

Vastgesteld d.d.  
25 november 2021

**Openbaar verslag van de 988<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 6 oktober 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-01-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
14-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.b, 10.b, 10.c 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  
Cardimyn  
ubidecarenone  
Cardiovasculair
- 7.b  
Elonva  
corifollitropine alfa  
Gynaecologie
- 7.c  
Nouryant  
istradefylline  
Neurologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a  
Entyvio



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

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

- vedolizumab  
Immunosuppressie
- 10.b Keytruda  
pembrolizumab  
Oncologie
- 10.c Keytruda  
pembrolizumab  
Oncologie
- 10.d RoActemra  
tocilizumab  
Infectieziekten
- 10.e Saphnelo  
anifrolumab  
Auto-immuunziekten
- 10.f Tavneos  
avacopan  
Auto-immuunziekten
- 10.g Tecentriq  
atezolizumab  
Oncologie
- 10.h Forxiga en Edistride  
dapagliflozine  
Endocrinologie
- 11** ***Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 11 – 14 oktober 2021
- 12.b CMDh-agenda 12 – 14 oktober 2021
- 12.c PRAC-verslag 27 – 30 september 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**
- 13.7.a Agendapunt vervallen
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**



- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 988<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.b, 10.c, 10.g, 10.d, 10.e en 10.f. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.a, 7.b, 10.a, 10.h en 7.c. 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**  
Er zijn geen afmeldingen.
- Mogelijke azideverontreiniging losartan**  
Op 6 oktober komen de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en het CBG bij elkaar om te spreken over de mogelijke azideverontreiniging van losartan. Er wordt nagedacht over een terugroepactie, bij voorkeur op apotheekniveau en niet op patiëntniveau. Hierbij wordt opgemerkt dat er twijfels zijn over het positieve resultaat van de Ames-test. Er zijn aanwijzingen dat de testresultaten valspositief zijn geweest. Dit maakt dat er onzekerheid is over de carcinogeniciteit van het geneesmiddel.
- 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

Cardimyn

Productnaam	Cardimyn
Werkzaam bestanddeel	ubidecarenone
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 100 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01EB09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127131
Zaaknummer	824359

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Adjuvant therapy for the treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction in adults.”*

In de vorige ronde werd de volgende indicatie aangevraagd: *“Adjuvant therapy for heart failure (HFrEF) to improve the clinical status by restoring Coenzyme Q10 deficiency in the myocardium.”*

De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 981<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 1 juli 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Inmiddels is voldoende aangetoond dat er sprake is van WEU binnen de EU en dat kan worden gebridget naar de overlegde literatuur. Er resteren echter *major objections* op het gebied van kwaliteit, over de indicatie en met betrekking tot de werkzaamheid, die onvoldoende is aangetoond.”*

**Kwaliteit**

Er resteert een *major objection* met betrekking tot de methode ter controle van afbraakproducten.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de onderhavige ronde worden geen nieuwe studiedata aangeleverd. Het College concludeert om die reden dat het beschikbare bewijs niet voldoende is om robuuste conclusies te kunnen trekken over de werkzaamheid van CoQ10 bij hartfalen. Ook de *Cochrane review* spreekt niet over overtuigende resultaten. Meer definitieve en grotere prospectieve gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies zijn nodig. De *benefit/risk* balans is op dit moment negatief.
- De indicatie is aangepast zoals in de vorige ronde voorgesteld en is nu akkoord.

---

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is onvoldoende aangetoond. Bovendien resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.b

Elonva

Productnaam	Elonva
Werkzaam bestanddeel	corifollitropine alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 100 microgram en 150 microgram
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	G03GA09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	896891

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Elonva is indicated for Controlled Ovarian Stimulation (COS) in combination with a Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) antagonist for the development of multiple follicles in women participating in an Assisted Reproductive Technology (ART) program.*

*Elonva is indicated for the treatment of adolescent males (14 to less than 18 years) with hypogonadotropic hypogonadism, in combination with human Chorionic Gonadotropin (hCG).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label, eenarmige fase-III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van corifollitropine alfa in combinatie met hCG onderzocht ter inductie en/of herstel van puberteit en/of inductie en/of herstel van spermatogenese. De studie is uitgevoerd bij 17 mannelijke patiënten met hypogonadotroop hypogonadisme in de leeftijd van 14 tot 18 jaar. De eerste 12 weken werd alleen corifollitropine alfa toegediend. In de 52 weken hierna was er sprake van combinatietherapie van corifollitropine alfa en hCG. Het primaire eindpunt was testikelvolume. Na 12, maar bovenal na 64 weken werd een significante vergroting van de testikels, als uiting voor inductie van de puberteit, gevonden bij patiënten behandeld met corifollitropine alfa. Diverse secundaire eindpunten (onder andere Tanner-stadium, groeisnelheid, pubishaarontwikkeling en endocriene parameters) ondersteunden het primaire eindpunt.

- De *benefit/risk* balans is positief. Er zijn geen *major objections*.
- De duur van behandeling met de combinatie corifollitropine alfa en hCG verschilde aanzienlijk in de studiepopulatie, ondanks dat de studie opgezet was met een behandelduur van in totaal 64 weken. Ook waren er duidelijke verschillen in hCG-dosering. De firma wordt in een *other concern* gevraagd de grote verschillen in dosis en behandelduur van corifollitropine alfa en hCG te rechtvaardigen.



- De firma refereert aan data die aantonen dat er een associatie is tussen testikelvolume en toekomstig succes van fertiliteitsinducerende behandelingen bij volwassen mannen en geeft aan dat de inductie van testikelgroei in adolescente mannen met hypogonadotroop hypogonadisme om die reden vermoedelijk toekomstige fertiliteit kan waarborgen door succesvolle inductie van de spermatogenese. Of de geobserveerde testikelgroei en de geïnduceerde endogene hormoonproductie na 64 weken behandeling voldoende zijn om dit doel te bereiken wordt echter niet bediscussieerd. In een *other concern* wordt deze discussie alsnog gevraagd en wordt verzocht hierover enige richting te geven in rubriek 4.2 (posologie en wijze van toediening) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Hierbij moet worden gestreefd naar consistentie in bewoording die hierbij voor vergelijkbare geneesmiddelen is gebruikt.
- Bij 5 van de 17 deelnemers aan de studie werd een spermatocèle vastgesteld. Het College is het niet eens met de opmerking van de firma dat er geen relatie tussen de spermatocèle en de behandeling is en wenst hier meer uitleg over. Er wordt hierover 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 dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief. Er zijn geen *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 7.c

**Nouryant**

Productnaam	Nouryant
Werkzaam bestanddeel	istradefylline
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20 mg en 40 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N04CX01
Procedure	<i>Re-examination:</i> Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje In de oorspronkelijke aanvraag waren Ierland en Italië de Rapporteurs
RVG-nummer	126079, 126080
Zaaknummer	777162

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure.

De 1<sup>e</sup> ronde van de oorspronkelijke centrale procedure is besproken in de 950<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over o.a. de inconsistentie in de studieresultaten, de klinische relevantie van het effect in de positieve studies en de veiligheid bij patiënten met cognitieve klachten."

De centrale procedure eindigde negatief in de CHMP, waarop door de firma *een re-examination* is aangevraagd.

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

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

***Klinische onderzoeken***

Gedurende deze *re-examination*procedure zijn de *major objections* niet opgelost. Door de inconsistentie in de studieresultaten is werkzaamheid nog onvoldoende vastgesteld. Bovendien blijven er twijfels bestaan over de klinische relevantie. Derhalve is de *benefit/risk* balans nog steeds negatief.

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

***Conclusie***

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* zijn niet opgelost. Werkzaamheid is onvoldoende aangetoond.

**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 Entyvio

Productnaam	Entyvio
Werkzaam bestanddeel	vedolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Immunosuppressie
ATC-code	L04AA33
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	113622
Zaaknummer	891328

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Entyvio is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis or Crohn’s disease who have had an inadequate response with, lost response to or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNFα) antagonist. Pouchitis: Entyvio is indicated for the treatment of adult patients with pouchitis, who have undergone proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and have had an inadequate response with, lost response to or were intolerant to antibiotic therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Hierin zijn werkzaamheid en veiligheid van Entyvio vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 102 volwassen patiënten met een chronische of recidiverende pouchitis na proctocolectomie of *ileal pouch anal anastomosis* voor de behandeling van een colitis ulcerosa. Klinisch relevante remissie op de gemodificeerde *Pouchitis Disease Activity index* (mPDAI) na 14 weken behandeling, het primaire eindpunt, werd bij 31.4% van de patiënten behandeld met Entyvio behaald en bij 9.8% van de met placebo behandelde patiënten. Eenzelfde trend werd ook gezien na 34 weken behandeling. Er kwamen geen nieuwe veiligheidssignalen naar voren.

- De *benefit/risk* balans is negatief. De Rapporteurs vinden dat de werkzaamheid van Entyvio voor de behandeling van een pouchitis niet voldoende ondersteund wordt door de beschikbare data. In een *major objection* wordt gevraagd om meer statistische analyse en aanvullende data uit de literatuur met betrekking tot de klinische effecten van Entyvio op de pouchitis. Het College ondersteunt deze *major objection*, maar ziet deze graag meer gefocust op het bereiken van symptomatische remissie en mucosaal herstel, zowel voor de chronische als voor de recidiverende pouchitis.

Dit aangezien deze eindpunten als co-primaire eindpunten in de huidige richtlijn van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) rondom een pouchitis bij colitis ulcerosa staan beschreven. De klinische relevantie van de beschreven effecten dient te worden bediscussieerd.

- De Rapporteurs vragen daarnaast om een herziening van de indicatie, rekening houdend met de setting van het onderzoek en de kenmerken van de studiepopulatie. Deze *major objection* wordt door het College ondersteund.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid en klinische relevantie dienen beter aangetoond te worden en er is een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 10.b

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	892330

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma (RCC) at intermediate-high or high risk of recurrence following nephrectomy or following nephrectomy and resection of metastatic lesions (see section 5.1).*

Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Keytruda vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom met gemiddeld-hoog of hoog risico op een recidief na nefrectomie en bij patiënten met gemetastaseerde ziekte zonder aanwijzingen voor ziekte na nefrectomie en complete resectie van metastatische laesies. Het primaire eindpunt is *investigator-assessed Disease-Free Survival (DFS)*, het voornaamste secundaire eindpunt is *Overall Survival (OS)*. Na een interim-analyse na 23.9 maanden is in de pembrolizumab-behandelde groep een statistisch significante verbetering van DFS zichtbaar, vergeleken met placebo. OS data waren echter immatuur. Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen.

- De *benefit/risk* balans is negatief. De werkzaamheidsdata zijn vooral nog onvoldoende matuur. De Rapporteur vraagt in een *major objection* om geüpdatet data. Het College ondersteunt dit en stelt dat zowel naar geüpdatet DFS- als geüpdatet OS-data gevraagd moet worden.
- De studiepopulatie is te heterogeen met betrekking tot prognose en risico op relapse. Het voordeel van Keytruda in de grote subgroep van patiënten met een gemiddeld tot hoog risico op een recidief is derhalve moeilijk te interpreteren. De Rapporteur vraagt derhalve in een *major objection* om geüpdatet data van DFS en OS voor de verschillende subgroepen van patiënten binnen deze grote groep. Het College ondersteunt dit en merkt hierbij op dat met name ook gekeken moet worden naar patiënten zonder metastasen.
- Werkzaamheid is niet duidelijk aangetoond bij patiënten met een *Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)*-expressie < 1. Dit dient nader te worden bediscussieerd. De klinische relevantie in deze subgroep dient gerechtvaardigd te worden.

- De indicatie is vooralsnog erg breed. Naar aanleiding van geüpdatet data dient dit zo nodig aangepast te worden. Aangezien het om een adjuvante setting gaat, waarbij een deel van de patiënten mogelijk al gecureerd is door de operatie alleen, lijkt het van belang om vooral patiënten met een hoog risico op te nemen in de indicatie. Ook de te volgen aanvullende data omtrent de PD-L1-expressie kunnen leiden tot een benodigde aanpassing van de indicatie.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheidsdata zijn immatuur en de studiepopulatie is te heterogeen. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Subgroepanalyses zijn vereist.

Agendapunt 10.c

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	893296

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda as monotherapy for the treatment of unresectable or metastatic MSI-H (MicroSatellite Instability-High) or dMMR (mismatch repair deficient) CRC (colorectal cancer), endometrial, gastric, small intestine, biliary or pancreatic cancer in adults who have received prior therapy.”* Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee studies, een eenarmige basketstudie bij patiënten met gevorderde non-colorectale MSI-H/dMMR solide tumoren en een eenarmige studie bij patiënten eerder behandeld voor lokaal gevorderd, niet te reseceren of gemetastaseerd MSI-H/dMMR colorectaal carcinoom. Hierin zijn werkzaamheid en veiligheid van Keytruda onderzocht. *Objective Response Rate (ORR) per independent central review* dan wel *per independent radiologist review* is het primaire eindpunt. Eén van de secundaire eindpunten is *Duration of Response (DoR)*.

- De *benefit/risk* balans is negatief. Er zijn onzekerheden met betrekking tot de werkzaamheid per tumortype. Ondersteunend bewijs voor ieder tumortype apart dient te worden aangeleverd, onder meer geüpdatet data vanuit de pivotale studies en extern bewijs. Hierover formuleert de Rapporteur een *major objection*, die door het College wordt ondersteund. Het College benadrukt hierbij ook dat door het feit dat het om eenarmige studies gaat de data beperkt zijn. Groepen zijn klein, waarbij enkel voor het colorectale carcinoom en het endometriumcarcinoom voldoende bewijsgrootte aanwezig lijkt. Het *multiple comparison* probleem leidt bovendien mogelijk tot foutpositieve resultaten.
- De Rapporteur vraagt de firma bovendien in een *major objection* de indicaties te bediscussiëren per tumortype, waarbij mee moet worden genomen of er wel of geen goede alternatieve opties zijn voor de specifieke indicaties. Ook deze *major objection* wordt door het College ondersteund.



---

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans en indicatiestelling dienen per tumortype te worden bediscussieerd.

Agendapunt 10.d

RoActemra

Productnaam	RoActemra
Werkzaam bestanddeel	tocilizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	L04AC07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	101781
Zaaknummer	899576

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Tocilizumab is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized adults who are receiving systemic corticosteroids and require supplemental oxygen or mechanical ventilation.”* Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met vier studies:

- RECOVERY: gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label platformstudie, waarbij tocilizumab met *standard of care* wordt vergeleken met *standard of care* alleen bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19.
- COVACTA: gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie, waarbij tocilizumab plus *standard of care* wordt vergeleken met placebo plus *standard of care* bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19-pneumonie.
- EMPACTA: gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie, waarbij tocilizumab plus *standard of care* wordt vergeleken met placebo plus *standard of care* bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19-pneumonie.
- REMDACTA: gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie, waarbij tocilizumab plus remdesivir wordt vergeleken met placebo plus remdesivir bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige COVID-19-pneumonie.

Enkel de RECOVERY- en EMPACTA-studie behaalden hun primaire eindpunt. In de RECOVERY-studie was dit mortaliteit. In deze grote studie met ongeveer 4000 patiënten is er een reductie van mortaliteit van 35% in de placebogroep naar 31% in de tocilizumabgroep. In de EMPACTA-studie, een kleinere studie, wordt het primaire eindpunt progressie naar ventilatie of overlijden, wel behaald, maar zijn er geen significante effecten op onder meer de mortaliteit te zien.

- De Rapporteurs formuleren geen *major objections* en vinden de *benefit/risk* balans positief. Het College deelt deze mening niet. Twee van de vier ingediende studies hebben hun eindpunt niet behaald. In de grootste studie, de RECOVERY-studie, wordt ten aanzien van mortaliteit wel een absolute risicoreductie bereikt van 4%. Dit effect wordt echter niet teruggezien in de andere studies. Ook ten aanzien van secundaire eindpunten zijn de data inconsistent.

De firma wordt gevraagd te bediscussiëren waarom het effect niet consistent is. Verzocht wordt de werkzaamheid te relateren aan de ernst van de aandoening. Mogelijk dat het effect bij ernstig zieke patiënten groter is dan bij de mild aangedane groep, wat in dat geval in de indicatie terug moet komen. Ook wordt de firma gevraagd andere inmiddels beschikbare studies mee te nemen, waaronder de REMAP-CAP-studie. Van belang is de beoordeling in lijn te brengen met die van Olumiant en Kineret.

- In één van de studies (de COVACTA-studie) worden meer ernstige bloedingen gezien bij het gebruik van tocilizumab. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *other concern* en wenst aanvullende data te ontvangen, onder meer data over veiligheid uit de RECOVERY-studie. Het College ondersteunt dit, maar ziet een mogelijke relatie tussen ernstige bloedingen en de ernst van de aandoening in de COVACTA-studiepopulatie.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Een *major objection* resteert op het gebied van werkzaamheid.

Agendapunt 10.e

Saphnelo

Productnaam	Saphnelo
Werkzaam bestanddeel	anifrolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (19-01-2022: tussentijds gewijzigd in: L04AA51)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Italië PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127460
Zaaknummer	838676

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Add-on therapy for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) despite standard therapy.”* In de vorige ronde werd de volgende indicatie aangevraagd: *“Add-on therapy for the treatment of adult patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE) despite standard therapy (see section 5.1).”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 971<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 februari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De robuustheid en klinische relevantie van de data dienen te worden bediscussieerd en er zijn *major objections* op het gebied van kwaliteit en zwangerschap.”*

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De Rapporteur stelt dat de *major objection* over de werkzaamheid niet is opgelost. Dit wordt door het College ondersteund. Er blijven vragen bestaan over de klinische relevantie en over het effect van *missing data* en vroege discontinueringen op de effectschatting.

Eerder in de procedure is besloten een *Ad Hoc Expert Group* (AHEG) te consulteren gezien onduidelijkheden over wat als klinisch relevant behandel-effect bij SLE kan worden beschouwd. Aan de AHEG worden de volgende vragen voorgelegd:

- Kijkend naar de studieresultaten van studie 04 en studie 05, zijn de data dan statistisch robuust en klinisch relevant in de algehele studiepopulatie?
- Mocht bovenstaande niet gelden voor de gehele studiepopulatie, is dan een subgroep te formuleren waarbij wel werkzaamheid is vastgesteld?
- Is het veiligheidsprofiel in de populatie waarin wel een klinisch relevant effect is vastgesteld acceptabel?

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* over de werkzaamheid en er volgt consultatie van een AHEG ter beoordeling van onder meer de robuustheid en klinische relevantie van de studieresultaten, al dan niet in een subgroep.

Agendapunt 10.f

Tavneos

Productnaam	Tavneos
Werkzaam bestanddeel	avacopan
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 10 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127465
Zaaknummer	839269

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tavneos is indicated for the treatment of adult patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA).”*  
De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 982<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 juli 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Voor de combinatie avacopan/rituximab is de *benefit/risk* balans in principe positief, maar voor het toevoegen van avacopan aan azathioprine/mycophenolaat kan dit nog niet worden vastgesteld. Dit is een *major objection*. Ook over de indicatie resteert een *major objection*.”

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Het College is het eens met de Rapporteur dat de *benefit/risk* balans van het rituximab-stratum positief is, zoals ook in de vorige ronde al is geconcludeerd. Het corticosteroidsparende effect op korte termijn en de superioriteit in week 52 zijn robuuste en relevante resultaten.
- Het College ondersteunt daarnaast de mening van de Rapporteur dat de werkzaamheidsresultaten na zowel 26 als 52 weken in het cyclofosfamide/azathioprine-stratum niet overtuigend zijn. Er lijkt geen aanvullend effect te zijn van toevoeging van avacopan aan azathioprine, wanneer dit vergeleken wordt met azathioprine alleen in de onderhoudsfase. Hierover wordt een *major objection* opgesteld. Dit wordt door het College ondersteund.
- Non-inferioriteit in het cyclofosfamide/azathioprine-stratum zou kunnen worden geaccepteerd als er een duidelijk corticosteroidsparend effect is, als er voordelen zijn qua bijwerkingenprofiel (*Glucocorticoid Toxicity Index*, bijwerkingen met betrekking tot glucocorticoiden) die niet worden overstemd door aanvullende hepatotoxiciteit als gevolg van avacopan in aanvulling op cyclofosfamide. Avacopan is echter een CYP3A4-remmer. Van CYP3A4-remming is bekend dat het kan leiden tot een hogere corticosteroidblootstelling. De hierover door de Rapporteur opgestelde *major objection* wordt door het College gesteund. Deze interactie speelt ook een rol in het rituximab-stratum, maar vanwege superioriteit na 52 weken in deze groep wordt dit anders gewogen.

---

*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 de combinatie avacopan/rituximab is de *benefit/risk* balans positief, maar voor het toevoegen van avacopan aan azathioprine/mycofenolaat kan dit nog niet worden vastgesteld. Bovendien is een *major objection* geformuleerd over de eventuele gevolgen van CYP3A4-remming door avacopan op het corticosteroidsparende effect.

Agendapunt 10.g

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC32
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310, 123815
Zaaknummer	892433

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Early-stage non-small cell lung cancer: Tecentriq as monotherapy is indicated as adjuvant treatment following resection and platinum-based chemotherapy for adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have PD-L1 expression on  $\geq 1\%$  of tumour cells (TC).”* Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde open-label fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van atezolizumab monotherapie vergeleken met *best supportive care*. De studie is uitgevoerd bij patiënten met stadium IB – stadium IIIA niet-kleincellig longcarcinoom na complete resectie en adjuvante op cisplatinum gebaseerde chemotherapie. De primaire eindpunten *Disease-Free Survival* (DFS) in de *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)  $\geq 1\%$  positieve populatie met stadium II-IIIa niet-kleincellig longcarcinoom en DFS in alle gerandomiseerde stadia II-IIIa, ongeacht PD-L1-status, werden behaald, hoewel de resultaten immatuur en nog niet overtuigend zijn. Het primaire eindpunt DFS in de *Intention-to-Treat* (ITT)-populatie werd niet behaald. Statistische significantie voor *Overall Survival* (OS) werd niet bereikt, maar de data waren immatuur. Bovendien hebben wijzigingen in studie- en analyseprotocol plaatsgevonden.

De *benefit/risk* balans is negatief. De Rapporteur formuleert zeven *major objections*, die door het College worden ondersteund.

- Er hebben verschillende wijzigingen in de uitvoering van de studie plaatsgevonden. Dit dient te worden gerechtvaardigd.
- Er ontbreken analytische data van patiënten met stadium IB en PD-L1  $\geq 1\%$ . Deze dienen te worden aangeleverd voordat voor deze groep de *benefit/risk* balans kan worden bepaald.
- OS- en DFS-data zijn immatuur.
- Gezien het open-label design van de studie is een *investigator assessment* van DFS mogelijk onvoldoende en dient gebruikgemaakt te worden van een *Blinded Independent Central Review* (BICR).
- Vanwege het ontbreken van effect bij patiënten met *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)- of *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK)-afwijkingen dient te worden gerechtvaardigd waarom deze populatie in de indicatie is opgenomen.



- Het primaire eindpunt DFS in de ITT-populatie is niet gehaald en er is geen verschil in DFS tussen de armen. Er zijn meer doden in de atezolizumab-arm vergeleken met de BSC-arm in de OS-analyse. Subgroepen in de ITT-populatie die waarschijnlijk geen voordeel hebben van behandeling moeten worden geïdentificeerd, evenals mogelijke subgroepen die wel duidelijk baat ervaren.
- In de subgroep van patiënten met stadium IB en PD-L1 1-49% positieve patiënten worden meer overlijdens gezien in de atezolizumab-groep dan in de BSC-arm en geen verschil in DFS. Deze groepen dienen derhalve geëxcludeerd te worden. Dit wordt verder gesteund door het voordeel van behandeling in de subgroep van PD-L1 > 50% positieve patiënten. Deze groep lijkt de drijvende kracht achter het DFS-effect in de hele groep stadium II-IIIa met PD-L1 ≥1% positieve patiënten. De firma wordt gevraagd hierop te reflecteren.

Daarnaast formuleert het College twee extra *major objections*:

- De firma wordt gevraagd de primaire analyses aan te leveren met betrekking tot de oorspronkelijke studieprotocollen en te bediscussiëren wat de verschillen zijn met de uiteindelijk ingediende resultaten na wijzigingen in studie-uitvoering in deze open-label studie. Dit is in lijn met wat gedaan is bij nivolumab-aanvragen met significante protocolwijzigingen in een open-label studieverband.
- Aangezien de studiepopulatie gedefinieerd is als “stadium IB – stadium IIIa niet-kleincellig longcarcinoom na complete resectie en adjuvante op cisplatinum gebaseerde chemotherapie” wordt gesuggereerd in de indicatie het woord “compleet” toe te voegen aan “resectie”.

*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 zijn diverse *major objections* geformuleerd over wijziging in studie-uitvoering, methodologie, werkzaamheid en indicatie.

Agendapunt 10.h

Forxiga en Edistride

Productnamen	Forxiga en Edistride
Werkzaam bestanddeel	dapagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filomhulde tabletten: 5 mg, 10 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	A10BK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	109233, 109234, 117675, 117676
Zaaknummer	838106

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Edistride/Forxiga is indicated in adults and children aged 10 years and above 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 and cardiovascular events and the populations studies, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 976<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 april 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicatie-uitbreiding. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Om meer inzicht te krijgen in de werkzaamheid en veiligheid zijn leeftijdsspecifieke subgroep analyses vereist. Tevens moet worden bediscussieerd wat de relevantie is van het in de dierstudies waargenomen effect op de nieren van jonge ratten.”

**Kwaliteit en non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma heeft geen nieuwe data aangeleverd ter verklaring van het kunnen extrapoleren van data van volwassenen naar kinderen, maar stelt dat een farmacokinetiek (PK)-bridge gemaakt kan worden, waardoor de werkzaamheidsdata van volwassenen ook toe te passen zijn op kinderen. De Rapporteur is het hiermee eens en concludeert dat de *benefit/risk* balans nu positief is. Volgens het College is de blootstelling bij kinderen inderdaad gelijk aan die bij volwassenen en is extrapolatie dus mogelijk. Over de werkzaamheid zijn er geen twijfels meer, maar wel ten aanzien van de veiligheid. Het betreft hier een bijzondere populatie kinderen, met veelal ernstig overgewicht, fors insulinegebruik en mogelijk een afwijkend veiligheidsprofiel. Data over het bijwerkingenprofiel zijn zeer beperkt. Het College vraagt de firma dit te bediscussiëren (ketoacidose bij insulinegebruik, urineweginfecties, gewichtstoename, nierschade).

Post-autorisatie dienen de veiligheidsdata van een nog lopende gerandomiseerde placebogecontroleerde studie meer duidelijkheid te geven over de langetermijnveiligheid. Dit dient in het *Risk Management Plan* (RMP) te worden opgenomen.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief. Een PK-bridge tussen kinderen en volwassenen kan worden gemaakt en de werkzaamheid bij 10- tot 18-jarigen is voldoende aangetoond. Wel dienen post-autorisatie veiligheidsdata van een nog lopende gerandomiseerde placebogecontroleerde studie te worden aangeleverd om meer zicht te krijgen op het bijwerkingenprofiel van kinderen.

- 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 11-14 oktober 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b**      **CMDh - agenda 12-14 oktober 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC - verslag 27-30 september 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de PRAC.
- 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.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)  
Mevr. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Mevr. L.C.A. Albers