

Vastgesteld d.d.  
3 maart 2022

**Openbaar verslag van de 994<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 6 januari 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
05-04-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
17-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.c, 7.d, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h en 10.j. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.i.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 991<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 25 november 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 Gozetotide *Advanced Accelerator Applications (Productnaam is tussentijds gewijzigd in Locametz)*  
Gallium (<sup>68</sup>Ga)  
Oncologie
  - 7.b Jardiance  
empagliflozine  
Cardiologie
  - 7.c Lutetium (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Pluvicto*)  
lutetium (<sup>177</sup>Lu)  
Oncologie
  - 7.d Ruxolitinib (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Opzelura*)



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

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

- 7.e ruxolitini  
Dermatologie  
Esomeprazole ADOH  
esomeprazol  
Gastro-intestinaal
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Amvuttra  
Vutrisiran  
Stofwisselingsziekten
- 10.b Dyruppeg  
pegfilgrastim  
Oncologie
- 10.c Elzonris  
tagraxofusp  
Oncologie
- 10.d Imcivree  
setmelanotide  
Overgewicht
- 10.e Livmarli  
maralixibat  
Hepatologie
- 10.f Lynparza  
olaparib  
Oncologie
- 10.g Mosunetuzumab (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lunsumio*)  
mosunetuzumab  
Hemato-oncologie
- 10.h Rinvoq  
upadacitinib  
Immunologie
- 10.i Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *efbmalenograstim alfa* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.j Ximluci  
ranibizumab  
Oogheelkunde
- 11 ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 24-27 januari 2022
- 12.b Agendapunt vervallen
- 12.c PRAC-agenda 10-13 januari 2022
- 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 6 januari 2022
  - 13.4** Overzicht perscontacten
  - 13.5** Wetenschappelijke adviezen
  - 13.6** Pediatrische onderzoeksplannen
  - 13.7** Overige zaken
  - 13.8** Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
  - 14** Rondvraag
  - 15** Sluiting

- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 994<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.  
Een speciaal welkom is er voor mevr. Fiebrich-Westra, lid van het Jong College.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.f dat hij betrokken is bij studies met dit geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd.  
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 11.a, 7.b, 10.e, 7.a, 7.c, 10.f, 10.g, 10.i, 10.b, 10.c, 10.d, 7.d, 10.a, 10.h, 10.j, 7.e en 5. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**  
*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.*
- Afmeldingen**  
De Collegeleden Bouvy, Dekkers, Deneer, Guchelaar, Nurmohamed en Russel zijn verhinderd.
- Kort geding stichting Viruswaarheid**  
In de Collegevergadering van 23 december jl. werd medegedeeld dat in het kort geding, aangespannen door stichting Viruswaarheid tegen het CBG en de Gezondheidsraad, alle vorderingen door de rechter zijn afgewezen. Inmiddels is bekend geworden dat stichting Viruswaarheid in hoger beroep gaat.
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a**      **Conceptverslag 991<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 25 november 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 in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a

Gozetotide *Advanced Accelerator Applications*

Productnaam	Gozetotide <i>Advanced Accelerator Applications</i> (Productnaam is tussentijds gewijzigd in Locametz)
Werkzaam bestanddeel	Gallium ( <sup>68</sup> Ga)
Farmaceutische vorm en sterkte	kit voor radiopharmaceutisch preparaat: 25 microgram
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	V09I
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	129058
Zaaknummer	911848

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“This medicinal product is for diagnostic use only. Tradename, after radiolabelling with gallium-68, is a radioactive diagnostic agent indicated for the identification of prostate specific membrane antigen (PSMA) positive lesions by positron emission tomography (PET) in adult patients with prostate cancer.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt voornamelijk onderbouwd met verwijzingen naar literatuur. De *benefit/risk* balans is in principe positief.

- De sensitiviteit van gallium-68 blijkt beter te zijn dan die van conventionele beeldvormende technieken (CT in combinatie met een botscan). Wel zijn er een aantal onzekerheden. Zo is de sensitiviteit voor laesies <5mm beperkt, alsook de sensitiviteit bij patiënten met een laag Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) gehalte en patiënten met gevorderde ziekte. Deze informatie moet in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) worden gecommuniceerd naar de behandelaar. Daarbij wordt nog wel opgemerkt dat de verminderde sensitiviteit in de genoemde contexten niet zozeer stof-specifiek is; dit is meer een beperking van technische aard die van toepassing is op alle PET-tracers. Niettemin is het goed om de informatie hierover in de SmPC op te nemen, aangezien op basis van de testuitslag belangrijke klinische beslissingen worden genomen.
- Er is geen bridging vereist tussen Gozetotide en de producten in de literatuur. Het is duidelijk dat de producten in de literatuur in kwalitatief opzicht hetzelfde zijn als Gozetotide, en omdat de toedieningsvorm intraveneus is, hoeft bio-equivalentie niet te worden aangetoond. In dit kader zijn er nog wel twee *other concerns* geformuleerd, waarin de firma wordt verzocht in te gaan op de zuurgraad van het product (die afwijkt van de farmacopee), en op het mogelijke verschil in hoeveelheid stof (die van Gallium wordt gezien) tussen Gozetotide en de producten in de literatuur.
- In rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SmPC is een beschrijving van de Vision studie opgenomen. Dit is een studie met zeer beperkte relevantie

voor Gozetotide aangezien in de studie maar een klein deel van de aangevraagde indicatie is onderzocht, en er geen data beschikbaar zijn over de scan-negatieve patiënten. Het College is daarom van mening dat de beschrijving van de Vision studie uit de SmPC moet worden verwijderd.

- Opgemerkt wordt dat in zijn algemeenheid de werking van diagnostica als deze lastig is vast te stellen, aangezien de werking niet alleen afhangt van het diagnosticum zelf, maar ook van de setting, de beeldvormende-apparatuur en de deskundigheid van degene die de resultaten interpreteert.
- Het College is het niet eens met het voorstel om het woord '*patients*' in de indicatie te vervangen voor '*males*'. Ook wordt in de SmPC een aantal keer vermeld dat het specifiek gaat om de behandeling van mannen. Volgens het College moet het echter gaan om personen met een prostaat. Geslacht (gender) is daarbij irrelevant.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit diagnosticum. Op basis van de overlegde literatuurverwijzingen is de sensitiviteit en veiligheid van dit diagnosticum voldoende aangetoond. Een aantal *other concerns* resteren.

Agendapunt 7.b

Jardiance

Productnaam	Jardiance
Werkzaam bestanddeel	empagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filomhulde tabletten: 10 en 25 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculaire
ATC-code	A10BK03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	114607, 113473
Zaaknummer	904120

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde hartfalen-indicatie: *“Heart failure - Jardiance is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure independent of left ventricular ~~with reduced~~ ejection fraction.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 990<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 november 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Gezien het afnemende effect van Jardiance bij een hogere ejectiefractie dient gerechtvaardigd te worden waarom *“independent of left ventricular ejection fraction”* in de indicatie is opgenomen. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Ook dient de studiepopulatie beter gekarakteriseerd te worden qua onderliggend lijden.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd geconstateerd dat het behandel-effect niet consistent is voor alle linkerventrikel-ejectiefractiesubgroepen. Een afname van effect werd gezien naarmate de ejectiefractie toeneemt. Het effect voor patiënten met een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) > 60% was derhalve onduidelijk. Om deze reden werd een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de indicatie. Inmiddels heeft de firma additionele subgroepanalyses (LVEF in stappen 5%) gedaan. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat de *benefit/risk* balans ook positief is voor patiënten met een hoge linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF ≥70%). De afname in effect die eerder bij deze populatie werd gezien is hoogstwaarschijnlijk een toevalsbevinding. De *benefit/risk* balans is nu positief.
- Het College vindt dat het indicatiedeel *‘independent of left ejection fraction’* uit de indicatie moet worden gehaald. Deze tekst is overbodig en onnodig wervend, aangezien dit al valt onder het begrip *‘symptomatic chronic heart failure’*.
- Het is opmerkelijk dat toepassing bij patiënten ouder dan 85 jaar wordt ontraden, terwijl de subgroepanalyses uitwijzen dat het effect met leeftijd lijkt toe te nemen. Besloten wordt uit te zoeken waarom deze aanbeveling destijds in de productinformatie is opgenomen.
- In de klinische studie was *Hospitalization for Heart Failure* (HHF) het primaire eindpunt. Hoewel dit een gebruikelijk primair eindpunt is voor deze setting wordt opgemerkt dat het beleid rondom en de mogelijkheden voor hospitalisatie per land kunnen verschillen en door de tijd heen veranderen. Dit roept de vraag op hoe



geschikt HHF nog is als primair eindpunt in deze setting. Op Europees niveau is dit al langer een punt van discussie. Voor de onderhavige aanvraag heeft dit echter nog geen gevolgen.

*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 voorwaarde dat het deel 'independent of left ejection fraction' wordt verwijderd. Op basis van additionele subgroep analyses kan worden geconcludeerd dat de *benefit/risk* balans ook positief is voor patiënten met een hoge linkerventrieklejectiefractie. Daarmee is de *major objection* uit de vorige ronde opgelost. Er kan tevens een jaar extra marktbescherming worden toegekend.

Agendapunt 7.c

Lutetium

Productnaam	Lutetium ( <i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Pluvicto</i> )
Werkzaam bestanddeel	lutetium (177 <sup>Lu</sup> )
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie of infusie: 1000 MBq/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	V10XX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	129055
Zaaknummer	911836

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with prostate specific membrane antigen (PSMA) positive metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane based chemotherapy.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label, gerandomiseerde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van lutetium + *Best Supportive/Best Standard of Care* (BS/BSOC) vergeleken met die van alleen BS/BSOC. De studie is uitgevoerd bij patiënten met progressieve, PSMA-positieve mCRPC.

De resultaten wijzen op een statistisch significante en klinische relevante verbetering in mediane *Radiographic Progression-Free Survival* (rPFS) en mediane *Overall Survival* (OS) voor de patiënten behandeld met lutetium+ BS/BSOC, versus de patiënten die alleen waren behandeld met BS/BSOC. In de lutetium+ BS/BSOC-arm werden wel meer bijwerkingen gezien (met name gastro-intestinale en bloed/lymfatische stoornissen). De werkzaamheid weegt daar echter tegen op.

- In principe is de *benefit/risk* balans positief, maar de indicatie moet nog in lijn worden gebracht met de studiepopulatie. Dit is een *major objection*. In de indicatie moet worden opgenomen dat het patiënten betreft waarbij de aandoening progressie vertoont, en waarbij lutetium in combinatie met andere geneesmiddelen werd toegediend (als onderdeel van BS/BSOC). Ook dient de indicatie in lijn te worden gebracht met de recent goedgekeurde indicatie van Lynparza voor deze setting.
- Gevraagd wordt of er tussen beide behandelarmen in de studie een verschil is in BS/BSOC. Toegelicht wordt dat er geen grote verschillen zijn. En zelfs indien dit wel zo zou zijn dan zou dit weinig tot geen invloed hebben op de effectschatting.
- Er is geen leeftijdsstratificatie beschikbaar. Hierover wordt een vraag gesteld richting de firma.

*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 in principe positief, maar de indicatie moet nog in lijn worden gebracht met de studiepopulatie.

Agendapunt 7.d

Ruxolitinib

Productnaam	Ruxolitinib ( <i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Opzelura</i> )
Werkzaam bestanddeel	ruxolitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	crème: 15 mg/g
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D11AH
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	129061
Zaaknummer	911989

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*For the treatment of non-segmental vitiligo with facial involvement in adults and adolescents from 12 years of age*".

**Kwaliteit**

Het productieproces is niet-standaard. Dit maakt dat procesvalidatiedata voor *commercial scale* productiebatches vereist zijn. In een *major objection* wordt de firma verzocht deze te leveren.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met twee identiek opgezette fase III studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van ruxolitinib vergeleken met alleen vehikel. De studie is uitgevoerd bij 72 adolescenten en 603 volwassenen met niet-segmentale vitiligo met maximaal 10% aangedane *Body Surface Area* (BSA). Het primaire eindpunt is het percentage deelnemers dat in week 24 een verbetering van ten minste 75% in gezichtsdepigmentatie bereikte ten opzichte van baseline op de *Vitiligo Area Scoring Index* (F-VASI75). In beide studies werd het primaire eindpunt behaald. In de ruxolitinib-groep behaalde 30% van de deelnemers een verbetering van ten minste 75%, versus 11 % van de deelnemers in de vehikel-groep. De bevindingen worden ondersteund door de secundaire uitkomstmaten, waaronder de *patient-reported noticeability of vitiligo* (VNS). Het College heeft een aantal bezwaren.

- Hoewel de *benefit/risk* balans over de periode van 24 weken positief lijkt te zijn, zijn data over een langere periode (52 weken) vereist om inzicht te krijgen over de werkzaamheid en veiligheid over langere termijn. Bij vitiligo is langdurige behandeling noodzakelijk, en op dit moment kan de *benefit/risk* balans voor een termijn langer dan 24 weken niet worden beoordeeld. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Aanvullend wordt opgemerkt dat de resultaten van de *dosefinding* studie wijzen op een plateau in het behandel-effect na 68 weken.
- De patiënten in de klinische studies hadden een milde vorm van niet-segmentele vitiligo met een aangedaan BSA van maximaal 10%. Deze criteria komen niet terug in de aangevraagde, brede indicatie. In een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussiëren of de werkzaamheid en veiligheidsresultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de populatie met een ernstiger, meer uitgebreide

vorm van vitiligo. Aangevuld wordt dat het goed is om te beseffen dat patiënten een uitgebreidere vorm van vitiligo ook niet altijd beschouwd wordt als ernstiger.

*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 voorlopige resultaten wijzen uit dat de *benefit/risk* balans over een periode van 24 weken positief is, maar gelet op het beoogde langdurige gebruik zijn langere termijn werkzaamheids- en veiligheidsdata vereist. Verder dient de brede indicatie beter te worden gerechtvaardigd, en resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.e

Esomeprazole ADOH

Productnaam	Esomeprazole ADOH
Werkzaam bestanddeel	esomeprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor injectie/infusie: 40 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BC05
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127702
Zaaknummer	849729

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Esomeprazole ADOH 40 mg, powder for solution for injection/infusion is indicated in adults for:*

*Gastric antisecretory treatment when the oral route is not possible, such as:*

- *gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with esophagitis and/or severe symptoms of reflux*
- *healing of gastric ulcers associated with NSAID therapy*
- *prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID therapy, in patients at risk.*

*Prevention of rebleeding following therapeutic endoscopy for acute bleeding gastric or duodenal ulcers.*

*Esomeprazole ADOH 40 mg, powder for solution for injection/infusion is indicated children and adolescents aged 1 to 18 years for: Gastric antisecretory treatment when the oral route is not possible, such as:*

- *gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with erosive reflux esophagitis and/or severe symptoms of reflux.”*

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure zijn twee *major objections* geformuleerd over de limieten voor twee specifieke onzuiverheden. Deze hebben ook betrekking op de houdbaarheid. Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost. Indien deze *major objections* niet voor het afronden van de procedure worden opgelost dan vormen deze een weigeringsgrond.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving van dit geneesmiddel.

**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 Amvuttra

Productnaam	Amvuttra
Werkzaam bestanddeel	vutrisiran
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 25 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (16-08-2023: ATC-code is tussentijds gewijzigd in N07XX18)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	128937
Zaaknummer	906840

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “Treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with polyneuropathy.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label studie. De studie is uitgevoerd bij volwassen patiënten met hATTR-amyloïdose, met stadium 1 en 2 polyneuropathie. In de studie zijn de werkzaamheid en veiligheid van vutrisiran vergeleken met die van een externe placebogroep (afkomstig uit een studie met het geneesmiddel patisiran), met als doel het aantonen van superioriteit op gebied van *neurological impairment*. Secundair is het aantonen van non-inferioriteit in termen van serum transthyretine (TTR) gehaltes ten opzichte van een actieve controle (patisiran). Het primaire eindpunt is het verschil in *composite neuropathy impairment score* tussen vutrisiran en placebo vanaf baseline tot 18 maanden. Op dit moment zijn data beschikbaar tot een periode van 9 maanden. Er zijn een aantal bezwaren.

- De Rapporteur zet vraagtekens bij de validiteit van de vergelijking met een externe placebogroep en formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt de *major objection* maar stelt voor deze aan te passen. Opgemerkt wordt dat bij deze middelen *assay-sensitivity* geen probleem is, gelet op het grote verschil ten opzichte van placebo. Voorgesteld wordt de firma specifiek te vragen om te rechtvaardigen dat het gemiddelde verschil in *composite neuropathy impairment score* tussen vutrisiran en patisiran geen klinische gevolgen heeft.
- In de eerdergenoemde *major objection* van de Rapporteur wordt de firma tevens verzocht de 18 maanden data te overleggen. Het College vindt dit een *other concern*. Erkend wordt dat een analyse na 18 maanden werd aanbevolen in het eerder afgegeven wetenschappelijke advies, maar in dit geval zijn de 9 maanden data ook al overtuigend te noemen.
- In de studie waren geen patiënten met stadium III polyneuropathie opgenomen. De indicatie dient daarom te worden beperkt tot patiënten met stadium I en II



polyneuropathie. Het College steunt de *major objection* die hierover wordt geformuleerd door de Rapporteur. Daarbij wordt opgemerkt dat het huidige indicatievoorstel vergelijkbaar is met de indicatie van Onpattro (patisiran), en verschilt van die van Tegsedi (inotersen). Gelet op eerdere discussie hierover in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), gaat de voorkeur van het College uit naar de indicatie van Tegsedi: “*treatment of stage 1 or stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR)*”. Dit aangezien de indicatie zoals nu voorgesteld door de firma de nadruk legt op de behandeling van hATTR amyloïdose in plaats van de behandeling van polyneuropathie in hATTR. Het opnemen van behandeling van hATTR is alleen acceptabel wanneer er ondersteunende data beschikbaar zijn, bijvoorbeeld over werkzaamheid bij cardiomyopathie.

*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 studie-opzet en over de indicatie.

Agendapunt 10.b

Dyrupeg

Productnaam	Dyrupeg
Werkzaam bestanddeel	pegfilgrastim
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 6 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L03AA13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Tsjechië, Co-Rapporteur = Roemenië
RVG-nummer	L03AA13
Zaaknummer	907238

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een *biosimilar* aanvraag met Neulasta als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: "Verminderen van de duur van de neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie bij volwassen patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen)."

**Kwaliteit**

Er zijn zes *major objections* geformuleerd die betrekking hebben op *biosimilarity*. Deze gaan o.a. over *missing data* en over de ontbrekende discussie omtrent de relevantie van de waargenomen kwaliteitsverschillen tussen Dyrupeg en het referentiegeneesmiddel.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen bezwaren met betrekking tot de uitgevoerde vergelijkende *in-vitro* studies.

**Klinische onderzoeken**

De farmacodynamiek (PD) parameters laten geen verschillen zien tussen Dyrupeg en het referentiegeneesmiddel, maar op basis van farmacokinetiek (PK) is geen *biosimilarity* aangetoond. De resultaten van de PK studies wijzen op een verschil tussen Dyrupeg en het referentiegeneesmiddel.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is niet aangetoond. De PK is niet vergelijkbaar tussen Dyrupeg en het referentiegeneesmiddel, en op gebied van kwaliteit worden verschillen gezien die de *biosimilarity* niet ondersteunen en waarvan de relevantie onvoldoende is bediscussieerd.

Agendapunt 10.c

Elzonris

Productnaam	Elzonris
Werkzaam bestanddeel	tagraxofusp
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124427
Zaaknummer	912926

Dit betreft de indiening van studieresultaten n.a.v. een *Post-Approval Safety Study* (PASS) studie die is opgelegd als conditie aan de handelsvergunning. De handelsvergunning voor Elzonris werd in januari 2021 afgegeven onder *exceptional circumstances*. De oorspronkelijke aanvraagprocedure is eerder besproken in o.a. de 964<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 22 oktober 2020).

De huidige goedgekeurde indicatie is: “ELZONRIS is geïndiceerd als monotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met blastair plasmacytoid dendritische cel-neoplasma (BPDCN) (zie rubriek 5.1).”

Gedurende de oorspronkelijke handelsvergunningaanvraag werd al duidelijk dat *repeat-dose* toxiciteitsstudies met makaken/ *cynomolgus monkeys* wezen op een ernstige, onomkeerbare, dosis-afhankelijke bijwerking: choroïd plexitis. Bij makaken/ *cynomolgus monkeys* leidde dit tot degradatie en necrose van de choroïd plexus in het brein. Deze bijwerking werd gezien bij doseringen die gelijk zijn aan de aanbevolen dosering voor mensen. Omdat ten tijde van de handelsvergunningaanvraag slechts 45 patiënten werden gemonitord op deze bijwerking, werd de firma verzocht een PASS uit te voeren om meer inzicht te krijgen in deze bijwerking, en om een potentiële biomarker voor toxiciteit te identificeren. Hiertoe is een non-klinische studie uitgevoerd. Deze was opgezet om klinische biomarkers te verkrijgen en informatie te vergaderen over potentiële onstaansmechanismen.

De non-klinische studie wijst uit dat de farmacodynamische *on-target* (CD123/IL-3R) aanwezig is op de locaties in de choroïd plexus waar tevens de ernstige toxiciteit werd gezien. Ook is het toxicologische effect dosis-gerelateerd. Dit suggereert dat de waargenomen toxiciteit farmacologisch gedreven wordt.

Voor de Rapporteur vormt dit aanleiding om in een *major objection* de *benefit/risk* balans ter discussie te stellen. Het College deelt de mening van de Rapporteur niet.

Volgens het College vormen de constatering dat de farmacodynamische *on-target* in de choroïd plexus aanwezig is, en dat sprake is van hoge genetisch homologie tussen *cynomolgus monkey* en humaan CD123, onvoldoende basis om uitspraken te kunnen doen over de klinische relevantie van de non-klinische bevindingen. Er is geen onderliggend mechanisme geïdentificeerd, en in de *Periodic Safety Update Report* (PSUR) over de periode van januari 2021 tot juli 2021 komen geen meldingen van choroïd plexus laesies voor. Op basis van deze overwegingen ziet het College geen aanleiding om de *benefit/risk* balans ter discussie te stellen.

Aanvullend wordt nog opgemerkt dat in de coupes die zijn gemaakt van de hersenen van de apen capillaire vaatverwijding werd gezien. Op basis van de huidige beschikbare

---

data kan echter niet worden bepaald of er een relatie is met het *capillary leak syndrome* dat is gezien bij een aantal patiënten die zijn behandeld met tagraxofusp. Hierover worden ter verduidelijking nog vragen worden gesteld aan de firma.

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

Agendapunt 10.d

Imcivree

Productnaam	Imcivree
Werkzaam bestanddeel	setmelanotide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Overgewicht
ATC-code	A08AA12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126987
Zaaknummer	913624

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of obesity and the control of hunger associated with genetically confirmed Bardet-Biedl syndrome (BBS), Alström syndrome (AS), loss-of-function biallelic pro opiomelanocortin (POMC), including PCSK1, deficiency or biallelic leptin receptor (LEPR) deficiency in adults and children 6 years of age and above.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt hoofdzakelijk onderbouwd met een fase III studie bestaand uit een geblindeerd, placebogecontroleerde periode en twee open-label periodes. Het primaire eindpunt is de fractie patiënten in de leeftijd van  $\geq 12$  jaar die na 52 weken behandeling een  $\geq 10\%$  reductie in lichaamsgewicht hebben. Dit eindpunt werd behaald door 32.2% van de patiënten die waren behandeld met setmelanotide, versus 10% van de patiënten in de historische controlegroep bestaande uit onbehandelde patiënten. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. De Rapporteur formuleert twee *major objections* die worden gesteund door het College.

- Over het studieontwerp wordt opgemerkt dat de firma eerder al voorstelde om de primaire analyse uit te voeren wanneer de laatste patiënt ‘enrolled’ was in periode twee. Hierdoor zijn de patiënten in de placebogroep niet voor de volledige periode van 52 weken behandeld. De firma heeft hiervoor geïmputeerd, maar dit zorgt voor onnodige heterogeniteit in de data. In het eerder afgegeven wetenschappelijk advies is de firma hiervoor gewaarschuwd. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht een nieuwe analyse uit te voeren.
- De resultaten voor de subgroep met Alström zijn dermate heterogeen dat deze niet te interpreteren zijn. De firma dient deze groep uit de indicatie te verwijderen.

Het College formuleert een additionele *major objection* over de werkzaamheid bij BBS die beter moet worden onderbouwd. De effectgrootte bij BBS is minder dan bij POMC en bij LEPR deficiëntie. Bij die indicaties weegt de substantiële werkzaamheid op tegen het risico op melanoom, langdurige erecties en depressie/suïcidale gedachten, mede gelet op de hoge *unmet medical need*. Voor de nu aangevraagde indicatie is de *benefit/risk* weging anders door de beperkte klinische relevantie van het kleine effect. Opgemerkt wordt dat de verminderde werkzaamheid bij BBS te verklaren valt. In tegenstelling tot POMC deficiëntie en LEPR deficiëntie is de obesitas bij patiënten met BBS en AS multifactorieel.

---

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over het studieontwerp, de indicatie en de marginale werkzaamheid.

Agendapunt 10.e

Livmarli

Productnaam	Livmarli
Werkzaam bestanddeel	maralixibat
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 9,5 mg/ml,
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	A05AX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	128915
Zaaknummer	906824

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of cholestatic liver disease in patients with Alagille syndrome (ALGS) 1 year of age and older.”*

**Kwaliteit**

De Rapporteur formuleert een *major objection* over het uitgangsmateriaal.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met zes studies, waarvan er één als pivotal wordt beschouwd. Dit betreft een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase-II *drug-withdrawal* studie, met een *long term* open-label extensiefase. In de studie zijn de werkzaamheid en veiligheid van maralixibat geëvalueerd bij kinderen met ALGS. Het primaire eindpunt is *‘mean change from Week 18 to Week 22 of fasting (serum bile acids (sBA) levels in participants who previously responded to maralixibat treatment, as defined by a reduction in sBA ≥50% from baseline to Week 12 or Week 18’*.

De resultaten wijzen op een significant verschil in sBA tussen patiënten behandeld met maralixibat en patiënten in de placebogroep. Vergelijkbare resultaten werden gezien in termen van effect op pruritis en *Quality of Life (QoL)*.

Hoewel een effect is aangetoond, kan de daadwerkelijke effectgrootte niet worden bepaald, o.a. door de hoge variabiliteit in serumgalzuurgehaltenes en door het gelijktijdige gebruik van andere medicatie. Voorgesteld wordt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert op te splitsen in drie onderdelen. Verder is het doseringsadvies op dit moment onvoldoende onderbouwd, en wordt de firma verzocht het gebrek aan een effect op leverparameters te bespreken in de context van het verwachte klinische voordeel voor de patiënt over langere termijn.

Tot slot wordt de firma verzocht te bespreken waarom is gekozen voor een reguliere handelsvergunningaanvraag in plaats van een handelsvergunning *under exceptional circumstances*, gelet op de zeldzaamheid van de onderliggende aandoening en het beperkte aantal patiënten in de studies. Dit is een *other concern*.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De resultaten wijzen op een effect, maar een aantal factoren bemoeilijken een schatting van de daadwerkelijke effectgrootte.



Agendapunt 10.f

Lynparza

Productnaam	Lynparza
Werkzaam bestanddeel	olaparib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg filmomhulde tabletten: 100 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114336, 121003, 121004
Zaaknummer	913300

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde borstkankerindicatie: “*Lynparza is indicated as monotherapy for the:*

- *adjuvant treatment of adult patients with BRCA1/2-mutations (germline and/or somatic) who have HER2 negative high risk early breast cancer who have previously been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.*
- *adult patients with germline BRCA1/2-mutations, who have HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. Patients should have previously been treated with an anthracycline and a taxane in the (neo)adjuvant or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments. Patients with hormone receptor (HR)- positive breast cancer should also have progressed on or after prior endocrine therapy, or be considered unsuitable for endocrine therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept. Lynparza is reeds goedgekeurd voor de behandeling van ovariumkanker, alvleesklierkanker en prostaatkanker. Voor de volledige huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een dubbelblinde, gerandomiseerde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van adjuvant olaparib gedurende 12 maanden vergeleken met die van placebo. De studie is uitgevoerd bij hoog risico vroege borstkankerpatiënten met kiemlijn BRCA1/2 mutaties na voltooiing van standaard neo-adjuvante behandeling met chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Het primaire eindpunt is *Invasive Disease Free Survival (IDFS)*. De secundaire eindpunten zijn o.a. *Overall Survival (OS)* en *Distant Disease Free Survival (DDFS)*. De resultaten wijzen op een statistisch significante verbetering in IDFS ten opzichte van placebo, ondersteund door een significante verbetering in DDFS. Verder is er geen sprake van een negatief effect op OS. In termen van veiligheid laat de studie geen nieuwe signalen zien, naast de al bekende bijwerkingen die gepaard gaan met de toxische effecten voor het beenmerg en het maagdarmkanaal. De aangetoonde effecten wegen op tegen het veiligheidsprofiel. *Major objections* ten aanzien van de indicatie verhinderen vooralsnog een positief oordeel over de *benefit/risk* balans.

- In de studie werd de meerderheid van de Oestrogeen Receptor (ER) en/of Progesteron Receptor (PgR) positieve patiënten naast de studiebehandeling ook

behandeld met endocriene therapie. Volgens de Rapporteur moet dit terugkomen in de indicatie, en deze formuleert hierover een *major objection*. Het College steunt dit verzoek ten dele. Erkend wordt dat adjuvante endocriene therapie de *standard of care* is voor deze patiëntenpopulatie. Het College vindt echter niet dat de indicatie moet worden beperkt tot alleen patiënten die ook worden behandeld met endocriene therapie. In de klinische studie werd 16% van de hormoonreceptor-positieve patiënten niet gelijktijdig behandeld met endocriene therapie. Verder is het zo dat een substantiële groep patiënten in deze setting vroegtijdig de endocriene therapie staakt omwille van de bijwerkingen. Door de indicatie te beperken zoals nu voorgesteld door de Rapporteur zouden deze patiënten niet meer in aanmerking komen voor behandeling met olaparib en dat vindt het College onwenselijk. Het College heeft de voorkeur voor een indicatie waarin een referentie naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is opgenomen, waarin specifiek informatie is opgenomen over monotherapie en behandeling met gelijktijdig gebruik van endocriene therapie.

- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de indicatie beperkt moet worden tot patiënten met kiemlijn BRCA-mutaties. Opgemerkt wordt dat het klopt dat in de klinische studie alleen patiënten met kiemlijn BRCA-mutaties waren opgenomen, en dat de beschikbare data zeer beperkte onderbouwing bieden voor de toepassing bij patiënten met somatische BRCA-mutaties. Ook heeft de firma niet bediscussieerd waarom zou kunnen worden geëxtrapoleerd van patiënten kiemlijn BRCA-mutaties naar patiënten met somatische BRCA-mutaties. Het College stelt echter een aanpassing voor van de bewoording van de *major objection*. Hierin wordt de firma verzocht de aangevraagde brede indicatie (inclusief somatische BRCA-mutaties) te rechtvaardigen, met inachtneming van het door de jaren heen breed beschikbaar gekomen klinische en non-klinische data betreffende de activiteit van PARP-remmers bij patiënten met somatische BRCA-mutaties. Daarbij wordt opgemerkt dat het biologisch gezien plausibel is dat olaparib ook actief is bij patiënten met somatische BRCA-mutaties.

*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 geneesmiddel. Over de indicatie zijn twee *major objections* geformuleerd. De brede indicatie (inclusief somatische BRCA-mutaties) moet beter worden onderbouwd, en middels een verwijzing naar rubriek 5.1 van de SmPC moet er informatie worden opgenomen over monotherapie behandeling versus behandeling met gelijktijdig gebruik van endocriene therapie.

Agendapunt 10.g

Mosunetuzumab

Productnaam	Mosunetuzumab ( <i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lunsumio</i> )
Werkzaam bestanddeel	mosunetuzumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1 mg/ml, 30 mg/30 ml,
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	128941
Zaaknummer	907154

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Mosunetuzumab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.*”

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

**Kwaliteit**

De *New Active Substance* (NAS) claim is onvoldoende onderbouwd. De Rapporteur formuleert hierover een *other concern*, maar het College wijst erop dat dit formeel als *major objection* moet worden opgevoerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label fase I/Ib studie, waarin de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) van mosunetuzumab zijn onderzocht. De studie bevat cohorten van patiënten met verschillende hematologische maligniteiten, behandeld met monotherapie of combinatietherapieën. De beschikbare resultaten betreffen een cohort van 90 patiënten behandeld met mosunetuzumab monotherapie met de dosering die ook ter registratie is aangevraagd. Het betreft patiënten met graad 1-3a FL die recidiverend waren of niet reageerden op ten minste twee eerdere lijnen systemische therapie, en die eerder waren behandeld met anti-CD20 therapie en een alkylenderend middel.

De resultaten voor dit cohort wijzen op een *Complete Response* (CR) van 57.8% en een *Overall Response Rate* (ORR) van 78.9%. De mediaan van tijdsgebonden eindpunten is nog niet bereikt, maar de Kaplan–Meier schatting op 12 maanden voor *duration of CR* was 80.1% en voor *duration of response* 65.4%. Deze resultaten zijn indrukwekkend te noemen in deze setting. Het veiligheidsprofiel gunstiger dan dat van de huidige beschikbare behandelingen in deze setting (fosfoinositide 3-kinaseremmers [PI3K-remmers]). In die zin is een *Major Therapeutic Advantage* (MTA) voldoende aangetoond.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans positief is, en dat een CMA mogelijk is, met een gerandomiseerde, gecontroleerde (RCT) studie als *Specific Obligation* (SOB). Hoewel gewaakt moet worden voor precedentschepping (voor goedkeuringen op basis van eenarmige studies) is het

effect in dit geval dusdanig substantieel dat daar overheen kan worden gestapt. Naast de substantiële werkzaamheid is ook het mildere veiligheidsprofiel (ten opzichte van de alternatieven) van grote meerwaarde. Opgemerkt wordt dat de RCT die als SOB wordt uitgevoerd een tweedelijnssetting betreft – één lijn eerder dan de nu aangevraagde indicatie. Een dergelijke aanpak werd al eerder bij vergelijkbare aanvragen acceptabel geacht, en ook nu wordt dit niet als belemmering gezien.

- Het College formuleert een *major objection* over de indicatie. In de klinische studie werden patiënten met graad 3b FL en voorafgaande allogene stamceltransplantatie geëxcludeerd, en dit komt niet terug in de aangevraagde indicatie. Deze informatie dient te worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC), en daar moet in de in de indicatie naar worden verwezen. Dit is ook gedaan bij andere geneesmiddelen voor dit indicatiegebied.
- Tot slot wordt besloten een *other concern* te formuleren waarin de firma wordt verzocht de veiligheids- en werkzaamheidsdata te overleggen van de groep patiënten die langdurig werd behandeld met mosunetuzumab (>8 cycli).

### **Conclusie**

Het College is **positief** over een CMA voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *major objections* met betrekking tot de indicatie en op gebied van kwaliteit worden opgelost. Er wordt voldaan aan de criteria van een CMA, er is sprake van een MTA. Verder maakt het substantiële effect in combinatie met het veiligheidsprofiel dat in dit geval over de onzekerheden, die gepaard gaan met een eenarmige studieopzet, heen kan worden gestapt.

Agendapunt 10.h

Rinvoq

Productnaam	Rinvoq
Werkzaam bestanddeel	upadacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - tabletten met verlengde afgifte: 15 mg en 30 mg Aangevraagd - tabletten met verlengde afgifte: 45 mg
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	L04AA44
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	124367, 127466, 128952
Zaaknummer	907294

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (45 mg) en een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Ulcerative colitis RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.”* Rinvoq is reeds goedgekeurd voor de behandeling van reumatoïde artritis, psoriatische artritis, axiale spondyloartritis en atopische dermatitis.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase-III inductiestudies, een fase-III onderhoudsstudie, en een fase-III *long-term extension* studie. De resultaten wijzen hoofdzakelijk uit dat de verschillende doseringen Rinvoq effectiever zijn dan placebo, zowel in de inductiefase als in de onderhoudsfase. Het veiligheidsprofiel bij de aangevraagde indicatie is vergelijkbaar met het profiel dat wordt gezien bij de huidige goedgekeurde indicaties.

Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans voor de aangevraagde indicatie op dit moment negatief is.

- In de onderhoudsfase geeft de 30 mg dosering slechts een marginale verbetering ten opzichte van de 15 mg, en het veiligheidsprofiel van de 30 mg dosering is minder gunstig (cardiovasculaire bijwerkingen en maligniteiten). Middels een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussiëren waarom de *benefit/risk* balans positief is bij patiënten <65 jaar (aangezien bij patiënten >65 jaar alleen de 15 mg dosering wordt aanbevolen). Indien blijkt dat de *benefit/risk* balans voor de 30 mg onderhoudsdosering positief is dan dient een duidelijke patiëntenpopulatie te worden omschreven in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Verder wordt nog opgemerkt dat de analyses met betrekking tot de co-primaire eindpunten in lijn moeten worden gebracht met het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) richtsnoer *‘development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis’*.
- In een additionele *other concern* wordt de firma verzocht te bediscussiëren of gelijktijdig gebruik van thiopurine van invloed kan zijn op de klinische effecten van upadacitinib. Ook moet worden bediscussieert of hierover informatie in het *European Public Assessment Report* (EPAR) moet worden opgenomen, en/of er SmPC wijzigingen nodig zijn. Hoewel patiënten die thiopurines gebruikten werden

---

uitgesloten uit de studies, valt te verwachten dat in de klinische praktijk gelijktijdige toepassing van thiopurine upadacitinib kan voorkomen.

*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. Bediscussieerd moet worden of de marginale verbetering die de 30 mg dosering in de onderhoudsfase geeft ten opzichte van de 15 mg dosering, opweegt tegen het substantiëlere bijwerkingenprofiel.

**Agendapunt 10.i**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.j

Ximluci

Productnaam	Ximluci
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	10 mg/ml, oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	128916
Zaaknummer	906718

Het betreft de 1<sup>e</sup> 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: “Ximluci 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)
- Ximluci is indicated in preterm infants for:
- The treatment of retinopathy of prematurity (ROP) with zone I (stage 1+, 2+, 3 or 3+), zone II (stage 3+) or AP-ROP (aggressive posterior ROP) disease.”

**Kwaliteit**

Het College steunt de door de Rapporteur geformuleerde *major objections* over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, de *bioburden*, de stabiliteit en het incompleet zijn van een specifiek dossierdeel. Voor de vials hebben de *major objections* geen betrekking op de biosimilarity, maar voor de voorgevulde spuitjes wordt in dit opzicht nog aanvullende data gevraagd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Op klinisch gebied wordt de aanvraag onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde studie. Hierin zijn de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Ximluci vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel. De studie is uitgevoerd bij 583 patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De studieduur is 52 weken. De aangeleverde resultaten betreffen de periode tot aan 24 weken. De vergelijkbaarheid van Ximluci en het referentiegeneesmiddel wordt beoordeeld op basis van o.a. het primaire eindpunt *change in Best Corrected Visual Acuity (BCVA)* na 8 weken en het secundaire eindpunt de *Central Foveal Thickness (CFT)*.

- Op basis van het primaire eindpunt (BCVA, tot 8 weken) is vergelijkbare werkzaamheid aangetoond, maar na 20 weken worden verschillen zichtbaar. Voor de Rapporteur is dit aanleiding om in een *major objection* te vragen om data over



een termijn langer dan 24 weken, zodat vastgesteld kan worden of de werkzaamheid over de gehele behandelduur vergelijkbaar is. Het College deelt deze zienswijze niet, de *major objection* wordt niet gesteund. Het secundaire eindpunt CFT is sensitiever dan BCVA, en op basis van CFT is de vergelijkbaarheid voldoende aangetoond. Deze lijn is ook gehanteerd bij het vergelijkbare geneesmiddel Byooviz (een *biosimilar* van Lucentis).

- De Rapporteur stelt de extrapolatie naar de indicatie prematuren-retinopathie ter discussie en formuleert hierover een *major objection*. Volgens de Rapporteur kan op basis van de immunogeniciteitsdata niet worden geëxtrapoleerd van ouderen naar jonge kinderen. Het College steunt deze *major objection* niet. Ximluci en het referentiegeneesmiddel hebben hetzelfde werkzame bestanddeel, en daarmee is ook het werkingsmechanisme hetzelfde. Op basis hiervan is er geen reden om aan te nemen dat Ximluci niet ook werkzaam zou zijn bij kinderen. Daar komt bij dat de behandelduur bij deze indicatie kort is in vergelijking met de andere indicaties. Het College kan zich wel vinden in het aspect van de *major objection* waar wordt ingegaan op de noodzaak voor een geschikte toediening bij deze groep.

*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 in principe voldoende aangetoond, maar op gebied van kwaliteit resteren een aantal *major objections*.

- Agendapunt 11**      **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
*De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.*
- Agendapunt 12**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a**      **CHMP-agenda 24-27 januari 2022**  
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 openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-agenda 10-13 januari 2022**  
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 openbare agenda 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**
- Agendapunt 13.3.a**      **Juridisch overzicht 6 januari 2022**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Vijf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- Agendapunt 13.6**      **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

**Agendapunt 13.7**

**Overige zaken**

Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

**Agendapunt 13.8**

**Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

**Agendapunt 14**

**Rondvraag**

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

**Agendapunt 15**

**Sluiting**

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

**Actiepuntenlijst**

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Dr. S. Kersting (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma