

Vastgesteld d.d.
29 april 2021

**Openbaar verslag van de 972^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 17 februari 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
24-06-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
26-07-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h en 12.c.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Lyflex
baclofen
Neuromusculaire aandoeningen
- 7.b Opdivo
nivolumab
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aubagio
teriflunomide
Multiple sclerose

ISO 9001:2015



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

www.cbg-meb.nl

- 10.b Darzalex
daratumumab
Oncologie
- 10.c Darzalex
daratumumab
Oncologie
- 10.d Enspryng
satralizumab
Auto-immuunziekten
- 10.e Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.f Sedaconda 100%
isofluraan
Sedatie
- 10.g Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10.h Verzenios
abemaciclib
Oncologie
- 10.i Quofenix
delafloxacin meglumine
Infectieziekten

11 *Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken*

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

- 12.a CHMP-agenda 22-25 februari 2021
- 12.b CMDh-agenda 23-24 februari 2021
- 12.c PRAC-verslag 8-11 februari 2021

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*

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 972^e 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

Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.d dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. Sonke zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.b, 10.b, 10.c, 10.e, 10.g, 10.h en 10.i. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.a, 10.a, 10.d en 10.f. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 14 en 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Overlijden voormalig Collegevoorzitter Teijgeler

Op 4 februari 2021 overleed dr. Claudius Teijgeler op 93-jarige leeftijd. Claudius Teijgeler was voorzitter van het College 1967 en 1991. Gedurende deze periode van 24 jaar is onder zijn leiding veel tot stand gebracht en is de basis gelegd voor het huidige CBG als onafhankelijke autoriteit die erop toeziet dat goede medicijnen op de markt beschikbaar komen en goed gebruikt worden. Het CBG is Claudius veel dankbaarheid verschuldigd voor alles wat hij voor de organisatie heeft gedaan. Men zal hem blijven herinneren als iemand die jarenlang het CBG met hart en ziel heeft gediend.

Mevr. Loekemeijer nieuwe directeur/secretaris aCBG

Met ingang van 1 mei 2021 wordt Paula Loekemeijer de nieuwe directeur/secretaris van het aCBG. Zij volgt Hugo Hurts op, die per 1 september 2021 met pensioen gaat. De afgelopen zes jaar was mevr. Loekemeijer directeur Veiligheidsonderzoeken en Bedrijfsvoering bij de Algemene Inlichtingen en Veiligheidsdienst (AIVD).

Vertrek adjunct-directeur aCBG Stan van Belkum

Adjunct-directeur Stan van Belkum gaat het aCBG verlaten. Met ingang van 1 april wordt hij algemeen secretaris/directeur bij Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

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

- Momenteel lopen 2 artikel 5(3)-procedures met betrekking tot monoklonale antilichamen, te weten voor bamlanivimib & etesevimab en casirivimab & imdevimab. De interactieve beoordelingen (*rolling reviews*) zijn van start gegaan.
- Tocilizumab: na de REMAP-CAP-studie laat ook de RECOVERY-studie positieve resultaten zien. Het effect op mortaliteit (absolute afname van het risico) bedraagt

4%. Voor elke 25 patiënten die behandeld worden met tocilizumab kan 1 leven worden gespaard, claimt de firma.

Vaccins

Momenteel zijn 300 vaccins in ontwikkeling, zitten er 76 in klinische studies, 20 in fase III en zijn er 10 in gebruik. In Europa zijn 3 vaccins geregistreerd.

De ontwikkeling van 4 vaccins is gestopt, ofwel vanwege een valspositieve HIV-test na vaccinatie, ofwel vanwege een teleurstellende immunogeniciteit.

Commercieel vertrouwelijke informatie is weggelaten.

De aanwezigheid van virusvarianten kan een probleem vormen voor de werkzaamheid van de (goedgekeurde en in ontwikkeling zijnde) vaccins. Er circuleren nu verschillende *variants of concern*: uit Kent (het Verenigd Koninkrijk), Zuid-Afrika en Brazilië. Alle varianten laten een hogere overdraagbaarheid zien. Gesuggereerd wordt daarnaast dat de Britse variant een mogelijk ernstiger beloop kent. De werkzaamheid van de huidige vaccins tegen de Engelse variant is goed. Over de werkzaamheid bij de Braziliaanse variant zijn nog geen data beschikbaar. De antistofrespons die optreedt na vaccinatie met de in Europa geregistreerde vaccins heeft een iets lagere neutraliserende capaciteit tegen de Zuid-Afrikaanse mutant dan tegen het wildtype virus. Hoewel er geen correlaat van bescherming is met betrekking tot deze neutraliserende antilichamen, zijn deze antilichamen zeker van belang en dit zou mogelijk gevolgen kunnen hebben voor de werkzaamheid van de vaccins. Het Janssen-vaccin biedt ongeveer 57% bescherming tegen matige ziekte en 85% tegen ernstige ziekte door de Zuid-Afrikaanse variant. Het AstraZeneca-vaccin is echter aanzienlijk minder goed werkzaam tegen deze mutant. Dit is de reden dat de Zuid-Afrikaanse regering heeft besloten af te zien van het gebruik van dit vaccin.

Een relevante vraag hierbij is welke data een firma moet indienen om een wijziging van stam in een vaccin te onderbouwen. Vooralsnog is besloten dat geen preklinische data nodig zijn, maar wel klinische data in de vorm van immunogeniciteitsdata en veiligheidsgegevens. *Immunobridging* lijkt hierin een centrale rol te gaan spelen. Bij *Immunobridging* wordt de respons van het variantvaccin tegen de variantstam vergeleken met de respons van het originele vaccin tegen de originele stam bij personen die nog geen COVID-19 hebben gehad en niet gevaccineerd zijn tegen COVID-19. Omdat er echter geen correlaat van bescherming is, is het moeilijk om hierbij een marge voor non-inferioriteit vast te stellen. Dit zal pragmatisch moeten worden bepaald.

Pfizer heeft aangekondigd bij wijze van oefening een fase III studie te willen gaan uitvoeren naar de werkzaamheid van een variantvaccin tegen de Zuid-Afrikaanse stam. Pfizer wil op die manier ervaring opdoen met verandering van stam in het vaccin en de gevolgen hiervan voor het immunogeniciteits- en veiligheidsprofiel.

Pfizer hoopt uiteindelijk in de toekomst alleen op basis van kwaliteitsdata variaties te kunnen doorvoeren, maar dat is voorlopig niet aan de orde. Bij het griepvaccin gebeurt dit wel, maar daar is dertig jaar ervaring met klinische studies aan voorafgegaan.

Met betrekking tot variantvaccins zijn er verschillende scenario's denkbaar. De firma kan een monovalent vaccin tegen een *variant of concern* aanbieden en al een vaccin tegen de originele stam geregistreerd hebben. Deze laatste kan behouden blijven, zodat twee verschillende vaccins naast elkaar op de markt zijn. Ook kan het monovalente vaccin het originele vaccin vervangen. Een andere optie is dat de firma nog geen origineel vaccin heeft geregistreerd. Als de firma al wel een origineel vaccin heeft geregistreerd dan kan *immunobridging* worden uitgevoerd met dit originele

vaccin. Mocht nog geen vaccin geregistreerd zijn, dan dient de firma non-inferioriteit aan te tonen ten opzichte van een vaccin dat eenzelfde platform gebruikt (indien beschikbaar).

Er zou ook voor gekozen kunnen worden meerdere stammen in een vaccin op te nemen, zodat een bivalent of multivalent vaccin ontstaat.

Ten aanzien van de veiligheid wordt er voornamelijk van uitgegaan dat, omdat het vaccinconstruct gelijk is en er antilichamen worden aangemaakt tegen hetzelfde stukje virus, er geen of slechts weinig verschil zal zijn in veiligheidsprofiel waardoor er met minder veiligheidsdata volstaan kan worden voor de registratie van een variant vaccin. Dit dient echter wel *post-approval* te worden onderzocht.

Stand van zaken rondom het AstraZeneca-vaccin

- De afgelopen week zijn vier batches werkzaam bestanddeel aangetroffen die niet voldeden. Het was de vraag of deze batches vrijgegeven konden worden. Uiteindelijk is de onderliggende oorzaak geïdentificeerd en opgelost. In overleg met het *Official Medicines Control Laboratories* (OMCL) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) is besloten de batches vrij te geven.
- Inmiddels heeft de firma extra stabiliteitsdata aangeleverd met betrekking tot het afwijken van temperatuurvoorschriften tijdens het gebruik. De effecten hiervan lijken beperkt te zijn. Gezien de uitdagende logistiek is de firma gevraagd de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) aan te passen op basis van deze data.
- Voor de productie van het vaccin in Europa gaat de firma extra fabrieken inzetten. Gewerkt zal worden via een *Post Approval Lifecycle Management Protocol* (PACMP). Op basis van dit protocol kunnen batches meteen vrij worden gegeven wanneer deze voldoen aan de specificaties.

-
- 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

Agendapunt 7.a Lyflex

Productnaam	Lyflex
Werkzaam bestanddeel	baclofen
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Neuromusculaire aandoeningen
ATC-code	M03BX01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127450
Zaaknummer	838285

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Lioresal 5 mg/ml drank (Ierland) als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Lioresal is goedgekeurd: *“Treatment of muscular spasms of spinal or cerebral origin.”*

In Nederland zijn diverse baclofen-tabletten geregistreerd (5, 10 en 25 mg), maar nog geen orale suspensie. Baclofen-tabletten kunnen niet worden toegepast bij kinderen met een gewicht ≤ 33 kg.

Kwaliteit & Non-klinische & Klinische onderzoeken

De firma heeft geen bio-equivalentiestudies ingediend ter onderbouwing van de aanvraag maar stelt een biowaiver voor. Dit aangezien het testproduct een waterige oplossing is ten tijde van inname, met hetzelfde werkzame bestanddeel en dezelfde concentratie als het referentiegeneesmiddel.

Vanuit klinisch perspectief zijn er geen bezwaren. Met deze toedieningsvorm kan bij kinderen accurater worden gedoseerd en kunnen ook kinderen met een gewicht ≤ 33 kg worden behandeld. De voorgestelde posologie is identiek aan die in het kinderformularium. Er worden echter wel drie *major objections* opgesteld op het gebied van kwaliteit en farmacokinetiek (PK):

- Een *biowaiver* kan niet worden toegekend. Ondanks dat de firma niet specifiek een *BCS based biowaiver* aanvraagt, zijn de principes die hieraan ten grondslag liggen volgens het College wel van toepassing en daarom dient aan de *ICH-M9-guideline* te worden voldaan. Aangezien het hier geen BCS-klasse 1 betreft moeten alle hulpstoffen aan bepaalde eisen voldoen. Lyflex bevat een significant ander gehalte aan sorbitol dan het referentieproduct, maar ook andere hulpstoffen dienen hierbij te worden meegenomen. Mogelijk dient de formulering gewijzigd te worden.
- Er ontbreekt een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

- De firma heeft stabiliteitsstudies uitgevoerd *under accelerated conditions*. Bepaalde waarden blijken buiten de specificaties te vallen. De firma wordt gevraagd een studie aan te leveren *under intermediate stability*, in lijn met de richtlijnen van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA).

Verder resteren er nog *other concerns* ten aanzien van de hoge concentratie van het smaakmiddel en over de afwezigheid van een meetbekertje of meetlepel om een correcte toediening van het product bij kinderen te waarborgen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *biowaiver* kan momenteel niet worden toegekend. Tevens resteren er *major objections* op het gebied van kwaliteit en farmacokinetiek.

Agendapunt 7.b

Opdivo

Productnaam	Opdivo
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	849542

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met:

“Gastric, gastro oesophageal junction (GEJ) or oesophageal adenocarcinoma: Opdivo in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced or metastatic gastric, gastro oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma (see section 5.1).” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Opdivo als monotherapie of combinatietherapie is reeds goedgekeurd voor:

“(adjuvant) melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin Lymphoma (cHL), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma (UC) and Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (OSCC).”

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 zijn de werkzaamheid en veiligheid van nivolumab plus ipilimumab of nivolumab plus oxaliplatine plus fluoropyrimidine vergeleken met oxaliplatine plus fluoropyrimidine. De studie is uitgevoerd bij patiënten met eerder onbehandelde gevorderde of gemetastaseerde kanker van maag of gastro-oesofageale overgang. Primaire eindpunten waren *Overall Survival (OS)* en *Progression-Free Survival (PFS)* bij patiënten met *Programmed death-ligand 1 (PD-L1) Combined Positive Score (CPS) ≥ 5*. De randomisatieprocedure is tijdens de studie tweemaal gewijzigd en ook de primaire eindpunten, primaire populatie, *sample size* en *multiple testing strategy* werden meerdere malen aangepast tijdens de studie.

De combinatie van nivolumab plus oxaliplatine plus fluoropyrimidine gaf een statistisch significant OS voordeel ten opzichte van de controlegroep. PFS resultaten waren hiermee in lijn. Deze combinatie kende echter wel meer toxiciteit dan de combinatie zonder nivolumab.

De *benefit/risk* balans is vooralsnog negatief.

- In de door de firma aangevraagde brede indicatie wordt geen onderscheid gemaakt in PD-L1 CPS-score. De gunstige resultaten worden echter met name gedreven door de resultaten bij patiënten met een PD-L1 CPS-score ≥ 5 . Dit is in de studie ook als afkapwaarde genomen voor het primaire eindpunt. Wanneer hierbij ook de additionele toxiciteit van nivolumab toegevoegd aan oxaliplatine plus fluoropyrimidine wordt meegenomen, is de *benefit/risk* balans bij patiënten met een PD-L1 CPS-score < 5 onzeker. De firma wordt middels een *major objection* gevraagd de brede indicatie te justificeren.
- Patiënten die HER2-positief waren werden geëxcludeerd uit de studie. Het College is dan ook van mening dat dit in de indicatie terug dient te komen. Hierover wordt een *major objection* opgesteld.
- De integriteit van de studie wordt betwijfeld door diverse en kritische wijzigingen in het protocol ten tijde van het uitvoeren van de studie. Bij een open-label opzet is dit zorgwekkend en er kan niet uitgesloten worden dat de wijzigingen datagedreven zijn. Ook dit is een *major objection*.
- In 2018 is de arm met nivolumab plus ipilimumab gesloten voor inschrijving op advies van de *Data Monitoring Committee* (DMC) vanwege een toegenomen toxiciteit en mortaliteit. Voor de melanoomindicatie is deze combinatie echter in dezelfde dosering en duur wel geaccepteerd. Mogelijk is de groep patiënten met een melanoom minder kwetsbaar en verklaart dit het verschil in toxiciteit, maar het College vindt het van belang dat dit signaal nader bekeken wordt.

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 brede indicatie is niet goed onderbouwd. Er resteren *major objections* over de indicatie en de integriteit van de studie.

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 Aubagio

Productnaam	Aubagio
Werkzaam bestanddeel	teriflunomide
Farmaceutische vorm en sterkte	geregistreerd – filmomhulde tabletten: 14 mg aangevraagd – filmomhulde tabletten: 7 mg
Indicatiegebied	Multiple sclerose
ATC-code	L04AA31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126746, 111470
Zaaknummer	805469

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

“Treatment of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) (please refer to section 5.1 for important information on the population for which efficacy has been established).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Er wordt tevens een nieuwe sterkte aangevraagd (7 mg).

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 960^e Collegevergadering (d.d. 27 augustus 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid is in principe voldoende aangetoond, maar de voorgestelde dosering bij kinderen moet beter onderbouwd worden. Hierover is een *major objection* geformuleerd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde concludeerde het College dat in de studie het primaire eindpunt niet is behaald. Dit eindpunt werd echter niet geschikt bevonden. Wanneer gekozen zou zijn voor MRI-activiteit, dan zou de studie wel effect hebben aangetoond. *Time to first confirmed clinical relapse or high MRI activity* wordt gezien als een plausibel eindpunt, aangezien in de klinische praktijk het optreden van één van deze eindpunten gezien wordt als indicator van ziekteactiviteit ondanks onderliggende behandeling. Dit leidt tot de beslissing om ofwel ziektemodificerende therapie te starten ofwel om de reeds gestarte behandeling te herzien.
- De Rapporteur stelt in de huidige ronde dat integratie van MRI-data van volwassenen in de pediatrische data middels Bayesiaanse statistiek het resultaat niet aanzienlijk verandert. Het College ziet dit als een extra argument om de extrapolatie naar kinderen > 10 jaar toe te staan en de indicatie-uitbreiding te accepteren. De Rapporteur is echter van mening dat onder meer de vele *missing values* de robuustheid van de resultaten beperken. Het College is het hier niet mee eens. Het gaat om *missing values by design*, aangezien het een *time to prevent approach* betreft, waarbij het *event* gedefinieerd is als een *relapse* of activiteit op

een MRI. Nadat één van deze *events* werd bereikt, werd geen nieuwe MRI meer gemaakt in het vervolgtraject van de studie. Het aantal *missing values* was in de placebogroep duidelijk groter dan in de Aubagio-groep (70.2% versus 46.8%), wat volgens het College kan worden gezien als een teken van werkzaamheid. Over de klinische werkzaamheid heeft het College dan ook geen twijfels.

- De *major objection* op het gebied van de farmacokinetiek (PK) is niet opgelost. De voorgestelde dosering voor kinderen is nog steeds niet goed onderbouwd. De bloedspiegels bij kinderen zijn hoger dan bij volwassenen bij eenzelfde dosis Aubagio en eenzelfde lichaamsgewicht. Dit kan niet goed verklaard worden. Dit leidt ook tot zorgen op het gebied van de veiligheid, vooral ten aanzien van het toegenomen risico op pancreasgerelateerde bijwerkingen, dat niet makkelijk te mitigeren lijkt. Hierover wordt door de Rapporteurs een *major objection* opgesteld, die door het College ondersteund wordt.
- Bovenstaande punten zullen in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) worden ingebracht. Bij een *split vision* lijkt inschakeling van een *Ad Hoc Expert Group* (AHEG) wenselijk.

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 werkzaamheid is volgens het College voldoende aangetoond, maar er resteren *major objections* op het gebied van PK in combinatie met veiligheid.

Agendapunt 10.b

Darzalex

Productnaam	Darzalex
Werkzaam bestanddeel	daratumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 1800 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	125413
Zaaknummer	845589

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

"Darzalex is currently indicated:

- *in combination with lenalinomide and dexamethasone or with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.*
- *as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.*
- *for the treatment of adult patients with systemic light chain (AL) amyloidosis.*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Darzalex is geregistreerd als intraveneuze en subcutane formulering. Deze indicatie-uitbreiding wordt alleen aangevraagd voor de subcutane vorm.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende, gerandomiseerde, open-label fase III studie met een actieve controle. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van daratumumab subcutaan plus VCd (bortezomab, cyclofosfamide en dexamethason) (D-VCd) vergeleken met VCd alleen. De studie is uitgevoerd bij patiënten met nieuw vastgestelde AL-amyloïdose. Het primaire eindpunt was Complete Hematologische Respons (CHR). Dit werd bereikt in 53.3% van de patiënten met D-VCd en 18.1% van de patiënten met VCd. Het veiligheidsprofiel is bekend. Mogelijk verhoogt daratumumab het risico op een perifere neuropathie.

De *benefit/risk* balans is positief en er is sprake van een klinische relevant effect. De Rapporteurs formuleren een *major objection* over de brede indicatie. Uit de voorgestelde indicatie wordt niet duidelijk dat het gaat om een nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose en evenmin dat dit geneesmiddel in combinatie met VCd gebruikt dient te worden. De Rapporteur vraagt specifiek om de baselinekarakteristieken van de studiepopulatie ook te vermelden in de indicatie. Het College ondersteunt een deel van deze *major objection* en vindt het inderdaad noodzakelijk dat in de indicatie de combinatietherapie die in de studie gebruikt wordt terugkomt. Het College vraagt de firma daarnaast om een rechtvaardiging van de brede indicatie. In de onderzoekspopulatie is het geneesmiddel alleen onderzocht bij patiënten met een nieuw vastgestelde AL-amyloïdose. Het zou gezien het tekort aan goede behandelingen bij deze populatie echter ook wenselijk zijn wanneer Darzalex beschikbaar zou zijn voor patiënten met een *relapse*. De vraag is of de firma data heeft ter onderbouwing hiervan. Het College vindt het tot slot niet nodig om baselinekarakteristieken van orgaanbetrokkenheid en hartfalen in de indicatie op te laten nemen, zoals de Rapporteur wenst. Bij een AL-amyloïdose is er per definitie al sprake van orgaanbetrokkenheid.

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 *benefit/risk* balans is positief en er is sprake van een klinisch relevant effect, maar er resteert een *major objection* ten aanzien van de indicatie.

Agendapunt 10.c

Darzalex

Productnaam	Darzalex
Werkzaam bestanddeel	daratumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 1800 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	125413
Zaaknummer	847961

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Darzalex is currently indicated:

- *in combination with lenalinomide and dexamethasone or with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.*
- *in combination with pomalidomide and dexamethasone or as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie met een actieve controle. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van daratumumab subcutaan plus palidomide en dexamethason (DPd) vergeleken met palidomide en dexamethason (Pd) alleen. De studie is uitgevoerd bij patiënten met *Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)*, die minstens één eerdere behandellijn met zowel lenalidomide als een proteasoomremmer hebben ondergaan. Het primaire eindpunt was *Progression-Free Survival (PFS)*. Toevoeging van daratumumab leidde tot een statistisch significante verbetering van de PFS (12,4 versus 6,9 maanden).

De *benefit/risk* balans is positief, maar de indicatie moet scherper omschreven worden. Het College kan ermee instemmen dat het geneesmiddel geplaatst wordt na één eerdere behandellijn, maar stelt wel dat patiënten dan dubbelrefractair dienen te zijn, zowel voor een proteasoomremmer als voor de krachtigste immunomodulator lenalidomide. Hierover wordt een *major objection* opgesteld.

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 *benefit/risk* balans is positief en er is sprake van een klinisch relevant effect, maar er resteert een *major objection* ten aanzien van de indicatie.

Agendapunt 10.d

Enspryng

Productnaam	Enspryng
Werkzaam bestanddeel	satralizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 120 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	125528
Zaaknummer	755335

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Enspryng is indicated as monotherapy or in combination with immunosuppressive therapy (IST) for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in adult and adolescent patients from 12 years of age who are anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) seropositive.”* Het onderstreepte deel is na de 1^e ronde aan de indicatie toegevoegd.

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 953^e Collegevergadering (d.d. 20 mei 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* over de integriteit van de studiedata is niet opgelost.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Vanaf de 1^e ronde zijn er al grote bedenkingen bij de integriteit van de studiedata van de twee pivotale studies. In de huidige ronde is het geïntegreerde inspectierapport beschikbaar gekomen, waarin door de inspecteurs geconcludeerd wordt dat bepaalde studiesites en datasets van patiënten vanwege integriteitsproblemen geëxcludeerd moeten worden uit de huidige set gegevens. Dit betreft 28% van de studiepopulatie. De Rapporteurs zijn van mening dat het excluderen van zo’n groot deel van de patiëntenpopulatie uit de analyses niet acceptabel is. Het schendt het randomisatieprincipe en leidt tot bias. De betrouwbaarheid en kwaliteit van de resterende data blijven twijfelachtig. De eerder opgestelde *major objection* ten aanzien van de data-integriteit is derhalve niet opgelost. Het College ondersteunt dit volledig.

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 resultaten van de *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie maken de studie onbruikbaar. De integriteit en robuustheid van de data kunnen niet gegarandeerd worden. De werkzaamheid kan niet adequaat worden beoordeeld.

Agendapunt 10.e

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg en 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	846819

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met:

“Extension of indication to include: in combination with chemotherapy, first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastro oesophageal junction adenocarcinoma for Keytruda.”

Keytruda is reeds goedgekeurd als monotherapie of combinatietherapie voor patiënten met de volgende typen kankers: *melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma (UC), Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) en Renal Cell Carcinoma (RCC).*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie (cisplatinum en 5-FU) vergeleken met chemotherapie (cisplatinum en 5-FU) alleen in de eerstelijnssetting. De studie is uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderde, niet-operabele, gemetastaseerde adenocarcinomen (EAC) of plaveiselcelcarcinomen (ESCC) van de oesoofagus of gevorderde/gemetastaseerde Siewert type 1 adenocarcinomen van de gastro-oesofageale overgang (EGJ). Primaire eindpunten waren *Overall Survival (OS)* en *Progression-Free Survival (PFS)*, waarbij ook nader gekeken werd naar de *Programmed death-ligand 1 (PD-L1)* status en de histologie in de verschillende groepen. Alle primaire eindpunten werden behaald, evenals het belangrijkste secundaire eindpunt *Overall Response Rate (ORR) per investigator assessment*. Er werden geen opvallende veiligheidssignalen gezien.

- De Co-Rapporteur is van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is in de biomarkernegatieve subgroep. Het voordeel in de gehele voorgestelde populatie wordt gedeven door patiënten met een hoge PD-L1-expressiestatus. Het voordeel voor patiënten met een PD-L1 *Combined Positive Score (CPS) < 10* is onvoldoende aangetoond. Wanneer hierbij ook de additionele toxiciteit van pembrolizumab toegevoegd aan *platinum-based* chemotherapie wordt meegenomen, lijkt de *benefit/risk* balans voor patiënten met een PD-L1 CPS < 10 niet gunstig. De firma wordt in een *major objection* gevraagd de brede indicatie te rechtvaardigen. Het College ondersteunt dit.

- Het effect in de *intention to treat* analyse lijkt daarnaast met name gedreven te worden door de ESCC-groep met een PD-L1-expressie ≥ 10 . Voor een goede analyse dienen daarom ook de data per histologische groep te worden besproken, aangezien het verschil in behandel-effect door de biomarkerstatus vooral lijkt te bestaan bij de plaveicelcarcinomen en niet zozeer bij de adenocarcinomen.

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 voorgestelde indicatie wordt te breed geacht en dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.f

Sedaconda 100%

Productnaam	Sedaconda 100%
Werkzaam bestanddeel	isofluraan
Farmaceutische vorm en sterkte	vloeistof voor inhalatiedamp: 100%
Indicatiegebied	Sedatie
ATC-code	N01AB06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	127708
Zaaknummer	850045

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Sedation of mechanically ventilated adult patients.”*

Het betreft een versnelde procedure in de context van de COVID-19-pandemie. Sedatie wordt in Nederland tot op heden bereikt door propofol en midazolam. Isofluraan wordt wel in de Nederlandse richtlijnen genoemd, maar gezien het ontbreken van goede data wordt dit nog niet geadviseerd.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Dierstudies bij ratten en honden lopen nog. In deze studies worden data verzameld over de langer termijn toxiciteit. Deze data worden afgewacht.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een non-inferioriteitsstudie met een duur van 48 uur. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van isofluraan vergeleken met die van propofol. De studie is uitgevoerd bij patiënten die invasief werden geventileerd op de Intensive Care. Inductie vond in beide armen plaats met propofol. De sedatie bleek bij beide middelen gelijk. Het bijwerkingenprofiel van isofluraan lijkt iets minder gunstig dan dat van propofol. Ondersteunende data kwamen van zeven gerandomiseerde studies.

- De *benefit/risk* balans zou positief kunnen worden, maar in tegenstelling tot de RMS, die enkel *other concerns* opstelt, formuleer het College een *major objection* bestaande uit de volgende onderdelen:
 - De *benefit/risk* balans bij gebruik langer dan 48 uur dient beter onderbouwd te worden. Het middel is niet eerder langdurig bij kritisch zieke patiënten toegepast. Op dit moment zijn hierover geen data beschikbaar.
 - De *benefit/risk* balans voor patiënten met en zonder pulmonale indicatie voor de mechanische ventilatie dient bediscussieerd te worden. Onderbouwd moet worden of kan worden geëxtrapoleerd naar mechanisch geventileerde patiënten met pulmonale betrokkenheid, zoals bij *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) of een ernstige COVID-19-pneumonie.

- In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) staat beschreven dat voorzichtigheid moet worden betracht bij combinatietherapie met noradrenaline. Dit is zorgelijk, aangezien noradrenaline op de Intensive Care veel wordt toegepast. De firma wordt gevraagd de veiligheidsaspecten rondom deze combinatietherapie nader te bediscussiëren.
- De bewoording van de indicatie dient te worden aangepast naar: "*Sedation of mechanically ventilated adult patients in the intensive care unit.*" Toe te voegen tekst is onderstreept.
- Inductie heeft niet plaatsgevonden met isofluraan, maar met propofol, aangezien eerst *informed consent* voor de studie verkregen moest worden. Dit betekent dat het niet zeker is dat het dosisadvies bij aanvang goed in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is onderbouwd. Hierover formuleert het College een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans zou positief kunnen zijn, maar een *major objection* resteert met betrekking tot langduriger gebruik, de indicatie en de veiligheid.

Agendapunt 10.g

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	846282

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met:

“Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy, is indicated for the neoadjuvant treatment of adult patients with locally advanced or early TNBC (tumours > 2 cm in diameter, regardless of nodal status) (see section 5.1).”
Tecentriq is reeds goedgekeurd voor de behandeling van diverse solide tumoren (als monotherapie of in combinatie met chemotherapie), waaronder *unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumours have PD-L1-expression ≥ 1%, and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease.*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van neo-adjuvante behandeling met nab-paclitaxel gevolgd door *dose dense* doxorubicine (A) en cyclofosfamide (C) (nP-ddAC) plus atezolizumab vergeleken met nP-ddAC plus placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een klinisch beoordeelde T2-4d primaire invasieve triple-negatieve borstkanker (TNBC), geschikt voor operatief ingrijpen. Na de operatie en beoordeling van de pathologische respons werden onderzoekers en patiënten gedebindeerd voor de behandeling: patiënten met atezolizumab kregen adjuvant atezolizumab en de placebo-arm kreeg geen verdere behandeling. Eén van de twee primaire eindpunten, te weten pathologische Complete Respons (pCR) in de *Intention To Treat* (ITT)-populatie liet een statistisch significante verbetering zien ten opzichte van de placebogroep. Het andere eindpunt, pCR in de PD-L1-positieve subpopulatie, werd niet behaald. De resultaten van de belangrijkste secundaire eindpunten *Event-Free Survival* (EFS) en *Disease-Free Survival* (DFS) en *Overall Survival* (OS) waren immatuur.

- De discussie in het College gaat vooral over de vraag of pCR als primair eindpunt geaccepteerd kan worden, aangezien het bereiken van pCR niet per definitie een klinisch voordeel inhoudt, mede aangezien de resultaten met betrekking tot EFS, DFS en OS immatuur waren.

Een aantal argumenten pleit echter voor pCR als primair eindpunt:

- Eerder is door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) aangegeven dat pCR als primair eindpunt te rechtvaardigen is als er ondersteuning is van PFS data. De goedkeuring van Perjeta (pertuzumab) is op dergelijke data gebaseerd. In de NeoSphere-studie, gericht op HER2-positieve mammacarcinomen, gaf drie maanden neo-adjuvante therapie met pertuzumab een duidelijk pCR-voordeel. Later is dit bevestigd door EFS-data in een studie waarin pertuzumab adjuvant voor een jaar werd gegeven.
- Het bereiken van pCR op zich heeft bij deze aandoening al voordelen. Het maakt een minder invasieve operatie mogelijk. Bovendien hoeft in het geval pCR wordt bereikt adjuvant geen capecitabine gegeven te worden.
- Verschillende meta-analyses hebben aangetoond dat pCR een goed surrogaat is voor EFS op langere termijn.

Deze standpunten zullen in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) worden bediscussieerd.

- De Co-Rapporteur vraagt de firma in een *major objection* de *benefit/risk* balans voor de lymfekliernegatieve subgroep te bediscussiëren, aangezien de pCR-verbetering in deze groep slechts 8,8% bedraagt, tegenover 26,7% in de lymfeklierpositieve patiëntengroep. De vraag is of er hier nog sprake is van klinische relevantie. Deze *major objection* wordt door het College gesteund.
- De *major objection* van de Rapporteur met betrekking tot de bewoording van de indicatie wordt door het College niet ondersteund. De Rapporteur vindt dat "*anthracycline-based chemotherapy*" te algemeen geformuleerd, aangezien alleen *dose-dense AC* geïnccludeerd is in de studie en epirubicine en standaard-AC niet. Volgens het College is er echter geen verschil in werkzaamheid is tussen epirubicine en doxorubicine. Om deze reden kan deze *major objection* volgens het College worden gedowngraded tot een *other concern*.

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 belangrijkste vraag is of pCR in deze context een acceptabel primair eindpunt is. Verder resteert er een *major objection* over de brede indicatie, waarbij er weinig voordeel wordt gezien in de lymfeklier-negatieve subgroep.

Agendapunt 10.h

Verzenios

Productnaam	Verzenios
Werkzaam bestanddeel	abemaciclib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 100 mg, 150 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE50
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	121715, 121716, 121717
Zaaknummer	846357

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Advanced or Metastatic Breast Cancer - Verzenios is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy or in women who have received prior endocrine therapy.

In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.

Early Breast Cancer - Verzenios in combination with endocrine therapy is indicated for the adjuvant treatment of patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1).

In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Het College formuleert een *other concern* met betrekking tot de oogtoxiciteit, aangezien het onzeker is waarom het risico op oogtoxiciteit zoals gezien is bij muizen en ratten als laag wordt beschouwd voor mensen. Verzenios dient langdurig gebruikt te worden en deze bijwerking is potentieel ernstig en irreversibel. Om deze reden dient de klinische relevantie van deze bijwerking beter bediscussieerd te worden, alsmede het potentiële werkingsmechanisme.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van abemaciclib plus standaard adjuvante endocriene therapie vergeleken met standaard adjuvante endocriene therapie alleen.

De studie is uitgevoerd bij patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve, lymfeklierpositieve borstkanker in een vroeg stadium, met hoog risico op terugkeer van de ziekte (≥ 4 positieve oksellymfeklieren of 1-3 positieve oksellymfeklieren en minstens één van de volgende criteria: tumorgrootte ≥ 5 cm, een histologische graad 3 of minstens 1 positieve lymfeklier en Ki-67 $\geq 20\%$). Het primaire eindpunt *Invasive Disease-Free Survival (IDFS)* werd behaald. Het absolute voordeel van de combinatie met abemaciclib was 3,5%. Het bijwerkingenprofiel was aanzienlijk.

- De *benefit/risk* balans is negatief. De data zijn immatuur door de korte follow-up tijd. Het verkregen voordeel is klein en het bijwerkingenprofiel is aanzienlijk. Bovendien zijn er twijfels over de methodologie. Het betreft een open-label studie zonder *fixed assessment*, waardoor onderzoekers wisten welke behandeling de patiënten kregen en zij zelf op een willekeurig moment konden bepalen wanneer een scan zou plaatsvinden. Eén van de inclusiecriteria was bovendien dat patiënten maximaal 16 maanden eerder een operatie moesten hebben ondergaan. In deze periode van 16 maanden kon op een willekeurig tijdstip beeldvorming ter uitsluiting van metastasen hebben plaatsgevonden. Gezien deze lange termijn kan niet uitgesloten worden dat inmiddels gemetastaseerde patiënten geïnccludeerd waren. In een *major objection* wordt gevraagd bovenstaande zaken te bediscussiëren.
- In de indicatie staat beschreven “*at high risk of recurrence*”. In de studiepopulatie wordt dit echter specifieker benoemd. De aangevraagde indicatie dient in lijn te worden gebracht met de patiënten die in de studie geïnccludeerd zijn. In ieder geval dient te worden gespecificeerd dat het gaat om lymfeklierpositieve patiënten.
- De firma claimt een extra jaar marktbescherming. Gezien de negatieve *benefit/risk* balans wordt dit niet geaccepteerd. Hierover stelt de Rapporteur een *major objection* op die door het College wordt ondersteund.

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 *benefit/risk* balans is negatief en er zijn twijfels over onder meer de methodologie. Het gevraagde extra jaar marktbescherming kan niet worden toegekend.

Agendapunt 10.i

Quofenix

Productnaam	Quofenix
Werkzaam bestanddeel	delafloxacin meglumine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (IV): 300 mg tabletten: 450 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01MA23
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	122802, 122804
Zaaknummer	796519

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

“Quofenix is indicated for the treatment of the following infections in adults:

- *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSI) in adults.*
- *Community Acquired Pneumonia (CAP).*

when it is considered inappropriate to use other antibacterial agents that are commonly recommended for the initial treatment of these infections (see sections 4.4 and 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 954^e Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel mits de *other concerns* worden opgelost.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de 1^e ronde vonden zowel de Rapporteurs als het College de aangevraagde indicatie-uitbreiding op basis van de ingediende pivotale studie acceptabel wanneer enkele *other concerns* zouden worden opgelost. De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) kwam echter tot een *major objection* in lijn met de eerdere beoordeling van Nuzyra. Hieruit volgt dat een *single pivotal study* niet voldoende is voor goedkeuring van de CAP-indicatie als de farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD)-ondersteuning hiervoor onvoldoende is. De firma werd om een verdere rechtvaardiging gevraagd van de positieve *benefit/risk* balans voor de CAP-indicatie. Na de beoordeling van de ingediende responses in de 2^e ronde concluderen de Rapporteurs opnieuw dat de *benefit/risk* balans voor de indicatie-uitbreiding positief is op basis van de enige ingediende pivotale studie. De werkzaamheidsdata zijn robuust en worden ondersteund door PK/PD-data die relevant zijn voor de nieuwe indicatie. Het College gaat hiermee akkoord, op voorwaarde dat de productinformatie wordt geüpdatet.

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

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De data uit de pivotale studie zijn voldoende robuust, worden onderbouwd door PK/PD-data en wijzen op een positieve *benefit/risk* balans voor de aangevraagde indicatie-uitbreiding.

- 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 22-25 februari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 23-24 februari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CMDh op de website van CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 8-11 februari 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verdere 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 PRAC.
- Xeljanz (tofacitinib)**
De firma heeft een signaal gerapporteerd van een verhoogd risico op myocardinfarct en maligniteiten, vooral lymfomen en longkanker. Dit signaal is gezien in een net afgeronde, open-label, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie, waarin Xeljanz vergeleken wordt met TNF-remmers. Het plan is om een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uit te sturen om voorschrijvers over dit signaal te informeren terwijl de beoordeling van dit signaal loopt. Een belangrijke vraag is of deze data van invloed zijn op de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel. De beoordeling wordt afgewacht. Het College zal hier in een later stadium verder over worden geïnformeerd.
- 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

Pediatische 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)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers
Drs. Ing. A. Bergsma