

Vastgesteld d.d.
3 juni 2021

**Openbaar verslag van de 974^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 17 maart 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-06-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
26-07-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.b, 7.c, 7.d, 10.a, 10.b, 10.d, 10.e, 10.f en 10.g.	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
Eliquis
apixaban
Cardiovasculair
- 7.b
Jardiance
empagliflozine
Endocrinologie/Cardiovasculair
- 7.c
Xeljanz
tofacitinib
Reumatologie
- 7.d
Xenetix
iobitridol
Diagnostics
- 8 **Bezwaarschriften**

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Firmagon
degarelix
Oncologie
- 10.b Galvus
vildagliptine
Endocrinologie
- 10.c Imcivree
setmalanotide
Obesitas
- 10.d Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.e Libtayo
cemiplimab
Oncologie
- 10.f Noxafil
posaconazol
Infectieziekten
- 10.g Opdivo
nivolumab
Oncologie
- 10.h Agendapunt vervallen.
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 22-25 maart 2021
- 12.b CMDh-agenda 23-25 maart 2021
- 12.c PRAC-verslag 8-11 maart 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 974^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**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 3 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10a, 10d, 10g. De agenda wordt voortgezet met agendapunt 4, gevolgd door 7.c, 7.a, 7.b, 7.d, 10.c, 10.f, 10.b en 10.e. 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**
- Afmeldingen**
Collegelid Kersting is verhinderd.
- COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**
Tijdelijke onderbreking van de vaccinatiecampagne met het AstraZeneca-vaccin
Afgelopen week zijn nieuwe veiligheidssignalen naar voren gekomen met betrekking tot het optreden van ernstige, zeldzame ziektebeelden, gepaard gaande met zowel tromboses als een trombocytopenie na toediening van het AstraZeneca-vaccin. Tot op dat moment werd geconcludeerd en door het aCBG gecommuniceerd dat het gemelde aantal diepe veneuze tromboses en longembolieën lager was dan de normale incidentie (in Nederland 17.000 gevallen per jaar) en dat het tromboserisico derhalve niet verhoogd was. Het betrof hier echter een nieuw veiligheidssignaal. Het ging om ernstige, soms zelfs dodelijke ziektebeelden bij relatief jonge personen, voornamelijk optredend bij vrouwen < 55 jaar. Op 14 maart 2021 hadden reeds veel Europese landen hun vaccinatiecampagne vanwege deze signalen onderbroken. Hierop heeft overleg binnen het aCBG plaatsgevonden en is het aCBG in gesprek gegaan met de ketenpartners, het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Een oorzakelijk verband tussen deze zeldzame bijwerkingen en toediening van het vaccin is vooralsnog niet aangetoond, maar de signalen dienen nader onderzocht te worden. Dit wordt van groot belang geacht voor het vertrouwen in het vaccin. Door de gehele keten tezamen is hierop unaniem en in goed overleg besloten de vaccinatiecampagne tijdelijk te onderbreken in afwachting van verder onderzoek. Op verzoek van de minister heeft het aCBG een schriftelijk advies uitgebracht. Dit gebeurde uit hoofde van de keten, maar op briefpapier van het CBG.

Een aantal zaken in deze procedure verdient aandacht:

- De interne communicatie is niet geheel goed verlopen. Een aantal personen die wel betrokken hadden moeten worden zijn in dit proces per abuis niet benaderd. Dit wordt nog verder geëvalueerd.
- Hoewel de rolzuiverheid tijdens bovengenoemd overleg met de ketenpartners groot was, zijn de rollen in de externe communicatie vertroebeld geraakt. Door deze communicatie is het beeld ontstaan dat het aCBG het advies heeft gegeven de vaccinatiecampagne te onderbreken. Dit is echter niet de rol van het aCBG. Het aCBG heeft enkel zorgen geuit over de nieuwe veiligheidssignalen en deze besproken met de ketenpartners. Vervolgens is door de minister besloten dat het onderbreken van de vaccinatiecampagne op dat moment de juiste stap was.

Benadrukt wordt dat dit gezamenlijke besluit niet plaatsgevonden heeft op basis van een tussentijdse beoordeling. Een oorzakelijk verband is nog niet aangetoond. Het onderzoek hiernaar gebeurt op reguliere wijze in de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). De *benefit/risk* balans blijft op dit moment positief gezien de zeldzaamheid van deze ernstige bijwerking en het grote belang van dit effectieve vaccin tegen COVID-19. Het belang van het langetermijnvertrouwen in het vaccin staat bij deze besluitvorming echter voorop.

Inmiddels is al wel onderzocht of er sprake was van een productdefect. Initieel leken specifieke batches aangedaan. Dit zou wijzen op een kwaliteitsdefect. Later bleek deze kwestie toch niet batch-gerelateerd te zijn.

Vanuit het College worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt.

- Een aantal Collegeleden geven aan begrip te hebben voor de procedure en de besluitvorming. Het aCBG heeft altijd uitgedragen dat veiligheid van vaccins essentieel is. In die zin is het pauzeren van de vaccinatiecampagne een goed besluit geweest. Ook gelet op het vertrouwen in vaccins op de langere termijn.
- De rol van de Collegeleden is niet geheel duidelijk. Zij zijn in dit proces niet betrokken geweest, maar worden wel bevraagd door collega's over de besluiten die het aCBG heeft genomen. Het merendeel van de Collegeleden zou graag meer betrokken zijn en meedenken over dit soort beslissingen.
- Een aantal Collegeleden wordt regelmatig gevraagd voor optredens in de media. Het is hierbij wenselijk dit verzoek te bespreken met de afdeling Communicatie, waarna de afdeling Communicatie kan bepalen wie het beste voor het betreffende persmoment kan worden ingeschakeld.
- Het aCBG dient goed af te wegen wanneer het naar de media communiceert. De rol van het aCBG dient hierbij duidelijk naar voren te worden gebracht. Idealiter geeft de minister van Volksgezondheid tezamen met het RIVM in een dergelijke situatie aan dat de vaccinatiecampagne stopgezet wordt. Het aCBG kan vervolgens aangeven dit te ondersteunen en dat de *benefit/risk* balans in Europees verband spoedig opnieuw wordt beoordeeld.
- Het onderbreken van de vaccinatiecampagne schaadt het vertrouwen van de bevolking in het AstraZeneca-vaccin. Het is belangrijk goed te communiceren over de uitkomsten van het onderzoek door de PRAC. Het vroegtijdig meenemen van de verschillende beroepsgroepen (onder meer huisartsen, infectiologen, internisten, apothekers) in dit proces is van groot belang. Als uit de analyse van de PRAC blijkt dat het AstraZeneca-vaccin veilig kan worden gebruikt, dient dit op Europees niveau te worden gecommuniceerd door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) en is het wenselijk dat alle, en niet slechts enkele Europese landen weer starten met vaccineren.

De PRAC heeft op 18 maart 2021 een extra vergadering belegd. Er heeft reeds een voorbereidende PRAC-bespreking plaatsgevonden. Vermoedelijk wordt een interim-conclusie gepresenteerd: de *benefit/risk* balans blijft positief. Het AstraZeneca-vaccin geeft geen verhoogd risico op trombo-embolieën in het algemeen, maar er is wel meer onderzoek nodig naar specifieke gevallen van tromboses in combinatie met een trombocytopenie. Het is vooralsnog onduidelijk of er een relatie is met toediening van het AstraZeneca-vaccin. De firma komt met een *oral explanation*, maar waarschijnlijk is expertinformatie nodig met betrekking tot de genoemde specifieke casussen. Inmiddels heeft Bijwerkingencentrum Lareb twee gevallen gemeld in Nederland, waarbij wordt opgemerkt dat er mogelijk sprake is van onderrapportage.

Regdanvimab

Deze week is een artikel 5(3)-procedure gestart voor een monokonaal antilichaam van Celltrion. Er zijn twee fase I studies ingediend en één fase II-III studie, waarvan deel 1 nu is afgerond. Er worden verschillende primaire eindpunten gehanteerd. De firma had hierin nog geen keuze gemaakt. Het deel van de patiënten, behandeld met regdanvimab, dat gehospitaliseerd is of zuurstoftherapie nodig heeft op dag 28 is 4 tot 5% in de actief behandelde groep en 9% in de placebogroep. Dit verschil is niet statistisch significant. De andere eindpunten (tijd tot klinisch herstel tot dag 14 en tijd tot een negatieve conversie bij een PCR) laten geen verschil zien tussen placebo en actieve behandeling. Er zijn geen bijzondere veiligheidssignalen naar voren gekomen. Non-klinische data wijzen op een adequate neutralisatie van de Wuhan- en UK-stam en een verminderde activiteit tegen de Zuid-Afrikaanse variant. De Rapporteur concludeert dat het op basis van deze data en het werkingsmechanisme van deze monoklonale antilichamen aannemelijk is dat er werkzaamheid en klinisch voordeel zal zijn. De indicatie wordt gelijkgetrokken met die van andere monoklonale antilichamen en een interactieve beoordeling (*rolling review*) wordt gestart. De data van deel 2 van de studie zijn hierbij van groot belang en de firma dient één eindpunt te selecteren.

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

Eliquis

Productnaam	Eliquis
Werkzaam bestanddeel	apixaban
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2,5 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AF02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	107212, 110712
Zaaknummer	859865

Het betreft de 1^e ronde van een variatie voor een wijziging van een waarschuwing in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC):

“Patients with active cancer

~~Efficacy and safety of apixaban in the treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt) in patients with active cancer have not been established. Patients with active cancer can be at high risk of both venous thromboembolism and bleeding events. When apixaban is considered for DVT or PE treatment in cancer patients, a careful assessment of the benefits against the risks should be made (see also section 4.3).”~~

Toe te voegen tekst is onderstreept. Deze variatie verloopt via de centrale procedure. De huidige goedgekeurde indicatie is:

- *“Prevention of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery.*
- *Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischemic attack (TIA); age ≥ 75 years; hypertension; diabetes mellitus; symptomatic heart failure (NYHA Class ≥ II).*
- *Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and prevention of recurrent DVT and PE in adults (see section 4.4 for haemodynamically unstable PE patients).”*

Gedurende de beoordeling van een aanvraag voor een indicatie-uitbreiding van apixaban voor de behandeling en preventie van Veneuze Trombo-Embolieën (VTE's) in 2014 waren er onzekerheden met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van apixaban bij de behandeling van VTE's bij patiënten met kanker. Om deze reden verzocht het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) de firma een waarschuwing op te nemen in de SmPC waarin werd beschreven dat de werkzaamheid en veiligheid van apixaban in de behandeling en preventie van VTE's niet vastgesteld was bij patiënten met actieve kanker (relatieve contra-indicatie). In de onderhavige variatie wordt een update van de waarschuwing voorgesteld.

Kwaliteit en non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De wijziging wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III non-inferioriteitsstudie met geblindeerde eindpunthevaluatie (PROBE). Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van apixaban vergeleken met dalteparine, in lijn met de huidige standaardbehandeling. Apixaban blijkt non-inferieur te zijn aan dalteparine met betrekking tot het risico op recidiverende VTE's bij kankerpatiënten zonder verhoogd risico op een majeure bloeding. Belangrijk hierbij is dat andere Directe Orale Anticoagulantia (DOAC) wel worden geassocieerd met een verhoogd risico op majeure bloedingen en klinische niet-majeure gastro-intestinale bloedingen, in vergelijking met met de standaardbehandeling van VTE's bij kankerpatiënten.

- Gelet op de bovengenoemde bevindingen is de wijziging in de acceptabel. De conservatieve benadering van de firma om het statement toch zo in te steken dat de kankerpopulatie geïdentificeerd blijft als speciale populatie in de VTE-behandeling wordt volledig gesteund. Dit ondanks dat dit bekend is bij artsen, en dit niet specifiek is voor apixaban. De *benefit/risk* balans blijft positief.
- Het betreft hier een variatie op basis van literatuur. De studie waarnaar verwezen wordt betreft geen studie die door de firma zelf is uitgevoerd. Desondanks vindt het College een update van de resultaten in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SmPC op basis van deze studie wel van toegevoegde waarde. Hierdoor wordt duidelijk op basis waarvan de wijziging in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) wordt geaccepteerd. Dit wordt intern verder bekeken.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de wijziging van de SmPC van dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid van apixaban bij het behandelen dan wel voorkomen van VTE's bij patiënten met kanker is voldoende aangetoond.

Agendapunt 7.b

Jardiance

Productnaam	Jardiance
Werkzaam bestanddeel	empagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	A10BK03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114607, 113473
Zaaknummer	839784

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

“Type 2 diabetes mellitus:

Jardiance is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.*

For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

Heart failure:

Jardiance is indicated in adults [for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction with heart failure \(NYHA class II-IV\) and reduced ejection fraction, with or without type 2 diabetes mellitus:](#)

- *[to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure.](#)*
- *[to slow kidney function decline.”](#)*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn in **blauw** weergegeven.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 968^e Collegevergadering (d.d. 17 december 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, mits de indicatie en de SmPC worden aangepast zoals voorgesteld. Het aanvullende jaar marktbescherming kan vooralsnog niet worden toegekend. Hiervoor dient aanvullende onderbouwing te komen.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd een *major objection* opgesteld over de indicatie. Deze was niet in lijn met de SmPC-richtlijn en de bewoordingen van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). In de huidige ronde is de indicatie aangepast zoals voorgesteld. De indicatie is nu ook in lijn gebracht met die van dapagliflozine voor de behandeling van hartfalen. Deze *major objection* is derhalve opgelost.

- De *major objection* met betrekking tot het extra jaar marktbescherming resteert. De firma diende in een review de werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine te vergelijken met die van het inmiddels op de markt gekomen dapagliflozine. Beide geneesmiddelen blijken een gelijke werkzaamheid te hebben met betrekking tot cardiovasculaire uitkomsten. De firma geeft echter aan dat dapagliflozine niet geïndiceerd is voor patiënten met een eGFR < 30 ml/min./1,73 m² en dat empagliflozine derhalve de enige behandeling met bewezen cardiorenaal voordeel is bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie en een eGFR tussen de 20 en de 30 ml/min./1,73 m². Hierdoor vindt de firma het extra jaar marktbescherming gerechtvaardigd. Slechts 5,5% van de geïncludeerde patiënten had echter een eGFR tussen de 20 en de 30 ml/min./1,73 m². Het College vindt dit voordeel te klein voor toekenning van een jaar extra marktexclusiviteit. Het is niet representatief voor de gehele populatie met hartfalen met een verminderde ejectiefractie.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is aangepast in lijn met het advies van het College. Het College is negatief over het de toekenning van een extra jaar marktbescherming. Hiervoor is het geclaimde voordeel ten opzichte van dapagliflozine te klein.

Agendapunt 7.c

Xeljanz

Productnaam	Xeljanz
Werkzaam bestanddeel	tofacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	geregistreerd – filmomhulde tabletten: 5 mg aangevraagd – orale oplossing: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126906
Zaaknummer	812259

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

In de onderhavige ronde wordt de volgende indicatie aangevraagd:

“Tofacitinib is indicated for the treatment of ~~active~~ polyarticular course juvenile idiopathic arthritis (pcJIA: rheumatoid factor positive (RF+) polyarthritis, rheumatoid factor negative (RF-) polyarthritis and extended oligoarthritis) and juvenile PsA in patients 2 years of age and older and at least 10 kg, who have responded inadequately to previous therapy with MTX in patients who are either bDMARD naïve or bDMARD experienced.

Tofacitinib can be given in combination with methotrexate (MTX) or as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate.”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor een omschrijving van de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 962^e Collegevergadering (d.d. 24 september 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit, de werkzaamheid in specifieke groepen en hieraan gerelateerd de indicatie.”

Kwaliteit

De *major objection* over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden is opgelost. Ten aanzien van de gebruikte inkt resteert er nog een *other concern*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de 1^e ronde werd een *major objection* geformuleerd, waarin het College de firma vroeg om een sugroepanalyse te verrichten. De werkzaamheid moest beter worden aangetoond voor alle “polyarticular course JIA subtypes”, DMARD-naïeve en DMARD-ervaren patiënten en voor tofacitinib-monotherapie dan wel tofacitinib gecombineerd met methotraxaat. De bewoording van de voorgestelde indicatie moest aan de hand hiervan worden aangepast.

Inmiddels heeft de firma deze subgroepanalyse verricht. De resultaten wijzen in alle subgroepen op een positieve effectgrootte. Alleen bij patiënten met een *systemic JIA* bleek tofacitinib-drink niet werkzaam. Deze subgroep is uit de indicatie gehaald. De Rapporteur is echter van mening dat de *benefit/risk* balans nog negatief is en ziet graag beargumenteerd waarom het placebo-effect bij bDMARD-naïeve patiënten zo hoog is en waarom het effect groter is wanneer alleen MTX wordt gebruikt in plaats van wanneer de combinatie MTX en corticosteroiden wordt gegeven. Ook wil de Rapporteur dat de effectgrootte wordt berekend na uitsluiting van patiënten met *systemic JIA*. Het College is van mening dat beantwoording van deze vragen niet van invloed zal zijn op de *benefit/risk* balans, en vindt daarom dat deze *major objection* gedowngraded kan worden tot *other concern*. De *benefit/risk* balans is naar mening van het College positief.

- De Rapporteur stelt een nieuwe indicatie voor, waarin onder meer “*in patients who are either bDMARD naive or bDMARD experienced*” wordt weggelaten. Dit wordt niet gemotiveerd. Het College begrijpt deze keuze niet en zou dit graag beargumenteerd willen zien.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Een subgroepanalyse heeft aangetoond dat de *benefit/risk* balans voor alle genoemde subgroepen positief is. De indicatie is aangepast in lijn met het advies van het College.

Agendapunt 7.d

Xenetix

Productnaam	Xenetix
Werkzaam bestanddeel	iobitridol
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 300 mg/ml, 350 mg/ml
Indicatiegebied	Diagnostica
ATC-code	V08AB11
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	18284, 18285
Zaaknummer	853231

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

- “Intraveneuze urografie
- Computertomografie (CT) van de hersenen en hele lichaam
- Intraveneuze Digitale Substractie Angiografie (IV.DSA)
- Arteriografie
- Angiocardiografie (ventriculografie, coronaire angiografie)
- Intraveneuze toediening bij volwassenen voor spectrale mammografie met contrastversterking om bekende of vermoedelijke borstletsels te identificeren.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen nieuwe kwaliteits- of non-klinische data ingediend. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met enkel klinische literatuurdata. De firma dient een kort, maar compleet klinisch overzicht in met studies betrekking hebbende op de werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van iobitridol als contrastmiddel bij contrastversterkende mammografie (*Contrast-Enhanced Spectral Mammography*, CESM). Iobitridol in CESM alleen of in combinatie met andere beeldvormende technieken werd vergeleken met andere beeldvormende onderzoeken, zoals *Ultrasound* (US), *Mammography* (MG) en *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). De onderzoeken zijn uitgevoerd bij volwassen vrouwen met mogelijke borstlaesies. De studies laten zien dat iobitridol werkzaam en veilig is bij de genoemde indicatie.

Er is sprake van een klinisch relevant voordeel van het gebruik van iobitridol bij CESM alleen of in combinatie met ander beeldvormend onderzoek en het veiligheidsprofiel is acceptabel voor de nieuw voorgestelde indicatie, maar desondanks is de *benefit/risk* balans vooralsnog negatief. Er worden twee *major objections* geformuleerd.

- De indicatie is nu te breed en geeft de onderzochte studiepopulatie niet goed weer. De indicatie dient derhalve beperkt te worden tot contrastversterkende mammografie bij volwassen vrouwen.
- De posologie is onvoldoende onderbouwd.

Verder ontbreekt een discussie over de diagnostische impact en invloed op besluitvorming voor patiënten in de context van de nog lopende discussie met betrekking tot het mogelijke gebruik van CESM in het toekomstige borstkankerscreeningsprogramma. Hierover wordt een *other concern* geformuleerd.

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 diagnosticum. De werkzaamheid en veiligheid zijn aangetoond, maar er resteren *major objections* over de indicatie en posologie.

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 Firmagon

Productnaam	Firmagon
Werkzaam bestanddeel	degarelix
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 80 mg en 120 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L02BX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	102413
Zaaknummer	846348

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

- *“Firmagon is indicated for the treatment of hormone dependent advanced prostate cancer and for the treatment of high-risk localized and locally advanced hormone dependent prostate cancer in combination with radiotherapy.*
- *Firmagon is indicated as neo-adjuvant treatment prior to radiotherapy in patients with high-risk localized or locally advanced prostate cancer.”*

Voor een omschrijving van de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Ter onderbouwing van de indicatie-uitbreiding overlegt de firma data uit literatuur en verschillende internationale richtlijnen ter onderbouwing van zowel de adjuvante als neo-adjuvante behandeling. Er zijn geen farmacokinetiek (PK)-studies ter *bridging*.

- Het College is van mening dat duidelijk aangetoond wordt dat met degarelix testosteronsuppressie tot onder castratieniveau wordt bereikt. In de neo-adjuvante setting is dit middels een studie reeds aangetoond. Er is geen reden om aan te nemen dat dit niet geëxtrapoleerd kan worden naar de adjuvante setting. Testosteronsuppressie tot onder castratieniveau is het mechanisme waarop werkzaamheid bij prostaatcarcinomen gebaseerd is. Data over *Progression-Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS) als *patients derived benefits* zijn hierbij volgens het College niet noodzakelijk. Het veiligheidsprofiel van degarelix is bekend en acceptabel. Het College vindt derhalve dat er sprake is van een positieve *benefit/risk* balans en ondersteunt de *major objections* die de Rapporteur hierover formuleert niet.
- De firma wordt gevraagd data aan te leveren die aantonen dat er geen sprake is van toegenomen toxiciteit wanneer degarelix wordt gecombineerd met radiotherapie.

Dit is niet in de ingediende literatuur terug te vinden en aangezien de literatuur in dit geval relevante studies vervangt, dient dit goed te worden beschreven. Hierover wordt een *other concern* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief in zowel de neo-ajuvante als adjuvante setting. Er resteren geen *major objections*.

Agendapunt 10.b

Galvus

Productnaam	Galvus
Werkzaam bestanddeel	vildagliptine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 50 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	A10BH02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	73399, 103256, 103255
Zaaknummer	830202

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een wijziging van de indicatie, resulterend in:

“Vildagliptin is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve the glycaemic control in adults with type 2 diabetes mellitus:

- *as monotherapy in patients whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance.*
- *as combination therapy:*
 - *initial combination with metformin when diabetes is not adequately controlled by diet and exercise alone.*
 - *in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes, including insulin, when these do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor een uitgebreide omschrijving van de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie. De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 970^e Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De meerwaarde van direct starten met de combinatietherapie vildagliptine/metformine ten opzichte van sequentieel toegevoegd vildagliptine is onvoldoende aangetoond. Bovendien is de uitbreiding van de indicatie voor vildagliptine in het kader van monotherapie niet acceptabel.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische opmerkingen

In de onderhavige ronde heeft de firma de indicatie aangepast zoals door het College voorgesteld. Derhalve is deze *major objection* opgelost.

De *major objection* met betrekking tot de klinische relevantie van de studieresultaten blijft echter staan. Het College is het eens met de Rapporteurs dat hoewel de resultaten van de VERIFY-studie veelbelovend zijn, de huidige wetenschappelijke kennis initiële combinatietherapie van metformine en vildagliptine voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 niet ondersteunt.

Het College benadrukt hierbij bovendien dat initieel starten met combinatietherapie een hoog risico geeft op overbehandeling. Initiële combinatietherapie resulteert in een op HbA1c gebaseerd behandelvoordeel in 7,4% van de patiënten, maar overbehandeling treedt op bij 37,9% van de patiëntenpopulatie. De nieuwe indicatie is derhalve niet acceptabel.

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 meerwaarde van direct starten met de combinatietherapie vildagliptine/metformine ten opzichte van sequentieel toegevoegd vildagliptine is onvoldoende aangetoond, en leidt tot overbehandeling.

Agendapunt 10.c

Imcivree

Productnaam	Imcivree
Werkzaam bestanddeel	setmalanotide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Obesitas
ATC-code	Nog niet toegekend (29-06-2021: tussentijds gewijzigd in A08AA12)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126987
Zaaknummer	817228

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Imcivree is indicated for the treatment of obesity and the control of hunger associated with confirmed biallelic pro-opiomelanocortin (POMC), including PCSK1, deficiency obesity or confirmed biallelic leptin receptor (LEPR) deficiency obesity in adults and children 6 years of age and above.”*

Patients need to have been diagnosed through genetic testing with a biallelic loss-of-function POMC, PCSK1 or LEPR mutation.

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 962^e Collegevergadering (d.d. 24 september 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 kwaliteit, de indicatie en de veiligheid.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De farmacokinetiek (PK) van setmalanotide is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Dit gewicht varieert aanzienlijk in de doelpopulatie en de correlatie tussen blootstelling en effect is niet duidelijk. De firma presenteert data over de dosis per leeftijd, maar niet over blootstelling per leeftijd. De firma wordt gevraagd de voorgestelde *flat dosing* en de dosering gebaseerd op leeftijd te onderbouwen door blootstelling-effectrelaties voor werkzaamheid en veiligheid in te dienen. Bovendien wordt gevraagd om een indicatie te geven van de leeftijd-/lichaamsgewichtafhankelijke maximale dosering. Het gebruikte PK model om de dosering voor kinderen te berekenen is nog steeds niet geschikt. Daarmee kan ook de indicatie voor kinderen tussen 6 en 12 jaar nog niet worden goedgekeurd. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd.
- In de vorige ronde is de firma gevraagd te beargumenteren waarom een volledige handelsvergunning werd aangevraagd en niet een *conditional marketing authorisation* of een *approval under exceptional circumstances* gezien de gelimiteerde data. Het College is het in de onderhavige ronde met de Rapporteur eens dat werkzaamheid en veiligheid voldoende zijn onderbouwd voor een *full approval*.

- Er wordt een nieuwe *major objection* opgesteld over de indicatie. In de respons van de firma staat een andere indicatie dan in de huidige bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) staat beschreven. De indicatie in de SmPC komt overeen met dat wat in de vorige ronde is besproken. De Rapporteur is van mening dat wanneer uitgegaan wordt van het responsdocument “*likely pathogenic*” dient te worden verwijderd. Het College is het hier niet mee eens. De termen *pathogenic* en *likely pathogenic* worden in de klinische genetica veel gebruikt om aan te geven hoe groot de kans is dat een mutatie tot disfunctie ofwel een specifiek fenotype leidt. Deze termen zijn dus zeker niet overbodig. Over het in de indicatie zetten van de bredere term *variant of unknown significance* valt aldus het College te discussiëren. Eventueel zou een en ander nog nader afgestemd kunnen worden met een ter zake kundig klinisch geneticus.
- Hyperpigmentatie van de huid wordt gezien bij 77% van de patiënten. Bij patiënten in de studie zijn geen melanomen gezien. Melanoomvorming betreft echter een risico op langere termijn. In de SmPC wordt aangegeven dat de huid regelmatig geïnspecteerd dient te worden op afwijkingen. Bovendien wordt een *Post-Authorisation Safety Study (PASS)* uitgevoerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit, indicatie en over de PK data bij kinderen.

Agendapunt 10.d

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml poeder voor oplossing voor infusie: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	115715, 117895
Zaaknummer	848119

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

“Keytruda, in combination with chemotherapy, is indicated for the treatment of locally recurrent unresectable or metastatic triple negative breast cancer in adults whose tumours express PD L1 with a CPS \geq 10 and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease.”

Keytruda is reeds goedgekeurd als monotherapie of combinatietherapie voor diverse typen kankers.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met resultaten van de KEYNOTE-studie. Deze studie bestaat uit twee delen. Deel 1 betreft een ongeblindeerd, open-label deel dat de toxiciteit onderzocht bij patiënten die Keytruda plus chemotherapie ontvingen. Deel 2 betreft een dubbelblinde studie, uitgevoerd bij patiënten met lokaal teruggekeerde inoperabele of gemetastaseerde TNBC. Patiënten met actieve hersenmetastasen werden geëxcludeerd. In deel 2 van de studie zijn de werkzaamheid en veiligheid van Keytruda plus chemotherapie vergeleken met placebo plus chemotherapie. De duale primaire eindpunten *Overall Survival* (OS) en *Progression-Free Survival* (PFS) werden onderzocht in drie populaties: alle deelnemers, deelnemers met een tumor met expressie van *Programmed death-ligand 1* (PD L1) *Combined Positive Score* (CPS) \geq 1 en deelnemers met een tumor met expressie van PD L1 CPS \geq 10. De laatste groep werd pas toegevoegd na wijziging van het protocol in oktober 2019, aldus de firma als gevolg van resultaten uit externe studies. Alleen in de groep deelnemers met een tumor met expressie van PD L1 CPS \geq 10 werd een statistisch significante verbetering gezien van OS en PFS. Er waren geen belangrijke veiligheidssignalen.

- De data wijzen uit dat de toevoeging van Keytruda aan chemotherapie leidt tot een klinisch relevante verlenging van PFS en OS bij de bestudeerde populatie met een PD L1 CPS \geq 10 . De firma wordt gevraagd data in te dienen waaruit blijkt dat wijziging van het protocol, met later alsnog inclusie van deze patiëntengroep, niet datagedreven is. Het College ondersteunt de *major objection* die de Rapporteur heeft voorgesteld.
- In de indicatie is opgenomen *“in combination with chemotherapy”*. Dit is een vrij brede definitie, terwijl Keytruda in de studie ofwel gecombineerd werd met een

taxaan, ofwel met platinum/gemcitabine. De firma wordt gevraagd te beargumenteren of het wenselijk is dat Keytruda gecombineerd wordt met een ander chemotherapeuticum dan in de studie onderzocht. Zo is atezolizumab (Tecentriq) alleen onderzocht met een taxaan en is dit ook alleen in deze combinatie goedgekeurd. Bovendien wijst een subgroepanalyse uit dat de combinatie van Keytruda met carboplatine/gemcitabine een minder goede werkzaamheid geeft dan de combinatie van Keytruda met een taxaan. Hierover wordt een *other concern* geformuleerd.

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 zou positief kunnen zijn voor de subgroep van patiënten met een PD L1 CPS \geq 10, maar aangetoond dient te worden dat wijziging van het protocol met inclusie van deze patiëntenpopulatie niet datagedreven is.

Agendapunt 10.e

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 2^e 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.*
- *metastatic NSCLC.*

Toe te voegen tekst is onderstreept. De in de huidige ronde aangebrachte wijzigingen zijn weergegeven in **blauw**.

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

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 967^e Collegevergadering (d.d. 2 december 2020). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de huidige ronde is de indicatie in lijn gebracht met de studiepopulatie. Het College is het met de Rapporteurs eens dat deze *major objection* is opgelost.
- De Rapporteurs zijn van mening dat er slechts enkele geneesmiddelen in de Europese Unie geregistreerd zijn voor specifiek het lokaal gevorderde stadium van NSCLC.

Monotherapie met cemiplimab in de hier aangevraagde indicatie leidt tot een significant klinisch voordeel aangezien dit een betere werkzaamheid kent dan de op de markt zijnde geneesmiddelen. Derhalve kan aldus de Rapporteurs een jaar extra marktexclusiviteit worden toegekend. Het College ondersteunt deze onderbouwing, maar merkt op dat de firma ook een aanvullend jaar marktexclusiviteit heeft aangevraagd voor cemiplimab bij de behandeling van *locally advanced Basal Cell Carcinoma* (laBCC). In lijn met *Article 14(11)* van *Regulation (EC) No 726/2004* kan slechts voor één indicatie een extra jaar marktexclusiviteit worden toegekend, dus de firma zal hierin een keuze moeten maken.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De resterende *major objection* over de indicatie is opgelost. Een jaar extra marktexclusiviteit zou toegekend kunnen worden, maar opgemerkt wordt dat de firma dit ook heeft aangevraagd voor de indicatie laBCC en dat dit slechts voor één van beide indicaties toegekend kan worden.

Agendapunt 10.f

Noxafil

Productnaam	Noxafil
Werkzaam bestanddeel	posaconazol
Farmaceutische vorm en sterkte	maagsapresistente tablet, concentraat voor oplossing voor infusie
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J02AC04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	72550, 113587, 114355
Zaaknummer	829682

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

“Noxafil gastro resistant tablets / concentrate for solution for infusion are indicated for use in the treatment of the following fungal infections in adults:

- *Invasive aspergillosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B or itraconazole or in patients who are intolerant of these medicinal products.*
- *Fusariosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B or in patients who are intolerant of amphotericin B.*
- *Chromoblastomycosis and mycetoma in patients with disease that is refractory to itraconazole or in patients who are intolerant of itraconazole.*
- *Coccidioidomycosis in patients with disease that is refractory to amphotericin B, itraconazole or fluconazole or in patients who are intolerant of these medicinal products.”*

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 posaconazol vergeleken met die van voriconazol. De studie is uitgevoerd bij patiënten ≥ 13 jaar, met een gewicht tussen de 40 en 150 kg, met bewezen, waarschijnlijke of mogelijke invasieve aspergillose. Doel was non-inferioriteit aan te tonen versus voriconazol in de eerstelijnsbehandeling van invasieve aspergillose. Behandeling met posaconazol bleek non-inferieur te zijn aan voriconazol wanneer gekeken werd naar de primaire eindpunten *overall* mortaliteit en *global clinical response* in week 6.

De Rapporteurs formuleren geen *major objections*, wel enkele *other concerns*:

- De firma wordt gevraagd een dosisreductie bij patiënten > 80 jaar te bediscussiëren, aangezien in deze patiëntenpopulatie de gemiddelde concentraties 11% hoger lagen dan bij een typische deelnemer > 50 jaar, wanneer alle farmacokinetiek (PK)-parameters uit het populatie farmacokinetisch (PPK)-model constant gehouden werden. Deze *other concern* wordt door het College ondersteund.

- De *overall* mortaliteit ligt lager voor posaconazol dan voor voriconazol, maar wanneer de sterfte uitgesplitst wordt naar oorzaak, blijken in de posaconazolgroep meer overlijdens te zijn gemeld door invasieve aspergillose dan in de voriconazolgroep. De firma wordt door de Rapporteur in een *other concern* gevraagd dit te onderbouwen. Het College ondersteunt dit.
- De Rapporteur is van mening dat de firma dient te beargumenteren of *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) aanbevolen moet worden voor posaconazol vanwege de schijnbaar lagere werkzaamheid in de populatie zonder beschikbare blootstellingsgegevens. Het College is echter van mening dat TDM niet routinematig in Europa aangeboden kan worden omdat het niet in alle landen technisch mogelijk is. Deze *other concern* wordt derhalve door het College niet ondersteund.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. In de eerstelijnsbehandeling van invasieve aspergillose blijkt posaconazol non-inferieur te zijn aan voriconazol. Er zijn geen *major objections*.

Agendapunt 10.g

Opdivo

Productnaam	Opdivo
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214, 107538
Zaaknummer	849999

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

“Opdivo as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer who have residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy (see section 5.1).”

Opdivo is reeds geregistreerd voor *melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), classical Hodgkin Lymphoma (cHL), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN)* en *urothelial carcinoma*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende, gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van adjuvant nivolumab vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met kanker van de slokdarm of slokdarm-maagovergang die behandeld zijn middels *Conformal Radiation Therapy (CRT)*, gevolgd door een operatie. Het primaire eindpunt was *Disease-Free Survival (DFS)*. Opdivo-monotherapie leidde tot een significante en relevante verbetering van DFS in alle gerandomiseerde patiënten. Er zijn nog geen data beschikbaar van het secundaire eindpunt *Overall Survival (OS)*.

- De Rapporteur is van mening dat hoewel het DFS-voordeel bemoedigend is, er nog onzekerheid is met betrekking tot het klinische voordeel. Dit omdat de DFS-data immatuur zijn en OS-data ontbreken. Hierover wordt een *major objection* opgesteld, waarin om aanvullende data wordt gevraagd om klinische relevantie te onderbouwen. Het College ondersteunt deze *major objection*, maar ziet dit graag meer toegespitst op OS-data, aangezien deze data in de adjuvante setting het meest relevant zijn. Hierbij kan het voldoende zijn om middels een interim-analyse van OS-data aan te tonen dat geen *detrimental effect* optreedt, mede gezien ook de goede trend in *Distant Metastasis Free Survival (DMFS)*. Het College zou bovendien graag om de drie maanden een samenvatting van de DFS-event rates ontvangen voor iedere studiearm. Met deze informatie kan gekeken worden of de DFS-Kaplan-Meijer-curves stabiliseren.
 - Het is opvallend dat vooral in de periode tussen 6 en 9 maanden behandeling een verschil in het aantal recidieven tussen beide armen optreedt. De firma wordt gevraagd dit te beargumenteren.

- De Rapporteur vindt dat indicatie dient te worden verduidelijkt en in lijn moet te worden gebracht met de EMA-richtlijn en andere toegestane indicaties in de adjuvante setting. Het College ondersteunt dit en stelt in een *major objection* de volgende indicatie voor: “*Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ~~resected~~ oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer who have undergone neoadjuvant chemoradiotherapy and complete resection of residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy (see section 5.1).*”
- Het College formuleert een *other concern* met betrekking tot de alternatieve dosering. De voorgestelde posologie (480 mg/4 weken) wijkt af van de dosering die is toegepast in de studie (240 mg/2 weken). De firma wordt gevraagd deze wijziging in dosering te onderbouwen.
- Het College verzoekt tot slot in een *other concern* om meer follow-updata met betrekking tot aanvullende systemische therapie in het geval van een relapse.

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. Voor het bepalen van een *benefit/risk* balans zijn OS-data essentieel en er resteert een *major objection* over de indicatie.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 22-25 maart 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 23-25 maart 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 maart 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 *European Medicines Agency* (EMA).
- Bijwerkingen COVID-19-vaccins**
Er loopt een signaalprocedure voor zwellingen bij gevaccineerden op plekken waar voorheen cosmetische fillers zijn ingebracht. Voor Moderna waren hier al twee cases over bekend vanuit klinische studies. Dit was al in de productinformatie opgenomen. Inmiddels zijn ook voor het vaccin van Pfizer gevallen gemeld. Deze worden momenteel beoordeeld. Vermoedelijk zal een aanpassing van de productinformatie plaats gaan vinden in lijn met die van Moderna.
- 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. J.N. Belo (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteurs verslag

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