

Vastgesteld d.d.

23 december 2021

**Openbaar verslag van de 989^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 21 oktober 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
16-02-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
13-04-2022	Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 10.a, 10.c, 10.d, 10.i en 12.a. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 4, 7.d, 7.e, 10.b, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.j, 10.k, 10.l, 10.m, 10.n, 10.o en 12.a.	2
17-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4 (deels), 7.d, 7.e, 10.b, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.j, 10.k, 10.l, 10.m, 10.n, 10.o en 12.a. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 4 (deels).	3

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 985^e Collegevergadering d.d. 26 augustus 2021
 - 5.b Conceptverslag 986^e Collegevergadering d.d. 8 september 2021
- 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 Acetylsalicylzuur ratiopharm
acetylsalicylzuur
Pijn
 - 7.b Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
 - 7.c Agendapunt vervallen

ISO 9001:2015



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

www.cbg-meb.nl

7.d	Medibronchin extract <i>Justicia adhatoda</i> , extract <i>Echinacea purpurea</i> , extract <i>Eleutheracoccus senticosus</i> Infectieziekten
7.e	Rixative <i>senna folium</i> Gastro intestinaal
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS
10.a	Beovu brolucizumab Oogheelkunde
10.b	Bydureon exenatide Diabetes mellitus
10.c	Cabometyx cabozantinib Oncologie
10.d	Delstrigo en Pifeltro doravirine (Pifeltro), doravirine lamivudine en tenofovir disoproxil (Delstrigo) Infectieziekten
10.e	Exkivity mobocertinib Oncologie
10.f	Genvoya elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir Infectieziekten
10.g	HemAryo eptacog alfa Hematologie
10.h	Ilaris canakinumab Dermatologie
10.i	Kimtrak tebentafusp Oncologie
10.j	Lupkynis voclosporine Immunosuppressie
10.k	Pyrukynd mitapivat Hematologie
10.l	Ranibizumab Midas (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Ranivisio</i>) ranibizumab Oogheelkunde
10.m	Roctavian valoctocogene roxaparovec

- 10.n Hematologie
Sevsury
surufatinib
- 10.o Oncologie
Yescarta
axicabtagene ciloleucel
Oncologie
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP – verslag 11-14 oktober 2021
- 12.b CMDh – verslag 12-13 oktober 2021
- 12.c PRAC – agenda 25-28 oktober 2021
- 12.d COMP-verslag 5-7 oktober 2021
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.3.a Juridisch overzicht 21 oktober 2021
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.7.a Collegevergaderingen 2022
- 13.7.b Roulatieschema College 2022
- 13.7.c Verslag Raad van Advies 21-28 juni 2021
- 13.7.d Notulen Commissie Wetenschap 26 augustus 2021
- 13.7.e Regulatory science maandbericht augustus 2021
- 13.7.f Regulatory science maandbericht september 2021
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 989^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.

Verder is er een speciaal welkom voor dhr. Korevaar, lid van het Jong College.

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 de agendapunten 10.d, 10.f, 10.e, 10.i, 10.n, 10.c, 10.o, 7.d en 7.e.

De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.g, 10.k, 10.m, 7.b, 10.a, 10.h, 10.j, 10.b, 7.a, 7.c, 10.l en 5. 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

Collegelid Van Nieuwkoop is verhinderd.

Aankondiging Strategie-ochtend 25 november

Op 25 november vindt de Strategie-ochtend van het College plaats. Hier zal o.a. worden gesproken over de hoge werkdruk in het aCBG, financiën en hieruit voortvloeiende noodzaak voor prioriteren.

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

Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.

Therapeutica

Molnupiravir en Evusheld – voor deze middelen is een interactieve beoordeling (*rolling review*) gestart. Molnupiravir is een antiviraal middel en Evusheld bestaat uit twee humane antilichamen met een lange halfwaardetijd. Door deze lange halfwaardetijd hoeft dit middel minder vaak te worden toegediend. De beoogde indicatie voor Evusheld is in eerste instantie preventie van COVID-19 infectie. Voor Molnupiravir suggereren de interimresultaten van een fase III studie een significante reductie in hospitalisatie en mortaliteit bij hoogrisico, niet-gehospitaliseerde, volwassenen patiënten met een milde tot matige COVID-19 infectie.

Vaccins

Lopende interactieve beoordelingen - Momenteel lopen er interactieve beoordelingen voor de vaccins Novavax, Sputnik V, Vero Cell en Vidprevtyn. De interactieve beoordeling van Curevac is stopgezet. De interactieve beoordeling van het Sputnik V-

vaccin loopt vertraging op omdat meer data vereist zijn, en de interactieve beoordeling van het Sinovac-vaccin is gepauzeerd. Ook voor het Valneva-vaccin wordt naar verwachting op korte termijn een interactieve beoordelingsprocedure gestart. Dit is het eerste vaccin waarbij gebruik wordt gemaakt van een *immunobridging approach*. *Lopende aanvraag voor boosterprik Spikevax (Moderna-vaccin)* - Recent is de boosterprik voor Comirnaty (BioNTech/Pfizer-vaccin) goedgekeurd. Inmiddels is ook de boosterprik voor Spikevax aangevraagd. De boosterdosering is een halve dosering van de primaire dosering. Aangezien dit uit dezelfde flacons wordt opgetrokken als de initiële prikken moet worden gewaakt voor doseringsfouten. Hiertoe zijn een aantal teksten in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) opgenomen. De boosterdosering wordt onderbouwd met de resultaten van een fase II studie waarvan de resultaten wijzen op een goede boosterrespons. Na de boosterprik nemen de antilichamen tegen de beta-, gamma- en deltavarianten significant toe. Verder bevat de voorgestelde SmPC tekst een tekst over *interchangeability* tussen coronavaccins. Dit is inmiddels achterhaald, aangezien er inmiddels data zijn die uitwijzen dat een heterogene vaccinatiestrategie (tweede prik of boosterprik met een ander coronavaccin) ook leidt tot voldoende bescherming. Voorts zijn er geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Na de primaire vaccinatie met Spikevax zijn er zeldzame gevallen van anafylaxie, myocarditis en pericarditis gemeld. Het risico op deze zeer zeldzame bijwerkingen na een boosterprik kan op basis van de huidige beschikbare data nog niet worden vastgesteld. Dit wordt vermeld in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de SmPC.

Lopende interactieve beoordeling Novavax – Dit is een recombinant eiwit-vaccin waarvoor Nederland Rapporteur is. Inmiddels is het klinische datapakket beoordeeld. Dit bestaat o.a. uit de resultaten van twee grote, geblindeerde placebogecontroleerde klinische studies waarin de effectiviteit van dit vaccin is aangetoond. Beide studies wijzen op een ongeveer 90% bescherming tegen milde, matige en ernstige, PCR-bevestigde COVID-19 infectie. De effectiviteit is consistent tussen de oudere en de jongere leeftijdsgroepen. Er is ook een fase II studie uitgevoerd in Zuid-Afrika, waarvan de resultaten wijzen op een bescherming van ongeveer 50%. Dit is niet in lijn met de eerdergenoemde resultaten van de fase III studies. Volgens de firma komt dit waarschijnlijk doordat het merendeel van de COVID-infecties in de fase II studie werd veroorzaakt door de beta-variant. Dit is waarschijnlijk geen afdoende verklaring, aangezien het vaccin ook bij de Wuhan variant minder immunogeen blijkt te zijn in deze populatie. Verder waren er in de fase II studie ook HIV patiënten geïncubeerd. Bij deze patiënten werd geen effectiviteit gezien en dit is zorgelijk.

De veiligheidsdatabase is groot. De reactogeniciteit (lokaal en systemisch) lijkt minder groot te zijn dan bij de mRNA vaccins. Wel neemt de reactogeniciteit in frequentie en ernst toe na toediening van de tweede prik. Verder zijn er signalen in een studie voor een mogelijk verhoogd risico op inflammatoire en immuungerelateerde bijwerkingen. Hierbij wordt opgemerkt dat er aanwijzingen zijn dat de personen in één van de studies wisten of ze een placeboprik of het vaccin toegediend hadden gekregen. In de placebogroep werd namelijk meer gevraagd om deblindering (en toediening van het echte vaccin) dan in de groep die het vaccin toegediend had gekregen. Dit is opmerkelijk en hier moet opheldering over komen. Mogelijk is dit ook de reden dat er meer meldingen zijn van de eerdergenoemde inflammatoire en immuungerelateerde bijwerkingen. Verder lijkt er bij ouderen sprake te zijn van een verhoogd risico op ernstige hypertensie na vaccinatie. Ook dit moet verder worden uitgezocht. Deze zaken zijn echter niet dusdanig zwaarwegend dat ze een mogelijke goedkeuring in de weg staan.

Geconcludeerd wordt dat er in de beoordeling van de klinische data geen *major objections* zijn. Vanuit klinisch perspectief is de *benefit/risk* balans positief. Opgemerkt wordt dat de beschikbare klinische data voldoende *comprehensive* zijn voor een *full-approval*. De mate van bewijsvoering voldoet ruimschoots aan de eisen.

Post-marketing signalen COVID-19 vaccins

mRNA vaccins - Pfizer/BioNTech (Comirnaty) & Moderna (Spikevax) - Onlangs deelde Zweden de preliminaire resultaten van een cohortstudie met de *Nordic Registries*. In deze studie zijn gevaccineerde personen op een aantal punten vergeleken met niet-gevaccineerde personen. Kijkend naar de *overall* populatie (alle leeftijden) dan wordt Comirnaty niet geassocieerd met een toegenomen risico op cardiovasculaire bijwerkingen. Bij mannen in de leeftijd van 18-39 en jongens in de leeftijd van 12 tot 17 jaar wordt echter wel een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis gezien. Voor Spikevax ligt het risico nog iets hoger. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat deze schattingen zijn gebaseerd op relatief kleine aantallen, waardoor het betrouwbaarheidsinterval vrij breed is. Deze bevindingen vormden voor Denemarken en Finland aanleiding om de vaccinatie van jongeren <18 jaar met Spikevax *on hold* te zetten. De *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) heeft de procedure voor dit signaal (die eerder leidde tot een SmPC – update) heropend om de nieuwe gegevens te beoordelen. Dit wordt besproken in de komende PRAC – vergadering. Verder is er voor Comirnaty een signaal voor *Multisystem inflammatory syndrome* (MIS). Op dit moment wijzen Europese cases nog niet op een causaal verband, en een aanpassing van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wordt op dit moment niet nodig geacht.

Tot slot is er een signaal dat van toepassing is op alle coronavaccins. Het gaat om *flare-ups* van een auto-immuunaandoening na vaccinatie. Gelet op de complexiteit van dit signaal is nog niet duidelijk of hiervoor een formele signaalprocedure zal worden gestart. Opgemerkt wordt dat dit een plausibel signaal is; het laat zien dat het immuunsysteem reageert op de vaccinatie.

Update Europese ontwikkelingen

In een recente bijeenkomst van de *Heads of Medicine Agencies* in Europa (HMA) is gesproken over de toegenomen druk op de capaciteit in het Europese netwerk. Het punt is nu bereikt dat niet aan alle procedures Rapporteurs kunnen worden toegewezen. De consequentie hiervan is dat er wachtrijen ontstaan voor centrale procedures en dat is onwenselijk. De EMA heeft de lidstaten gevraagd een update te geven van de nationale situatie. De evaluatie hiervan loopt momenteel. Verder worden er workshops georganiseerd waarin *lessons learned* worden gepresenteerd. *Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 985^e Collegevergadering d.d. 26 augustus 2021

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 986^e Collegevergadering d.d. 8 september 2021

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

-
- 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 Acetylsalicylzuur ratiopharm

Productnaam	Acetylsalicylzuur ratiopharm
Werkzaam bestanddeel	acetylsalicylzuur
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 500mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02BA01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	126642
Zaaknummer	799855

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Symptomatic treatment for fever and/or mild to moderate pain. <Product name> 500 mg tablets is indicated in adults and adolescents from 12 years of age.*”

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

De firma opteert voor een ‘*continuous manufacturing process*’. Eerder in de procedure zijn over dit proces drie *major objections* geformuleerd. Deze zijn tot op heden onvoldoende opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid worden onderbouwd met literatuur, maar er zijn geen data overlegd op basis waarvan kan worden gebridget tussen het onderhavige geneesmiddel en de producten in de literatuur. Hierover is eerder in de procedure al een *major objection* geformuleerd. Deze is nog niet opgelost.

Conclusie

Het college is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over de *bridging* naar de producten in de literatuur. Elk van deze *major objections* vormt een weigeringsgrond indien deze niet worden opgelost voor afronding van de procedure.

Agendapunt 7.b

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.d

Medibronchin

Productnaam	Medibronchin
Bestanddelen	extract <i>Justicia adhatoda</i> , extract <i>Echinacea purpurea</i> , extract <i>Eleutheracoccus senticosus</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	drank
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	R05
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128336
Zaaknummer	880339

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag voor een traditioneel kruidengeneesmiddel met de indicatie: *“Traditional herbal medicinal product for the relief of symptoms of common cold and symptoms of asthenia such as fatigue and weakness. A common cold is an acute inflammation of the respiratory tract, usually caused by a viral infection. It is characterized by inflamed mucous membranes, cough with viscous mucus and a congested nose, as well as systemic symptoms including and fatigue and weakness The product is a traditional herbal medicinal product for use in the specified indication exclusively based upon long-standing use. Medibronchin is indicated in adults, elderly and adolescents from 12 years of age.”*

Voor de bestanddelen *Echinacea purpurea* en *Eleutheracoccus senticosus* zijn door de *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)* kruidenmonografieën vastgesteld.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Traditioneel gebruik

Ter onderbouwing van traditioneel gebruik moet o.a. worden aangetoond dat het kruidenmengsel gedurende een periode van minstens 30 jaar als zodanig wordt gebruikt. Voor het onderhavige kruidenmengsel is het echter zo dat de samenstelling van het *Echinacea purpurea* extract en van het *Justicia adhatoda* extract gedurende de periode van 30 jaar zijn gewijzigd. Verder is de posologie onvoldoende gerechtvaardigd in het kader van traditioneel gebruik. Over deze kwesties zijn *major objections* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit traditionele kruidengeneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aangetoond dat sprake is van traditioneel gebruik over een periode van ten minste 30 jaar.

Agendapunt 7.e

Rixative

Productnaam	Rixative
Werkzaam bestanddeel	<i>senna folium</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	pasta voor oraal gebruik: 8%
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A06AB06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128609
Zaaknummer	891913

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Rixative Jam is indicated in adults and adolescents over 12 years of age for short-term use in cases of occasional constipation.*”

Voor *senna folium* is door de *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) een kruidenmonografie vastgesteld. De aangevraagde indicatie is hiermee in lijn. 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

- De firma wil dit product als jam formuleren, maar in het *application form* wordt een pasta voor oraal gebruik aangevraagd. Deze laatste is een acceptabele farmaceutische vorm, maar een jam is geen acceptabele farmaceutische vorm aangezien deze niet voorkomt in de lijst van ‘*standard terms*’. Echter de pasta voor oraal gebruik is als farmaceutische vorm op dit moment nog onvoldoende gerechtvaardigd, aangezien het bekend is dat sennosides instabiel zijn in een waterige omgeving. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De specificaties in de Ph. Eur. monografie zijn aangepast. Deze wijzigingen zijn nog niet overgenomen door de firma. De firma dient dit alsnog te doen. Dit is een *major objection*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma dient te onderbouwen dat de klinische effecten na een week behandeling van constipatie vergelijkbaar zijn met die van vergelijkbare doseringen van andere senna bevattende producten waarnaar in de literatuur verwezen wordt. Dit is een *major objection*.

Opgemerkt wordt dat er al een sennoside-drank is geregistreerd als geneesmiddel: X-raep. Deze drank mag maximaal 2 weken, 2 tot 3 maal per week worden gebruikt omdat anders gewenning (luie darm) optreedt. Echter de monografie vormt het uitgangspunt voor de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), dus regulatorisch gezien dient de monografie te worden aangepast om dit op te nemen. Toegelicht wordt dat de monografie in dit geval een compromis is die voorkomt uit de niet altijd overeenkomende zienswijzen van de verschillende lidstaten. Niettemin wordt in dit

geval wel ruimte gezien om de monografie op dit punt aan te passen, omdat het ook opgenomen is voor X-praep.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, over de bridge naar de overlegde literatuur en over de SmPC.

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 Beovu

Productnaam	Beovu
Werkzaam bestanddeel	brolocizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 120 mg/ml oplossing voor injectie: 120 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	124542
Zaaknummer	898729

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Beovu is indicated in adults for the treatment of*

- *neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) (see section5.1),*
- *visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section5.1).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee fase III studies van vergelijkbare opzet. Het zijn gerandomiseerde, dubbelblinde gecontroleerde studies. In de studies wordt de werkzaamheid en veiligheid van brolocizumab vergeleken met die van aflibercept. De studies zijn uitgevoerd bij patiënten met gezichtsverlies door *Diabetic Macular Edema* (DME). Het primaire eindpunt is de gemiddelde verandering in *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) over een periode van 52 weken, met een non-inferioriteitsmarge van 4 letters.

Op basis van de studieresultaten is het College het met de Rapporteurs eens dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans bij de voorgestelde indicatie. Het College is het ook eens met de geformuleerde *other concerns*. Deze betreffen o.a. de langere termijn werkzaamheidsdata, het doseringsregime, de type I diabetes subpopulatie, de niet-behandelnaïeve patiënten en de DRSS analyse. Vanuit veiligheidsoogpunt zijn de bijwerkingen retinale vasculitis en retinale vasculaire occlusies punten van aandacht. Deze bijwerkingen worden namelijk niet gezien bij andere anti-VEGF therapieën.

Tot slot is de gekozen non-inferioriteitsmarge van vier letters niet gangbaar. Het College steunt de *other concern* waarin de firma wordt verzocht deze non-inferioriteitsmarge beter te rechtvaardigen. In de *European Public Assessment Report* (EPAR) dient te worden opgenomen dat de voorgestelde non-inferioriteitsmarge van 4 letters niet acceptabel is, maar dat dit *overruled* wordt door de bevindingen in de studies, aangezien de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval valt binnen de conventionele marge van 3 letters.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief.

Agendapunt 10.b

Bydureon

Productnaam	Bydureon
Werkzaam bestanddeel	exenatide
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 2 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10BJ01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	107129, 115188, 121924
Zaaknummer	899141

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Bydureon is indicated in adults, adolescents and children aged 10 years and above ~~18 years and older~~ with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control in combination with other glucose-lowering medicinal products including basal insulin, when the therapy in use, together with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control. For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5, and 5.1.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III studie bij patiënten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar met type 2 diabetes mellitus. De resultaten wijzen op een significant verlaagde HbA1C bij de patiënten uit deze groep die waren behandeld met exenatide. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief. Twee *other concerns* worden onder de aandacht gebracht. De eerste stelt dat er meer informatie moet komen over de ontwikkeling van een assay waarmee het neutraliserende potentieel van anti-exenatide antilichamen in kaart kan worden gebracht. In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat de hoge prevalentie van anti-exenatide antilichamen bij adolescenten een punt van aandacht is. Mogelijk zorgt dit voor een verhoogd risico op immuun-gerelateerde bijwerkingen. Opgevoerd wordt dat dit zwaarder kan worden aangezet in de hierover geformuleerde *other concerns*.

De tweede *other concern* die onder de aandacht wordt gebracht gaat over het opnemen van een adequate *stopping rule* in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) voor patiënten waarbij sprake is van een suboptimale respons.

Tot slot wordt over de indicatie opgemerkt dat in de studie ook kinderen zaten die alleen op dieet en beweging stonden en niet met andere glucose verlagende middelen werden behandeld. Deze zijn niet als zodanig opgenomen in de indicatie. Hierover wordt een vraag geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.c

Cabometyx

Productnaam	Cabometyx
Werkzaam bestanddeel	cabozantinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20 mg, 40 mg en 60 mg,
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	118739, 118740, 118741
Zaaknummer	898764

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Differentiated thyroid carcinoma (DTC) - CABOMETYX is indicated as monotherapy for the treatment of adult and adolescent patients aged 12 years and older with locally advanced or metastatic differentiated thyroid carcinoma (DTC), refractory or not eligible to radioactive iodine (RAI) who have progressed during or after prior systemic therapy.”*

De huidige goedgekeurde indicaties zijn: *“Renal cell carcinoma (RCC); Hepatocellular carcinoma (HCC)”*. Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van cabozantinib vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 300 patiënten in de leeftijd van 16 jaar en ouder die RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) gedefinieerde ziekteprogressie vertoonden na een *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-targeted* therapie. De primaire eindpunten zijn *Overall Response Rate (ORR)* en *Progression Free Survival (PFS)*. De studie werd als positief beschouwd wanneer één van deze eindpunten werd behaald. De resultaten wijzen op een klinisch relevante PFS-winst ten opzichte van placebo.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat het aangetoonde klinisch relevante voordeel in de studiepoulatie opweegt tegen de risico's die gepaard gaan met de behandeling. Het College is het ook eens met de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de indicatie. In de indicatie moet worden opgenomen welke voorafgaande behandeling (sorafenib en/of lenvatinib) patiënten moeten hebben gehad. Deze lijn is ook gehanteerd bij het vergelijkbare selpercatinib.
- De *benefit/risk* balans voor adolescenten kan niet worden beoordeeld. De veiligheid bij deze groep is onvoldoende bediscussieerd en de extrapolatie vanuit volwassenen (op basis van farmacokinetiek [PK]) is onvoldoende onderbouwd. Hierbij wordt nog opgemerkt dat wanneer deze kwestie wordt opgelost (en er kan worden geëxtrapolerd) de aangevraagde indicatie niet geschikt is voor adolescenten. Dit omdat er in de aangevraagde indicatie voorbehandelingen zijn

opgenomen welke niet geregistreerd zijn voor gebruik bij adolescenten. Besloten wordt dit voor te leggen aan de firma.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Voor volwassenen is de *benefit/risk* balans in principe positief, maar de voorbehandelingen moeten nog worden gespecificeerd in de indicatie. Voor adolescenten kan op dit moment geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. De extrapolatie vanuit volwassenen is onvoldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.d

Delstrigo en Pifeltro

Productnamen	Delstrigo en Pifeltro
Werkzame bestanddelen	doravirine (Pifeltro) doravirine lamivudine en tenofovir disoproxil (Delstrigo)
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg/300 mg/245 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AG06 en J05AR24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	122170, 122171
Zaaknummer	899567

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie van deze twee geneesmiddelen: *“Pifeltro is indicated, in combination with other antiretroviral medicinal products, for the treatment of adults, adolescents and children weighing at least 35 kg infected with HIV-1 without past or present evidence of resistance to the NNRTI class (see sections 4.4 and 5.1).”*

“Delstrigo is indicated for the treatment of adults, adolescents and children weighing at least 35 kg infected with HIV-1 without past or present evidence of resistance to the NNRTI class, lamivudine, or tenofovir (see sections 4.4 and 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een lopende, open-label fase I/II studie. Hierin worden de farmacokinetiek (PK), veiligheid en verdraagbaarheid van doravirine, en van de combinatie doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil onderzocht bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 12 tot <18 jaar met een lichaamsgewicht van minstens 35 kg en een HIV-1 infectie.

De resultaten wijzen uit dat de PK bij adolescenten vergelijkbaar is met de PK bij volwassenen. De virologische data ondersteunen dit.

- De Rapporteur wijst op de potentiële nier- en bottoxiciteit van tenofovir disoproxil en vindt dit een zorgelijk risico voor de beoogde jonge doelgroep. Daarom zou de indicatie volgens de Rapporteur de zin *‘with NRTI resistance or toxicities precluding the use of first line agents’* aan de indicatie van Delstrigo moeten worden toegevoegd. Dit is ook gedaan bij andere goedgekeurde tenofovir bevattende geneesmiddelen. Voor de Rapporteur is dit een *major objection*. Het College stelt een herbewoording van deze *major objection* voor, waaruit duidelijk wordt dat wanneer de firma de indicatie voor Delstrigo niet inperkt, moet worden aangetoond dat het gehalte aan tenofovir in Delstrigo geen negatieve invloed heeft op de botgroei. Verder is het College van mening dat het deel van de *major objection*, waarin de firma wordt verzocht te onderbouwen dat Delstrigo kan worden toegepast bij kinderen en adolescenten die toxiciteit ervaren van de eerstelijns behandelopties, moet worden verwijderd. Volgens het College is dit al voldoende aangetoond.

- De Rapporteur formuleert tevens een *major objection* over de indicatie. Daarin moet voor beide geneesmiddelen een leeftijdsondergrens van 12 jaar worden opgenomen, zoals bij vergelijkbare geneesmiddelen ook is gedaan. Het College steunt deze *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **positief** over de voorgestelde indicatie voor Pifeltro, op voorwaarde dat de leeftijdsondergrens van 12 jaar wordt opgenomen in de indicatie.

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie voor Delstrigo. *Major objections* resteren over de bewoording van deze indicatie.

Agendapunt 10.e

Exkivity

Productnaam	Exkivity
Werkzaam bestanddeel	mobocertinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 40 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	128613
Zaaknummer	891932

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“EXKIVITY as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), who have received prior platinum-based chemotherapy.”*

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de eenarmige, open-label, fase I/II studie bestaande uit een dosisescalatiefase (deel 1), een dosisexpansiefase in specifieke cohorten (deel 2) en een extensiecohort (deel 3). In deel 3 van de studie wordt de veiligheid en activiteit van mobocertinib onderzocht bij 96 patiënten met voorbehandelde NSCLC patiënten bij wie de tumor een exon 20 insertiemutatie heeft. Het primaire eindpunt is *Overall Response Rate* (ORR). De secundaire eindpunten zijn *Duration of Response* (DoR), *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS). De voorlopige resultaten wijzen op een ORR van 25%. Het overleggen van de data van een lopende fase III studie is een *Specific Obligation* (SOB) voor de CMA. In deze studie wordt mobocertinib in de eerstelijnssetting vergeleken met op platina gebaseerde chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC bij wie de tumor een exon 20 insertiemutatie heeft.

- Volgens de Rapporteur is de effectgrootte niet groot genoeg om op te kunnen wegen tegen de onzekerheden die gepaard gaan met de studieopzet (open-label en ongecontroleerd). De data zijn voornamelijk exploratief. Hierover formuleert de Rapporteur een *major objection*. Deze wordt gesteund door het College, met het voorstel daar aan toe te voegen dat de firma *updated* data en analyses moet aanleveren. Op basis van de huidige beschikbare data lijkt het effect niet sterk verhoogd ten opzichte van beschikbare behandelingen.
- De Rapporteur stelt vast dat niet wordt voldaan aan de vereisten voor een CMA. Het College deelt deze mening en steunt de door de Rapporteur geformuleerde *major objection*. Opgemerkt wordt dat recent het vergelijkbare geneesmiddel Rybrevant (amivantamab) is goedgekeurd op basis van een CMA. De firma dient dit mee te nemen in de discussie over de geschiktheid van een CMA voor mobocertinib.

- Het College steunt de *major objection* die de Co-Rapporteur formuleert, waarin deze stelt dat de indicatie in lijn moet worden gebracht met die van Rybrevant.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op dit moment is de effectgrootte niet groot genoeg om op te kunnen wegen tegen de onzekerheden die gepaard gaan met de studieopzet. Ook wordt niet voldaan aan de vereisten voor een CMA, en de indicatie moet worden aangepast. Dit zijn *major objections*.

Agendapunt 10.f

Genvoya

Productnaam	Genvoya
Werkzame bestanddelen	elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 50 mg/150 mg/200 mg/10 mg Aangevraagd – filmomhulde tabletten: 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AR18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	116756, 128491
Zaaknummer	886871

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Genvoya is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection without any known mutations associated with resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir in adults and paediatric patients aged from 2 years and with body weight at least 14 kg. See sections 4.2 and 5.1.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Er wordt ook een nieuwe sterkte aangevraagd, specifiek voor de groep kinderen vanaf 2 jaar die meer dan 14 kg wegen.

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van vier bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het College is het met de Rapporteur eens dat de beschikbare werkzaamheidsdata wijzen op vergelijkbare antivirale activiteit en virologische suppressie tussen de voorgestelde leeftijdsgroepen. De voorgestelde kinderdosering leidt tot een vergelijkbare blootstelling als bij volwassenen, maar de Rapporteur concludeert dat voor emtricitabine en tenofovir de AUC_{tau} 1,9x en 1,6x hoger ligt. Deze hogere blootstelling is met name voor de laagste gewichtscategorie (14-17 kg) een potentiële veiligheidskwestie, aangezien dit kan leiden tot nier- en bottoxiciteit. De Rapporteur formuleert een *other concern* waarin de firma wordt verzocht dit nader te analyseren. Afhankelijk van de reactie van de firma hierop heeft dit mogelijk gevolgen voor de leeftijdsgrens in de indicatie. Het College is daarom van mening dat dit als *major objection* moet worden ingezet.

Besloten wordt een additionele *other concern* op te voeren over de geschiktheid van de aangevraagde tabletten voor de jongste leeftijdsgroep. De firma gaf al aan dat voor sommige patiënten in de studies de tabletten moesten worden gebroken en vermorzeld om te kunnen worden toegediend. De firma wordt verzocht de geschiktheid van deze tabletten voor deze leeftijdsgroep te bediscussiëren.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel.

De waargenomen hogere blootstelling (ten opzichte van volwassenen) voor emtricitabine en tenofovir is met name voor de laagste gewichtscategorie (14-17 kg) een potentiële veiligheidskwestie, aangezien dit kan leiden tot nier- en bottoxiciteit. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.g

HemAryo

Productnaam	HemAryo
Werkzaam bestanddeel	eptacog alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1,2 mg (60 KIU)
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BD08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	128606
Zaaknummer	891894

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een *biosimilar* aanvraag met NovoSeven als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor NovoSeven zijn goedgekeurd: "*HemAryo is indicated for the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups:*

- *in patients with congenital haemophilia with inhibitors to coagulation factors VIII or IX > 5 Bethesda Units (BU)*
- *in patients with congenital haemophilia who are expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration*
- *in patients with acquired haemophilia*
- *in patients with congenital FVII deficiency*
- *in patients with Glanzmann's thrombasthenia with past or present refractoriness to platelet transfusions, or where platelets are not readily available."*

Kwaliteit

Door de Rapporteur zijn 13 *major objections* geformuleerd. Deze hebben met name betrekking op het fabricageproces dat onvoldoende is beschreven. Het College steunt deze *major objections* maar stelt voor er een aantal samen te voegen.

Op basis van de huidige beschikbare kwaliteitsdata is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond.

Non-klinische onderzoeken

De overlegde resultaten op gebied van *in vitro* farmacodynamiek (PD) zijn niet sensitief genoeg om potentiële verschillen te kunnen detecteren tussen HemAryo en het referentiegeneesmiddel. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee klinische studies. De eerste studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin de farmacokinetiek (PK), PD en veiligheid van HemAryo zijn vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel bij hemofilie A of B patiënten met *inhibitors*. De tweede studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde *single dose* studie waarin de PK van HemAryo is vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel bij patiënten met congenitale factor VII deficiëntie.

- Op basis van de resultaten kan worden geconcludeerd dat de PK van HemAryo vergelijkbaar is met die van het referentiegeneesmiddel.

- De studie waarin de PD is onderzocht is aanleiding voor twee *major objections* van de Rapporteur. Er zijn methodologische tekortkomingen door de hoge variabiliteit in de PD parameterset, waardoor geen vergelijkbare PD kan worden geconcludeerd. Het College deelt deze bezwaren maar stelt voor hier één *major objection* van te maken.
- Verder formuleert de Rapporteur een *major objection* over de indicatie, aangezien maar twee van de vijf aangevraagde indicaties in de klinische studies zijn meegenomen. Het College steunt deze *major objection* niet, en wijst erop dat op basis van het werkingsmechanisme kan worden geëxtrapoleerd naar de overige indicaties, met uitzondering van de indicatie *Glanzmann's thrombasthenia*, waarvoor het werkingsmechanisme wel nadere duiding behoeft. Dit is een *other concern*.
- De immunogeniciteit van HemAryo kan niet worden beoordeeld op basis van de huidige assay, aangezien deze niet is uitgevoerd in lijn met het vigerende richtsnoer ('*immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*'). 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 dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is niet aangetoond. Op de diverse dossieronderdelen zijn hierover verschillende *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.h

Ilaris

Productnaam	Ilaris
Werkzaam bestanddeel	canakinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 150 mg oplossing voor injectie: 150 mg/ml
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	--
Zaaknummer	898721

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Schnitzler syndrome - Ilaris is indicated for the treatment of adult patients with Schnitzler syndrome.”*

De huidige goedgekeurde indicaties zijn: *“Periodic fever syndromes; Cryopyrin-associated periodic syndromes; Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS); Hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD); Familial Mediterranean fever (FMF); Still’s disease; Gouty arthritis.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een fase II studie. Hierin werden 20 patiënten met het Schnitzler syndroom gerandomiseerd naar een eenmalige dosering van canakinumab of placebo. Op dag zeven werden de effecten op vijf onderdelen van de *Physician Global Assessment (PGA) response* beoordeeld (= primaire eindpunt), alsmede de *PGA sum score*, *patient-assessed disease activity score*, de C-Reactief Proteïne (CRP) en Serum Amyloid A (SAA) waarden en de *Quality of Life (QoL)*. In de tweede fase van de studie ontvingen de patiënten die tot de placebogroep behoorden hun eerste dosis canakinumab. Patiënten die al een dosis canakinumab hadden gehad ontvingen hun tweede dosis. In de daaropvolgende fase werd canakinumab toegediend bij *relapse*. In alle fases zijn de werkzaamheid en veiligheid van canakinumab beoordeeld.

- De Rapporteur vindt de *benefit/risk* balans negatief. De twee belangrijkste bezwaren van de Rapporteur zijn de posologie en de randomisatieprocedure. De posologie in de klinische studie komt niet overeen met die in de voorgestelde productinformatie, en de gehanteerde randomisatieprocedure leidt tot een onbalans tussen de studie-armen. Hierover formuleer de Rapporteur twee *major objections*. Het College steunt deze *major objections*, maar stelt voor de *major objection* over de posologie uit te breiden. De voorgestelde dosering is in lijn met de reeds goedgekeurde dosering, maar in de studie is een aangepaste dosering gebruikt (*individually based on response and relapse*). Voorgesteld wordt om toe te voegen dat deze aangepaste dosering nodig lijkt doordat het *fixed dose regimen* te vroeg of te laat gedoseerd wordt voor enkele patiënten.

- De Co-Rapporteur formuleert twee additionele, overkoepelende *major objections* met betrekking tot *Good Clinical Practice* (GCP) en de wijze van documentatie door de firma. Deze worden gesteund door het College.
- Verder wordt een groot aantal *other concerns* geformuleerd. Deze hebben o.a. betrekking op de betrouwbaarheid en validiteit van de primaire en secundaire uitkomstmaten, de ontbrekende informatie over missing data, de statistische analyses, en de inadequate beschrijving van de resultaten.

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. Er zijn *major objections* geformuleerd die met name betrekking hebben op de methodologie van de studie. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.

Agendapunt 10.i

Kimtrak

Productnaam	Kimtrak
Werkzaam bestanddeel	tebentafusp
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 200 microgram/ml,
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	898464

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“KIMMTRAK is indicated as monotherapy for the treatment of HLA-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een fase I/II *dose-finding* studie bij HLA-A2 positieve patiënten met gevorderd maligne melanoom, en een open-label, gerandomiseerde fase III studie. In de fase III studie zijn de werkzaamheid en veiligheid van tebentafusp vergeleken met die van een *investigator's choice* behandeling. De studie is uitgevoerd bij HLA-A positieve patiënten met gemetastaseerd uveaal melanoom die niet eerder met een systemische behandeling waren behandeld. *Overall Survival* (OS) is het primaire eindpunt. Het secundaire eindpunt is *Progression Free Survival* (PFS). De resultaten wijzen op een OS winst van 5,7 maanden bij patiënten die waren behandeld met tebentafusp ten opzichte van de patiënten die waren behandeld met *investigator's choice*. De PFS winst ten opzichte van *investigator's choice* is 0,4 maand. De toxiciteit van tebentafusp is substantieel maar hanteerbaar.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans positief is. De OS-winst wordt als klinisch relevant beschouwd en weegt op tegen de substantiële toxiciteit.
- De voorgestelde indicatie is lijn-onafhankelijk. Dit is in principe acceptabel, gelet op het werkingsmechanisme, de aangetoonde werkzaamheid in de eerste lijn, de veelbelovende resultaten van de fase I/II studie, en gezien het gebrek aan behandelopties voor deze patiënten. Niettemin dient de firma nog wel te bediscussiëren welke potentiële invloed voorafgaande antikankerbehandelingen kunnen hebben op de werkzaamheid van tebentafusp, wanneer laatstgenoemde wordt ingezet in de tweede en latere lijn. De firma wordt tevens gevraagd met een voorstel te komen om dit adequaat weer te geven in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Deze zaken worden opgevoerd als *other concern*.
- Opgemerkt wordt dat bij patiënten met verhoogde Lactaat Dehydrogenase (LDH) sprake is van een verminderde respons. Dit wordt vaker gezien bij immuuntherapieën.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de openstaande *other concerns* voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 10.j

Lupkynis

Productnaam	Lupkynis
Werkzaam bestanddeel	voclosporine
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 7,9 mg
Indicatiegebied	Immunosuppressie
ATC-code	L04AD03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	128601
Zaaknummer	891812

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Lupkynis is indicated in combination with background immunosuppressive therapies for the treatment of adult patients with class III, IV or V (including mixed class III/V and IV/V) lupus nephritis (LN).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee fase III studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van voclosporine vergeleken met placebo bij patiënten met LN klasse III, IV of V. Alle patiënten werden behandeld met een achtergrondtherapie van Mycofenolaat Mofetil (MMF) en corticosteroiden. De resultaten wijzen uit dat voclosporin met MMF + corticosteroid sneller en effectiever proteïnurie reduceert dan alleen MMF + corticosteroid.

- De patiëntenpopulatie in de aangevraagde indicatie is breder gedefinieerd dan de patiëntenpopulatie die is onderzocht in de klinische studies. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt ondersteund door het College. Aanvullend wordt opgemerkt dat deze indicatie beter in lijn gebracht zou kunnen worden met die van het recent goedgekeurde en vergelijkbare geneesmiddel Benlysta (belimumab).
- Volgens de Rapporteur heeft de groep patiënten die is behandeld met voclosporine bij baseline een lagere eGFR (*Glomerular Filtration Rate*) dan de placebogroep. Ook werden in deze groep meer gevallen van acuut en chronisch nierfalen gerapporteerd. Voor de Rapporteur vormt dit aanleiding voor een *major objection* over de mogelijke niertoxiciteit van voclosporine. Deze *major objection* wordt ten dele ondersteund door het College. Het College zou graag zien dat deze *major objection* meer wordt ingezet om te vragen hoe de eGFR-afname en andere renale bijwerkingen werden gemanaged bij de betreffende patiënten in de studie. Op basis hiervan kan gekeken worden of de aanbevelingen die worden gedaan om de kans op potentiële niertoxiciteit te minimaliseren nog verbetering behoeven.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de indicatie en over de niertoxiciteit.

Agendapunt 10.k

Pyrukynd

Productnaam	Pyrukynd
Werkzaam bestanddeel	mitapivat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg, 20 mg en 50 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	128597, 128599, 128600
Zaaknummer	891709

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Pyrukynd is indicated for the treatment of adult patients with pyruvate kinase deficiency (PKD)."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee studies. De eerste is een fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van mitapivat is vergeleken met placebo bij volwassen niet-transfusieafhankelijke (NTD) patiënten met PK deficiëntie (PKD). De tweede is een eenarmige, open-label fase III studie met transfusieafhankelijke (TD) PKD patiënten die minimaal 6 transfusies hadden ondergaan gedurende een periode van 52 weken. De resultaten wijzen op een duidelijke Hb-verhoging bij langdurige behandeling. In de tweede studie is er ook sprake van een afname in het aantal noodzakelijke transfusies bij de TD patiënten. Het veiligheidsprofiel is hanteerbaar.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin wordt gesteld dat de *benefit/risk* balans negatief is met name voor de NTD patiënten, waarvoor het klinische voordeel beter moet worden onderbouwd. De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de TD patiënten, waarvan de meest ernstige groep ondervetegenwoordigd zou zijn in de studies.
- Het College vindt de resultaten veelbelovend, mede gelet op het gebrek aan een curatieve behandeling voor deze patiënten. Het College vindt dat de extrapolatie van het effect bij NTD en TD patiënten naar de algehele PKD populatie beter moet worden onderbouwd. Het College vindt echter ook dat het, gelet op het werkingsmechanisme, niet aannemelijk is dat een het klinische effect afhangt van de transfusiestatus van de patiënten (NTD of TD). Daarom wordt voorgesteld de *major objection* van de Rapporteur te *downgraden* naar een *other concern*. Ook wordt voorgesteld de *major objection* van de Co-Rapporteur te *downgraden*, en samen te voegen met de eerdergenoemde *other concern*.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de indicatie als volgt moet worden aangepast: "Pyrukynd is indicated for the treatment of haemolytic anaemia associated with pyruvate kinase deficiency (PK deficiency) in adult patients". Toe te voegen tekst is onderstreept. Het College steunt deze *major objection* niet, en wijst erop dat dit geneesmiddel niet alleen gericht is op het behandelen van de hemolytische anemie. Mitapivatis een activator van *red-cell pyruvate kinase*

waardoor de werking ook gericht is op het enzymatische defect dat ten grondslag ligt aan PKD.

- Tot slot formuleert het College een additionele *other concern* over de mogelijke interactie van een specifieke metabooliet met andere geneesmiddelen.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie. In principe zijn de resultaten veelbelovend, maar de firma dient beter te onderbouwen waarom de resultaten die in de studies zijn behaald bij de NTD en de TD patiënten te extrapoleren zijn naar de algehele PKD patiëntenpopulatie.

Agendapunt 10.I

Ranibizumab Midas

Productnaam	Ranibizumab Midas (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Ranivisio</i>)
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	128605
Zaaknummer	891892

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Lucentis als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Lucentis zijn goedgekeurd: “*Ranibizumab Midas is indicated in adults for:*

- *The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)*
 - *The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME)*
 - *The treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR)*
 - *The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO)*
 - *The treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV)."*
- Daarnaast heeft Lucentis nog de indicatie: “*Treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants*”, maar deze indicatie wordt niet aangevraagd voor Ranibizumab Midas.

Kwaliteit

Op gebied van kwaliteit is *biosimilarity* voldoende aangetoond. Voor de analytische verschillen is voldoende beargumenteerd dat deze geen klinische impact hebben. De Rapporteur formuleert een *other concern* over de afwezigheid van een adequate risico-evaluatie ten aanzien van de vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Volgens moet dit een *major objection* zijn.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In eerder afgegeven wetenschappelijk advies is afgestemd dat er geen bio-equivalentiestudie uitgevoerd hoeft te worden vanuit ethisch oogpunt, gezien de intra-oculaire toediening. Er zijn op klinisch gebied wat kleine verschillen tussen Ranibizumab en het referentiegeneesmiddel, maar dit zijn geen zwaarwegende zaken. Ook op klinisch gebied is *biosimilarity* voldoende aangetoond.

Conclusie

Het college is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Biosimilarity is voldoende aangetoond.

Agendapunt 10.m

Roctavian

Productnaam	Roctavian
Werkzaam bestanddeel	valoctogene roxaparvec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2×10^{13} vg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	Nog niet toegekend (15-08-2023: ATC-code is tussentijds gewijzigd in B02BD15)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	128616
Zaaknummer	892044

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of adults with severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) without a history of factor VIII inhibitors and without detectable antibodies to adeno-associated virus serotype 5 (AAV5) (see section 4.6).*”

Een eerdere aanvraag voor dit geneesmiddel (toen met productnaam Roxavy) is besproken in de 950^e Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Het College was toen negatief o.a. omdat de beschikbare data onvoldoende basis boden (te weinig patiënten en te korte follow-up) voor een adequate beoordeling van de *benefit/risk* balans. De aanvraag is daarna ingetrokken door de firma.

Kwaliteit

De beoordeling van de Rapporteur wordt gesteund. Wel wordt opgemerkt dat de Rapporteur melding doet van een aantal *out of specification* resultaten voor de commerciële batches. De Rapporteur verbindt hier verder geen conclusies aan. Voorgesteld wordt de firma te vragen of deze constatering gevolgen heeft voor de vergelijkbaarheid van de klinische batches en de commerciële batches.

Non-klinische onderzoeken

In apenstudies is aangetoond dat dit geneesmiddel kan integreren in het genoom (in de hepatocyten). Verder is recent duidelijk geworden dat bij een vergelijkbaar product van deze firma bij muizen een jaar na behandeling met Roctavian hepatocellulaire adenomen zijn gezien.

De Co-Rapporteur stelt in een *major objection* dat de firma moet aantonen dat deze non-klinische bevindingen zich niet vertalen naar de mens. Het College is het met de Rapporteur eens dat hierover een *major objection* moet worden geformuleerd, maar is ook van mening dat de vraag om aan te tonen dat deze non-klinische bevindingen zich niet vertalen naar de mens de lat hoog legt. Bij primaten zijn geen tumoren gezien, ook niet na integratie van de vector in het genoom. De kans op tumorgeniciteit bij mensen wordt gering geacht. Niettemin dient de firma de relevantie en risico's van deze non-klinische bevindingen te bespreken. Aangeraden wordt de *major objection* langs deze lijn te herformuleren.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met zes interventionele studies en twee niet-interventionele studies. De werkzaamheid wordt hoofdzakelijk onderbouwd met de *pivotal* eenarmige, open-label fase III studie. Dit is een studie waarin de werkzaamheid

en veiligheid van valoctocogene roxaparvovec is onderzocht bij 134 patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder met ernstige hemofilie A. Het primaire eindpunt is verandering in FVIII activiteit. De veiligheid wordt onderbouwd met vier studies waarin in totaal 151 patiënten Roctavian kregen toegediend.

De Rapporteurs vinden dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. De Rapporteur formuleert *major objections* over de indicatie die te breed is, over de *durability* van het effect, over de langetermijnveiligheid en over de vraag of dit datapakket toereikend is voor een *full approval*. De Co-Rapporteur formuleert naast de non-klinische *major objection* nog *major objections* over de *durability* van het effect en over het mogelijke risico op leverschade.

Het College is het in principe eens met de Rapporteurs dat de *benefit/risk balans* op dit moment negatief is, maar er worden wel een aantal opmerkingen gemaakt over de geformuleerde *major objections*.

- De *major objections* van beide Rapporteurs over de *durability* van het effect worden ondersteund. Voorgesteld wordt wel om in de tweede beoordelingsronde niet te vragen om de finale tweejaarsanalyse aangezien dit voor de firma mogelijk niet haalbaar is. Aangeraden wordt te vragen om *updated data*. Tevens wordt voorgesteld de verzoeken om *updated* werkzaamheidsdata en *updated* veiligheidsdata, die nu separaat worden gedaan, samen te voegen tot één verzoek om *updated* werkzaamheids- en veiligheidsdata. Hierbij kan de firma ook meteen gevraagd worden te bediscussiëren welke invloed de beschikbaar gekomen data hebben op de *benefit/risk* balans. Er wordt nog wel een nuancering aangebracht. Dit is een gentherapie die werkt middels episodale *gene delivery* in delende weefsels. In die zin is het niet onverwacht dat het effect niet over langere termijn aanhoudt, en de factor VIII productie door de tijd heen afneemt. Het is echter ook zo dat de patiënten waarbij de hemofilie met dit geneesmiddel kan worden teruggebracht tot een 'milde' status daar gedurende minstens een jaar klinisch voordeel van ervaren. Vanuit oogpunt van werkzaamheid zijn de data daarom veelbelovend te noemen.
- De *major objection* die de Rapporteur formuleert over de indicatie wordt niet ondersteund. Op basis van het werkingsmechanisme wordt niet verwacht dat voorafgaande behandeling met emicizumab van invloed is op het behandelingseffect van Roctavian. Verder is het niet gepast om de indicatie te beperken tot alleen patiënten die FVIII prophylaxis krijgen, aangezien het aan de behandelend arts en de patiënt is om te bepalen of deze behandeling passend is.
- Het College deelt de zorg van de Co-Rapporteur over de mogelijke leverschade. Het College vindt dit echter een *other concern*. Hepatotoxiciteit is een bekend risico van dit soort geneesmiddelen. Verder wordt erop gewezen dat de meeste gevallen van Alanine Transaminase (ALT) verhoging bij de data *cut-off* genormaliseerd waren.
- Het College vindt de *major objection* van de Rapporteur over volledigheid van de data in termen van een *full approval* te voorbarig. Voorgesteld wordt de data af te wachten die in de tweede ronde beschikbaar komen, en vervolgens te beoordelen of kan worden gesproken van een positieve *benefit/risk* balans in het kader van een *full approval*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de mogelijke klinische gevolgen van de non-klinische bevindingen, en over de

noodzaak voor een update van de werkzaamheids- en veiligheidsdata om beter inzicht te krijgen in de effectduur en de veiligheid over langere termijn.

Agendapunt 10.n

Sevsury

Productnaam	Sevsury
Werkzaam bestanddeel	surufatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	128584
Zaaknummer	891726

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with low or intermediate grade (grade 1 [G1] or grade 2 [G2]) progressive neuroendocrine tumours (NET) of extrapancreatic or pancreatic origin that are locally advanced or metastatic.”*

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

De Co-Rapporteur stelt dat een contra-indicatie moet worden opgenomen voor zwangerschap, omdat in dierstudies is aangetoond dat surufatinib teratogeen is. Het College vindt een absolute contra-indicatie niet gepast, gelet op de doelpopulatie. Voorgesteld wordt een strenge waarschuwing op te nemen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Dit is ook gedaan bij het vergelijkbare geneesmiddel Sutent (sunitinib), waarvoor in dierstudies ook teratogeniciteit werd aangetoond.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studies bij patiënten met extrapancreatische Neuro-Endocriene Tumoren (epNET), en bij patiënten met pancreatische NET (pNET). Het primaire eindpunt was de *investigator-assessed Progression Free Survival (PFS)* op basis van RECIST-criteria. Bij de epNET patiënten wijzen de resultaten op een PFS van 5,4 maanden PFS-winst bij de patiënten die waren behandeld met surufatinib ten opzichte van de placebogroep. Bij de pNET patiënten wijzen de resultaten op een PFS van 7,2 maanden PFS-winst ten opzichte van de placebogroep. De Rapporteur vindt de *benefit/risk* balans negatief en formuleert hierover verschillende, deels overlappende *major objections*. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans negatief is, maar vindt dat meer nuance moet worden aangebracht in de opgeworpen bezwaren. Het College vindt de volgende zaken het meest zwaarwegend.

- *Benefit/risk* - De PFS-winst kan niet adequaat worden afgezet tegen de substantiële toxiciteit, o.a. omdat gekozen is voor een vergelijking met placebo in plaats van een vergelijking met een actieve comparator. Dit laatste had gekund aangezien er een aantal actieve systemische behandelingen voorhanden zijn voor deze patiëntenpopulatie. Verder is er een onverklaarde discrepantie tussen de PFS-winst beoordeeld door de investigators, en de PFS-winst op basis van *Blinded*

Independent Central Review (BIRC). Daarnaast zijn de *Overall Survival* (OS) resultaten niet goed te interpreteren door de grote mate van *cross-over* die in de studies plaatsvond. Hierdoor kan niet worden vastgesteld of sprake is van een mogelijk negatief effect op OS. Tot slot gaat de PFS-winst niet gepaard met een effect op de secundaire eindpunten, en is het niet duidelijk of de resultaten in termen van *Overall Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR) zich vertalen in een klinisch voordeel. Een aantal van deze zaken is vormen voor de Co-Rapporteur aanleiding om te vragen om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie. Het College vindt het daarvoor nog te vroeg, maar sluit niet uit dat dit alsnog wordt ingezet wanneer de antwoorden op de gestelde vragen onbevredigend zijn.

- Externe validiteit van de studieresultaten – De studie is uitgevoerd bij Aziatische patiënten. De firma heeft niet onderbouwd waarom deze resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de Europese patiëntenpopulatie. Een dergelijke onderbouwing is vereist, waarbij verwezen wordt naar de *reflection paper* over dit onderwerp (EMA/CHMP/EWP/692702/2008).
- Aanvullend wordt opgemerkt dat de Rapporteur ook een *major objection* formuleert over het primaire eindpunt dat gedurende de studies is gewijzigd. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien deze wijziging is gedaan vóór de *data base lock* en voordat het statistische analyseplan werd vastgesteld.

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 en hierover zijn verschillende *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.o

Yescarta

Productnaam	Yescarta
Werkzaam bestanddeel	axicabtagene ciloleucel
Farmaceutische vorm en sterkte	celdispersie voor infusie: 0,4 – 2 x 10 ⁸ cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX70
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	121742
Zaaknummer	897910

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Yescarta is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.*

Yescarta is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (r/r) follicular lymphoma (FL) after three or more lines of systemic therapy. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een lopende, eenarmige, open-label fase II studie. Hierin wordt de werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel onderzocht bij 124 patiënten met recidiverend of refractair (r/r) hoog risico Indolent Non-Hodgkin's Lymfoom (iNHL) met een Follicular Lymfoom (FL) of *Marginal Zone* Lymfoom (MZL) als histologisch subtype. Het primaire eindpunt is de *Objective Response Rate* (ORR), gedefinieerd als Complete Respons (CR) + Partiële Respons per Lugano classificatie en *central assessment in the inferential analysis set* (IAS). Van de 86 patiënten in de IAS bereikte 94% een ORR en bij 79% was sprake van een CR. In de subgroep patiënten die waren behandeld met drie of meer voorafgaande behandellijnen is de ORR 95% en bereikte 80% een CR. Het veiligheidsprofiel is in lijn met wat al bekend is over Chimere Antigeen Receptor (CAR) T-celtherapieën. Het College is het met de Rapporteur eens dat de hoge respons in combinatie met de waargenomen responsduur opweegt tegen het substantiële veiligheidsprofiel en de onzekerheden die voortvloeien uit het studieontwerp en het relatief kleine aantal onderzochte patiënten. Er zijn echter nog wel een aantal zaken die opheldering behoeven. Hierover zijn vragen gesteld in de vorm van *other concerns*. Het gaat dan met name om de vraag wat de rationale is voor de focus op de genoemde subgroep, en om de baseline kenmerken voor de subgroep patiënten die waren behandeld met drie of meer voorafgaande behandellijnen.

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. Er is een substantiële mate van werkzaamheid aangetoond bij deze patiënten. Dit weegt op tegen de resterende onzekerheden die gepaard gaan met de eenarmige studieopzet en het substantiële veiligheidsprofiel.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.a** **CHMP – verslag 11-14 oktober 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag van de CHMP op de website van de CHMP.
- I-Pique (bevacizumab)**
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 978^e Collegevergadering (d.d. 12 mei 2021). Het betreft een product dat is gebaseerd op Alymsys, waarvoor *biosimilarity* is aangetoond met referentiegeneesmiddel Avastin. Voor I-pique wordt echter geen *biosimilarity* geclaimd versus Avastin, aangezien de legale basis voor de aanvraag voor I-pique *Well-Established Use (WEU)* is. In de laatste Collegebespreking was het College positief. Aangegeven werd dat op basis van de overlegde literatuur de werkzaamheid en veiligheid van I-Pique bij de aangevraagde indicaties in principe voldoende zijn onderbouwd.
Een meerderheid van de CHMP is echter van mening dat onvoldoende is aangetoond dat I-Pique vergelijkbaar is met de producten in de literatuur waarnaar verwezen wordt. Nederland tekent een divergente opinie aan, aangezien geen inhoudelijke reden wordt gezien om deze aanvraag te weigeren.
- Gefapixant**
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 986^e Collegevergadering (d.d. 8 september 2021). Toen werd o.a. een *major objection* geformuleerd waarin de firma is gevraagd te onderzoeken of er specifieke patiëntengroepen kunnen worden geïdentificeerd waar het effect opweegt tegen het risico op smaakstoornissen. In de CHMP is deze *major objection* gedowngraded naar een *other concern*. De CHMP stelt zich op het standpunt dat vragen over subgroepen en klinische relevantie nog niet aan de orde zijn wanneer überhaupt nog niet is vastgesteld of sprake is van een primair effect. Het College geeft aan het belangrijk te vinden dergelijke zaken al wel in een vroeg stadium op te brengen als bezwaar.
- Agendapunt 12.b** **CMDh – verslag 12-13 oktober 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag van de CMDh op de website van de CMDh.

- Agendapunt 12.c** **PRAC – agenda 25-28 oktober 2021**
 Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda van de PRAC op de website van de PRAC.
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 5-7 oktober 2021**
 Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag van de COMP op de website van de COMP.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 21 oktober 2021**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Zevenentwintig adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
 Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Collegevergaderingen 2022**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

- Agendapunt 13.7.b** **Roulatieschema College 2022**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.c** **Verslag Raad van Advies 21-28 juni 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.d** **Notulen Commissie Wetenschap 26 augustus 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.e** **Regulatory science maandbericht augustus 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.f** **Regulatory science maandbericht september 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Prof. dr. M.T Nurmohamed (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma