eye disease in adults for whom prior artificial tears has not been sufficient.”*

In een eerdere handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel (via de decentrale procedure) was het College negatief omdat werkzaamheid onvoldoende was aangetoond. De betreffende handelsvergunningaanvraag is ingetrokken door de firma.

**Kwaliteit**

De firma claimt dat ifitegrast een *New Active Substance* (NAS) is maar dit is onvoldoende onderbouwd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De werkzaamheid en veiligheid van ifitegrast is onderzocht in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studies bij patiënten met droge ogen. Op basis van de huidige beschikbare data is de beoogde lange termijn werkzaamheid waar de indicatie op doelt onvoldoende aangetoond. Kortdurend gebruik is bij deze indicatie geen optie aangezien de aandoening chronisch is.
- Op basis van eerdere beoordelingen van geneesmiddelen met een vergelijkbare indicatie wordt opgemerkt dat een klinisch voordeel moet worden aangetoond op zowel *signs* als *symptoms*, in de context van het betreffende werkingsmechanisme. Vanuit dit oogpunt dient er ook voor onderhavig geneesmiddel een effect op de *signs* (*Total Corneal Symptom Score [TCSS]*) en op de *symptoms* (*Total OSDI score*) worden aangetoond. Eerder werd alleen bij indicaties voor patiënten met de meest ernstige vorm van droge ogen een goedkeuring op basis van alleen een effect op symptomen acceptabel bevonden.
- Onderhavige studies laten geen consistent beeld zien ten aanzien van het effect op de *signs* en *symptoms*. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht een pooled analyse uit te voeren van de *signs* (TCSS) en *symptoms* (*total OSDI and average of all symptom VAS scores*) voor twee van de drie studies.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid onvoldoende aangetoond.



Agendapunt 10.g

Xpovio

Productnaam	Xpovio (25-08-2021: de productnaam is tussentijds gewijzigd in Nexpovio)
Werkzaam bestanddeel	selinexor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet: 20 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (25-08-2021: de ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01XX66)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Denemarken PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124442
Zaaknummer	708969

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “XPOVIO, an oral XPO1 inhibitor is indicated in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least three prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor (PI), at least one immunomodulatory agent (IMiD), and an anti-CD38 monoclonal antibody (mAb).”

**Kwaliteit**

Het College ondersteunt de *major objections* die door de Co-Rapporteur zijn geformuleerd over het uitgangsmateriaal en de dissolutiemethoden.

**Non-klinische onderzoeken**

In een *other concern* verzoekt de Co-Rapporteur de firma te rechtvaardigen waarom geen *Embryo-Foetal Development* (EFD) studie in een tweede diersoort is uitgevoerd. Aanleiding hiervoor is de afwezigheid van teratogeniciteit of embryofoetale letaliteit in de uitgevoerde rattenstudie. Het College wijst op de substantiële toxiciteit die wordt gezien in de toxiciteitsstudies, met name in snel delende weefsels. Dit maakt dat therapeutische doseringen niet onderzocht kunnen worden door de sterke maternale toxiciteit die ertoe leidt dat de zwangerschap niet kan worden uitgedragen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag is gebaseerd op de resultaten van een eenarmige open-label fase II studie met patiënten die voldoen aan de criteria in de aangevraagde indicatie.

De resultaten wijzen op een *Overall Response Rate* (ORR) van 25,5%.

- Het belangrijkste bezwaar van het College is dat door de eenarmige opzet van de studie niet kan worden bepaald:
  - wat de toegevoegde waarde is van selinexor bovenop laag gedoseerde dexamethason monotherapie,
  - of de gerapporteerde ORR resulteert in een substantiële verbetering op gebied van *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS), en;
  - of de potentiële werkzaamheid opweegt tegen de veiligheidsrisico's, aangezien de huidige beschikbare data wijzen op een erg ongunstig veiligheidsprofiel.

Op dit moment kan de *benefit/risk* balans niet worden vastgesteld en dit is een *major objection*. Volgens het College is een vergelijkende studie vereist (selinexor + dexamethason vs. dexamethason monotherapie).

- Opgemerkt wordt dat de firma een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) aanvraagt, waarbij de belangrijkste voorwaarde is dat de resultaten van een lopende fase III studie (selinexor + bortezomib + laag gedoseerd dexamethason vs. bortezomib + laag gedoseerd dexamethason) worden overlegd wanneer deze beschikbaar komen. De setting van deze fase III studie is echter niet representatief voor de setting die in de aangevraagde indicatie is weergegeven.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de farmacokinetiek (PK) van selinexor, omdat de claim dat selinexor met en zonder eten kan worden ingenomen onvoldoende is onderbouwd. Volgens het College is de slechte verdraagbaarheid van selinexor ook een punt van zorg, en moet het PK model verder worden ontwikkeld. Een massabalans studie moet worden uitgevoerd om de eliminatieroutes te identificeren en om mogelijke interacties met andere geneesmiddelen te kunnen inschatten.

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

### **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.h

Libtayo

Productnaam	Libtayo
Werkzaam bestanddeel	cemiplimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	122801
Zaaknummer	646143

Het betreft de 4<sup>e</sup> 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 2<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 921<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de voorgaande rondes was het College o.a. negatief omdat geen overtuigend effect op *Overall Response Rate* (ORR) is aangetoond, de *Duration of Response* (DoR) data immatuur was en er geen vergelijking is uitgevoerd met bestaande therapieën.

Inmiddels heeft een *oral explanation* plaatsgevonden waarin de firma heeft laten zien dat de ORR van cemiplimab aan de bovengrens zit van de ORR die wordt gerapporteerd in de literatuur. Ook is aangetoond dat 95% van de patiënten een DoR van langer dan 6 maanden heeft. Dat is meer dan de DoR in de literatuur. Daarnaast werd in de voorgaande rondes opgeworpen dat in de eenarmige studie mogelijk sprake is van een gunstige selectie van patiënten. Hoewel dit nooit helemaal kan worden uitgesloten, is inmiddels wel duidelijk geworden dat de baseline kenmerken van de patiënten in de eenarmige studie geen prognostische factoren bevatten die de uitkomst van de studie sterk positief zouden kunnen beïnvloeden.

Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat sprake kan zijn van een positieve *benefit/risk* balans, in de context van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). De voorwaarde (*Specific Obligation* [SOB]) voor een CMA is een *Post Approval Efficacy Study* (PAES). In deze PAES moeten de werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab opnieuw worden onderzocht bij volwassen patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma* (CSCC) die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve stralingstherapie. De resultaten van deze studie moeten de huidige beschikbare data over de werkzaamheid en veiligheid bevestigen.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van een CMA voor dit geneesmiddel. De voorwaarde voor goedkeuring is een PAES. De resultaten van deze PAES moeten in lijn zijn met de huidige beschikbare data op basis waarvan nu wordt geconcludeerd dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

- 
- 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 12-15 maart 2019 en agenda 8-11 april 2019**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda en 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**  
*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 13.3.b**      **Notitie - Uitspraak Dexmedetomidine Teva**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Vijf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- Agendapunt 13.6**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
-

- 
- Agendapunt 13.7**      **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a**      ***Draft - Guideline on clinical evaluation of vaccines***  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b**      **Conceptverslag Raad van Advies d.d. 19 november 2018**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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)

Mw. dr J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Mw. dr. A.M. Bosch

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

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma