

Vastgesteld d.d.  
31 maart 2022

**Openbaar verslag van de 995<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 19 januari 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
21-04-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
17-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 10.b, 10.c, 10.e en 10.f.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
    - 6.1.a Lareb signaal – COVID-19 vaccins en menstruatiestoornissen
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a Emylif  
riluzole  
Spierziekten / Neurologie
  - 7.b Enjaymo  
sutimlimab  
Hematologie
  - 7.c Nulibry  
fosdenopterin  
Stofwisseling
  - 7.d Xenpozyme  
olipudase alfa  
Stofwisseling
- 8 **Bezwaarschriften**



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

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

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Camcevi  
leuproreline  
Oncologie
- 10.b Cosentyx  
secukinumab  
Psoriasis / Artritis
- 10.c Hemlibra  
emicizumab  
Hematologie
- 10.d Keytruda  
pembrolizumab  
Oncologie
- 10.e Kinpeygo  
budesonide  
Nefrologie
- 10.f Reblozyl  
luspatercept  
Hematologie
- 10.g Verzenios  
abemaciclib  
Oncologie
- 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 CMDh - agenda 25-27 januari 2022
- 12.c PRAC – verslag 10-13 januari 2022
- 12.d Terugkoppeling vanuit de *Committee for Advanced Therapies* (CAT)
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**



- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 995<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 10.a, 10.d, 10.g, 7.c, 7.d, 10.e, 6.1.a, 7.b, 10.f, 10.c, 7.a en 10.b. 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**  
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**  
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

- Agendapunt 6**                      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**                    **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- Agendapunt 6.1.a**                **Lareb signaal – COVID-19 vaccins en menstruatiestoornissen**
- Bij Lareb zijn in de periode tot 1 december 2021 ca. 17.000 meldingen van menstruatiestoornissen binnengekomen die worden geassocieerd met coronavaccinatie. Het gaat hierbij om verschillende klachten zoals hevige of te late menstruatie. Ook zijn bloedingen na de overgang (menopauze) gemeld. Op basis van de initiële analyse kan nog geen duidelijke conclusie getrokken worden en daarom stelt Lareb voor om 1500 – 2000 meldingen nader te analyseren.
- Het College is het met Lareb eens dat sprake is van een relevant signaal. Op basis van een eerste beoordeling door het CBG wordt causaliteit tussen de menstruatiestoornissen en de coronavaccins op dit moment niet aannemelijk geacht. Het absolute aantal meldingen is hoog. Dit is niet onverwacht, gelet op o.a.:
- de hoge achtergrondincidentie van menstruatiestoornissen
  - het ongekend hoge aantal vaccinaties dat in de context van de pandemie is toegediend, en;
  - de hoeveelheid media-aandacht die er is voor dit onderwerp.
- Voorzichtigheid is geboden bij het interpreteren van meldingspercentages voor spontane meldingen, aangezien niet uitgesloten kan worden dat sprake is van onderrapportage of overrapportage (door media-aandacht). Ook bij het interpreteren van verschillen in meldingspercentages tussen de verschillende vaccins is voorzichtigheid geboden, aangezien er door prioritering van verschillende vaccins voor verschillende groepen mogelijk sprake is van verschillen in populatiekarakteristieken tussen vaccins (zorgmedewerkers, groepen met comorbiditeit, gezonde jongeren etc.). Met dit in het achterhoofd is het College het eens met het Lareb voorstel om 1.500 – 2.000 meldingen nader te analyseren. Op dit moment worden aanvullende regulatoire acties niet nodig geacht.
- Het College zou graag de kans op menstruatiestoornissen na vaccinatie afgezet zien tegen de kans op menstruatiestoornissen bij een SARS-CoV-2-infectie. Daarvoor is het nu echter nog te vroeg en zijn de data te beperkt. Eerst moet worden beoordeeld of menstruatiestoornissen een bijwerking zijn van coronavaccins.
- Tot slot licht Lareb toe dat vrouwen die hormonale contraceptie gebruiken niet worden uitgesloten van de nadere analyse. Wel wordt er een stratificatie in de analyse aangebracht waarin vrouwen met en zonder hormonale contraceptie worden gescheiden.
- 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

Emylif

Productnaam	Emylif
Werkzaam bestanddeel	riluzole
Farmaceutische vorm en sterkte	orodispergeerbare film: 50 mg
Indicatiegebied	Spierziekten / Neurologie
ATC-code	N07XX02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128985
Zaaknummer	909431

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Rilutek. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Rilutek is goedgekeurd: *“Emylif is indicated to extend life or the time to mechanical ventilation for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Clinical trials have demonstrated that Emylif extends survival for patients with ALS (see section 5.1). Survival was defined as patients who were alive, not intubated for mechanical ventilation and tracheotomy-free. There is no evidence that Emylif exerts a therapeutic effect on motor function, lung function, fasciculations, muscle strength and motor symptoms. Emylif has not been shown to be effective in the late stages of ALS.*

*Safety and efficacy of Emylif has only been studied in ALS. Therefore, Emylif should not be used in patients with any other form of motor neurone disease.*

*Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.”*

De aangevraagde farmaceutische vorm (orodispergeerbare film) is ontwikkeld om de toediening bij ALS patiënten met kauw- en slikproblemen te vergemakkelijken.

**Kwaliteit**

Het kwaliteitsdossier voldoet niet aan de huidige standaard. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Er zijn drie bio-equivalentiestudies uitgevoerd waarin Riluzole orodispergeerbare film is vergeleken met de tabletten van het referentiegeneesmiddel. Op basis hiervan is de bio-equivalentie voldoende aangetoond.
- De veiligheid van riluzole is onderzocht in vier studies. Er worden geen grote veiligheidsproblemen gezien. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren slaperigheid, orale hypesthesie en hoofdpijn. De veiligheidsstudies zijn uitgevoerd bij patiënten zonder slikproblemen. In een *other concern* wordt de firma gevraagd verder in te gaan op de gebruik van orodispergeerbare film door ALS-patiënten die grote slikproblemen hebben. Hierop wordt aangevuld dat ALS-patiënten met overmatige speekselproductie en ALS-patiënten met een extreem droge mond

mogelijk ook problemen ervaren bij de toediening van de orodispergeerbare film. Dit wordt meegenomen in de vragen naar de firma.

- Opgemerkt wordt dat de indicatie van het referentiegeneesmiddel stamt uit 1996. De firma wil deze overnemen voor Emylif, zoals gebruikelijk is in een hybride aanvraag. De voorkeur van het College gaat echter uit naar een 'gemoderniseerde' indicatie, in lijn met de aanbevelingen in het SmPC richtsnoer.

*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 het kwaliteitsdossier wordt bijgewerkt naar de huidige kwaliteitsstandaard.

Agendapunt 7.b

Enjaymo

Productnaam	Enjaymo
Werkzaam bestanddeel	sutimlimab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L04AA55
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	913378
Zaaknummer	913378

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of haemolysis in adult patients with cold agglutinin disease (CAD).*”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van sutimlimab vergeleken met placebo bij 42 patiënten met primaire CAD die in de zes maanden voorafgaand aan de studie geen bloedtransfusie hadden ondergaan. Het primaire eindpunt is de *responder rate* op basis van drie specifieke criteria. De secundaire eindpunten zijn verandering in Hb-niveaus, hemolysemarkers en *Quality of Life* (QoL). Het primaire eindpunt is behaald. De resultaten wijzen op een statistisch significant betere *response rate* bij patiënten behandeld met sutimlimab versus de placebogroep. Het veiligheidsprofiel is hanteerbaar.

- Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief, maar de indicatie is aanleiding voor een *major objection*. De aangevraagde indicatie is geen goede afspiegeling van de studiepopulatie. Uit de indicatie moet duidelijk worden dat het gaat om patiënten met hemolytische anemie: “*ENJAYMO is indicated for the treatment of ~~haemolysis~~ haemolytic anaemia due to cold agglutinin disease (CAD) in adult patients with cold agglutinin disease (CAD)*”. Toe te voegen tekst is onderstreept. De Rapporteur stelt daarnaast dat ook moet worden gespecificeerd dat het om symptomatische patiënten gaat, en vindt tevens dat de ernst van de aandoening ook in de indicatie moet worden opgenomen. Het College deelt deze mening niet, aangezien in de klinische praktijk zowel patiënten met als zonder symptomen zullen worden behandeld. Ook zijn er geen aanwijzingen dat sutimlimab minder goed werkt bij minder zieke patiënten.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de beperkte veiligheidsdata, en verzoekt de firma de veiligheid over langere termijn te bespreken. Het College vindt dit een *other concern* omdat er geen aanwijzingen zijn voor grote veiligheidsproblematiek.

*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 positief, maar een *major objection* over de indicatie verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 7.c

Nulibry

Productnaam	Nulibry
Werkzaam bestanddeel	fosdenopterin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 1.9 mg/mL
Indicatiegebied	Stofwisseling
ATC-code	A16AX19
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	129214
Zaaknummer	918699

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of patients with molybdenum cofactor deficiency (MoCD) Type A.*”

**Kwaliteit**

Het College steunt de *major objection* over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een geïntegreerde werkzaamheidsanalyse van gepoolde data afkomstig uit twee open-label dosisescalatiestudies, en een non-*interventional*, retrospectieve observationele studie van patiënten die in een *named patient program* zijn behandeld met fosdenopterin. De data zijn vergeleken met data uit een *natural history* studie. In totaal werden in de studies 14 patiënten met MoCD Type A behandeld met fosdenopterin.

De resultaten wijzen op een *Overall Survival* (OS) winst voor de patiënten die waren behandeld met fosdenopterin versus de patiënten in de *natural history* studie. Ook werd bij de patiënten behandeld met fosdenopterin een afname in S-sulfocysteïne (SSC) urineconcentraties gezien die aanhield na langdurige behandeling (48 maanden). Ook op andere domeinen (voeding, groei, *seizures*, motorische functies, cognitieve ontwikkeling) worden consistente verbeteringen gezien bij 5 van de 14 patiënten die waren behandeld met fosdenopterin.

Er zijn *major objections* geformuleerd over het ontbreken van farmacokinetiek (PK) data voor kinderen, over het insufficiënte PK-model, over de te brede indicatie (extrapolatie van resultaten naar de *late-onset* populatie) en over de posologie die onvoldoende is gerechtvaardigd. Deze *major objections* worden gesteund door het College. Over de *major objection* met betrekking tot de posologie wordt uitvoerig gediscussieerd, waarbij de vraag centraal staat of deze *major objection* en die over het PK-model zouden moeten worden samengevoegd, gelet op de samenhang tussen deze onderwerpen. Een andere vraag die speelt is of een *major objection* over deze onderwerpen passend is, aangezien de *benefit/risk* balans in principe positief is en de bezwaren omtrent PK en posologie mogelijk niet dusdanig zijn dat ze een mogelijke goedkeuring in de weg staan. Uiteindelijk wordt besloten de bezwaren omtrent de posologie en de PK onder te brengen in één *major objection*.

Tot slot wordt opgemerkt dat in rubriek 4.4. (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) moet worden opgenomen dat het verwachte klinische voordeel bij patiënten die al veel (irreversibele) schade hebben opgelopen door deze aandoening naar verwachting niet erg groot is.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Klinisch gezien is de *benefit/risk* balans in principe positief, maar er zijn *major objections* op gebied van kwaliteit en over de indicatie, posologie en het PK-model.

Agendapunt 7.d

Xenpozyme

Productnaam	Xenpozyme
Werkzaam bestanddeel	olipudase alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg
Indicatiegebied	Stofwisseling
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in A16AB25</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	129165
Zaaknummer	916709

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Xenpozyme (olipudase alfa) is indicated as a disease-modifying enzyme replacement therapy for longterm treatment of non-Central Nervous System (CNS) manifestations of Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) in paediatric and adult patients.”*

ASMD is naar ernst onder te verdelen in drie typen (afnemend in ernst): typ A, type A/B en type B.

**Kwaliteit**

Er zijn nog onzekerheden over de controle van de *potency* van zowel het werkzame bestanddeel als van eindproduct. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Het klinische ontwikkelingsprogramma bestaat uit vijf klinische studies, waarvan er drie worden opgevoerd ter onderbouwing van de *benefit/risk* balans. Het betreft:

- Een gerandomiseerde studie bij volwassen patiënten met ASMD type B of type A/B. Hierin zijn de werkzaamheid, veiligheid, farmacodynamiek (PD), farmacokinetiek (PK) van olipudase alfa onderzocht en vergeleken met placebo.
- Een eenarmige studie met 20 kinderen.
- Een *long term follow-up* studie bij volwassenen en kinderen, waarin het aanhouden van de werkzaamheid en de veiligheid over langere termijn zijn onderzocht.

De resultaten wijzen op een effect op de twee primaire eindpunten ‘verschil in baseline miltvolume op week 52’ en ‘verschil in percentage voorspelde *Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide* (DLCO)’. Olipudase alfa blijkt tevens een significant effect te hebben op de belangrijkste PD-parameters. Er zijn een aantal bezwaren.

- De aangevraagde indicatie includeert patiënten met alle subtypen van ASMD (type A, A/B en B). In de klinische studies zijn echter geen type A patiënten opgenomen. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Het College vindt deze behandeling niet acceptabel voor de type A patiënten. Bij deze patiënten kent de ziekte een zeer ernstig beloop en ernstige cognitieve consequenties, waar olipudase alfa geen invloed op heeft. Bij deze patiënten zou behandeling met olipudase alfa louter het lijden verlengen. De firma wordt tevens verzocht te bediscussiëren in hoeverre de

geïnccludeerde patiënten met type A/B of type B representatief zijn voor de patiënten in de klinische praktijk.

- In een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussiëren waarom de aangetoonde effecten zich niet vertalen naar een verbetering in dyspnoe en de *Quality of Life* (QoL) van de patiënt. In de studies valt een relatief hoog aantal patiënten om onduidelijke redenen uit.

Opgemerkt wordt dat in de beoordeling wel moet worden meegenomen dat dit geneesmiddel, voorafgaand aan de handelsvergunningaanvraag, een *Priority Medicines* (PRIME) procedure heeft doorlopen. Hierin zijn adviezen afgegeven aan de firma, die de firma grotendeels heeft opgevolgd. Het valt op dat er in de beoordeling vragen worden gesteld over een aantal zaken waarover in de PRIME procedure al een standpunt is ingenomen, en waar door de firma rekening mee is gehouden. Een voorbeeld hiervan is de vooraf gedefinieerde responder analyse, gebaseerd op een  $\geq 15\%$  verbetering in DLCO. In de PRIME procedure werd deze acceptabel geacht, maar in de beoordeling worden vragen gesteld over de validiteit. Besloten wordt na te gaan in hoeverre de in de beoordeling geïdentificeerde aandachtspunten niet al zijn overeengekomen in de PRIME procedure.

*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 indicatie, en over het aangetoonde effect op de primaire eindpunten dat zich niet lijkt te vertalen naar een verbetering in dyspnoe en QoL.

**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 Camcevi

Productnaam	Camcevi
Werkzaam bestanddeel	leuproreline
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 42 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L02AE02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126464
Zaaknummer	795238

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Eligard als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Eligard zijn goedgekeurd: *“CAMCEVI 42 mg is indicated for the treatment of hormone dependent advanced prostate cancer and for the treatment of high risk localised and locally advanced hormone dependent prostate cancer in combination with radiotherapy. CAMCEVI is indicated for the treatment of high-risk localised, locally advanced and metastatic hormone-dependent prostate cancers as:*

- *an alternative to surgical castration*
- *an adjuvant treatment to radical prostatectomy and/or radiotherapy*
- *a neo-adjuvant treatment prior to radical prostatectomy and/or radiotherapy.”*

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

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 965<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 2 juli 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De firma heeft onvoldoende onderbouwd dat de klinische en non-klinische data kunnen worden gebridget van het Europese referentiegeneesmiddel naar Camcevi.”

**Kwaliteit**

De *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd is ten dele opgelost. Een specifieke specificatielimiet moet echter nog worden aangescherpt. Verder is een nieuwe *major objection* geformuleerd over de incomplete procesvalidatiedata.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In deze ronde komt de Rapporteur tot de conclusie dat de vergelijkbaarheid van Camcevi en het Europese referentiegeneesmiddel voldoende is aangetoond. Volgens de Rapporteur is op basis van de beschikbare indirecte data vergelijkbare farmacokinetiek, farmacodynamiek, werkzaamheid en veiligheid aangetoond, en *overruled de totality of evidence* die deze kant op wijst het gebrek aan direct vergelijkende data. Het College is hierin terughoudender en sluit zich niet zonder meer

aan bij de conclusie van de Rapporteur. Reden hiervoor is dat Nederland zich eerder op Europees niveau heeft verzet tegen een *totality of evidence* aanpak zonder direct vergelijkende data bij deze legale basis. Dat betrof een hybride aanvraag voor lidocaïne/prilocaïne. Daar nu van afwijken kan een negatieve precedent scheppen. Intern wordt uitgezocht hoe dit het best kan worden ingezet.

Het indicatievoorstel is in de onderhavige ronde aangepast door de firma. Hiermee is deze niet meer in lijn met de indicatie van het referentiegeneesmiddel. Dit is niet acceptabel en de Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Deze wordt gesteund door het College.

### **Conclusie**

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicatie. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over de indicatie, en intern wordt uitgezocht in hoeverre de '*totality of evidence*' benadering voor deze legale basis daadwerkelijk acceptabel is.



Agendapunt 10.b

Cosentyx

Productnaam	Cosentyx
Werkzaam bestanddeel	secukinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen: 150/300 mg
Indicatiegebied	Psoriasis / Artritis
ATC-code	L04AC10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	889953

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Enthesitis-related arthritis (ERA) - Cosentyx, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients 2 years and older whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, conventional therapy. (see section 5.1).*

*Juvenile psoriatic arthritis (JPsA) - Cosentyx, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active juvenile psoriatic arthritis in patients 2 years and older whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, conventional therapy (see section 5.1).”*

Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie. De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Cosentyx is indicated for adults: Plaque psoriasis, Psoriatic arthritis, Axial spondylo-arthritis; and for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in children >6 years of age, who are candidates for systemic therapy.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 987<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **positief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel, voor de groep patiënten ouder dan 6 jaar, indien de indicaties beter in lijn worden gebracht met de inclusiecriteria van de studie. Voor de groep patiënten van 2 tot <6 jaar is het College **negatief**. Hiervan waren er te weinig geïnccludeerd in de klinische studie en een extrapolatie van de werkzaamheid en veiligheid vanuit oudere leeftijdsgroepen is onvoldoende onderbouwd. Dit is een *major objection*.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De firma heeft een verwijzing opgenomen naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). In die rubriek is een uitgebreidere omschrijving opgenomen van de onderzochte patiëntenpopulatie. De indicatie is nu voldoende in lijn met de inclusiecriteria van de studie. Daarmee is er geen bezwaar meer tegen goedkeuring van dit geneesmiddel voor de groep ouder dan 6 jaar.
- De extrapolatie vanuit oudere leeftijdsgroepen naar de groep van 2 tot <6 jaar blijft onvoldoende onderbouwd. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *major*

*objection* die hierover is geformuleerd niet is opgelost. De Rapporteur voegt daar in deze ronde een nieuw element aan toe. Secukinumab is een IL17-remmer en het is de vraag of het IL17-systeem bij de jonger kinderen (2-6 jaar) al voldoende is ontwikkeld. Dit wordt gesteund door het College en is een nieuwe *major objection*.

- In de vorige ronde werd geconstateerd dat bij kinderen met een gewicht van minder dan 15 kg sprake lijkt te zijn van een grotere blootstelling dan bij volwassenen. In de onderhavige ronde geeft de Rapporteur aan dat de modellering bij kinderen <15 kg acceptabel is, en dat de verschillen in blootstelling tussen deze kinderen en volwassenen dermate laag is dat eroverheen kan worden gestapt. Het College is het niet eens met de Rapporteur, en wijst erop dat de blootstelling ongeveer twee maal zo hoog is als bij volwassenen, wanneer de dosering bij de kinderen <15 kg niet wordt aangepast. De firma moet worden verzocht de dosering voor de kinderen <15 kg aan te passen (zodat de blootstelling vergelijkbaar is met de andere groepen kinderen en volwassenen) óf de behandeling te beperken tot kinderen  $\geq 15$  kg.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **positief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel, voor de groep patiënten ouder dan 6 jaar.

Voor de groep patiënten van 2 tot <6 jaar blijft het College **negatief**. De extrapolatie van de werkzaamheid en veiligheid vanuit oudere leeftijdsgroepen is nog steeds onvoldoende onderbouwd, en de blootstelling bij kinderen <15 kg ligt hoger dan bij volwassenen.

Agendapunt 10.c

Hemlibra

Productnaam	Hemlibra
Werkzaam bestanddeel	emicizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 30 mg/ml en 150 mg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	121463, 121466, 121467, 121468
Zaaknummer	908994

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency):*

- *haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors*
- *severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency, FVIII < 1%) without factor VIII inhibitors who have:*
  - *severe disease (FVIII < 1%)*
  - *mild or moderate disease for whom prophylaxis is clinically indicated.*

*Hemlibra can be used in all age groups."*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de interim resultaten (24 weken) van de lopende HAVEN 6 studie. Dit is een eenarmige, open-label fase-III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van emicizumab wordt onderzocht bij 71 hemofiliepatiënten, waarvan 20 met milde hemofilie A (FVIII tussen >5% en <40%) en 51 met matige congenitale hemofilie A (FVIII tussen ≥1% en ≤5%). De resultaten wijzen uit dat van de patiënten behandeld met emicizumab 80.3% geen behandelde bloedingen had, en 46.5% had helemaal geen bloedingen.

De Rapporteurs formuleren vijf *major objections*.

- Om de blootstelling bij de patiënten in de HAVEN 6 studie te kunnen voorspellen is het populatiefarmacokinetiek (popPK) model gebruikt dat ook is gebruikt voor de populatie met ernstige hemofilie. De Rapporteurs vinden dit niet acceptabel. Het College is het met de Rapporteurs eens dat het PK-model voor ernstige patiënten de PK bij milde tot matige patiënten niet goed beschrijft. Echter, het valt niet te verwachten dat het 15% verschil in blootstelling (dat wordt gezien tussen beide populaties) zich vertaalt in een veiligheidsrisico. Het College vindt deze kwestie daarom een *other concern*.
- De Rapporteurs formuleren drie *major objection* over de werkzaamheid; over het eenarmige studieontwerp, over de retrospectieve wijze waarop baseline-informatie is verzameld m.b.t. het aantal bloedingen bij de standaardbehandeling, en over het ontbreken van patiënten ≤ 2 jaar in de studie terwijl deze wel in de indicatie zijn opgenomen. Het College steunt alleen de *major objection* over de patiënten ≤ 2 jaar. De firma dient te bediscussiëren of naar deze leeftijdsgroep kan worden geëxtrapolerd. De vragen omtrent de baseline-informatieverzameling vindt het

College *other concerns*, en over eenarmige studie-ontwerp wordt opgemerkt dat het moeilijk is om een gerandomiseerde, gecontroleerde studie te doen in de kleine en heterogene subpopulatie patiënten met hemofilie A en zonder inhibitors.

- In een *major objection* vragen de Rapporteurs om updated veiligheidsdata van de HAVEN 6 studie, omdat de beschikbare data op dit gebied te beperkt zouden zijn. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien er geen aanwijzingen zijn voor ernstige veiligheidssignalen.

*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. Een *major objection* resteert over de patiënten  $\leq 2$  jaar. Deze zijn wel opgenomen in de aangevraagde indicatie maar waren niet geïncludeerd in de klinische studie.

Agendapunt 10.d

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	913505

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Cervical cancer - KEYTRUDA, in combination with chemotherapy with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in adults.”* De huidige goedgekeurde indicaties zijn: *“Melanoma, Non-small cell lung carcinoma (NSCLC), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Urothelial carcinoma, Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), Renal cell carcinoma (RCC), Colorectal cancer (CRC), Oesophageal carcinoma, Triple-negative breast cancer (TNBC), Cervical cancer.”* Dit is een verkorte weergave. Voor de volledige goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de interim resultaten van de KEYNOTE studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie pembrolizumab + chemotherapie wordt vergeleken met die van de combinatie chemotherapie + placebo. De studie wordt uitgevoerd bij 617 patiënten met aanhoudende, terugkerende of gemetastaseerde baarmoederhalskanker in de eerstelijnssetting. De chemotherapie bestaat uit cisplatine of carboplatine in combinatie met paclitaxel, met of zonder bevacizumab. De primaire eindpunten zijn *Progression Free Survival (PFS)* en *Overall Survival (OS)*. De secundaire eindpunten zijn o.a. *Overall Response Rate (ORR)* en *Duration of Response (DoR)*. De interim resultaten wijzen op een statistisch significante verbetering voor de pembrolizumab groep in vergelijking met de placebogroep in termen van PFS, OS, ORR en DoR. Dit geldt alleen voor de groep met een *Combined Positive Score (CPS)* van PD-L1 van  $\geq 1$ . Verder zorgt de toevoeging van pembrolizumab aan chemotherapie voor een substantiële toename in toxiciteit, met voornamelijk hematologische bijwerkingen tot gevolg.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over het gebrek aan werkzaamheid bij de groep patiënten met  $CPS \leq 1$ . Het College steunt de *major objection* maar stelt voor deze aan te passen, en de firma te vragen waarom de *benefit/risk* balans voor de groep met  $CPS \leq 1$  positief zou zijn. Indien dit niet voldoende wordt onderbouwd dan dient de indicatie te worden beperkt tot de groep met  $CPS \geq 1$ .

- Besloten wordt een additionele *major objection* te formuleren over de indicatie. In de indicatie is de algemene term ‘chemotherapie’ opgenomen, terwijl in de studie pembrolizumab alleen is onderzocht in combinatie met een aantal specifieke chemotherapieën. Dit behoeft nadere bediscussiëring door 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. Over de bewoording van de indicatie zijn twee *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.e

Kinpeygo

Productnaam	Kinpeygo
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules met gereguleerde afgifte: 4 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	A07EA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	128481
Zaaknummer	885876

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of primary immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) in adults.*” Dit is een hybride aanvraag met Entocort als referentiegeneesmiddel. De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 985<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 26 augustus 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een effect op UPCR aangetoond, maar op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk of dit effect zich vertaalt in een verbeterde nierfunctie. Dit moet worden onderbouwd met additionele data (*Specific Obligation*, SOB). Hierover is een *major objection*. Ook zijn er *major objections* geformuleerd over het lange termijn effect en de indicatie.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de onderhavige ronde zijn geen nieuwe data beschikbaar gekomen. De Rapporteurs blijven van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is bij de aangevraagde indicatie. Om inzicht te krijgen in de bestendigheid van het effect over langere termijn zijn data nodig over een termijn van 24 maanden. De huidige beschikbare data zijn beperkt tot een termijn van 9 maanden. De Rapporteurs geven aan wel positief te kunnen zijn over een indicatie die is beperkt tot de patiënten met een *hoge unmet medical need*. Dit zijn de patiënten met een sterk verhoogde proteïnurie (> 1.5 g/g), met een snel afnemende nierfunctie. Dit zou dan een voorwaardelijke goedkeuring zijn (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA). Voor een *full approval* moeten data over een termijn van 24 maanden worden aangeleverd.

Het College is het in principe eens met de Rapporteurs. Er wordt echter voor gepleit om binnen de huidige aanvraagprocedure meer langere termijn data overlegd te krijgen. Deze zouden al beschikbaar moeten zijn. Besloten wordt dit ter discussie in te brengen in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Indien dit niet blijkt te lukken dan sluit het College zich aan bij het voorstel van de Rapporteurs om de indicatie te beperken.

Verder wordt opgemerkt dat in de studie geen patiënten waren opgenomen met een *Glomerular Filtration Rate* (GFR) van < 35 ml/min/1.73 m<sup>3</sup> en nefrotisch syndroom. De firma dient te bediscussieren of deze patiënten kunnen worden behandeld met budesonide, of dat deze zouden moeten worden geëxcludeerd van behandeling.

---

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

**Conclusie**

Het College zou **positief** kunnen zijn over een CMA indien de indicatie wordt beperkt tot de patiënten met een hoge *unmet medical need*, maar ziet graag eerst uitgezocht of er in de huidige aanvraagprocedure meer lange termijn data kunnen worden overlegd door de firma.



Agendapunt 10.f

Reblozyl

Productnaam	Reblozyl
Werkzaam bestanddeel	luspatercept
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 25 mg en 75 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B03XA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124954, 124955
Zaaknummer	913127

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy (see section 5.1).*

*Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with ~~transfusion-dependent~~ anaemia associated with beta thalassaemia (see section 5.1).”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een lopende dubbelblinde, gerandomiseerde multicenterstudie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van luspatercept vergeleken met placebo. De studie wordt uitgevoerd bij niet-transfusieafhankelijke ( $\beta$ )-thalassemiepatiënten. Het primaire eindpunt is de fractie anemische patiënten met een  $\geq 1.0$  g/dL toename in gemiddelde Hb-waarden vanaf baseline. De resultaten wijzen uit dat 77% van de patiënten in de luspatercept groep hieraan voldoet, versus 0% van de patiënten in de placebogroep. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij de huidige goedgekeurde indicaties. Volgens het College is de *benefit/risk* balans voor de aangevraagde indicatie positief. Het College is het niet eens met de *major objections* die de Rapporteurs formuleren.

- Volgens de Rapporteurs is de indicatie te breed, omdat de gewijzigde indicatie ook behandeling zou toestaan van patiënten die minder zijn aangedaan (*minor  $\beta$ -thalassaemia*) dan de patiënten in de studie. Het College wijst erop dat de aangevraagde indicatie een goede afspiegeling is van de onderzochte patiëntenpopulatie. Op basis van deze indicatiebewoording is de kans gering dat  $\beta$ -thalassemiepatiënten zonder anemie behandeld worden met luspatercept.
- De Rapporteurs vinden de *benefit/risk* balans negatief en formuleren hierover een *major objection*. Volgens de Rapporteurs is niet duidelijk of en hoe de winst op het primaire eindpunt zich vertaalt naar een voordeel voor de patiënt. Volgens het College is de aangetoonde toename in Hb klinisch relevant voor deze transfusieafhankelijke patiënten. Het doel van de behandeling bij deze patiënten is het uitstellen van de noodzaak voor chronische transfusie, en de aangetoonde Hb-verhoging is hiermee in lijn. Bovendien worden er positieve trends gezien in de verschillende *Patient Reported Outcomes* (PRO). Dit tezamen met het acceptabele

veiligheidsprofiel zorgt volgens het College voor een positieve *benefit/risk* balans. De Rapporteurs voeren verder nog op dat de secundaire eindpunten onvoldoende zijn gevalideerd. Dit is zo maar het College vindt dat dit niet van invloed is op de *benefit/risk* balans, gelet op het klinisch relevante effect op het primaire eindpunt. De *other concerns* die de Rapporteurs formuleren over verdere analyses van de secundaire eindpunten worden daarom niet gesteund door het College.

- In een derde *major objection* vragen de Rapporteurs de firma om een subgroep te identificeren waarvoor de *benefit/risk* balans positief is. Deze *major objection* wordt niet gesteund aangezien de *benefit/risk* balans volgens het College al positief is voor de patiëntenpopulatie in de gewijzigde indicatie.

*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. Bij de patiëntenpopulatie zoals gedefinieerd in deze indicatie is een klinisch relevant effect aangetoond, en het veiligheidsprofiel is acceptabel.

Agendapunt 10.g

Verzenios

Productnaam	Verzenios
Werkzaam bestanddeel	abemaciclib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 100 mg, 150 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE50
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	121715, 121716, 121717
Zaaknummer	846357

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Early Breast Cancer - Verzenios in combination with endocrine therapy is indicated for the adjuvant treatment of patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1). In pre- or perimenopausal women, aromatase inhibitor endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 972<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 17 februari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief en er zijn twijfels over onder meer de methodologie. Het gevraagde extra jaar marktbescherming kan niet worden toegekend.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de 1<sup>e</sup> ronde werd vastgesteld dat de data immatuur waren door de korte follow-up. In de 3<sup>e</sup> ronde diende de firma follow-updata in, waarna de Rapporteur van mening was dat de *benefit/risk* balans nog steeds negatief was. De Rapporteur verzocht de firma te onderzoeken of er een subgroep te identificeren valt waarvoor de *benefit/risk* balans wél positief is.

In de onderhavige ronde voert de firma de patiënten in cohort 1 (tumorgrootte  $\geq 5$  cm, *histological grade 3*) op als subgroep waarbij sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Bij deze groep is een significant klinisch voordeel aangetoond in termen van *Invasive Disease-Free Survival* (IDFS) en *Distant Recurrence Free Survival* (DRFS). Bij deze groep zijn de bijwerkingen hanteerbaar. Bovendien is er voor deze groep geen andere additieve behandeling voorhanden, buiten de standaard endocriene therapie. Volgens de Rapporteur is de *benefit/risk* balans voor deze groep inderdaad positief. Wel moet de firma updated *Overall Survival* (OS) data van de monarch E studie overleggen zodra deze beschikbaar zijn. Het College is het met de Rapporteur eens, en geeft tevens aan graag op de hoogte te blijven van de OS updates. Dit wordt gewaarborgd.

---

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, indien deze wordt beperkt tot cohort 1. Voor deze groep is de *benefit/risk* balans positief. De firma moet updated *Overall Survival* (OS) data van de monarch E studie overleggen zodra deze beschikbaar zijn. Dit is een *post-approval committment*.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP - agenda 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.b** **CMDh - agenda 25-27 januari 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda 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 de openbare agenda op de website van de CMDh.
- Arbitrageprocedure deferasirox**  
Dit betreft een hybride aanvraag, waarbij de aangevraagde sterkte (900 mg) afwijkt van de goedgekeurde sterktes voor het referentiegeneesmiddel. Eén van de lidstaten vindt dat deze sterkte niet verenigbaar is met de aangevraagde indicatie omdat de 900 mg niet geschikt is voor toediening bij kinderen. Dit heeft geleid tot een principiële discussie over de vraag of in dit geval de indicatie moet worden beperkt, of dat kan worden volstaan met een verwijzing in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) dat tevens alternatieve formuleringen/sterktes beschikbaar zijn. De arbitrageprocedure is een goed moment om tot een Europees geharmoniseerde zienswijze te komen voor deze kwestie, zodat consistent kan worden gehandeld.
- Agendapunt 12.c** **PRAC – verslag 10-13 januari 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de PRAC.
- Agendapunt 12.d** **Terugkoppeling vanuit de *Committee for Advanced Therapies* (CAT)**
- Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)**  
De handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel is eerder besproken in o.a. de 976<sup>e</sup> Collegevergadering. Deze procedure zit momenteel in de 4<sup>e</sup> ronde en stevent af op een goedkeuring, nu ook de laatste *major objections* zijn opgelost. Breyanzi zal hiermee het derde Chimere Antigeen Receptor T-cel (CAR T) product worden voor de behandeling van Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DGBCL), Primair mediastinaal grootcellig B-cel lymfoom (PMBCL) en Folliculair non-Hodgkin lymfoom graad 3B (FL3B). Aan het College wordt toegelicht wat de belangrijkste resterende discussiepunten waren en hoe deze zijn opgelost.

- Er was een discrepantie in de resultaten behaald bij de Europese studiepoulatie, en de studiepoulatie uit de Verenigde Staten (VS). De Europese resultaten waren minder goed. Additionele data van de firma wezen uiteindelijk uit dat de Europese resultaten dichter bij die van de VS-studie lagen dan aanvankelijk gedacht. Ook bleek uit additionele analyses dat variabiliteit in de patiëntenpoulatie een belangrijker rol speelde in het wel of niet hebben van een respons dan de locatie van de studie (Europa of VS). Op basis van deze overwegingen werd de *major objection* als opgelost beschouwd.
- Aanvankelijk was het de vraag of er voldoende FL3B patiënten in de studies zaten. Uit additionele analyses bleek dat er vier patiënten met ‘pure’ FL3B in de studies zaten. Deze hadden een goede respons, maar het patiëntenaantal was te laag. FL3B is echter op verschillende vlakken vergelijkbaar met DGBCL, waardoor de data voor DGBCL als enigszins ondersteunend kunnen worden beschouwd voor FL3B. Op basis hiervan is het opnemen van FL3B in de indicatie voldoende gerechtvaardigd.
- De aanvraag is gebaseerd op twee eenarmige studies en dit riep de vraag op of dat in dit geval voldoende basis is voor een *full approval*, aangezien Yescarta (axicabtagene ciloleucel) en Kymriah (tisagenlecleucel) ook al beschikbaar zijn. De resultaten voor Breyanzi zijn echter vergelijkbaar met die van deze middelen, en het veiligheidsprofiel is iets gunstiger.

Wat nu nog rest is het in lijn brengen van de indicatie met die van Yescarta.

#### **Agendapunt 13**

#### **Zaken ter informatie**

#### **Agendapunt 13.1**

#### **Zaken door voorzitter afgehandeld**

Er zijn geen zaken geagendeerd.

#### **Agendapunt 13.2**

#### **Actiepuntenlijst**

Er zijn geen actiepunten geagendeerd.

#### **Agendapunt 13.3**

#### **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**

Er is geen overzicht geagendeerd.

#### **Agendapunt 13.4**

#### **Overzicht perscontacten**

Er is geen overzicht geagendeerd.

#### **Agendapunt 13.5**

#### **Wetenschappelijke adviezen**

Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.

#### **Agendapunt 13.6**

#### **Pediatrische onderzoeksplannen**

Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

#### **Agendapunt 13.7**

#### **Overige zaken**

Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

- 
- Agendapunt 13.8**      **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**  
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14**      **Rondvraag**  
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15**      **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma