

Vastgesteld d.d.  
7 januari 2021

**Openbaar verslag van de 967<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 2 december 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
26-03-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
05-07-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.k en 10.l. Voor een deel van het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 4.	2

- 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**
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
  - 10.a **Abevmy & Bevacizumab (*De productnaam Bevacizumab is tussentijds gewijzigd in Lextemy*)**  
bevacizumab  
Oncologie
  - 10.b **Dostarlimab (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Jemperli*)**  
dostarlimab  
Oncologie



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

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

10.c	Epaclob clobazam Neurologie
10.d	Keytruda pembrolizumab Oncologie
10.e	Letybo botuline neurotoxine Dermatologie
10.f	Libtayo cemiplimab Oncologie
10.g	Libtayo cemiplimab Oncologie
10.h	Agendapunt vervallen
10.i	Nordimet methotrexaat Auto-immuunziekten
10.j	Orladeyo berotralstat Hereditair angio-oedeem
10.k	Tagrisso osimertinib Oncologie
10.l	Tecentriq atezolizumab Oncologie

**11** ***Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***

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

12.a	CHMP-agenda 7 -10 december 2020
12.b	CMDh-agenda 8-9 december 2020
12.c	PRAC-verslag 23-26 november 2020

**13** **Zaken ter informatie**

**13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**

**13.2** **Actiepuntenlijst**

**13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**

**13.4** **Overzicht perscontacten**

**13.5** **Wetenschappelijke adviezen**

**13.6** **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 967<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van de agendapunten 10.b en 10.d dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma's. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over deze agendapunten. Gedurende de bespreking van de betreffende agendapunten is Collegelid De Graeff voorzitter.

Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.l dat hij betrokken is bij onderzoek dat wordt gesponsord door deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is aangepast. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 10.a, 10.b, 10.d, 10.f, 10.g, 10.k, 10.l, 10.c, 10.e, 10.i en 10.j. Hier volgende de agendapunten 14 en 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

*Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.*

**COVID-19 - ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**

Therapeutica

*Remdesivir* – Begin juli is aan remdesivir binnen de Europese Unie (EU) een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* toegekend voor de behandeling van adolescenten vanaf 12 jaar en volwassenen met pneumonie die extra zuurstof toegediend krijgen. Recent beschikbaar gekomen mortaliteitsdata wezen echter op een mogelijk ongunstige *benefit/risk* balans in de subgroep COVID-19 patiënten die invasief mechanisch worden geventileerd of die extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) ondergaan. Naar aanleiding hiervan werd een *major objection* geformuleerd waarin de firma werd verzocht de *benefit/risk* balans bij deze patiëntengroep te rechtvaardigen. Inmiddels is de reactie van de firma beoordeeld. De Co-Rapporteur is van mening dat deze patiëntengroep uit de indicatie moet worden verwijderd. Nederland is echter van mening dat er niet voldoende grond is om deze subgroep uit de indicatie te excluseren en dat er kan worden volstaan met een waarschuwing in de productinformatie.

Vaccins

Inmiddels zijn 12 vaccins in fase III aanbeland, en voor twee vaccins (Biontech/Pfizer en Moderna) is een aanvraagprocedure gestart. Voor beiden was de interactieve beoordeling al eerder (*rolling review*) gestart. Voor Biontech/Pfizer kan in het *best case scenario* op 29 december een *Committee for Medicinal Products for Human Use*

(CHMP) opinie worden afgegeven. Over het Moderna vaccin zal de CHMP op zijn vroegst 12 januari een uitspraak doen.

*Oxford/AZ* – In een persbericht claimt de firma dat dit vaccin voor 90% effectief is. Dit heeft wat ophef veroorzaakt. In de studies zijn er dingen gebeurd die zorgen voor variatie. Het gaat dan met name om de studie die in het Verenigd Koninkrijk (VK) is uitgevoerd. In deze studie hebben de deelnemers gedurende de eerste week een te lage dosering van het vaccin gekregen. Dit werd na een week ontdekt, en dit is aangepast zodat in de rest van de studie wel de juiste dosering is toegepast. Nu blijkt dat het vaccin het meest effectief was bij de groep patiënten die de te lage dosering kreeg. Het is echter nog niet duidelijk of dit een toevalsbevinding is. Bij de overige deelnemers in de VK studie wordt, net als in de Braziliaanse studie, een consistent effect van circa 60% gezien.

Verder is in de VK studie ook gekeken naar het voorkomen van asymptomatische infectie. Daar wijzen de resultaten uit dat dit vaccin een asymptomatische infectie niet kan voorkomen met de standaarddosering, maar bij de groep patiënten die te laag werd gedoseerd lijkt er mogelijk wel een effect te zijn.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat het belangrijk is dat de klinische studies inzicht geven in de werkzaamheid bij de verschillende groepen (ouderen, jongeren, specifieke risicogroepen). Dit inzicht is ook belangrijk voor het opstellen van een vaccinatiestrategie. In reactie hierop wordt opgemerkt dat in de wetenschappelijke adviezen richting de firma's is aangegeven dat minstens 25% van de studiebevolking zou moeten bestaan uit ouderen en andere risicogroepen.

Verder wordt opnieuw opgemerkt dat er in huisartsenpraktijken veel vragen komen over de veiligheid en effectiviteit van een COVID-19 vaccin. Dit komt mede door de grote media-aandacht voor dit onderwerp. Het valt op dat het wantrouwen op dit gebied toeneemt. Verder is gesteld dat mogelijk in de week van 4 januari grootschalig gaat worden gevaccineerd. Bij hulpverleners roept dit irritatie op, aangezien dit niet haalbaar lijkt. Een vaccinatiecampagne vereist een zorgvuldige voorbereiding.

In reactie hierop wordt toegelicht dat binnen het CBG momenteel wordt gewerkt aan een communicatieplan omtrent de (beoordeling van) vaccins. Ook is er wekelijks een proces gerelateerd afstemmingsoverleg tussen het RIVM, VWS, IGJ en het CBG.

#### Interactieve beoordeling BioNTech/Pfizer vaccin – kwaliteitsdata (Nederland = Concerned Member State [CMS])

Er zijn drie *major objections* geformuleerd. De eerste betreft de *Good Manufacturing Practice* (GMP) status van de productielocaties van het werkzame bestanddeel en het eindproduct. De tweede *major objection* gaat over de vergelijkbaarheid van het product dat wordt gebruikt in de klinische studies, en het product bedoeld voor de klinische praktijk. De vergelijkbaarheid van deze producten is onvoldoende aangetoond. Hierover zijn een aantal vragen gesteld. De firma wordt o.a. verzocht de kwalitatieve en kwantitatieve verschillen tussen de processen te bediscussieren in termen van veiligheid en werkzaamheid. De derde *major objection* betreft het ontbreken van o.a. validatiedata van de productielocatie voor het product bedoeld voor de klinische praktijk.

Opgemerkt wordt dat dit vaccin in het Verenigd Koninkrijk (VK) al in gebruik genomen op basis van een *emergency use authorisation*. Gelet op de *major objections* die nu zijn geformuleerd over het kwaliteitsdeel, roept dit de vraag op hoe in het VK met deze kwaliteitsaspecten wordt omgegaan. Dit vaccin wordt waarschijnlijk geleverd vanuit een voorraad die al volgens een bepaald proces is geproduceerd. Op die voorraad kunnen dezelfde kwaliteitskwetsies van toepassing zijn die ook in de interactieve beoordeling zijn aangekaart. In reactie hierop wordt toegelicht dat de kwaliteit van dit

---

vaccin in het VK wordt gewaarborgd door elke batch apart vrij te geven onder de noodverordening.

- 
- 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 geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=concerned of NL=CMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 7**      **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- 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 Abevmy & Bevacizumab

Productnamen	Abevmy & Bevacizumab ( <i>De productnaam Bevacizumab is tussentijds gewijzigd in Lextemy</i> )
Werkzaam bestanddeel	bevacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	126382, 126383
Zaaknummer	791636, 791679

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van twee aanvragen via de centrale procedure voor een biosimilar met Avastin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Avastin zijn goedgekeurd, met uitzondering van enkele indicaties die nog onder patent vallen: *“treatment of platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer”*.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 956<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van deze geneesmiddelen. De beschikbare data wijzen in principe op *biosimilarity*, maar de beperkte veiligheids- en immunogeniciteitsdata verhinderen vooralsnog een positief oordeel.”

**Kwaliteit & non-klinische en klinische onderzoeken**

De Rapporteurs gaan nu akkoord met beperkte dataset op gebied van veiligheid en immunogeniciteit. De reden dat de Rapporteurs nu wel akkoord kunnen gaan is dat er voor een (beperkt) aantal patiënten wel 52-weekse data beschikbaar zijn. Deze patiënten zijn ook behandeld met een hoog aantal behandelcycli.

In het College ontstaat een principiële discussie over de vraag of de 42 weken veiligheids- en immunogeniciteitsdata voldoende zijn. Enerzijds wordt opgemerkt dat bij een bioimileraanvraag de kwaliteitsdata en non-klinische data in principe leidend zijn. De klinische data zijn niet primair bewijsvoerend, maar ondersteunend. In dit geval wijzen de kwaliteitsdata en non-klinische data op *biosimilarity*. Anderzijds blijft het zo dat niet wordt voldaan aan de vereisten in het vigerende richtsnoer, waarin wordt gesteld dat data over een periode van minimaal 52 weken vereist zijn. Dit is ook naar de firma gecommuniceerd in een eerder afgegeven wetenschappelijk advies. Tot op heden is het niet voldoen aan deze eis in de meeste gevallen aanleiding geweest voor een *major objection*. Er is geen reden om daar in dit geval van af te wijken. Er is geen ‘haast’ geboden bij de toelating van de zoveelste bevacizumab biosimilar. Bovendien zou een goedkeuring op basis van deze 42 weeks data een precedent scheppen voor andere *biosimilar* aanvragen.

Uiteindelijk wordt besloten vast te houden aan de vereisten in het richtsnoer.



**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De veiligheids- en immunogeniciteitsdata zijn te beperkt, en voldoen daardoor niet aan de vereisten in het richtsnoer.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.b is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

**Agendapunt 10.b Dostarlimab GSK**

Productnaam	Dostarlimab GSK ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Jemperli</i> )
Werkzaam bestanddeel	dostarlimab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC40
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126463
Zaaknummer	795231

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een versnelde beoordeling voor de indicatie: *“Dostarlimab is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with recurrent or advanced mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer (EC) that has progressed on or following prior treatment with a platinum-containing regimen.”*  
De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 954<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* ten aanzien van effectiviteit, veiligheid en de haalbaarheid van een CMA.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

In de onderhavige ronde zijn bijgewerkte data beschikbaar gekomen, afkomstig van een grotere groep patiënten met een langere follow-up.

- Inmiddels is duidelijk geworden dat het veiligheidsprofiel in lijn is met dat van andere geneesmiddelen in deze klasse. Het veiligheidsprofiel wordt acceptabel en hanteerbaar geacht.
- De Rapporteurs zijn op basis van de nieuw aangeleverde data van mening dat het waargenomen effect in termen van tumor responses als klinisch relevant kan worden beschouwd. Het is aannemelijk dat deze respons zich vertaalt in een effect op overleving. Er is echter onduidelijkheid over de definiëring van de patiëntenpopulatie die wordt gebruikt voor de werkzaamheidsanalyse. Voor een adequate schatting van de effectgrootte zijn additionele analyses vereist. Hierover is een *major objection* geformuleerd die wordt gesteund door het College. In het verlengde hiervan blijft de *major objection* over de CMA ook van kracht.
- Hoewel er een *major objection* blijft staan over de werkzaamheid, wordt in deze ronde in principe over de bezwaren met betrekking tot de eenarmige studieopzet heengestapt. Dit wordt echter niet zonder meer gedaan. De aanvaardbaarheid van eenarmige studies als onderbouwing voor een CMA blijft voor het College een belangrijk aandachtspunt. De zeldzaamheid van een aandoening wordt vaak als reden opgevoerd voor het uitvoeren van een eenarmige studie. De ervaring leert

echter dat het patiëntenaantal vaak toereikend is voor een gerandomiseerde studie. Dit blijft dan ook het uitgangspunt en afwijking hiervan verdient nadere onderbouwing.

- Over de *Progression Free Survival* (PFS) resultaten wordt een additionele *other concern* geformuleerd. De eerste analyse (n=72) wees op een mediane PFS van 8,1 maanden. Echter, de PFS winst op basis van de bijgewerkte analyse is tussen de 4,5 (n=105) en 5,5 (n=129) maanden. Volgens de firma valt dit te verklaren door het hoge aantal patiënten dat vroegtijdig werd gecensureerd vanwege een relatief korte follow-upperiode. Dit suggereert dat een langere follow-up nodig is voor een meer adequate inschatting van de PFS. Deze verklaring is niet afdoende. Dit moet verder worden opgehelderd.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bijgewerkte data wijzen in de richting van een klinisch relevant effect, maar voor een adequate schatting van de effectgrootte zijn additionele analyses vereist. Hierover resteren *major objections*.

Agendapunt 10.c

Epaclob

Productnaam	Epaclob
Werkzaam bestanddeel	clobazam
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor oraal gebruik: 1 mg/ml en 2 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N05BA09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	126114, 126115
Zaaknummer	782011

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Frisium 10 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. Frisium is goedgekeurd voor de behandeling van epilepsie en pathologische angst. Voor Clobazam wordt alleen de epilepsie-indicatie aangevraagd: *“Epaclob may be used as adjunctive therapy in epilepsy in adults or children over 2 years of age, if standard treatment with one or more anticonvulsants has failed. [Invented name] should only be used in children from 1 month to 2 years old, ~~under exceptional situations, when there is a clear epilepsy indication~~ under the care of a hospital specialist after confirming the epilepsy diagnosis with an EEG. No dosage recommendation can be made for children below 1 month of age.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 951<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 22 april 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren over de dosering, de hogere C<sub>max</sub> ten opzichte van de tabletten en de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen jonger dan 6 jaar.”

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure werd vastgesteld dat de voorgestelde *dosing devices* die worden meegeleverd alleen de hoogste dosering nauwkeurig kunnen afgeven. Voor jonge kinderen kunnen echter lagere doseringen nodig zijn. Opgemerkt wordt dat er inmiddels ook een 1 ml spuit is toegevoegd. Er kan nog niet worden beoordeeld of met deze spuit adequaat kan worden gedoseerd. Specifieke informatie ontbreekt en hierover zijn vragen gesteld.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De bezwaren uit de vorige ronde zijn grotendeels opgelost.

- De hogere C<sub>max</sub> die wordt gezien bij de orale suspensie was in de vorige ronde een punt van zorg, aangezien dit kan leiden tot veiligheidsproblemen. De firma heeft nu voorgesteld een waarschuwing op te nemen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Hiermee wordt de voorschrijver gewezen op de veiligheidsrisico's bij switchen tussen de formuleringen (suspensie vs. tabletten). Het College vindt dat dit het risico voldoende ondervangt. Opnieuw wordt benoemd dat het uitsturen

van een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) niet nodig wordt geacht.

- De indicatie dient als volgt te worden aangepast: *“Epaclob may be used as adjunctive therapy in epilepsy in adults or children over 1 month ~~2 years~~ of age, if standard treatment with one or more anticonvulsants has failed. ~~[Invented name]~~ should only be used in children from 1 month to 2 years old under the care of a hospital specialist after confirming the epilepsy diagnosis with an EEG. No dosage recommendation can be made for children below 1 month of age.* De wijze waarop de diagnose wordt gesteld is niet relevant voor de indicatie. Daarom moet de betreffende passage uit de indicatie worden verwijderd.
- In de onderhavige ronde wordt de toepassing bij kinderen <6 jaar acceptabel bevonden. Reden hiervoor is dat dit ook wordt toegestaan voor de geneesmiddelen die gelijktijdig met clobazam worden toegediend (Diacomit [stiripentol] en Epidyolex [cannabidiol]). Ook wordt clobazam bij kinderen in deze leeftijdsgroep ingezet bij Lennox-Gastaut en Dravet. Voorst zijn er in het kinderformularium ook dosisaanbevelingen opgenomen voor de behandeling van epilepsie bij kinderen >1 maand. De dosering die de firma voorstelt voor kinderen <6 jaar is in lijn met de aanbevelingen in het Kinderformularium.

#### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde zijn grotendeels opgelost.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.d is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

**Agendapunt 10.d**      **Keytruda**

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	808853

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde cHL indicatie: *“Classical Hodgkin lymphoma (cHL) KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant ineligible and have failed BV following at least one prior therapy when ASCT is not a treatment option.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 961<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 9 september 2020). 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 niet duidelijk in welke behandelingsbehandeling met Keytruda het meest effectief is. Daarnaast is de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen van 3 tot 6 jaar onvoldoende onderbouwd. Dit zijn *major objections*.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

Het College is het met de Rapporteurs eens dat de *benefit/risk* balans voor de aangevraagde, brede indicatie nog steeds negatief is.

- Op basis van de huidige dataset is de werkzaamheid bij tweedelijnspatiënten (*‘at least one prior therapy’*) onvoldoende aangetoond. De dataset betreft 55 patiënten. De reden voor transplantatie-ongeschiktheid was bij deze patiënten erg divers, en dit maakt deze groep patiënten erg heterogeen, en te klein voor een separate *benefit/risk* balans. Het is onduidelijk of deze groep daadwerkelijk niet meer in aanmerking kwam voor behandeling met chemotherapie. Tevens kan niet worden geëxtrapoleerd vanuit de derde lijn (waarin werkzaamheid wel is aangetoond) aangezien de redenen voor transplantatie-ongeschiktheid ook verschillend zijn tussen tweedelijns- en derdelijnspatiënten. Dit maakt ook dat de prognoses voor deze groepen verschillend zijn.
- In de onderhavige ronde wordt de extrapolatie van volwassenen naar kinderen beter onderbouwd. Daarmee is de *major objection* uit de vorige ronde niet meer van toepassing.

---

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is te breed. De werkzaamheid bij tweedelijnspatiënten is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.e

Letybo

Productnaam	Letybo
Werkzaam bestanddeel	botuline neurotoxine type A
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 50 IE
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	M03AX01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	126988
Zaaknummer	817254

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“For the temporary improvement in the appearance of moderate to severe vertical lines between the eyebrows in adults <75 years old seen at maximum frown (glabellar lines), when the severity of the facial lines has an important psychological impact.”*

**Kwaliteit**

De RMS formuleert *major objections* over de *Good Manufacturing Practice* (GMP) status van een specifieke fabrikant van het eindproduct en het werkzame bestanddeel en van de fabrikant van de *cell bank*. Ook is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een risicoanalyse met betrekking tot mogelijke nitrosamine-onzuiverheden.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies. De studie is uitgevoerd bij personen in de leeftijd van 65 tot 75 jaar met matige tot ernstige fronslijnen, zichtbaar bij maximaal fronsen. Verder zijn ondersteunende klinische data overlegd betreffende een non-inferioriteitsstudie met Botox en klinische studies naar de werkzaamheid bij andere indicaties (o.a. blefarisme en cerebrale parese).

- In principe is de werkzaamheid bij deze indicatie voldoende onderbouwd. Wel is de werkzaamheid bij patiënten in de leeftijd van 65 tot 75 jaar minder dan bij patiënten <65 jaar. In een *other concern* wordt de firma verzocht dit verder te bediscussiëren.
- Vanuit het College wordt een opmerking gemaakt over de vermeende psychologische impact van fronslijnen, zoals in de indicatie wordt gesteld. Dit is een punt waarover het College in het verleden al vaker zijn onvrede heeft geuit. In de klinische studies maakt de ‘psychische last’ van de fronslijnen geen deel uit van het primaire eindpunt. Er is aangetoond dat de fronslijnen verminderen, maar een effect op het psychische welbevinden wordt nauwelijks onderbouwd. In reactie hierop wordt toegelicht dat deze indicatie ook voor andere botoxproducten is goedgekeurd. Dit is door de jaren heen min of meer zo ontstaan. Daar valt op dit moment weinig meer aan te doen.



---

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit product. De werkzaamheid is voldoende aangetoond.

Agendapunt 10.f

Libtayo

Productnaam	Libtayo
Werkzaam bestanddeel	cemiplimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 350 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC33
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	122801
Zaaknummer	828224

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC or laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.*

*Non-Small Cell Lung Cancer - LIBTAYO as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) expressing PD-L1 (in ≥ 50% tumour cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have:*

- *locally advanced NSCLC and who are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation, or have progressed after treatment with definitive chemoradiation, or*
- *metastatic NSCLC.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De firma vraagt op basis van deze indicatie-uitbreiding ook een extra jaar marktbescherming aan.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab vergeleken met platinum doublet chemotherapie. De studie is uitgevoerd bij 354 patiënten met stadium IIIB, stadium IIIC of stadium IV plaveiselcel of niet-plaveiselcel NSCLC die niet in aanmerking komen voor chirurgie of behandeling met chemotherapie en bestraling, en bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen in ≥50% van de tumorcellen, zonder EGFR, ALK of ROS1 aberraties. De resultaten wijzen op een significant hogere mediane *Overall Survival (OS)*, *Progression Free Survival (PFS)* en *Overall Response Rate (ORR)* in de cemiplimab arm ten opzichte van chemotherapie.

Het College is het met de Rapporteurs eens dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is.

- De inclusie van de subgroep patiënten met lokaal gevorderde ziekte is onvoldoende gerechtvaardigd. Dit is een erg heterogene patiëntengroep, en het is de vraag in hoeverre de indicatie voor deze patiëntenpopulatie in lijn is met de patiënten die zijn onderzocht in de klinische studie. Een aantal van deze patiënten waren al behandeld met een platinum doublet. Dit zijn geen eerstelijnspatiënten. Daar wordt

wel de kanttekening bij gemaakt dat in deze setting de definitie van de eerste lijn niet altijd eenduidig is.

Daarnaast stelt de Rapporteur in een additionele *major objection* dat de inclusie van patiënten die een platinum doublet hadden ondergaan een *protocol violation* is. Het College deelt deze zienswijze niet. De inclusie is onderbouwd op basis van protocolaanpassingen.

- De follow-up van de studie was relatief kort. In de cemiplimab-arm waren slechts 35% van de *Overall Survival* (OS) events behaald. De Rapporteur vraagt in een *major objection* om updated OS data, met onderbouwing van het effect met oog op de toegestane *crossover*. Deze *crossover* bemoeilijkt de interpretatie van de OS data. Het College vindt dit een *other concern*. Een negatief effect op OS wordt niet verwacht, mede gelet op het werkingsmechanisme.
- De Rapporteurs vinden de vraag om een jaar extra marktbescherming niet gerechtvaardigd. Er is niet aangetoond dat cemiplimab bij deze indicatie een klinisch significant voordeel geeft ten opzichte van de bestaande behandelingen voor deze indicatie. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteurs hierover formuleren.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is niet in lijn met de studiepopulatie en er zijn additionele OS analyses vereist. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.g

Libtayo

Productnaam	Libtayo
Werkzaam bestanddeel	cemiplimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 350 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC33
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	122801
Zaaknummer	828697

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *"LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC or laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.*

*LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced basal cell carcinoma (BCC) previously treated with a hedgehog pathway inhibitor.* Toe te voegen tekst is onderstreept.

De firma vraagt op basis van deze indicatie-uitbreiding ook een extra jaar marktbescherming aan.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een eenarmige studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab onderzocht bij 132 patiënten met gevorderde BCC, waarbij de ziekte progressie vertoonde na behandeling met een *Hedgehog Pathway Inhibitor* (HHI) of die daar intolerant voor waren. De resultaten wijzen op een klinisch significante verbetering van de *Objective Response Rate* (ORR), mede gelet op de zeldzaamheid van deze aandoening en het gebrek aan behandelopties.

- De aangevraagde indicatie is geen goede afspiegeling van de studiepoulatie. De patiënten in de studie hadden geen andere behandelopties meer. Dit komt onvoldoende terug in de indicatie. De firma wordt verzocht de aangevraagde, bredere indicatie beter te onderbouwen. Het College steunt de *major objection* die de Co-Rapporteur hierover formuleert.
- De firma wordt verzocht te overwegen ook patiënten met uitgezaaide BCC op te nemen in de indicatie. Door de aard van de aandoening bij deze patiënten kunnen zij ook baat hebben bij behandeling met cemiplimab. Daarmee zou de indicatie gelijk worden aan die van HHI vismodegib. In dit kader wordt om *updated* data gevraagd voor deze patiënten, alsmede een discussie over de *benefit/risk* balans bij deze groep.
- Met betrekking tot het aangevraagde extra jaar marktbescherming wordt opgemerkt dat op dit moment onvoldoende is aangetoond dat cemiplimab een significante klinisch voordeel biedt ten opzichte van bestaande behandelingen voor deze indicatie. Dit is een *major objection*.

- Opgemerkt wordt dat met deze patiëntenaantallen ook een gerandomiseerde, gecontroleerde studie uitgevoerd had kunnen worden. Het College heeft zich hier in de afgelopen periode al vaker over uitgesproken. Het is onwenselijk dat voor een eenarmige studie wordt gekozen wanneer het aantal beschikbare patiënten ook een gerandomiseerde, gecontroleerde studie mogelijk maakt.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De aangevraagde indicatie komt onvoldoende overeen met de onderzochte patiëntenpopulatie en dit is niet gerechtvaardigd.

Agendapunt 10.i

Nordimet

Productnaam	Nordimet
Werkzaam bestanddeel	Methotrexaat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AX03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	117765, 117766, 117767, 117768, 117769, 117770, 117771, 117772
Zaaknummer	781098

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Nordimet is indicated for the treatment of*

- *active rheumatoid arthritis in adult patients,*
- *polyarthritic forms of severe, active juvenile idiopathic arthritis (JIA), when the response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been inadequate,*
- *severe recalcitrant disabling psoriasis, which is not adequately responsive to other forms of therapy such as phototherapy, psoralens and ultraviolet A (PUVA), and retinoids, and severe psoriatic arthritis in adult patients.*
- *moderate steroid-dependent Crohn's disease in adult patients, in combination with corticosteroids and as monotherapy after corticosteroids have been weaned off.*
- *maintenance of remission of mild to moderate steroid-dependent Crohn's disease in adult patients.*”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

Mede op basis van de beschikbare literatuur over de toepassing van methotrexaat bij de ziekte van Crohn (CD) doet de Rapporteur een voorstel voor een aanpassing van de aangevraagde indicatie. Opgemerkt wordt dat er in de behandeling van CD onderscheid wordt gemaakt tussen de inductie van remissie en behoud van remissie. Gewezen wordt op de recent aangepaste richtsnoeren van de *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*. Hierin wordt methotrexaat aanbevolen voor de inductie van remissie bij steroïde-afhankelijke patiënten. Bij toepassing voor behoud van remissie wordt gelijktijdig gebruik van corticosteroiden afgeraden, gelet op de bijwerkingen bij langdurig gebruik van corticosteroiden. Deze overwegingen leiden ertoe de aangevraagde indicatie als volgt moet worden aangepast:

“*Induction of remission of moderate steroid-dependent Crohn's disease in adult patients, in combination with corticosteroids and as monotherapy after corticosteroids have been weaned off for maintenance of remission after corticosteroids have been weaned off in patients who have responded to methotrexate maintenance of remission of mild to moderate steroid-dependent Crohn's disease in adult patients.*”

---

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, mits deze wordt aangepast zoals voorgesteld door het College. Met deze aanpassing wordt duidelijk dat onderscheid moet worden gemaakt tussen inductie van remissie (waarbij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden is toegestaan) en behoudt van remissie (waarbij geen gelijktijdig gebruik van corticosteroïden is toegestaan).

Agendapunt 10.j

Orladeyo

Productnaam	Orladeyo
Werkzaam bestanddeel	berotralstat
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 150 mg
Indicatiegebied	Hereditair angio-oedeem
ATC-code	B06AC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	126516
Zaaknummer	796337

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*For routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and adolescent patients aged 12 years and older.*”

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 956<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de veiligheid, de indicatie, en over de klinische relevantie van het aangetoond effect.”

**Kwaliteit**

De Rapporteurs formuleren twee *major objections*. Deze borduren voort op de *major objections* die zij in de vorige ronde formuleerden. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

De *major objection* van de Co-Rapporteur (over de evaluatie van de carcinogeniciteit van berotralstat) blijft van kracht.

**Klinische onderzoeken**

Het College is het met de Rapporteurs eens dat de *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

- Een belangrijk punt van discussie was de klinische relevantie van de aangetoonde reductie in frequentie van aanvallen. Deze patiënten ervaren anticipatieangst m.b.t. de aanvallen, en de waargenomen reductie doet daar niet aan af. De aanvallen treden immers nog steeds op. De reductie leidt ook niet tot een verbetering in functioneren en *Quality of Life* (QoL). Op basis van aanvullende analyses heeft de firma de klinische relevantie van het aangetoonde effect, en dan met name het effect op de ernstige (laryngeale) aanvallen, verder onderbouwd. Met betrekking tot het uitblijven van een effect op QoL zijn geen nieuwe inzichten opgedaan. Het College had dit graag bediscussieerd gezien, maar dit is geen *blocking issue*. Doorslaggevend zijn uiteindelijk de aangetoonde reductie in aanvallen en de toedieningsvorm, die een aanvulling is op het huidige behandelarsenaal voor dit indicatiegebied.
- Een ander belangrijk discussiepunt was het risico op QT-verlenging. Daar kwam nog bij dat deze patiëntenpopulatie gelijktijdig andere medicatie gebruikt wordt die ook een verhoogd risico op QT-verlenging kan geven. De firma werd verzocht te bediscussiëren wat dit risico betekent voor patiënten met matig tot ernstige leverfunctiestoornissen, en welke maatregelen hiervoor genomen moet worden.



In de onderhavige ronde doen de Rapporteurs een aantal voorstellen voor waarschuwingen in rubrieken 4.2 (dosering en wijze van toediening) en 4.4. (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Gesteld wordt dat de toepassing van berotralstat moet worden vermeden bij patiënten met matig tot ernstige leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie. Het College steunt deze voorstellen, maar er moet nog wel worden bediscussieerd of de waarschuwingen op deze manier zwaar genoeg zijn. Ook dient de firma in de SmPC op te nemen welke andere geneesmiddelen de blootstelling van berotralstat zouden kunnen verhogen.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op klinisch gebied zijn de *major objections* grotendeels weggenomen. Over de andere dossierdelen resteren echter nog *major objections*.

Agendapunt 10.k

Tagrisso

Productnaam	Tagrisso
Werkzaam bestanddeel	osimertinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 40 mg en 80 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE35
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	117563, 117564
Zaaknummer	829153

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tagrisso as monotherapy is indicated for:*

- *The first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating EGFR mutations.*
- *The treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.*
- *The adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een lopende, dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van osimertinib vergeleken met placebo. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met EGFRm stadium IB-III A NSCLC die complete tumorresectie hebben ondergaan met of zonder adjuvante chemotherapie. Het primaire eindpunt is *Disease-Free Survival (DFS)*. De voorlopige resultaten wijzen op een statistisch significante verbetering in DFS bij patiënten behandeld met osimertinib, ten opzichte van de placebogroep. De resultaten voor het secundaire eindpunt *Overall Survival (OS)* zijn nog immatuur. Verder lijken de resultaten uit te wijzen dat patiënten die worden behandeld met osimertinib een verminderd risico hebben op terugkerende hersenmetastasen. De data op dat gebied is echter nog te beperkt. Op verzoek van de *Internal Displacement Monitoring Centre (IDMC)* is de studie vroegtijdig gedeblindeerd voor statistische analyse. De patiënten en onderzoekers blijven wel geblindeerd.

- Het College deelt de mening van de Co-Rapporteur dat de DFS resultaten veelbelovend zijn. Een belangrijk discussiepunt in het College is de vraag of moet worden gewacht op meer mature OS data. Enerzijds wordt opgemerkt dat het vooral voor een adjuvante setting belangrijk is om meer te weten te komen over OS. Wanneer behandeling in de adjuvante setting niet leidt tot een OS voordeel, dan kan patiënten deze behandeling bespaard blijven. Daar wordt tegenover gezet dat mature OS data niet meer binnen deze procedure beschikbaar zullen komen. De kans is aanwezig dat dergelijke data pas over een aantal jaren beschikbaar zijn. De principiële vraag is dus of DFS in adjuvante setting een acceptabel primair eindpunt

is. Uiteindelijk wordt geconcludeerd dat dit het geval is, en dat de vraag om mature OS data een *other concern* is. Mochten additionele OS data in de loop van deze procedure een ander beeld schetsen dan de nu beschikbare DFS data, dan kan hierover alsnog een *major objection* worden geformuleerd.

- De Rapporteur formuleert *major objections* over de vroegtijdige deblindering. Het College is het met de Rapporteur eens dat dit verder moet worden opgehelderd. Echter, naar verwachting zal de uitkomst niet van invloed zijn op de *benefit/risk* balans. Daarom kan dit worden gedowngraded naar een *other concern*.
- Het College steunt de *major objection* die de Co-Rapporteur formuleert over de indicatie. Deze moet worden beperkt tot de onderzochte patiëntenpopulatie (stadium IB-IIIa NSCLC). De firma wordt tevens aangeraden de bewoording dusdanig aan te passen dat alle activerende EGFR mutaties onder de indicatie vallen (i.p.v. het specifiek benoemen van de indicaties). Hiermee wordt de aangevraagde indicatie in lijn gebracht met de reeds goedgekeurde eerstelijnsindicatie.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het aangetoonde effect op DFS is veelbelovend, maar een *major objection* resteert met betrekking tot de bewoording van de indicatie.

Agendapunt 10.1

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC32
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310, 123815
Zaaknummer	796134

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Atezolizumab, in combination with platinum-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC).”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 955<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 17 juni 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief en de resultaten lijken weinig klinisch relevant.”

**Klinische onderzoeken**

Het College blijft bij zijn eerder ingenomen negatieve standpunt. Los van het effect op *Investigator Assessment-ProgressionFree Survival* (INV-PFS) is er geen ander bewijs dat atezolizumab + chemotherapie effectiever is dan alleen chemotherapie. De *Independent Review Facility PFS* (IRF-PFS) was niet significant verbeterd. De heterogeniteit van de studiepopulatie, het problematische ontwerp van de pivotale studie, en het verschil tussen INV-PFS en IRF-PFS maken dat de PFS resultaten moeilijk te interpreteren zijn. Ook roept dit vragen op over de interne en externe validiteit van de studieresultaten. Deze zaken zorgen voor een negatieve *benefit/risk* balans.

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De wijze waarop de studie is uitgevoerd, de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie, en de discrepantie tussen de IRF-PFS en de INV-PFS zorgen voor twijfels over de validiteit van de studieresultaten.

- 
- 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**
- Agendapunt 12.a**      **CHMP-agenda 7-10 december 2020**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 12.b**      **CMDh-agenda 8-9 december 2020**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* (CMDh). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-verslag 23-26 november 2020**  
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 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)  
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)  
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma