

Vastgesteld d.d.
1 juli 2021

**Openbaar verslag van de 978^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 12 mei 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-07-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
08-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 7.e, 7.f, 10.a, 10.b, 10.d, 10.f, 10.g, 10.i, 10.j, 10.l, 10.m 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 Brilique
ticagretor
Cardiovasculair
 - 7.b Groveckly (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Skytrofa*)
lonapegsomatropin
Groei
 - 7.c Jakavi
ruxolitinib
Oncologie / Immunologie
 - 7.d Agendapunt vervallen
 - 7.e Opdivo
nivolumab
Oncologie
 - 7.f Repatha

- evolocumab
Cardiovasculair
- 8** **Bezwaarschriften**
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Actair
dermatophagoides
Allergologie
- 10.b Argipressin
argipressin
Cardiovasculair
- 10.c Nexviadyme
Avalglucosidase alfa
Ziekte van Pompe
- 10.d Forxiga/ Edistride
dapagliflozine
Type II diabetes mellitus / Nefrologie
- 10.e Agendapunt vervallen
- 10.f I-Pique
bevacizumab
Oogheelkunde
- 10.g Jyseleca
filgotinib
Auto-immuunziekten
- 10.h Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.i Lorviqua
Lorlatinib
Oncologie
- 10.j Sedaconda
isofluraan
Sedatie
- 10.k Minjuvi
tafasitamab
Oncologie
- 10.l Volibris
ambrisentan
Cardiovasculair
- 10.m Vyxeos (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Vyxeos liposomal*)
cytarabine en daunorubicine
Oncologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**

-
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.a CHMP-agenda 17-20 mei 2021
12.b CMDh-agenda 18-20 mei 2021
12.c PRAC-verslag 3-6 mei 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**
- 15** **Sluiting**

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 978^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 agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 10.i, 7.e, 10.h, 10.k, 10.m, 7.c, 7.a, 7.b, 7.f, 10.a, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.j, 10.l en 10.b. Hierna wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
De Collegeleden De Graeff en Sonke zijn verhinderd.
- 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

Brilique

Productnaam	Brilique
Werkzaam bestanddeel	ticagrelor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 60 mg en 90 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	106298, 117202, 119263
Zaaknummer	811139

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Brilique, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with*

- *acute coronary syndromes (ACS) or*
- *a history of myocardial infarction (MI) and a high risk of developing an atherothrombotic event(see sections 4.2 and 5.1).*

Brilique, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of stroke in adult patients with non-cardioembolic acute ischaemic stroke (NIHSS ≤5) or high-risk transient ischaemic attack (TIA) (ABCD2 score ≥ 6 or ipsilateral atherosclerotic stenosis ≥ 50%). For further details see sections 4.2 and 5.1.”

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 besproken in de 959^e Collegevergadering (d.d. 12 augustus 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De indicatie moet eventueel worden beperkt tot de onderzochte patiëntenpopulatie, en het bloedingsrisico behoeft nadere discussie, ook in relatie tot de behandelduur.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde heeft de firma de aangevraagde indicatie in lijn gebracht met de in- en exclusiecriteria van de klinische studie. Vervolgens werd de firma verzocht ook de ABCD score in de indicatie op te nemen. Dit is in de onderhavige ronde gedaan, maar de firma heeft hier ook ‘...or ipsilateral atherosclerotic stenosis ≥ 50%’ aan toegevoegd. Dit is niet gebruikelijk voor dit soort geneesmiddelen. Deze toevoeging moet beter worden onderbouwd door de firma en hierover is een *major objection* opgesteld.

In de vorige ronde resteerde een *major objection* over de *benefit/risk* balans. Het toevoegen van ticagrelor aan ASA bij patiënten met een lichte beroerte of een hoogrisico *Transient Ischaemic Attack* (TIA) leidt tot een reductie in ischemische beroertes, maar dit gaat gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Dit is extra zorgelijk omdat het risico op bloedingen voor deze studiepopulatie aanvankelijk als laag werd ingeschat. Verder zorgt het uitblijven van een effect op *disability* voor twijfel over de klinische relevantie van het aangetoonde effect. Voorts bemoeilijkt het samengestelde primaire eindpunt (*prevention of stroke and death*) de beoordeling van het effect. Een toename/afname in beroertes wordt immers anders gewogen dan een toename/afname in overlijdensgevallen.

In de onderhavige ronde is de *benefit/risk* balans voor de algehele doelpopulatie nog niet duidelijk, en bij een aantal subgroepen (waaronder patiënten >75 jaar) is deze ronduit negatief door het bloedingsrisico. De eerder geformuleerde *major objection* over de *benefit/risk* balans blijft daarom van kracht. De firma wordt verzocht te definiëren voor welke specifieke patiëntenpopulatie(s) de *benefit/risk* balans positief is, mede op basis van een afweging van verschillende individuele eindpunten.

Conclusie

Het College is nog steeds **niet overtuigd van** een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. *Major objections* resteren over de indicatie en de *benefit/risk* balans. Voor een aantal subgroepen is de *benefit/risk* balans duidelijk negatief door het verhoogde bloedingsrisico. De firma wordt verzocht te definiëren voor welke specifieke patiëntenpopulatie(s) de *benefit/risk* balans positief is, mede op basis van een afwegen van verschillende individuele eindpunten.

Agendapunt 7.b

Groveckly

Productnaam	Groveckly (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Skytrofa</i>)
Werkzaam bestanddeel	lonapegsomatropin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplossing voor injectie: 3,0/3,6/4,3/5,2/6,3/7,6/9,1/11,0/13,3 mg
Indicatiegebied	Groei
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in H01AC09</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127317, 127318, 127319, 127320, 127321, 127322, 127323, 127324, 127325
Zaaknummer	833219

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Growth failure in ~~paediatric patients~~ children and adolescents aged 6 months up to 18 years due to insufficient secretion of endogenous growth hormone secretion (growth hormone deficiency, (GHD)).*"

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 besproken in de 968^e Collegevergadering (d.d. 17 december 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is aangetoond, maar er zijn zorgen over de vacuolisering in het brein die bij dierproeven gevonden is, gecombineerd met het feit dat het middel wordt voorgesteld voor zeer jonge kinderen (> 3 jaar) en het derhalve langdurige gebruik. Daarnaast resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit."

Kwaliteit

De eerder geformuleerde *major objections* m.b.t. de definitie van het uitgangsmateriaal en de risico-evaluatie voor vorming van nitrosamines zijn opgelost. Ook de *major objection* over de *New Active Substance* (NAS) status is opgelost. De NAS status is nu beter onderbouwd door de firma.

Er is een nieuwe *major objection* opgeworpen m.b.t. *orphan similarity*. In maart dit jaar is een ander langwerkend groeihormoon goedgekeurd (Sogroya) met nagenoeg dezelfde indicatie. Dat geneesmiddel heeft ook de status van weesgeneesmiddel. De firma dient een *similarity report* te overleggen.

Non-klinische en klinische onderzoeken

De vacuolisering in het brein die bij dierproeven wordt gezien blijft een punt van zorg. Dit onderwerp leidt opnieuw tot een uitvoerige Collegediscussie.

- Opnieuw wordt ingebracht dat de vacuoliserende cellen normale activiteit blijven vertonen, en dat de vacuolisering niet leidt tot merkbare neurologische effecten. Slechts bij zeer hoge doseringen kan schade optreden. Deze schadelijke doseringen liggen vele male hoger dan de voorgestelde kinderdosering. Deze constatering zijn echter alleen gebaseerd op dierproeven. Verder wordt opgemerkt dat de farmacokinetiek (PK) data lijken uit te wijzen dat een *steady state* wordt bereikt. Dit zou inhouden dat geen accumulatie optreedt. Het College is er echter niet volledig van overtuigd dat een *steady state* wordt bereikt.

- Tot nu toe heeft de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) gepegyleerde geneesmiddelen niet goedgekeurd voor toepassing bij kinderen < 12 jaar. De voorgestelde indicatie voor lonapegsomatropine includeert kinderen vanaf 3 jaar. Dit maakt dat het na goedkeuring beschikbaar zou komen voor zeer jonge kinderen, wat met zich meebrengt dat het middel langdurig (tot 18- jarige leeftijd) gebruikt zou kunnen worden. Meer informatie over de lange termijn veiligheid is daarom essentieel. Deze data kunnen alleen verzameld worden door dit geneesmiddel bij mensen toe te passen en de vacuolisering/accumulatie over langere termijn te monitoren. Het is de vraag of dit het geneesmiddel/indicatiegebied is waar men het bijkomende risico van het verzamelen van langere termijn veiligheidsdata wil nemen. Er zijn immers alternatieven beschikbaar. Er is geen *medical need* voor deze patiëntenpopulatie. Het enige voordeel is dat dit geneesmiddel minder vaak hoeft te worden toegediend dan de alternatieven.
- Opgemerkt wordt dat de bezwaren ten aanzien van de toepassing van lonapegsomatropin bij kinderen <12 jaar nu eigenlijk niet kunnen worden weggenomen door de firma. Meer dan de al uitgevoerde dierstudies kan de firma op dit moment immers niet doen.

Samengevat blijft het College van mening dat de resterende zorgen over de vacuolisering in het brein en de onbekende mogelijke risico's van langdurig gebruik maken dat de toepassing bij kinderen jonger dan 12 jaar niet acceptabel is. Het College zou een indicatie voor kinderen ouder dan 12 jaar wel acceptabel kunnen vinden, aangezien aanvang van behandeling op die leeftijd resulteert in een kortere totale behandelduur. Niettemin hoort het College graag de mening van de *Scientific Advisory Group* (SAG) over de mogelijke risico's van de toepassing van gepegyleerde geneesmiddelen bij kinderen <12 jaar.

Tot slot is de posologie nog steeds onvoldoende beschreven.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel voor toepassing bij kinderen <12 jaar. De vacuolisering in het brein die bij dierproeven wordt gezien blijft een punt van zorg, mede gelet op het beoogde langdurige gebruik. Verder is de posologie onvoldoende beschreven en er resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.c

Jakavi

Productnaam	Jakavi
Werkzaam bestanddeel	ruxolitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 5 mg
Indicatiegebied	Oncologie / Immunologie
ATC-code	L01XE18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	110178
Zaaknummer	862483

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Myelofibrosis (MF) - Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.*

Polycythaemia vera (PV) - Jakavi is indicated for the treatment of adult patients with polycythaemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxyurea.

Graft versus host disease (GvHD) - Jakavi is indicated for the treatment of patients with graft versus host disease aged 12 years and older who have inadequate response to corticosteroids or other systemic therapies.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, open-label fase III studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van ruxolitinib is vergeleken met die van *Best Available Therapy* (BAT) bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder. De *Overall Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR) die worden behaald bij patiënten die zijn behandeld met ruxolitinib wijzen op significante effectiviteit. Dit wordt ondersteund door een effect op de overige eindpunten. Het veiligheidsprofiel is hanteerbaar en in lijn met wat te verwachten valt voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief.
- Over de indicatie is een *major objection* geformuleerd. In de indicatie moet een verwijzing naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) worden opgenomen. In die rubriek is een uitgebreide beschrijving van de studiepopulatie opgenomen.

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 bij deze indicatie is positief, maar er dient nog een verwijzing naar rubriek 5.1 van de SmPC te worden opgenomen. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 7.e

Opdivo

Productnaam	Opdivo
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	869796

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Adjuvant treatment of urothelial carcinoma - OPDIVO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with muscle invasive urothelial carcinoma (MIUC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC (see section 5.1).”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“(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), Oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC).”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Hierin is de werkzaamheid van adjuvant nivolumab vergeleken met placebo bij in totaal 709 hoogrisico MIUC patiënten die radicale chirurgie hadden ondergaan, met of zonder neoadjuvante cisplatine gebaseerde chemotherapie. Het primaire eindpunt is *Disease Free Survival (DFS)*.

- De resultaten wijzen bij de subpopulatie patiënten met PD-L1 \geq 1% op een statistisch significante verbetering in DFS ten opzichte van placebo. Dit lijkt te worden ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten. In de totale studiepoulatie wordt ook een DFS-voordeel gezien ten opzichte van placebo, maar door de *censoring* is het onduidelijk of een plateau wordt bereikt in de Kaplan–Meier curve. Ook wordt het effect in de totale studiepoulatie niet ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten. Er zijn geen *Overall Survival (OS)* data aangeleverd, waardoor voor de groep PD-L1 \leq 1% niet kan worden vastgesteld of de DFS winst zicht vertaalt naar een relevant voordeel voor de patiënt. Geconcludeerd wordt dat het effect in de totale studiepoulatie met name gedreven wordt door het effect bij de groep met PD-L1 \geq 1%. Met betrekking tot de onzekerheid over het effect in de totale studiepoulatie, met name bij de groep met groep PD-L1 \leq 1%, is een *major objection* geformuleerd. Op dit moment wordt de *benefit/risk* balans negatief bevonden.

- De voorgestelde 480 mg dosering is niet acceptabel. Hierover is een *major objection* geformuleerd. In de studie is alleen de 240 mg dosering onderzocht. De resultaten behaald met deze sterkte worden op basis van modellering gebridget naar de 480 mg. Dit gaat echter gepaard met een aantal onzekerheden omtrent de blootstellings-responsrelatie. De winst in verminderde belasting van de patiënt (de 480 mg dosering hoeft minder vaak te worden toegediend) weegt niet op tegen deze onzekerheden.

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. *Major objections* resteren over de werkzaamheid bij de groep patiënten met PD-L1 \leq 1%, en over de voorgestelde 480 mg dosering.

Agendapunt 7.f

Repatha

Productnaam	Repatha
Werkzaam bestanddeel	evolocumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit/pen: 140 mg oplossing voor injectie in een cartridge: 420 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C10AX13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	116193, 116194, 118205
Zaaknummer	862529

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) - Repatha is indicated in paediatric patients aged 10 years and over with heterozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to diet, alone or in combination with other lipid-lowering therapy, to reduce LDL-C.
Homozygous familial hypercholesterolaemia - Repatha is indicated in adults and adolescents paediatric patients aged ~~12~~ 10 years and over with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) in combination with other lipid-lowering therapies.”
Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor de volledige huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding voor de HeFH populatie en de uitbreiding voor de HoFH populatie worden elk onderbouwd met een klinische studie, in overeenstemming met het *Paediatric Investigation Plan* (PIP). Beide studies zijn uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 10- ≤17 jaar. De resultaten van beide studies wijzen op een LDL-C verlagend effect van evolocumab bij zowel de HeFH populatie als de HoFH populatie in de genoemde leeftijdsgroep. Het veiligheidsprofiel bij kinderen blijkt vergelijkbaar te zijn met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

- Over de bewoording van de aangevraagde indicatie is een *major objection* geformuleerd. De HeFH populatie (10- ≤17 jaar) is nu als separate paragraaf opgenomen in rubriek 4.1 (therapeutische indicaties) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Dit is niet acceptabel, aangezien de volwassen HeFH populatie vermeld staat onder de kop ‘Hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia’. De firma wordt verzocht beide HeFH populaties gecombineerd op te nemen onder de noemer ‘Hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia’. Dit is in lijn met andere goedgekeurde lipidenverlagende therapieën (zoals Crestor en Lipitor).
- Er zijn een aantal *other concerns* geformuleerd met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid, waarvan er één specifiek onder de aandacht van het College wordt gebracht. In de klinische studies is de 420 mg QM dosering onderzocht. Er wordt echter ook een 140 mg Q2W regiem voorgesteld voor de HeFH groep in de leeftijd van 10-17 jaar, en een 140 mg Q2W regiem voor de HoFH groep in de leeftijd van 10-11 jaar. De veiligheid van deze dosering is niet onderzocht. Farmacokinetiek (PK) data wijzen echter uit dat de PK dosis-lineair is en dat HeFH, HoFH of leeftijd geen

klinisch significante invloed heeft op het PK profiel van evolocumab. Op basis hiervan wordt het voorgestelde 140 mg Q2W regiem voor de HeFH groep in de leeftijd van 10-17 jaar equivalent geacht aan het onderzochte 420 mg QM dosering. Voor de HoFH groep in de leeftijd van 10-11 jaar is de 420 mg Q2W tweemaal hoger dan het 420 mg QM regiem. De veiligheid van deze hogere dosering bij deze groep is niet duidelijk. Mogelijk is er sprake van (ongewenste) effecten op groei en ontwikkeling. Verder is het verwachte additionele voordeel van deze tweemaal hogere dosering bij deze groep relatief klein. Op basis van deze overwegingen wordt de firma verzocht de geschiktheid van dit doseringsregiem voor deze groep te bediscussiëren. Dit is een *other concern*.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Bij de groepen waarover de indicatie-uitbreiding gaat is sprake van een LDL-C verlagend effect, maar een major objection resteert over de bewoordingen van de indicatie. Verder behoeft de 420 mg Q2W voor de HoFH groep in de leeftijd van 10-11 jaar nadere discussie.

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 Actair

Productnaam	Actair
Werkzame bestanddelen	<i>dermatophagoides pteronyssinus</i> extract <i>dermatophagoides farinae</i> extract
Farmaceutische vorm en sterkte	sublinguale tabletten: 100 IR en 300 IR
Indicatiegebied	Allergologie
ATC-code	V01AA03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	126694, 126703, 126704
Zaaknummer	801972, 801981, 801982

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “ACTAIR is indicated in adolescents (12-17 years) and adults for treatment of moderate to severe house dust mite-induced allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis, diagnosed by clinical history and a positive test of house dust mite sensitisation (skin prick test and/or specific IgE).”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de 1^e ronde waren er statistische *major objections* en een klinische *major objection* geformuleerd over het kleine effect ten opzichte van placebo en de klinische relevantie van het aangetoonde effect. Nederland had daarover een aanvullende *major objection*. Een aantal aspecten van deze *major objection* bleven in de 2^e ronde onopgelost en waren aanleiding voor een nieuwe *major objection*. Deze was met name gericht op de klinische relevantie.

Inmiddels heeft een *break-out* sessie plaatsgevonden. Hierin zijn o.a. nieuwe analyses van de klinische relevantie bediscussieerd. Formeel gezien is sprake van een gefaalde studie. Het primaire eindpunt (*Total Combined Score [TCS]*) is niet behaald voor de klinische relevantie. Het probleem met het primaire eindpunt is dat hierin meer de nadruk ligt op symptomen dan op rescuemedicatie. Dit is niet in lijn het richtsnoer van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), waarin wordt gesteld dat sprake moet zijn van een gebalanceerde scoreschaal. Inmiddels is de nadruk meer komen te liggen op het vooraf gedefinieerde secundaire eindpunt *Combined Symptom and Medication Score* (CSMS). De scoreschaal van het secundaire eindpunt is wel in lijn met het EMA richtsnoer. Daarmee is het secundaire eindpunt een meer valide eindpunt dan het primaire eindpunt. Verder is het zo dat er geen algemeen geaccepteerde *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) is die als klinisch relevant wordt beschouwd. De RMS is van mening dat een daling van 1 punt *severity class* als klinisch relevant kan worden beschouwd. Dit zou inhouden dat op basis van het secundaire eindpunt een klinisch relevant effect is aangetoond. Verder is het primaire eindpunt post-hoc herberekend tot een *balanced score*. Na deze herberekening wordt ook op het primaire eindpunt een daling van 1 punt *severity class* gezien. De RMS geeft aan op basis van deze redenering positief te kunnen zijn over deze aanvraag.

Het College kan zich vinden in deze redenering en neigt ook naar een positief oordeel, mede gelet op het relatief gunstige veiligheidsprofiel.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Inmiddels is voldoende aangetoond dat sprake is van een klinisch relevant effect. Dit gaat gepaard met een gunstig veiligheidsprofiel.

Agendapunt 10.b

Argipressin

Productnaam	Argipressin
Werkzaam bestanddeel	argipressin
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie: 20 IU/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	H01BA01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Tsjechië
RVG-nummer	127275
Zaaknummer	830200

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Argipressin is indicated for:*

- *use in diabetes insipidus, when this is not of nephrogenic origin*
- *control of bleeding from oesophageal varices.*
- *the treatment of catecholamine refractory hypotension following septic shock in patients older than 18 years. A catecholamine refractory hypotension is present if, despite adequate volume therapy and use of catecholamines, did not lower or stabilize mean arterial blood pressure to 65-75 mmHg.”*

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use WEU*); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De RMS concludeert dat de eerste twee aangevraagde indicaties niet voldoende zijn onderbouwd. De studies zijn van slechte kwaliteit, en er is onvoldoende gebridget naar literatuur. Het College deelt deze mening.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende basis voor een adequate beoordeling.

Agendapunt 10.c

Nexviadyme

Productnaam	Nexviadyme (voorheen: Avalglucosidase alfa)
Werkzaam bestanddeel	avalglucosidase alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Ziekte van Pompe
ATC-code	A16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127353
Zaaknummer	832658

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Long-term enzyme replacement therapy for the treatment of patients with Pompe disease (acid α -glucosidase deficiency).*”

De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 969^e Collegevergadering (d.d. 7 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “

- Het College is **positief** ten aanzien van de 20 mg/kg qow dosering bij (IOPD/LOPD) patiënten die al eerder behandeling ondergingen, en bij LOPD patiënten die behandelnaïef zijn.
- Op dit moment is het College **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van deze dosering bij de groep behandelnaïeve IOPD patiënten, gelet op de beperkte data en het ongunstiger veiligheidsprofiel. De *benefit/risk* balans bij deze groep moet beter worden bediscussieerd door de firma.
- Het College is **negatief** ten aanzien van de 40 mg/kg dosering. Het veiligheidsprofiel is ongunstig en de data zijn te beperkt.
- *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde komen de Rapporteurs met betrekking tot de 20 mg/kg dosering tot de conclusie dat kan worden geëxtrapoleerd van LOPD patiënten naar de behandelnaïeve IOPD-populatie. Reden hiervoor is dat de pathologie van de aandoening, het werkingsmechanisme en het farmacokinetiek (PK) profiel van enzymvervangende therapieën (ERT) voor de ziekte van Pompe vergelijkbaar zijn over het gehele ziektespectrum. Het College is het hier mee eens.

De 40 mg/kg dosering wordt nog steeds niet acceptabel bevonden voor IOPD patiënten. Door het beperkte aantal patiënten kan hier is geen duidelijk dosis-responsrelatie worden aangetoond en de data voor deze setting en dosering is te beperkt om conclusies te kunnen trekken over de werkzaamheid en veiligheid. De *major objection* blijft daarom van kracht. Het College stelt voor de firma te verzoeken om te bediscussieren of de 40 mg/kg dosering een valide optie is voor IOPD patiënten die onvoldoende reageren op de 20 mg/kg dosering.

Conclusie

Het College blijft **positief** ten aanzien van de 20 mg/kg qow dosering bij (IOPD/LOPD) patiënten die al eerder behandeling ondergingen, en bij LOPD patiënten die behandeld zijn. In deze ronde is het College ook **positief** geworden over de toepassing van de 20 mg/kg bij IOPD patiënten die behandeld zijn. Het College blijft **negatief** ten aanzien van de 40 mg/kg dosering voor IOPD patiënten.

Agendapunt 10.d

Forxiga / Edistride

Productnaam	Forxiga / Edistride
Werkzaam bestanddeel	dapagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Type II diabetes mellitus / Nefrologie
ATC-code	A10BK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	109233, 109234, 117675, 117676
Zaaknummer	846286

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

“Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.*

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

Type 1 diabetes mellitus - Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 1 diabetes mellitus as an adjunct to insulin in patients with BMI ≥ 27 kg/m², when insulin alone does not provide adequate glycaemic control despite optimal insulin therapy.

Heart failure - Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.

Chronic kidney disease - Forxiga/Edistride is indicated in adults for the treatment of chronic kidney disease.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 971^e Collegevergadering (d.d. 4 februari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor deze geneesmiddelen. De *benefit/risk* balans is positief, maar er resteren *major objections* over de indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd opgemerkt dat patiënten waarbij de *Chronic Kidney Disease* (CKD), een andere oorzaak had dan type 2 diabetes mellitus werden uitgesloten van de studie. Dit leidde tot de vraag aan de firma (*major objection*) waarom de aangevraagde brede indicatie gerechtvaardigd is. In de onderhavige ronde heeft de firma laten zien dat het effect consistent is over alle genoemde ‘etiologiën’. Daarmee is deze *major objection* opgelost.
- Eerder werd al vastgesteld in de klinische studie dat alleen patiënten met albuminuriegehaltes van >200 mg/g zijn opgenomen. Dit is niet opgenomen in de indicatie en hierover werd een *major objection* geformuleerd. In reactie hierop heeft de firma additionele analyses ingediend, mede op basis waarvan de firma

concludeert dat dapagliflozine veilig en effectief kan worden toegepast bij CKD patiënten met of zonder type 2 diabetes mellitus, ongeacht de albuminuriestatus. De Rapporteur stelt in een nieuwe *major objection* dat deze claim vanuit mechanistisch oogpunt beter onderbouwd moet worden. Het College deelt dit standpunt, maar ziet de *major objection* graag anders geformuleerd. Voor canagliflozine (ook een SGLT2-remmer) loopt een aanvraag voor een vergelijkbare indicatiewijziging. Ook in die procedure speelt dit onderwerp, en voorgesteld wordt de *major objection* in lijn te brengen met de *major objection* die in de aanvraagprocedure voor canagliflozine is.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In deze ronde is een nieuwe *major objection* geformuleerd over de indicatie.

Agendapunt 10.f

I-Pique

Productnaam	I-Pique
Werkzaam bestanddeel	bevacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 5 mg
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	---
Zaaknummer	794288

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *"iPique is indicated in adults for ~~the treatment of macular neovascularization associated with aging and diabetes:~~*

- *The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD);*
- *The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME).*
- *The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (RVO)."*

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

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use*, WEU); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens. Dit product is gebaseerd op Alymsys, waarvoor een biosimileraanvraag lopende is, met Avastin als referentiegeneesmiddel. Voor I-pique wordt echter geen *biosimilarity* geclaimd versus Avastin, aangezien dit een WEU aanvraag betreft.

De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 960^e Collegevergadering (d.d. 27 augustus 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** en aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, de indicatie en over de onderbouwing van WEU. De literatuur biedt voldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicaties AMD en DME, maar het is onvoldoende aangetoond dat I-Pique vergelijkbaar is met de producten in de literatuur waarnaar verwezen wordt."

Kwaliteit

De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteur blijft in deze ronde negatief en stelt dat op basis van de overlegde literatuur niet kan worden beoordeeld of sprake is van WEU (met name voor de indicaties RVO en DME), en dat niet is aangetoond dat I-Pique gelijk is aan de producten waar in de literatuur naar wordt verwezen. Volgens de Rapporteur is een klinische studie vereist waarin de veiligheid van I-Pique wordt vergeleken met Avastin. Het College deelt de mening van de Rapporteur niet.

- Gewezen wordt op een Cochrane review, waaruit blijkt dat de veiligheid van bevacizumab vergelijkbaar is met die van comparator ranibizumab. De wettelijke basis van deze aanvraag (WEU) leent zich niet voor vergelijkende klinische studies. In een WEU aanvraag kunnen alleen bridging studies worden ingediend. De vraag van de Rapporteur om een klinische studie word dan ook niet gesteund.
- Inmiddels is aangetoond dat I-Pique voldoende vergelijkbaar is met de producten waarnaar in de literatuur verwezen wordt. Er kan dus worden gebridget.
- Het College is het wel met de Rapporteur eens dat nog beter moet worden onderbouwd dat sprake is van minimaal 10 jaar gebruik bij deze indicatie. Volgens het College is dit een *other concern*.
- Erkend wordt dat de beschikbare data voor de werkzaamheid en veiligheid bij RVO beperkt zijn, o.a. omdat niet voor alle subtypes van deze aandoening data beschikbaar zijn. Er wordt echter opnieuw gewezen op de Cochrane review die ook de toepassing bij RVO ondersteunt.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de overlegde literatuur is de werkzaamheid en veiligheid van I-Pique bij de aangevraagde indicaties in principe voldoende onderbouwd, en de firma heeft voldoende aangetoond dat I-Pique vergelijkbaar is met de producten in de literatuur.

Agendapunt 10.g

Jyseleca

Productnaam	Jyseleca
Werkzaam bestanddeel	filgotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA45
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	125422, 125423
Zaaknummer	839311

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: “*Ulcerative colitis - Jyseleca is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.*”

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 969^e Collegevergadering (d.d. 7 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond maar een *major objection* resteert met betrekking tot de veiligheid en de dosering.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

- In de vorige ronde werd opgemerkt dat filgotinib minder werkzaam is bij patiënten die al eerder met een *biological* waren behandeld (*‘bio-experienced’*). In de onderhavige ronde concluderen de Rapporteurs dat de werkzaamheid minder is voor *bio-experienced* patiënten maar dat gezien de setting (43% van deze patiënten is dual refractair en nog steeds lange tijd vrij van corticosteroiden) de *benefit/risk* balans als positief kan worden beschouwd. Het College steunt dit.
- Over de mogelijk invloed van filgotinib op de vruchtbaarheid bij mannen wordt opgemerkt dat interimdata van een lopende studie zijn aangeleverd door de firma. Deze wijzen uit dat sprake is van een zeer minimaal, niet klinisch relevant verschil op *sperm volume*, *sperm count*, en *sperm concentration* ten opzichte van placebo. De complete, ongeblindeerde data van deze studie worden nog verwacht, maar in principe zijn de interimdata geruststellend. Wel dient in de *Risk Minimization Measures* (RMMs) te worden opgenomen dat onduidelijk is of de *‘sperm abnormalities’* irreversibel zijn.
- Het bezwaar ten aanzien van het gebrek aan data betreffende patiënten >75 jaar heeft ertoe geleid dat in rubriek 4.2 (dosering en wijzen van toediening) is opgenomen dat voor deze leeftijdsgroep geen data beschikbaar zijn.

Conclusie

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

Agendapunt 10.h

Keytruda

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

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“in combination with chemotherapy, first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults 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).*

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 972^e Collegevergadering (d.d. 17 februari 2021). Het College kwam toen tot de volgende 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**.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de 1^e ronde werd geconstateerd dat het voordeel voor patiënten met een PD-L1 *Combined Positive Score (CPS) < 10* onvoldoende is aangetoond. En wanneer hierbij ook de additionele toxiciteit van pembrolizumab toegevoegd aan *platinum-based* chemotherapie werd meegenomen, leek de *benefit/risk* balans voor patiënten met een PD-L1 CPS < 10 niet gunstig. Opgemerkt werd dat voor een goede analyse de data per histologische groep moet worden besproken, aangezien het verschil in behandelingseffect door de biomarkerstatus vooral lijkt te bestaan bij de plaveicelcarcinomen en niet zozeer bij de adenocarcinomen.
- In de 2^e en onderhavige 3^e ronde is in feite geen nieuwe data aangeleverd. De firma blijft benadrukken dat bij de groep met een PD-L1 CPS < 10 sprake is van een effect. Het belangrijkste punt van discussie is nu of de *major objection* over het vermeende gebrek aan effect bij de groep met een PD-L1 CPS < 10 gehandhaafd moet worden (en de indicatie dus moet worden ingeperkt). In eerdere CHMP-discussies over indicaties voor PD1/PDL-1 remmers was een gebrek aan data voor de genoemde subgroep vaak aanleiding om deze patiënten uit te sluiten van behandeling door de indicatie te beperken. Voor Keytruda kan echter niet worden gesteld dat sprake is van een gebrek aan data voor de groep met een PD-L1 CPS < 10. Naast de mediane *Overall Survival (OS)* data zijn er voor deze subgroep puntschattingen voor de *OS hazard ratio*, en zijn er Kaplan Meier curves voor OS. Op basis van deze data kan

niet worden gesproken van een gebrek aan werkzaamheid in de subgroep met een PD-L1 CPS < 10. Er zijn patiënten in deze subgroep die baat hebben bij pembrolizumab in de add-on setting. Het blijft echter de vraag of kan worden opgehelderd welke specifieke patiënten binnen deze subgroep dit zijn. De data wijzen in de richting van de subgroep PD-L1 CPS < 10 met adenocarcinoom. De firma heeft de data echter niet per histologische groep besproken. Dit is iets waar de firma in een *Oral Explanation* duidelijkheid over moet verschaffen.

- Indien dit er uiteindelijk toe leidt dat besloten wordt indicatie niet in te perken, dan kan het College zich vinden in het voorstel om in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) een waarschuwing op te nemen dat het behandelingseffect bij de groep met een PD-L1 CPS < 10 kleiner is, en om in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) gedetailleerde informatie op te nemen over de verschillende PD-L1 CPS subgroepen.

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel bij de voorgestelde, brede indicatie. Er zijn aanwijzingen dat er ook patiënten in de subgroep PD-L1 CPS < 10 patiënten zijn die baat hebben bij behandeling met pembrolizumab. Dit moet echter nog worden bediscussieerd door de firma.

Agendapunt 10.i

Lorviqua

Productnaam	Lorviqua
Werkzaam bestanddeel	lorlatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01ED05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	122498, 122499
Zaaknummer	862541

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lorviqua as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously not treated with an ALK inhibitor. Lorviqua as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ALK-positive advanced NSCLC whose disease has progressed after:*

- *alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or*
- *crizotinib and at least one other ALK TKI.”*

Aan Lorviqua is op 6 mei 2019 een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* toegekend. Daarbij werden twee *specific obligations (SOB)* opgelegd – een fase III studie (CROWN), waarin lorlatinib wordt vergeleken met crizotinib in de eerstelijnsbehandeling van gevorderde ALK-positieve NSCLC, en een prospectief, eenarmige studie naar de werkzaamheid bij patiënten die ziekteprogressie hadden op alectinib of ceritinib als de eerste lijn ALK-TKI-behandeling. De resultaten van de CROWN studie zijn nu beschikbaar gekomen, en deze vormen de basis voor de onderhavige indicatie-uitbreiding. Verder wil de firma graag de tweede SOB omzetten in een *Post-Authorisation Measure (PAM)*, en op basis daarvan de CMA om laten zetten naar een *Full Approval (FA)*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De Rapporteurs concluderen dat de data van CROWN studie voldoende zijn voor uitbreiding naar de eerste lijn o.b.v. de *Progression Free Survival (PFS)* ten opzichte van crizotinib, de verbetering in *Overall Response Rate (ORR)* en duidelijke verbeterde werkzaamheid bij hersenmetastasen. De OS data is immatuur maar dit is in principe geen probleem gezien de lange mediane OS in de eerstelijns populatie. Het College is het met de Rapporteurs eens dat met deze studieresultaten is voldaan aan de eerste SOB. De indicatie-uitbreiding is acceptabel.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over protocolschendingen in de studie, die aanleiding geven tot bezorgdheid over de uitvoer van de studie. Het College vindt dit een *other concern*. Gelet op de aard van deze schendingen wordt niet verwacht dat deze een significante impact hebben op de resultaten.

- Om adequaat te kunnen beoordelen of het omzetten van de tweede SOB naar een PAM (en de CMA naar een FA) gerechtvaardigd is, is meer informatie nodig. De studie in het kader van de tweede SOB loopt nog, maar de firma geeft aan dat in de tussentijd *post-marketing* data zijn verzameld. Het is echter onduidelijk wat voor data dit zijn. Op dit moment wordt een omzetting van de CMA naar een FA onvoldoende gerechtvaardigd bevonden.

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. Op basis van de CROWN studie zijn de werkzaamheid en veiligheid in deze setting voldoende onderbouwd. Op dit moment vindt het College een omzetting van de CMA naar een FA niet acceptabel.

Agendapunt 10.j

Sedaconda

Productnaam	Sedaconda
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 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Sedaconda is indicated for sedation of mechanically ventilated adult patients during intensive care.*” Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 972^e Collegevergadering (d.d. 12 februari 2021). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd vastgesteld dat de *benefit/risk* balans bij gebruik langer dan 48 uur beter onderbouwd moet worden. Dit aangezien het middel niet eerder langdurig bij kritisch zieke patiënten is toegepast. In de onderhavige ronde heeft de firma op basis van literatuurbedata (tot 7 dagen en van 7 tot 30 dagen sedatie) laten zien dat een langduriger blootstelling niet resulteert in meer bijwerkingen.
- Verder werd de firma in de vorige ronde verzocht te bediscussiëren of kan worden geëxtrapoleerd naar mechanisch geventileerde patiënten met pulmonale aandoeningen. Inmiddels heeft de firma laten zien dat de werkzaamheid en veiligheid van propofol en isofluraan bij deze groep vergelijkbaar zijn.
- Tot slot is de indicatie in deze ronde aangepast. Daarmee is ook het indicatie-deel van de eerder geformuleerde *major objection* opgelost.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde zijn opgelost. De *benefit/risk* balans is positief.

Agendapunt 10.k

Minjuvi

Productnaam	Minjuvi
Werkzaam bestanddeel	tafasitamab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC (29-07-2021 – de ATC code is tussentijds gewijzigd in L01FX12)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126768
Zaaknummer	806248

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tafasitamab, in combination with lenalidomide followed by tafasitamab monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL), who are not eligible for, or refuse, autologous stem cell transplant (ASCT).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een eenarmige fase II studie waarin tafasitamab in combinatie met lenalidomide, gevolgd door tafasitamab monotherapie is toegediend bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL. De resultaten wijzen op een *Overall Response Rate* (ORR) van 58,8% waarbij 41,3% van de patiënten een *Complete Response* (CR) bereikte. De mediane *Duration of Response* (DoR) is 21,7 maanden met een *Overall Survival* (OS) van 31,6 maanden.

In de vorige ronde vonden de Rapporteurs de *benefit/risk* balans negatief, aangezien door de eenarmige studie-opzet de bijdrage van tafasitamab aan het effect van lenalidomide niet duidelijk was. Verder werden de data niet voldoende ‘*comprehensive*’ bevonden en waren er zorgen over de betrouwbaarheid van de data. Nederland steunde dit en uitte daarbovenop zorgen over de klinische relevantie van het effect en de externe validiteit van de studieresultaten, gelet op de grote heterogeniteit binnen deze patiëntenpopulatie.

In de onderhavige ronde switcht de firma van een aanvraag voor een *full-approval* naar een aanvraag voor een *Conditional Marketing Authorisation* CMA, met als voorwaarde (*Specific Obligation*, SOB) een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. De firma stelt voor in deze studie de werkzaamheid en veiligheid van tafasitamab + lenalidomide bovenop R-CHOP te vergelijken met die van alleen R-CHOP bij onbehandelde patiënten met DLBCL en HGBL. Dit is een eerstelijnssetting, terwijl de aangevraagde indicatie een tweedelijnssetting betreft.

Op basis van de huidige stand van zaken zijn de Rapporteurs in deze ronde positief geworden. Zij zijn van mening dat de *benefit/risk* balans nu positief is.

- De firma heeft de bijdrage van tafasitamab aan het effect van lenalidomide beter onderbouwd. Op basis van het werkingsmechanisme is het aannemelijk dat tafasitamab en lenalidomide elkaars werkzaamheid versterken. Verder wordt verwezen naar een studie waarin de werkzaamheid van lenalidomide monotherapie

is onderzocht bij deze indicatie. De resultaten van deze studie laten zien dat bij lenalidomide monotherapie een minder grote ORR wordt gezien dan bij de combinatie tafasitamab + lenalidomide.

- Het veiligheidsprofiel van tafasitamab is anders dan dat van de huidige goedgekeurde behandelingen (CAR T-celproducten en Pixuvri). Bij CAR T-celproducten is er sprake van neurotoxiciteit, en bij Pixuvri is er sprake van cardiotoxiciteit. Hierdoor vormt tafasitamab een alternatief voor patiënten die door het toxiciteitsprofiel van de voornoemde behandelingen niet kunnen verdragen. Hierin zou ook de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) van tafasitamab zitten, die in het kader van de CMA moet zijn aangetoond.

Het College is het met de Rapporteurs eens dat de *benefit/risk* balans positief is, alleen moet de argumentatie door de Rapporteurs nog wel beter over het voetlicht worden gebracht. Daarnaast worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.

- Hoewel de resultaten wijzen op een indrukwekkend effect van de combinatie tafasitamab + lenalidomide, kan op basis van deze eenarmige studie niet onomstotelijk worden vastgesteld of sprake is van een toegevoegde waarde van tafasitamab ten opzichte van de bestaande behandelopties. Er is immers geen controlegroep meegenomen in de studie. Toch vindt het College dat het klinische effect voldoende aannemelijk is gemaakt om te kunnen spreken van een positieve *benefit/risk* balans.
- De MTA van de toevoeging van tafasitamab aan lenalidomide lijkt vooral te zitten in het afwijkende veiligheidsprofiel, en niet zozeer in een uitzonderlijke mate van werkzaamheid. Dit laatste is volgens het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) echter wel een belangrijke factor in de aanvaardbaarheid van eenarmige studies. Een ander criterium volgens het EMA is dat er geen andere behandelopties voorhanden zijn. Die zijn er in dit geval echter wel.
- Zoals gezegd is de voorgestelde fase III studie gericht op een eerstelijnssetting. Dat betekent dat deze studie geen nieuwe inzichten zal opleveren over het klinische voordeel van de behandeling in de tweedelijnssetting. Het College vindt de voorgestelde fase III studie daarom niet geschikt als SOB in het kader van een CMA. Voorgesteld wordt een fase III studie uit te voeren waarin de werkzaamheid en veiligheid van tafasitamab + lenolidamide wordt vergeleken met die van Polivy bij patiënten met recidiverend of refractair DLCBL.

Tot slot wordt opgemerkt dat de firma middels een *major objection* wordt verzocht het woord 'refusal' uit de indicatie te verwijderen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In principe is de *benefit/risk* balans op basis van de huidige beschikbare data positief, maar de voorgestelde fase III studie gaat niet de additionele inzichten opleveren die vereist zijn in het kader van de CMA. Hiertoe moet een andere voorstel voor een SOB worden gedaan, waarbij het College de voorkeur heeft voor een studie in de tweedelijnssetting. Verder resteert een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 10.I

Volibris

Productnaam	Volibris
Werkzaam bestanddeel	ambrisentan
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg Aangevraagd - filmomhulde tabletten: 2,5 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C02KX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur
RVG-nummer	126737, 73912, 73913
Zaaknummer	804508

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Volibris is indicated for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients of WHO Functional Class (FC) II to III, including use in combination treatment (see section 5.1). Efficacy has been shown in idiopathic PAH (IPAH) and in PAH associated with connective tissue disease. Volibris is indicated for treatment of PAH in adolescents and children (aged 8 to less than 18 years) of WHO Functional Class (FC) II to III, including use in combination treatment. Efficacy has been shown in IPAH, familial, corrected congenital and in PAH associated with connective tissue disease.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. 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. *Major objections* resteren over de indicatie en over de dosering.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde gaf het College al aan akkoord te kunnen gaan met de extrapolatie vanuit de volwassenen-indicatie naar kinderen. De Rapporteurs waren hier echter nog niet van overtuigd en formuleerde een *major objection*. In de onderhavige ronde heeft de firma effectiviteitsdata overlegd afkomstig uit een grote, Japanse *Post Marketing Surveillance* (PMS) Studie. De data betreft kinderen in de leeftijd van 8 tot 18 jaar. De resultaten wijzen op een verbetering in WHO *Functional Class* en op diverse biomarkers bij kinderen die waren behandeld met ambrisentan. Daarnaast wordt de extrapolatie vanuit volwassenen naar kinderen verder onderbouwd met additionele farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) analyses. Op basis van de additionele PK/PD analyses en de resultaten van een PMS studie datasubset zijn de Rapporteurs nu ook akkoord met de extrapolatie naar kinderen.
- In de vorige ronde werden *major objections* geformuleerd over de moeilijk te definiëren doelpopulatie in de indicatie, en met name over de subgroepen ‘*familial PAH*’ en ‘*corrected congenital PAH*’. Deze twee groepen worden namelijk wel aangevraagd voor kinderen, maar maken geen deel uit van de huidige goedgekeurde indicatie voor volwassenen. In de onderhavige ronde stelt de firma dat *familial PAH* vergelijkbaar is met IPAH. IPAH maakt deel uit van de huidige goedgekeurde indicatie. Voorts komt de groep *corrected congenital PAH* relatief

veel voor in de klinische studie. Ook de meeste patiënten in de Japanse PMS studie behoren tot deze groep. Op basis van deze overwegingen is het opnemen van de subgroepen name '*familial PAH*' en '*corrected congenital PAH*' nu voldoende gerechtvaardigd.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De extrapolatie vanuit volwassenen naar kinderen is verder onderbouwd en wordt acceptabel bevonden. Ook is het opnemen van de subgroepen name '*familial PAH*' en '*corrected congenital PAH*' voldoende gerechtvaardigd door de firma.

Agendapunt 10.m

Vyxeos

Productnaam	Vyxeos (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Vyxeos liposomal</i>)
Werkzame bestanddelen	cytarabine en daunorubicine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 44 mg / 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XY01
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	122169
Zaaknummer	849778

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Newly diagnosed t-AML or AML-MRC - Vyxeos liposomal is indicated for the treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC).*

Relapsed or refractory AML - VYXEOS liposomal is indicated for the treatment of relapsed or refractory AML in paediatric and young adult patients aged 1 to 21 years old.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt hoofdzakelijk onderbouwd met een fase I/II studie bij kinderen en jong volwassenen met recidiverende Acute Myeloïde Leukemie (AML). Het primaire eindpunt in deze studie is de fractie patiënten die Complete Remissie (CR) bereikt. Verder zijn ter ondersteuning de data van een fase I studie overlegd, waarin de farmacokinetiek (PK), toxiciteit en verdraagbaarheid van Vyxeos is onderzocht bij kinderen en jongvolwassenen met recidiverende/refractaire hematologische maligniteiten.

Op dit moment is de *benefit/risk* balans voor de aangevraagde indicatie negatief. Er zijn een aantal bezwaren.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de groep in de leeftijd van 18-21 jaar. De PK data wijzen uit dat de blootstelling bij deze subgroep hoger ligt dan bij kinderen en volwassenen. Het College steunt deze *major objection*. De firma dient deze hogere blootstelling en de mogelijke gevolgen ervan te bediscussiëren. In de studies waren in totaal slechts 8 jongvolwassenen geïncludeerd. Op basis hiervan is de werkzaamheid en veiligheid bij deze groep nog onvoldoende onderbouwd. Bovendien zijn er voor deze groep andere behandelopties beschikbaar. De aangevraagde indicatie is nu breder dan gerechtvaardigd op basis van de huidige beschikbare data. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert, en voegt daaraan toe dat tevens onduidelijk is hoeveel refractaire patiënten waren geïncludeerd in de studies. Het is daarmee ook niet duidelijk hoe deze patiënten reageren op de onderhavige tweedelijnsbehandeling. Dit wordt aan de *major objection* toegevoegd.

- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de cardiovasculaire toxiciteit bij kinderen. Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat de cardiovasculaire toxiciteit bij kinderen een aandachtspunt is, maar naar verwachting leiden extra analyses niet tot meer inzicht in deze kwestie. Daarom wordt voorgesteld dit te downgraden naar een *other concern*. Momenteel loopt er een grote studie bij kinderen, waarvan de resultaten pas in 2026 beschikbaar komen. Een tussenoplossing zou kunnen zijn dat de huidige studieresultaten bij kinderen worden opgenomen in de productinformatie, zodat de behandelaar zelf de afweging kan maken of de toepassing bij kinderen in individuele gevallen acceptabel is.
- Het College formuleert een *major objection* over de klinische relevantie van de aangetoonde *response rate*. De firma dient te bediscussiëren of deze *response rate* zich vertaalt naar een klinisch relevant effect voor de patiënten in de aangevraagde indicatie. Ook dient te worden bediscussieerd of het effect op de CR zich vertaalt in een effect op *Overall Survival* (OS), waardoor de kans op een succesvolle hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) groter wordt.
- De firma vraagt op basis van deze indicatie-uitbreiding om een extra jaar marktexclusiviteit. De firma heeft echter niet aangetoond dat Vyxeos een significant klinisch voordeel heeft ten opzichte van andere behandelingen voor deze indicatie. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.

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. *Major objections* resteren over de indicatie en over de klinische relevantie van het aangetoonde effect.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 17-20 mei 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare verslag op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 18-20 mei 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CMDh.
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 3-6 mei 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de PRAC.
- Coronavaccins**
De waarschuwingen ten aanzien van trombose met trombocytopenie (TTS) in de productinformatie van het Astrazeneca-vaccin (Vaxzevria) zijn aangescherpt. De aanscherping betreft de vermelding dat bij personen waarbij na vaccinatie trombocytopenie optreedt ook moet worden gekeken of sprake is van trombose, en vice versa.
Voor het Moderna-vaccin en het BioNTech/Pfizer-vaccin zijn de maandelijkse veiligheidsrapportages beoordeeld. Bij deze vaccins is geen sprake van een signaal voor trombose-trombocytopenie. Het aantal meldingen trombose-trombocytopenie na vaccinatie met deze vaccins ligt bijzonder laag en ook lager dan de achtergrondincidentie. Wel is voor beide vaccins een signaalprocedure gestart voor pericarditis en myocarditis. De meldingen zijn vooral afkomstig uit de jongere groep (16-30 jaar). De *observed vs. expected* ratio voor dit signaal is > 1.
- Dexdor (dexmedetomidine)**
Recent is een gerandomiseerde klinische studie afgerond waarin de werkzaamheid en veiligheid van dexmedetomidine is vergeleken met *Standard of Care* (SoC) bij intensive-carepatiënten die mechanisch werden geventileerd. De resultaten wijzen op een hoger mortaliteitsrisico bij patiënten <65 jaar. Dit effect wordt ook gezien in andere studies met Dexdor. Voorgesteld wordt de bevindingen van de studie op te nemen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC), en behandelaars te informeren middels een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC). Nederland vindt dit voorstel prematuur, en acht het biologisch gezien niet plausibel dat er hogere

sterfte zou zijn bij jongere patiënten. Ook zijn er mogelijk belangrijke verschillen in baseline risicofactoren bij patiënten in de studie.

Agendapunt 13 Zaken ter informatie

Agendapunt 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld
Er zijn geen zaken geagendeerd.

Agendapunt 13.2 Actiepuntenlijst
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.

Agendapunt 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken
Er is geen overzicht geagendeerd.

Agendapunt 13.4 Overzicht perscontacten
Er is geen overzicht geagendeerd.

Agendapunt 13.5 Wetenschappelijke adviezen
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.

Agendapunt 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7 Overige zaken
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

Agendapunt 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

Agendapunt 14 Rondvraag
Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15 Sluiting
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma