

Vastgesteld d.d.  
28 april 2022

**Openbaar verslag van de 997<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 16 februari 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-05-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
21-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.j en 12.a.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a  
Enhertu  
trastuzumab deruxtecan  
Oncologie
  - 7.b  
Jakavi  
ruxolitinib  
Oncologie / Immunologie
  - 7.c  
Pepaxti  
melphalan flufenamide  
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

**10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**

- 10.a Buvidal  
buprenorfine  
Pijn
- 10.b Eylea  
afibercept  
Oogheelkunde
- 10.c Keytruda  
pembrolizumab  
Oncologie
- 10.d Keytruda  
pembrolizumab  
Oncologie
- 10.e Libtayo  
cemiplimab  
Oncologie
- 10.f Polivy  
polatuzumab vedotin  
Oncologie
- 10.g Retsevmo  
selpercatinib  
Oncologie
- 10.h Susvimo  
ranibizumab  
Oogheelkunde
- 10.i Vydyra  
rimegepant  
Neurologie
- 10.j Xalkori  
crizotinib  
Oncologie

**11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**

**12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**

- 12.a CHMP – agenda 21-24 februari 2022  
12.b CMDh – agenda 22-24 februari 2022  
12.c PRAC – verslag 7-10 februari 2022

**13 Zaken ter informatie**

**13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**

**13.2 Actiepuntenlijst**

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

**13.4 Overzicht perscontacten**

**13.5 Wetenschappelijke adviezen**

- 
- 13.6**                    **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7**                    **Overige zaken**
- 13.8**                    **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14**                     **Rondvraag**
- 15**                     **Sluiting**

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 997<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**  
Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat hij betrokken is bij studies met een concurrerend 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 deze agendapunten.  
Collegelid Boersma meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat hij betrokken is bij een studie met een andersoortig geneesmiddel die wordt gesponsord door deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Boersma zal niet deelnemen aan de discussie, 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 12, 10.e, 7.a, 7.b, 7.c, 10.c, 10.d, 10.f, 10.g, 10.j, 10.h, 10.a, 10.b en 10.i. 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**
- Afmeldingen**  
Collegelid Van Rensen is verhinderd.
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**  
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

- 
- Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn 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 Enhertu

Productnaam	Enhertu
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab deruxtecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126828
Zaaknummer	924628

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 positive breast cancer who have received ~~two~~ one or more prior anti HER2 based regimens.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van trastuzumab deruxtecan vergeleken met die van trastuzumab emtansine. De studie is uitgevoerd bij patiënten met HER2-positieve, inoperabele en/of gemetastaseerde borstkanker die eerder zijn behandeld met trastuzumab en taxaan. De resultaten wijzen op een statistisch significante en klinisch relevante verbetering in *Progression Free Survival (PFS)* bij de patiënten die zijn behandeld met trastuzumab deruxtecan, versus de patiënten behandeld met trastuzumab emtansine. De resultaten voor secundair eindpunt *Overall Survival (OS)* zijn nog immatuur. Het veiligheidsprofiel in de tweede lijn komt overeen met het veiligheidsprofiel in de laterelijnssetting.

Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief. Er resteren enkel *other concerns*. Wel wordt opgemerkt dat het bijwerkingenprofiel zwaarder is dan dat van trastuzumab-emtansine. Het substantiële effect weegt hier echter tegenop.

*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. De *benefit/risk* balans is positief.

Agendapunt 7.b

Jakavi

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

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: “*Graft versus host disease (GvHD) - Jakavi is indicated for the treatment of patients with acute graft versus host disease or chronic graft versus host disease graft-versus-host-disease aged 12 years and older who have inadequate response to corticosteroids or other systemic therapies (see section 5.1).*” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1<sup>e</sup> ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 978<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 12 mei 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 bij deze indicatie is positief, maar er dient nog een verwijzing naar rubriek 5.1 van de SmPC te worden opgenomen. Dit is een *major objection*.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Inmiddels is de indicatie aangepast in lijn met het eerdere commentaar van het College. In de vorige ronde gaf het College al aan dat de *benefit/risk* balans positief is. Echter, in de 2<sup>e</sup> ronde stelde de *Food And Drug Administration* (FDA) vast dat er sprake is van *Good Clinical Practice* (GCP) problematiek. Inmiddels is beoordeeld of de GCP bevindingen (in beide studies) van invloed zijn op de studieresultaten. De bevindingen betroffen o.a. de *accountability* van de *Best Available Therapy* (BAT). De beoordeling wijst uit dat het onwaarschijnlijk is dat de potentieel lagere *drug accountability* in de BAT-arm van invloed is op de uitkomsten bij de patiënten met acute of chronische GvHD.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *major objection* uit de vorige ronde is opgelost, en voor de GCP-bevindingen is voldoende aannemelijk gemaakt dat deze geen significante invloed hebben op de studieresultaten.

Agendapunt 7.c

Pepaxti

Productnaam	Pepaxti (voorheen: Melphalan flufenamide Oncopeptides)
Werkzaam bestanddeel	melfalan flufenamide
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01AA10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	128256
Zaaknummer	877860

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Pepaxti ~~TRADENAME~~ is indicated, in combination with dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and one anti CD38 monoclonal antibody and have demonstrated disease progression on or after the last therapy (see section 5.1)." De onderstreepte tekst is in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma vraagt niet langer om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Er wordt nu een *Full Approval* (FA) aangevraagd voor de (aangepaste) aangevraagde indicatie voor patiënten die zijn behandeld met ten minste drie eerdere behandellijnen. Dit wordt onderbouwd met de eenarmige studie die ook in de 1<sup>e</sup> ronde werd opgevoerd, tezamen met ondersteunende data voor 30 patiënten afkomstig uit de gerandomiseerde, gecontroleerde studie (OP-103) die in de vorige ronde werd opgevoerd als *Specific Obligation* (SOB) in het kader van de toen nog gevraagde CMA. Deze studie is stilgelegd omdat in de melfalan-groep een negatief effect op *Overall Survival* (OS) is gezien ten opzichte van de controlegroep en hierover werden in de vorige ronde al *major objections* geformuleerd.

In de onderhavige ronde presenteert de firma een exploratieve post-hoc analyse van de OP-103 studie, die zou wijzen op een mogelijk verband tussen voorafgaande stamceltransplantatie en oversterfte in deze studie. Het College is van mening dat nog steeds niet kan worden uitgesloten dat melfalan een negatieve invloed heeft op OS bij de doelpopulatie en formuleert hierover een *major objection*. Verder worden vraagtekens gezet bij de interne validiteit en robuustheid van *Progression Free Survival* (PFS) resultaten van studie OP-103. Ook hierover wordt een *major objection* geformuleerd.

Op basis van deze overwegingen is de *benefit/risk* balans negatief voor deze doelpopulatie.

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



**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief. Het is niet uitgesloten dat melfalan een negatieve invloed heeft op OS, en er worden vraagtekens gezet bij de interne validiteit en robuustheid van de PFS resultaten.

**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 Buvidal**

Productnaam	Buvidal
Werkzaam bestanddeel	buprenorfine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie met verlengde afgifte: 160 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N07BC01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	---
Zaaknummer	919784

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 opioid dependence within a framework of medical, social and psychological treatment. Treatment of moderate to severe chronic pain in patients with opioid dependence.*

*Treatment is intended for use in adults and adolescents aged 16 years or over.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, placebogecontroleerde *withdrawal* studie (RWT). De studie is uitgevoerd bij patiënten met chronische lage rugpijn die eerst werden behandeld met andere opioïden (waaronder oxycodon en buprenorfinepleisers). Deze patiënten werden overgezet op buprenorfine subcutaan depot en reageerden daarop. Opioïdeafhankelijkheid was geen inclusiecriteria, en patiënten met matige tot ernstige opioïdeafhankelijkheid werden geëxcludeerd. Bij twee studielocaties was er sprake van *Good Clinical Practice* (GCP) problematiek, waardoor 30% van de studiebevolking niet kon worden meegenomen in de analyses.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat behoud van effect onvoldoende is aangetoond, en dat er mogelijk sprake is van bias. Maar het College voert nog een ander belangrijk punt op – het onderhavige buprenorfine is niet goedgekeurd voor de behandeling van pijn en het is zeer de vraag of de RWT kan worden geaccepteerd als primaire onderbouwing voor een pijnindicatie. Het klinische ontwikkelprogramma, inclusief de klinische studie, is niet in lijn met het vigerende richtsnoer *‘Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain’*. Voorts is de studiebevolking niet representatief voor de doelbevolking in de klinische praktijk en het is onduidelijk wat voor indicatie zou passen bij de onderzochte patiëntenbevolking. Over de onvoldoende representatieve studiebevolking wordt een *major objection* geformuleerd.
- Over de mogelijke bias wordt opgemerkt dat in de buprenorfinegroep veel meer gelijktijdige pijnmedicatie is gebruikt. Ook doet de placebogroep het tegen de verwachting in niet veel slechter. In de actief behandelde groep nam de pijn met de

tijd toe, en tezamen met de constatering dat deze groep het nauwelijks beter doet dan de placebogroep suggereert dit dat lange termijn behandeling met opioïden voor deze groep niet de meest geschikte behandelstrategie is bij niet-kankerpijn.

- Deze complexe studie lijkt niet goed te zijn uitgevoerd en een aantal locaties moesten door GCP-problemen worden uitgesloten van analyse. Aanbevolen wordt de overgebleven locaties te onderwerpen aan een GCP-inspectie.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over het gebrek aan veiligheidsdata. Het College vindt dit een *other concern*. Over het veiligheidsprofiel van buprenorfine is voldoende bekend en de beschikbare veiligheidsdata wijzen niet op grote veiligheidsproblemen.

*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. Het onderhavige buprenorfine heeft geen pijnindicatie, en de uitgevoerde klinische studie is om verschillende redenen niet geschikt om onderbouwing te genereren voor een pijnindicatie. Ook is de studiepopulatie onvoldoende representatief. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.b

Eylea

Productnaam	Eylea
Werkzaam bestanddeel	aflibercept
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 40 mg/ml,
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	110215
Zaaknummer	919708

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Eylea (Aflibercept) is indicated for adults for the treatment of*

- *neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) (see section 5.1),*
- *visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO) (see section 5.1),*
- *visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section 5.1),*
- *visual impairment due to myopic choroidal neovascularisation (myopic CNV) (see section 5.1).*

*Eylea is indicated in preterm infants for the treatment of*

- *retinopathy of prematurity (ROP) (see section 5.1).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit**

Voor de toediening bij kinderen wordt een nieuw *device* (PICLEO) voorgesteld. De dosering die door dit *device* wordt afgegeven ligt 25% hoger dan de dosering die wordt afgegeven door de wegwerpspuiten die zijn gebruikt in de klinische studie. Besloten wordt hierover een additionele *other concern* te formuleren.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de FIREFLEYE studie, een gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde studie. Hierin zijn de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van aflibercept gedurende 24 weken vergeleken met die van laser fotocoagulatie. De studie is uitgevoerd bij 102 premature baby's ( $\leq 32$  weken of een geboortegewicht van 1500 gram) met ROP.

Het primaire eindpunt was de afwezigheid van actieve ROP en ongunstige structurele uitkomsten in beide ogen na 24 weken. De studie is een succes als de responskans voor aflibercept groter is dan die voor lasertherapie, minus 5 procentpunten met een waarschijnlijkheid van ten minste 95%. De *power* van de studie was 81% (Bayesiaanse analyse). De resultaten wijzen op een *estimated response probability* van 85.2% in de aflibercept groep versus 81.6% in de lasertherapiegroep. Het vooraf gedefinieerde succes criterium is niet behaald.

De Rapporteur formuleert een overkoepelende *major objection* over de *benefit/risk* balans. Zaken die hierin worden geadresseerd zijn de niet aangetoonde non-

inferioriteit, de minder goede resultaten bij patiënten met ernstige ROP, de validiteit van de vergelijking met een historische controle, het gebrek aan veiligheidsdata over een langere termijn en de indicatie. In principe steunt het College de *major objection*, maar voorgesteld wordt deze op te splitsen in de onderwerpen werkzaamheid, veiligheid en indicatie.

- Het belangrijkste discussiepunt in het College is het niet behalen van het vooraf gedefinieerde succes criterium. Hierdoor is sprake van een gefaalde studie, maar dit onderwerp heeft nog wel nadere discussie. De *estimated response probability* voor aflibercept ligt hoger, en de 0.080 ondergrens van de *credibility interval* ligt niet ver af van de vooraf gedefinieerde ondergrens van 0.05. Verder zijn er aanwijzingen dat de studie *underpowered* is, en er zijn substantiële discrepanties tussen de fractie *responders* in de lasergroep van de klinische studie, en die in de historische studies. Dit roept vragen op over de externe validiteit van de klinische studie. Deze zaken behoeven nadere discussie op Europees niveau.
- Het College is het met de Rapporteurs eens dat de aangevraagde indicatie te breed is. In het kader van consistentie moeten in de indicatie de ROP stadiëring en zones worden opgenomen, in lijn met de indicatie van Lucentis (ranibizumab).
- De vraag om langere termijn veiligheidsdata vindt het College geen *major objection* maar een *other concern*, aangezien aflibercept eenmalig wordt toegediend.

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

### **Conclusie**

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor deze indicatie bij dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid en de te brede indicatie.

Agendapunt 10.c

Keytruda

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

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda as monotherapy for the treatment of unresectable or metastatic MSI-H (MicroSatellite Instability-High) or dMMR (mismatch repair deficient) CRC (colorectal cancer), endometrial, gastric, small intestine, biliary or pancreatic cancer in adults who have received prior therapy.”* Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie. De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 988<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. De benefit/risk balans en indicatiestelling dienen per tumortype te worden bediscussieerd.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma heeft updated data aangeleverd. Mede op basis hiervan zijn de Rapporteurs positief over de indicaties MSI-H mCRC, endometriumkanker en maag-, dunne darm- en galkanker. De Rapporteurs vinden de indicatie voor pancreaskanker niet acceptabel. Op basis hiervan doen de Rapporteurs een voorstel voor een wijziging van de aangevraagde indicatie.

Het College deelt de zienswijze van de Rapporteurs niet. Een belangrijke factor in beoordeling is de vraag of MSI-H status kan worden beschouwd als driver voor oncogenese, en daarmee een voorspeller kan zijn voor een tumorrespons, onafhankelijk van histologie. Het College is er op basis van de huidige beschikbare data niet van overtuigd dat dit het geval is. Dit betekent dat de *benefit/risk* balans per tumortype moet worden onderbouwd. Op basis van deze benadering kan de *benefit/risk* balans positief worden geacht voor MSI-H mCRC en endometriumkanker. Bij deze indicaties is de werkzaamheid voldoende aangetoond, met name op basis van indirecte bewijsvoering die niet beschikbaar is voor de andere indicaties. Voor deze andere indicaties is de beschikbare data te beperkt en zijn de onzekerheden die gepaard gaan met de eenarmige studie-opzet te groot. De indicatie voor mCRC moet nog wel in lijn worden gebracht met die van Opdivo/Yervoy.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de indicaties voor MSI-H mCRC en endometriumkanker. De huidige beschikbare (en deels indirecte) data wijzen op een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicaties. De indicatie voor mCRC moet nog wel in lijn worden gebracht met die van Opdivo/Yervoy. De data voor de indicaties MSI-H maag-, dunne darm- en galkanker en pancreaskanker zijn te beperkt.



Agendapunt 10.d

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	899309

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

*“Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with advanced (unresectable or metastatic) melanoma ~~in adults~~.*

*Keytruda as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment in adults and adolescents aged 12 years and older with Stage IIB, Stage IIC or ~~with~~ Stage III melanoma and lymph node involvement who have undergone complete resection.”*

Wijzigingen ten opzichte van de huidige goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Voor de overige reeds goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is 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. Er resteren *major objections* op het gebied van werkzaamheid, veiligheid en extrapolatie van data van volwassenen naar kinderen.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Stadium IIB en IIC melanoom in adjuvante setting bij leeftijd  $\geq 12$  jaar - het College is het met de Rapporteurs eens dat de updated *Recurrence-Free Survival* (RFS) analyse van de firma mogelijk wijst op een klinisch relevant effect van pembrolizumab (in termen van RFS) bij stadium IIB en IIC melanoom. Het effect over langere termijn en op de secundaire eindpunten is echter nog onduidelijk. Volgens de firma komen de *Distant Metastasis Free Survival* (DMFS) data begin 2022 beschikbaar. Het College is het met de Rapporteur eens dat die data geanalyseerd moeten worden voordat tot een adequate weging van de *benefit/risk* balans kan worden overgegaan. De *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert wordt daarom ook gesteund. Hierbij wordt wel benadrukt dat, gelet op de doelpopulatie (waarvan het merendeel na chirurgie genezen is en/of nog te genezen is bij terugkeer van de tumor) en op de toxiciteit van de behandeling, de RFS data moeten worden ondersteund door *Overall Survival* (OS) data en of een DMFS effect dat groot genoeg is om een positieve *benefit/risk* balans te kunnen concluderen. Verder wordt aangevuld dat bij de adolescenten met stadium IIB en IIC melanoom niet alleen de onzekerheid over de werkzaamheid, maar ook de onzekerheid over de

potentiële toxiciteit over langere termijn een grote rol speelt in de huidige negatief geachte *benefit/risk* balans voor deze subpopulaties.

- Gevorderd melanoom bij leeftijd >12 jaar – op basis van de huidige regulatoire precedenten voor dezelfde indicatie, en het beschikbare bewijs mede op basis van extrapolatie vanuit volwassenen en andere indicaties, kan de *benefit/risk* balans bij deze indicatie als positief worden beschouwd. Het College steunt het verzoek om een *Post-Approval Efficacy Study* (PAES) om bij deze populatie additionele werkzaamheids- en veiligheidsdata te verzamelen.
- Stadium III, IIB en IIC melanoom in adjuvante setting bij leeftijd  $\geq 12$  jaar - in deze (adjuvante) setting is een evaluatie van de *benefit/risk* balans op basis van een extrapolatie vanuit volwassenen moeilijker. Dit aangezien met name voor stadia IIB, IIC en IIIA, het merendeel van de patiënten na chirurgie genezen is en/of nog te genezen is bij terugkeer van de tumor, en omdat er sprake is van een potentieel negatieve impact op de *Quality of Life* (QoL) door bijwerkingen over langere termijn. Een extrapolatie van de werkzaamheid vanuit volwassenen is acceptabel, maar een evaluatie van de veiligheid over langere termijn is moeilijk omdat er voor adolescenten in deze setting geen data zijn. Dit maakt dat voor stadium IIB, IIC en IIIA melanoom de *benefit/risk* balans negatief wordt geacht omdat de werkzaamheid hier niet opweegt tegen de onzekerheden over de veiligheid over langere termijn. Hierover moet volgens het College een *major objection* worden geformuleerd.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie voor gevorderd melanoom bij leeftijd >12 jaar. In die setting is voldoende aangetoond dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie voor stadium III, IIB en IIC melanoom in adjuvante setting bij leeftijd  $\geq 12$  jaar. In deze setting weegt de werkzaamheid niet op tegen de onzekerheden over de veiligheid over langere termijn.

Agendapunt 10.e

Libtayo

Productnaam	Libtayo
Werkzaam bestanddeel	cemiplimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 350 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	122801
Zaaknummer	919725

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Cutaneous Squamous Cell Carcinoma LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC or laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.*

*Basal Cell Carcinoma - LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (laBCC or mBCC) who have progressed on or are intolerant to a hedgehog pathway inhibitor (HHI).*

*Non-Small Cell Lung Cancer - LIBTAYO as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) expressing PD-L1 (in ≥ 50% tumour cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have:*

- *locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation, or*
- *metastatic NSCLC.*

*Cervical Cancer - LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een lopende gerandomiseerde, open-label fase-III studie. Hierin wordt de werkzaamheid en veiligheid van cemiplimab monotherapie vergeleken met die van *investigator’s choice* chemotherapie (pemetrexed, topotecan, irinotecan, gemcitabine of vinorelbine). De studie wordt uitgevoerd bij vrouwen met recidiverende of gemetastaseerde baarmoederhalskanker met progressie na platinabevattende chemotherapie met of zonder bevacizumab. Het primaire eindpunt is *Overall Survival* (OS). Secundaire eindpunten zijn *Progression Free Survival* (PFS) en *Objective Response Rate* (ORR). De interim resultaten wijzen op een statistisch significante en klinisch relevante OS winst van 3.5 maanden voor de cemiplimab groep ten opzichte van chemotherapie. Het veiligheidsprofiel is in lijn met dat van andere *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) remmers.

- De *benefit/risk* balans is positief voor de patiënten met recidiverende of gemetastaseerde baarmoederhalskanker met progressie na platina bevattende chemotherapie, en waarbij de tumor PD-L1 positief is met een TC≥1%.

- Bij de subgroep met PD-L1 TC<1% lijkt de *benefit/risk* balans negatief te zijn. In een *major objection* stelt de Rapporteur dat de indicatie moet worden beperkt tot de groep die PD-L1 positief is met een TC≥1%. Hierbij wordt tevens gewezen op de studies met Keytruda (pembrolizumab, ook een PD-L1 remmer), waarin ook geen effect werd gezien bij deze subgroep. In principe steunt het College deze *major objection*. Opgemerkt wordt dat in de onderhavige studie sprake is van een monotherapie-setting, terwijl Keytruda is onderzocht in de *add-on* setting. Dit betekent dat de waargenomen *Hazard Ratio* (HR) van 1 in beide gevallen anders geïnterpreteerd moet worden. Daar komt bij dat in de afweging van de *benefit/risk* balans bij de PD-L1 TC<1% subgroep ook het veiligheidsprofiel van cemiplimab moet worden afgezet tegen dat van chemotherapie. Voorgesteld wordt de *major objection* op basis van deze elementen aan te passen. Verder wordt nog opgemerkt dat geen van de tweedelijns chemotherapieën in de onderhavige studie een bewezen OS-voordeel hebben.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat patiënten die eerder waren behandeld met PD-L1-remmers uit de indicatie moeten worden verwijderd. Het College steunt dit. Aangevuld wordt dat alle patiënten in de studie werden behandeld met platina bevattende chemotherapie. Dit moet ook worden weergegeven in de indicatie. Voorgesteld wordt dit toe te voegen aan de *major objection*.

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

### **Conclusie**

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

Agendapunt 10.f

Polivy

Productnaam	Polivy
Werkzaam bestanddeel	polatuzumab vedotin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 140 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC37
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	124372
Zaaknummer	919135

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Polivy in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant.*

*Polivy in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (R-CHP) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).”*

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk goedgekeurd (Conditional Marketing Authorisation, CMA).

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van Polivy + R-CHP is vergeleken met die van R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison). De studie is uitgevoerd bij 879 patiënten met onbehandelde DLBCL, inclusief hooggradig B-cellymfoom (HGBCL). Het primaire eindpunt is *investigator-assessed Progression Free Survival (PFS)*. De resultaten wijzen op een PFS van 76.7% voor de Polivy + R-CHP groep versus 70.2% voor de R-CHOP groep na een mediane follow up van 28.2 maanden. Het PFS-verschil (ten faveure van Polivy + R-CHP) tussen deze groepen is statistisch significant.

- Volgens de Rapporteurs is de *benefit/risk* balans negatief. De Rapporteur is van mening dat de klinische relevantie van het aangetoonde PFS-verschil niet duidelijk is, en dat de afwezigheid van mature *Overall Survival (OS)* data een adequate interpretatie van de data verhindert. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. De Co-Rapporteur deelt deze mening en vraagt tevens om subgroepanalyses, omdat er groepen zijn die minder goed op de behandeling reageren. Verder zijn de Rapporteurs van mening dat de CMA niet kan worden omgezet in een *Full Approval (FA)* wanneer de *benefit/risk* balans bij de aangevraagde indicatie negatief is, omdat dan niet aan de *Specific Obligation (SOB)* zou zijn voldaan.
- Het College is het niet met de Rapporteurs eens dat de *benefit/risk* balans negatief is. In de context van de uitgevoerde substitutiestudie (in de controlegroep is polatuzumab vedotin vervangen door vincristine) is een OS-voordeel niet vereist.

Het aantonen van vergelijkbare werkzaamheid van de onderzochte regiems is voldoende om een positieve *benefit/risk* balans te concluderen. In die zin is het geruststellend dat het primaire PFS-eindpunt in de studie is behaald, en er zijn geen grote verschillen in veiligheidsprofiel gezien tussen beide regiems. Belangrijk is wel dat de OS-data niet wijzen op een schadelijke invloed van polatuzumab vedotin. Opgemerkt wordt dat bij eerstelijns DLBCL de meeste relapses worden verwacht in de eerst twee behandeljaren. De Kaplan–Meier curve voor OS is voldoende matuur om deze periode te bestrijken, en op basis hiervan wordt geen negatieve OS-trend gezien. Op basis van deze overwegingen is de *benefit/risk* balans positief. Volgens het College wordt daarmee ook voldaan aan de SOB, en kan de CMA worden omgezet in een FA. De vraag om updated OS-data vindt het College een *other concern*.

- Over de indicatie wordt opgemerkt dat, in lijn met de indicatie van Yescarta (axicabtagene ciloleucel), in de indicatie moet worden opgenomen dat de groep met HGBCL separaat in de indicatie moet worden vermeld, aangezien dit als separate ziekte entiteit wordt gezien. Omdat dit de indicatie betreft is dit formeel een *major objection*.

*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 deze wordt aangepast zoals voorgesteld. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans bij deze indicatie positief. Polivy+R-CHP werkt ten minste even goed als R-CHOP, en er zijn geen grote verschillen in veiligheid.

Agendapunt 10.g

Retsevmo

Productnaam	Retsevmo
Werkzaam bestanddeel	selpercatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 40 mg en 80 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX22
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126181
Zaaknummer	919933

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with:*

- *advanced rearranged during transfection (RET) fusion positive non small cell lung cancer (NSCLC) who require systemic therapy following prior treatment with immunotherapy and/or platinum-based chemotherapy*
- *advanced RET fusion positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib*

*Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced RET mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is in 2020 goedgekeurd in het kader van een *Comditional Marketing Authorisation (CMA)*. De volgende *Specific Obligations (SOB)* zijn van toepassing:

- De finale werkzaamheids- en veiligheidsdata van de eenarmige Libretto studie moeten worden overlegd.
- Er moeten een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) worden uitgevoerd in de eerstelijnssetting bij patiënten met RET-fusie-positieve NSCLC.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de vooraf geplande analyse-update van de Libretto studie, zowel voor werkzaamheid als voor veiligheid. Dit is een open-label fase I/II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van selpercatinib is onderzocht bij patiënten met *RET-altered*, gevorderde solide tumoren.

- Het College is het eens met de Rapporteurs dat *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. Wel wordt erop gewezen dat het *benefit/risk* profiel vergelijkbaar is met dat van Gavreto (pralsetinib). Gavreto is de eerste tyrosinekinaseremmer (TKI) die voorwaardelijk is goedgekeurd (CMA) als eerstelijnsbehandeling van RET-fusie positieve NSCLC.
- Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de te brede indicatie. Patiënten die eerder zijn behandeld met RET-fusietherapie mogen geen deel uitmaken van de indicatie, aangezien er hier maar één van was vertegenwoordigd in de klinisch studie.

- De Rapporteur formuleert tevens een *major objection* over de haalbaarheid van de eerstelijns RCT die nog moet worden uitgevoerd (SOB in het kader van de CMA). Volgens de Rapporteur is de haalbaarheid in het geding omdat de inclusie van eerstelijnspatiënten kan worden bemoeilijkt aangezien dit geneesmiddel door de CMA al beschikbaar is voor eerstelijnspatiënten. Het College vindt deze kwestie een *other concern*, en wijst erop dat in oktober 2021 al 70% van de benodigde patiënten was geïncludeerd in de studie.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie. Een *major objection* resteert over de te brede indicatie.



Agendapunt 10.h

Susvimo

Productnaam	Susvimo
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	128246
Zaaknummer	877200

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Susvimo is indicated in adult patients for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) who have previously responded to at least two intravitreal injections of a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor medication.”* Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie.

Susvimo is een *Port Delivery System* (PDS) dat ranibizumab bevat.

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. De *benefit/risk* balans zou positief kunnen zijn indien wordt aangetoond dat het voordeel van minder injecties opweegt tegen het ongunstigere veiligheidsprofiel van Susvimo. Er resteert echter een *major objection* over de indicatie.”

**Kwaliteit**

- Eerder in de procedure waren er problemen omtrent de stabiliteit maar deze zijn inmiddels grotendeels opgelost.
- Volgens het College moeten de vragen over de functionaliteit van de verschillende onderdelen van het PDS gedurende de houdbaarheidstermijn worden opgevoerd als *major objection*. De functionaliteit van deze onderdelen is cruciaal voor een correcte toediening van het geneesmiddel.
- Het is in principe acceptabel dat er voor het afronden van deze procedure nog geen CE-markering is voor de onderdelen van de *device* (*port delivery system, implant / insertion tool* en de *explant tool*). Voor de bijgeleverde spuiten moet echter wel een CE-markering beschikbaar zijn vóór het afronden van de onderhavige procedure. Hierbij wordt gerefereerd aan de ‘*Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device*’. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In reactie op de *major objection* uit de vorige ronde heeft de firma in deze ronde in de indicatie opgenomen dat de patiënt voorafgaand ten minste twee succesvolle intravitreale injecties moet hebben ontvangen. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *major objection* hiermee nog niet voldoende is opgelost. In de bijsluit

voor arts en apotheker (SmPC) moet beter worden gespecificeerd aan welke responscriteria (m.b.t. een intravitreale injectie) een patiënt moet voldoen om in aanmerking te komen voor behandeling.

Hoewel het verschil in veiligheidsprofiel tussen PDS-ranibizumab en intravitreaal toegediende ranibizumab hoogstwaarschijnlijk gerelateerd is aan de implantatieprocedure of de eerste bijvulprocedure, blijft dit een punt van zorg. Het College vindt het belangrijk dat de *benefit/risk* balans van Susvimo onderwerp van gesprek is tussen de behandelaar en de patiënt, zodat de beslissing om wel of niet over te gaan op behandeling met PDS-ranibizumab gewogen kan worden gemaakt. Dit kan ook als zodanig worden aanbevolen in de SmPC. Om deze communicatie te faciliteren wordt aanbevolen een *Health Care professional Brochure* op te stellen.

Verder is het College het met de Rapporteur eens dat langere termijn veiligheidsdata (langer dan de voorgestelde 5 jaar) noodzakelijk zijn. Dit omdat er geen informatie is over het behoud van *device release characteristics*, het infectierisico over langere termijn, en de mogelijk bijwerkingen die optreden wanneer de PDS na lange tijd wordt geëxplanteerd.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief maar er is nog onvoldoende vertrouwen in het *device* mede gelet op de resterende *major objection* op dit gebied. Ook is in termen van veiligheid een langere follow-up vereist, en moet in de SmPC aanbevelingen worden opgenomen om het gesprek over de *benefit/risk* balans tussen behandelaar en patiënt te faciliteren.

Agendapunt 10.i

Vydura

Productnaam	Vydura
Werkzaam bestanddeel	rimegepant
Farmaceutische vorm en sterkte	orodispergeerbare tabletten: 75 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N02CD06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128013
Zaaknummer	865003

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“VYDURA is indicated in adults for the comprehensive management of migraine in adults, including prophylaxis of migraine and acute treatment of migraine with or without aura.”* Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag 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 blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van met name de werkzaamheid/relevantie en kwaliteit.”*

**Kwaliteit**

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

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- *Acute migraine* – De Rapporteurs zijn van mening dat de aanvankelijke bezwaren ten aanzien van de klinische relevantie en over de *within-patient consistency* van de respons op behandeling voldoende zijn opgelost. Het College blijft van mening dat de consistentie bij meerdere aanvallen onvoldoende is aangetoond. Deze informatie moet een plaats krijgen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) en de *European Public Assessment Report* (EPAR). Daaruit moet tevens duidelijk worden dat het gebrek aan bevestigende consistentiestudies niet mag worden opgevat als precedent voor toekomstige producten. Al met al is de werkzaamheid bij acute migraine beperkt te noemen, maar dit geneesmiddel kan door het relatief gunstige veiligheidsprofiel wel een aanvulling zijn op het huidige behandelarsenaal voor acute migraine.
- *Migraine profylaxe* – Het College is het met de Rapporteurs eens dat de *major objection* over de klinische relevantie van het aangetoonde effect als opgelost kan worden beschouwd, indien de profylaxe-indicatie wordt beperkt tot patiënten met episodische migraine (ten minste 4 aanvallen per maand). De meeste patiënten in de studie hadden namelijk deze vorm van migraine.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de acute indicatie, op voorwaarde dat in het EPAR en in de SmPC wordt opgenomen dat consistentie van het effect bij meerdere aanvallen onvoldoende is aangetoond.

Het College is **positief** ten aanzien van de profylaxe-indicatie, op voorwaarde dat deze wordt beperkt tot patiënten met episodische migraine.

Agendapunt 10.j

Xalkori

Productnaam	Xalkori
Werkzaam bestanddeel	crizotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 200 mg en 250 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	110518, 110520
Zaaknummer	886204

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

- *The first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC)*
- *The treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*
- *The treatment of adults with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*
- *The treatment of paediatric patients (age ≥6 to <18 years) with relapsed or refractory systemic anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL)*
- *The treatment of paediatric patients (age ≥6 to <18 years) with unresectable, recurrent, or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive inflammatory myofibroblastic tumour (IMT).*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 986<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 8 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicaties voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans bij de IMT indicatie is aanleiding voor een *major objection* omdat de klinische relevantie van de aangetoonde DoR bij deze patiënten met een relatief gunstiger prognose onduidelijk is. Het College is minder kritisch over de ASCL-indicatie aangezien crizotinib daar als overbrugging naar een HSCT kan dienen, waardoor de behandelduur korter is. De firma dient voor deze indicatie echter wel de verschillen in *benefit/risk* balans op te helderen tussen de patiënten die wel een HSCT ondergingen en de patiënten die geen HSCT ondergingen na behandeling met crizotinib.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In deze ronde formuleert de Rapporteur een overkoepelende *major objection* over de *benefit/risk* balans voor beide aangevraagde kinderindicaties. Het College steunt dit. Er zijn in deze ronde geen relevante nieuwe data beschikbaar gekomen. In de vorige ronde liet het College de deur nog enigszins open voor de ALCL-indicatie omdat crizotinib bij die patiënten kan fungeren als overbrugging naar Hematopoïetische Stamcel Transplantatie (HSCT). Inmiddels is duidelijk geworden dat voor deze groep

geen extra informatie beschikbaar is, waardoor niet kan worden bepaald hoe het de patiënten vergaat die na behandeling met crizotinib in aanmerking kwamen voor een HSCT.

Vastgesteld wordt dat het erg onwaarschijnlijk is dat de huidige dataset leidt tot een goedkeuring van deze indicaties. Er is een rationale voor het *targetten* van ALK in deze ALK-positieve tumoren, en de data wijzen op een duidelijke anti-tumoractiviteit van crizotinib in de onderzochte kinderopopulatie. De data zijn echter te beperkt en van onvoldoende kwaliteit om als adequate basis te kunnen dienen voor een beoordeling van de *benefit/risk* balans. In de *major objection* stelt de Rapporteur nog een aantal vragen, maar volgens het College kan beter in de *major objection* worden gesteld dat goedkeuring op basis van de huidige beschikbare data niet tot de mogelijkheden behoort. Wel dient de firma de studieresultaten beschikbaar te maken door deze op te nemen in rubrieken 4.8 (bijwerkingen) en 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van beide aangevraagde kinderindicaties. De data zijn te beperkt en van onvoldoende kwaliteit om als adequate basis te kunnen dienen voor een beoordeling van de *benefit/risk* balans bij deze indicaties.

- 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 21-24 februari 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.
- Boostervaccinatie Comirnaty (coronavaccin Pfizer) voor adolescenten < 16 jaar**  
De firma heeft een studie naar boostervaccinatie gedaan bij adolescenten in de leeftijd van 16 jaar en ouder. Nu ligt er het verzoek om de mogelijkheden te onderzoeken voor een boostervaccinatie bij adolescenten jonger dan 16 jaar, voornamelijk op basis van *real world* data uit Israël, zonder reactogeniciteitsdata. Dit onderwerp wordt in de komende CHMP-vergadering besproken. De Rapporteur in deze procedure is van mening dat het (onduidelijke) voordeel bij deze groep op dit moment niet opweegt tegen de risico's (met name een verhoogd risico op myocarditis). Ook vindt de Rapporteur dat de ingediende data te beperkt zijn, en de effectiviteit bij de omikronvariant is een punt van zorg. Dit laatste wordt momenteel onderzocht in een klinische studie waarvan de resultaten in het tweede kwartaal van 2022 worden ingediend.  
Dit onderwerp wordt intern nog verder bediscussieerd door het College, mede op basis van het Rapporteursstandpunt. Vervolgens zal een uitgaand commentaar worden opgesteld en uitgestuurd.
- Agendapunt 12.b**      **CMDh – agenda 22-24 februari 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.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC – verslag 7-10 februari 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 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**      **Pediatische 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)

Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)

Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)

Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)

Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)

Dr. S. Kersting (telefonisch)

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma