

Vastgesteld d.d.
25 mei 2022

**Openbaar verslag van de 999^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 16 maart 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
20-06-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
21-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.g, 10.h, 10.i, 10.j en 10.k.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegerverslagen**
- 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
Olumiant
baricitinib
Auto-immuunziekten
 - 7.b
Vaxneuvance
15 geconjugeerde pneumokokken polysacchariden
Infectieziekten
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a
Biktarvy
bictegravir, emtricitabine, en tenofovir

- 10.b Infectieziekten
Evusheld
tixagevimab en cilgavimab
- 10.c Infectieziekten
Gavreto
pralsetinib
- 10.d Oncologie
Genvoya
elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir
- 10.e Infectieziekten
Imbruvica
ibrutinib
- 10.f Oncologie
Keytruda
pembrolizumab
- 10.g Oncologie
Plavix/Iscover/Duoplavin
Plavix/Iscover: clopidogrel
Duoplavin: clopidogrel en acetylsalicylzuur
- 10.h Cardiovasculair
Tecentriq
atezolizumab
- 10.i Oncologie
Truselvik (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Febseltiq*)
infigratinib
- 10.j Oncologie
Ultomiris
ravulizumab
- 10.k Hematologie
Sevenfact (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Cevenfacta*)
eptacog beta
Cardiovasculair

11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken

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

- 12.a CHMP-agenda 21-24 maart 2022
12.b CMDh-agenda 22-24 maart 2022
12.c PRAC-verslag 7-10 maart 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 999^e 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.e, 10.c, 10.i, 10.f, 7.a, 10.h, 10.g, 10.k, 10.j, 7.b, 10.d, 10.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**

1000^e Collegevergadering
Op 31 maart vindt de 1000^e Collegevergadering plaats. Daar zal op gepaste en feestelijke wijze bij worden stilgestaan. Dit is ook de eerste Collegevergadering waarbij de Collegeleden en medewerkers van het agentschap na een periode van ongeveer 2,5 jaar weer fysiek aanwezig zullen zijn.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7 Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a Olumiant

Productnaam	Olumiant
Werkzaam bestanddeel	baricitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2 mg, 4 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA37
Procedure	Auto-immuunziekten
RVG-nummer	118792, 118793
Zaaknummer	905025

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to/are intolerant to disease-modifying anti-rheumatic drugs; and for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy. Olumiant is indicated for the treatment of severe alopecia areata in adult patients (see section 5.1).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept. De tekst in **blauw** is in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 990^e Collegevergadering (d.d. 3 november 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn *major objections* over de behandelduur in combinatie met het veiligheidsprofiel, de indicatie en het aangevraagde extra jaar marktbescherming.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In deze ronde komt het College tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans voor de aangevraagde indicatie positief is.

- Inmiddels is in de indicatie een verwijzing opgenomen naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Het verzoek aan de firma om dit te doen was onderdeel van een *major objection*. Dat deel is nu opgelost.
- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de behandelduur bij dit klinisch wisselende beeld. Gezien het bijwerkingenprofiel is langdurig gebruik onwenselijk. De kans op langdurig gebruik is echter wel aanwezig. De mate van haaruitval kan bij deze patiënten zorgen voor sociaal ongemak, en mede hierdoor is er een neiging tot langdurig gebruik. De firma heeft nu een voorstel gedaan voor stop-criteria en tapering. Bij het stoppen speelt wel het probleem dat het merendeel van de patiënten terugval ervaart na stopzetten van de medicatie. Om dit te voorkomen wordt voorgesteld in de SmPC op te nemen dat na het bereiken van een stabiele respons een aantal maanden moet worden doorbehandeld,

waarbij de *benefit/risk* balans op tussentijdse momenten opnieuw moet worden afgewogen.

- Het College blijft negatief over het aangevraagde extra jaar marktbescherming. Deze kan niet worden toegekend omdat geen *significant benefit* kan worden vastgesteld t.a.v. bestaande behandelingen zoals prednisolon en methotrexaat.

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, de bezwaren uit de vorige ronde zijn voldoende weggenomen.

Het College blijft **negatief** over het aangevraagde extra jaar marktbescherming.

Agendapunt 7.b

Vaxneuvance

Productnaam	Vaxneuvance
Werkzaam bestanddeel	15 geconjugeerde pneumokokken polysacchariden
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07AL01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127395
Zaaknummer	929602

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Vaxneuvance is indicated for active immunisation for the prevention of invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by Streptococcus pneumoniae in infants, children and adolescents from 6 weeks to less than 18 years of age.

Vaxneuvance is indicated for active immunisation for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae in individuals 18 years of age and older.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De effectiviteit en veiligheid zijn onderzocht in acht studies bij kinderen en adolescenten. De resultaten wijzen op een consistente immunrespons en het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van volwassenen. Er zijn enkel *other concerns* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit vaccin. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid en effectiviteit bij kinderen en adolescenten voldoende onderbouwd.

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

Agendapunt 10.a Biktarvy

Productnaam	Biktarvy
Werkzame bestanddelen	bictegravir, emtricitabine, en tenofovir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 50 mg/200 mg/25 mg en Aangevraagd – filmomhulde tabletten: 30mg/120mg/15mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AR20
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Polen PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	121447
Zaaknummer	886645

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Biktarvy is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults and paediatric patients at least 2 years of age and weighing at least 14 kg without present or past evidence of viral resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir (see section 4.2 and 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Verder wordt een nieuwe tabletsterkte aangevraagd (30mg/120mg/15mg) die kindvriendelijker zou zijn.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 987^e Collegevergadering (d.d. 23 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Bij kinderen <12 jaar is de blootstelling aan emtricitabine en tenofovir hoger dan bij volwassenen. De klinische implicaties hiervan behoeven nadere discussie. Dit is een *major objection*. Verder is er een *major objection* geformuleerd over de geschiktheid van de aangevraagde kleinere tabletten voor de beoogde leeftijdsgroepen.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In principe kan het College positief zijn over een indicatie voor kinderen >2 jaar, alleen kan op basis van de huidige beschikbare data nog niet worden beoordeeld of de indicatie voor kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar zou moeten worden beperkt tot kinderen waarvoor andere behandelingen geen optie zijn door de daarmee gepaard gaande toxiciteit. Op dit moment is er onvoldoende bewijs dat er geen correlatie is tussen de waargenomen hogere blootstelling (aan emtricitabine en tenofovir) die wordt gezien bij de kinderen <12 jaar en de botdichtheid (*Bone Mineral Density, BMD*). Middels een *other concern* wordt de firma verzocht deze mogelijke associatie tussen blootstelling en BMD verder te onderzoeken.

Tot slot wordt opgemerkt dat in het *Risk Management Plan* (MRP) de veiligheid op gebied van bot- en niertoxiciteit als *missing information* moet worden aangemerkt.

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

Conclusie

In principe kan het College **positief** zijn over een indicatie voor kinderen >2 jaar, alleen kan op basis van de huidige beschikbare data nog niet worden beoordeeld of de indicatie voor kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar zou moeten worden beperkt tot kinderen waarvoor andere behandelingen geen optie zijn door de daarmee gepaard gaande toxiciteit. Een dergelijke beperking zou niet nodig zijn indien de firma aantoont dat er geen correlatie is tussen de waargenomen hogere die word gezien bij de kinderen <12 jaar en de botdichtheid.

Agendapunt 10.b

Evusheld

Productnaam	Evusheld
Werkzame bestanddelen	tixagevimab en cilgavimab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 150 mg/ 150 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J06BD03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	129138
Zaaknummer	914066

Het betreft een interactieve beoordeling (*rolling review*) via de centrale procedure voor de indicatie: “*For the prophylaxis of COVID-19 in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg (see sections 4.2, 5.1 and 5.2).*”

Evusheld bestaat uit twee humane antilichamen met een lange halfwaardetijd. Door deze lange halfwaardetijd hoeft dit middel minder vaak te worden toegediend.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het klinische ontwikkelingsprogramma behelst drie studies:

- Een lopende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III studie in de *pre-exposure* profylaxesetting (PrEP).
- Een lopende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III studie in de *post-exposure* profylaxesetting (PEP).
- Een fase-I studie met gezonde vrijwilligers waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) worden onderzocht.

In de PrEP-setting wordt (op basis van twee analyses) een duidelijk klinisch significant effect gezien. Het aantal SARS-CoV-2 positieve personen in de met Evusheld behandelde groep ligt flink lager dan in de placebogroep. In de PEP-setting wordt geen statistisch significant effect gezien.

De Rapporteurs concluderen dat het klinische effect opweegt tegen de bijwerkingen, mits de indicatie wordt beperkt tot de PrEP setting. De indicatie dient tevens te worden beperkt tot personen met een negatieve PCR-test, aangezien geen effect is aangetoond bij de kleine subgroep patiënten die geïnfecteerd maar asymptomatisch waren. Het College deelt deze zienswijze. Daarnaast worden de volgende discussiepunten opgevoerd.

- De studies zijn uitgevoerd in een periode waarin de COVID-vaccins nog niet beschikbaar waren, en waarin andere virusvarianten (*Variants of Concern* [VOCs]) dominant waren dan nu het geval is. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of Evusheld effectief is tegen de nu circulerende VOCs. Wel zijn er *in-vitro* neutralisatiedata beschikbaar en deze zijn opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Volgens de Rapporteur kan *post-approval* worden opgevolgd of sprake is van een mogelijk verlies van effectiviteit tegen de huidige VOCs of toekomstige VOCs. Het College is het hiermee eens.

- In de voorgestelde SmPC is geen informatie opgenomen omtrent de duur van bescherming na een injectie en over de eventuele noodzaak voor herdoseren. Deze informatie moet worden opgenomen.
- Voorgesteld wordt om additionele vragen te stellen om helder te krijgen hoe werd bevestigd dat een persoon daadwerkelijk een COVID-infectie had.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat dit met name een rationele behandeling is voor immungecompromitteerde patiënten die zelf weinig tot geen antistoffen maken na vaccinatie. Voor deze groep zijn geen klinische data beschikbaar. Niettemin is het aannemelijk dat deze groep baat heeft bij de bescherming die Evusheld kan bieden, ook al is de mate van bescherming niet geheel duidelijk. Het College zou graag meer data zien voor deze groep immungecompromitteerde patiënten, maar het lijkt erop dat er in geval van goedkeuring geen additionele data beschikbaar zullen komen voor deze groep.

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

Conclusie

Het College zou **positief** kunnen zijn over dit geneesmiddel, indien de indicatie wordt beperkt tot de PrEP-setting. Alleen in die setting is een klinisch relevant effect aangetoond.

Agendapunt 10.c

Gavreto

Productnaam	Gavreto
Werkzaam bestanddeel	pralsetinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules:100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX23
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Sweden
RVG-nummer	126773
Zaaknummer	924904

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

- *adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with a RET inhibitor.*
- *adult and paediatric patients 12 years of age and older with locally advanced or metastatic RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with tyrosine kinase inhibitors and not previously treated with a RET inhibitor.*
- *adult and paediatric patients 12 years of age and older with locally advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with tyrosine kinase inhibitors and not previously treated with a RET inhibitor.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de ARROW-studie. Dit is een lopende, open-label fase I/II studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van pralsetinib worden onderzocht bij patiënten met geavanceerde, inoperabele, RET-fusie-positieve NSCLC, RET-mutatie-positieve MTC en andere RET-*altered* solide tumoren. De initiële (voorwaardelijke) handelsvergunning voor de huidige goedgekeurde indicatie is ook gebaseerd op resultaten van deze studie. De primaire eindpunten zijn *Overall Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR). In principe wijzen de studieresultaten op een klinisch relevant effect voor beide subgroepen in de aangevraagde indicatie-uitbreiding, maar er zijn een aantal bezwaren. Deze zorgen er op dit moment voor dat de *benefit/risk* balans als negatief wordt beschouwd. De door de Rapporteur geformuleerde *major objections* worden gesteund door het College.

- In de aangevraagde indicatie zijn adolescenten (>12 jaar) opgenomen, maar er zijn geen data beschikbaar voor patiënten <18 jaar. Ook is het populatie PK-model niet robuust genoeg voor adequate simulaties bij deze groep, of om een extrapolatie vanuit volwassenen te onderbouwen. De firma wordt verzocht of en hoe de data voor volwassenen kunnen worden geëxtrapoleerd naar adolescenten.

- Om beter inzicht te krijgen in de *benefit/risk* balans bij volwassenen zijn bijgewerkte, meer mature werkzaamheidsdata vereist. Indien deze het beeld van de huidige beschikbare data bevestigen dan kan de *benefit/risk* balans bij volwassenen als positief worden beschouwd.
- De aangevraagde indicaties zijn geen goede afspiegeling van de onderzochte patiëntenpopulaties. In de indicaties moet worden gespecificeerd met welke therapieën de patiënten voorafgaand aan de studie waren behandeld.
- De firma claimt dat pralsetinib een significant voordeel biedt ten opzichte van al bestaande behandelingen, en vraagt op basis daarvan om een extra jaar marktbescherming. Dit is niet acceptabel. De werkzaamheidsresultaten zijn te immatuur zijn om dergelijke conclusies te kunnen trekken.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de extrapolatie van volwassenen naar kinderen, de bewoording van de indicatie, de maturiteit van de data over volwassenen en het gevraagde extra jaar marktbescherming.

Agendapunt 10.d

Genvoya

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

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

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

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 989^e Collegevergadering (d.d. 21 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De waargenomen hogere blootstelling (ten opzichte van volwassenen) voor emtricitabine en tenofovir is met name voor de laagste gewichtscategorie (14-17 kg) een potentiële veiligheidskwestie, aangezien dit kan leiden tot nier- en bottoxiciteit. Dit is een *major objection*.”

Kwaliteit

In de vorige ronde werd de firma verzocht de geschiktheid van deze tabletten voor deze leeftijdsgroep te bediscussiëren. In deze ronde is de Rapporteur voldoende overtuigd van de geschiktheid en het College is het daarmee eens. Een breukstreep op de tabletten vergemakkelijkt de toediening. Daarbij wordt nog opgemerkt dat de tabletten niet kunnen worden vermorzeld, aangezien de smaak dan dusdanig slecht wordt dat het kind de tablet hoogstwaarschijnlijk niet meer wil innemen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de onderhavige ronde zijn nieuwe veiligheidsdata beschikbaar gekomen betreffende twee cohorten kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder. Deze data laten een veiligheidsbeeld zien dat niet afwijkt van wat al bekend was. Er lijkt geen relatie te zijn tussen de (verhoogde) blootstelling aan tenofovir en botdichtheid. Verder wordt nog opgemerkt dat dit geneesmiddel zal worden voorgeschreven door gespecialiseerde behandelaars die bekend zijn met het veiligheidsprofiel van dit geneesmiddel. Op basis van deze overwegingen is het College het met de

Rapporteurs eens dat een niet gerestricteerde indicatie voor kinderen ≥ 6 jaar acceptabel is.

- Voor de groep kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar zijn korte termijn veiligheidsdata beschikbaar van 27 kinderen. Gedurende deze relatief korte *follow-up* periode zijn geen bot of nier-gerelateerde bijwerkingen gezien. De blootstelling bij deze leeftijdsgroep ligt lager dan bij kinderen in de leeftijd van 8 tot 12 jaar, en op basis hiervan wordt het aannemelijk geacht dat het veiligheidsprofiel voor de oudere kinderen (6 tot 12 jaar) ook van toepassing is voor de jongere kinderen (2 tot 6 jaar). De Rapporteur merkt echter nog op dat de *Bone Mineral Density* (BMD) bij deze jongere leeftijdsgroep is zoals verwacht. Dit is echter gebaseerd op een literatuurreferentie van de firma betreffende een artikel waarin alleen de BMD bij kinderen >6 jaar wordt bediscussieerd. Voorgesteld wordt een additionele *other concern* op te voeren, waarin de firma wordt verzocht aan te tonen dat de BMD bij de groep kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar vergelijkbaar is met de BMD van gezonde kinderen in deze leeftijdsgroep.
- Tot slot wordt opgemerkt dat in het *Risk Management Plan* (MRP) de veiligheid op gebied van bot- en niertoxiciteit als *missing information* moet worden aangemerkt.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Echter, de resterende bedenkingen dienen opgelost te worden alvorens tot een positieve *benefit/risk* balans kan worden gekomen.

Agendapunt 10.e

Imbruvica

Productnaam	Imbruvica
Werkzaam bestanddeel	ibrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	hard capsules: 140 mg filmomhulde tabletten: 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EL01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	114660, 121777, 121778, 121779, 121780
Zaaknummer	924644

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab or venetoclax is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).*

IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

IMBRUVICA is also indicate for mantle cell lymphoma (MCL) and Waldenström’s macroglobulinaemia (WM).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een fase-III studie en een ondersteunende fase -II studie.

- De fase-III studie is een gerandomiseerde, open-label gecontroleerde studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van ibrutinib+ venetoclax vergeleken met die van chlorambucil + obinutuzumab. De studie is uitgevoerd bij onbehandelde CLL patiënten in de leeftijd van ≥65 jaar en patiënten <65 jaar met comorbiditeit. Patiënten met een del17p of TP53 mutatie werden geëxcludeerd. De mediane *Progression Free Survival* (PFS) is niet bereikt, de 24-maand schatting was 84.4% voor de ibrutinib+ venetoclax groep versus 44.1% voor de chlorambucil + obinutuzumab groep. Dit effect wordt ondersteund door een *Minimal Residual Disease* (MRD) response van 55.7% in de ibrutinib+ venetoclax groep versus 21.0% voor de chlorambucil + obinutuzumab groep. In de van ibrutinib+ venetoclax groep wordt meer sterfte gezien (6.6%) dan in de chlorambucil + obinutuzumab groep (1.9%).
- De fase-II studie is een eenarmige studie met onbehandelde, volwassen patiënten in de leeftijd van 18-70 jaar met of zonder del17p/TP53 mutatie. De resultaten wijzen op een *Complete Response Rate* (CRR) van 55.9% in de non-del17p populatie en 56% in de populatie met een del17p/TP53 mutatie.

Volgens de Rapporteur is de werkzaamheid bij de aangevraagde indicatie voldoende aangetoond. Het College deelt deze mening. De Rapporteur vindt tevens dat een brede indicatie (inclusief fitte patiënten en patiënten met een del17p/TP53 mutatie) acceptabel is. De werkzaamheid kan worden geëxtrapoleerd van de niet-fitte patiënten in de studie naar fitte patiënten. De extrapolatie naar patiënten met een del17p/TP53 mutatie geschiedt op basis van de resultaten van de fase-II studie. Het College gaat hier in principe mee akkoord, maar geeft aan dat klinische studies met fitte patiënten de voorkeur hebben boven een extrapolatie.

Tot slot is het College het eens met de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de veiligheid. Hierin wordt de firma verzocht meer duidelijkheid te geven over de mate van sterfte in de ibrutinib+ venetoclax arm van de fase-III studie. Het College voegt daaraan toe dat de firma ook moet worden gevraagd of er patiëntkarakteristieken zijn die voorspellend zijn voor een verhoogde kans op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, naast ernstige bijwerkingen in het algemeen. *Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie. De werkzaamheid is voldoende onderbouwd, maar op gebied van veiligheid resteert een *major objection*.

Agendapunt 10.f

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 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of the following MSI H or dMMR tumours in adults with:*

- *unresectable or metastatic colorectal cancer after previous fluoropyrimidine based combination therapy;*
- *advanced or recurrent endometrial carcinoma, who have disease progression on or following prior treatment with a platinum containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation;*
- *unresectable or metastatic gastric, small intestine, biliary, or pancreatic cancer, who have disease progression on or following at least one prior therapy.”*

Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

De 2^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 997^e Collegevergadering (d.d. 16 februari 2022). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De Rapporteurs blijven van mening dat de *benefit/risk* balans positief is voor MSI-H mCRC, endometriumkanker en maag-, dunne darm- en galkanker. Inmiddels is ook de indicatie voor mCRC aangepast, zodat ook de eerder geformuleerde *major objection* over dit indicatiedeel als opgelost wordt beschouwd. Verder blijven de Rapporteurs van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is voor de pancreaskankerindicatie.
- Het College blijft bij zijn standpunt uit de vorige ronde. Opnieuw wordt opgemerkt dat een belangrijke factor in beoordeling de vraag is 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.

- Opgemerkt wordt dat het niet duidelijk is waarom de Rapporteurs wél positief zijn over de indicaties maag-, dunne darm- en galkanker, maar niet over de pancreaskankerindicatie. De onderbouwing voor galkanker is net als die voor pancreaskanker gebaseerd op een beperkt aantal patiënten (in beide gevallen n=22). Ook is er sprake van overlap in de 95% betrouwbaarheidsintervallen voor *Overall Response Rate* (ORR) bij MSI-H pancreas-, gal- en maagkanker. Tevens is sprake van een substantiële overlap in de *range* van mediane *Duration of Response* (DoR) voor pancreaskanker en de drie andere tumortypes.
- Het College ziet graag op Europees niveau bediscussieert wanneer histologie-onafhankelijke benadering wel en niet acceptabel is. Ook is discussie vereist over basket-studies en dan met name wanneer data afkomstig van dergelijke studies als overtuigend wordt beschouwd.

Conclusie

Het College blijft **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 data voor de indicaties MSI-H maag-, dunne darm- en galkanker en pancreaskanker zijn te beperkt. Over deze indicatie blijft het College **negatief**.”

Agendapunt 10.g

Plavix/Iscover/Duoplavin

Productnamen	Plavix/Iscover/Duoplavin
Werkzame bestanddelen	Plavix/Iscover: clopidogrel Duoplavin: clopidogrel en acetylsalicylzuur
Farmaceutische vorm en sterkte	Plavix/Iscover - filmomhulde tabletten: 75 mg, 300 mg Duoplavin - filmomhulde tabletten: 75 mg/75 mg, 75 mg/100 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01A
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	70216, 70217, 100988, 100992, 105108, 105110
Zaaknummer	925011

Het betreft de 1^e ronde van een variatie (*Worksharing*) via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie van deze geneesmiddelen. Voor Plavix/Iscover wordt de volgende uitbreiding aangevraagd: “*Adult patients suffering from acute coronary syndrome:*

- *Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention, in combination with acetylsalicylic acid (ASA).*
- *ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in patients undergoing percutaneous coronary intervention or medically treated patients eligible for thrombolytic/fibrinolytic therapy.*”

Voor Duoplavin wordt de volgende uitbreiding aangevraagd: “*DuoPlavin is indicated for the secondary prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). DuoPlavin is a fixed-dose combination medicinal product for continuation of therapy in:*

- *Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction) including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention (PCI).*
- *ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) in patients undergoing PCI or medically treated patients eligible for thrombolytic/fibrinolytic therapy.*”

Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor de volledige goedgekeurde indicaties van deze geneesmiddelen wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De onderbouwing voor deze indicatie-uitbreiding bestaat uit een overzicht van klinische richtsnoeren en een bibliografisch overzicht van gepubliceerde studies. Met dit overzicht wordt een gedetailleerd beeld geschetst van de relevante data met betrekking tot het gebruik van clopidogrel in de behandeling van STEMI patiënten die een stentplaatsing (PCI) ondergaan.

- De Rapporteur vindt dat dit overzicht voldoende onderbouwing biedt voor de gevraagde indicatie-uitbreiding. Het College steunt dit. Hoewel geen van de individuele studies waarnaar verwezen wordt op zichzelf overtuigend is, is het totale *body of evidence* wel voldoende overtuigend. Verder formuleert de Rapporteur een *major objection* over het gebrek aan data over patiënten >75 jaar

oud. Dit is een belangrijke subgroep waarvoor betere onderbouwing moet komen. Het College vindt dit een *other concern*.

- Het College is het eens met het voorstel voor een additionele *major objection* over de dosering. De firma dient de aanbeveling voor een *loading dose* van 600 mg beter te rechtvaardigen (vs. 300 mg) in relatie tot de timing van fibrinolytische therapie.

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 deze geneesmiddelen. De werkzaamheid en veiligheid zijn voldoende onderbouwd, maar een *major objection* resteert over de dosering.

Agendapunt 10.h

Tecentriq

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

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Early-stage non-small cell lung cancer: Tecentriq as monotherapy is indicated as adjuvant treatment following complete resection and platinum-based chemotherapy for adult patients with Stage II – IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have PD-L1 expression on ≥ 1-50% of tumour cells (TC) (see section 5.1 for staging criteria).”*

De onderstreepte delen zijn in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie. Voor de huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 988^e Collegevergadering (d.d. 6 oktober 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn diverse *major objections* geformuleerd over wijziging in studie-uitvoering, methodologie, werkzaamheid en indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Nu de aangevraagde indicatie op een aantal belangrijke punten is aangepast zijn vier van de zeven *major objections* uit de vorige ronde opgelost.
- De Rapporteur formuleert een nieuwe *major objection* waarin de firma wordt verzocht in de indicatie op te nemen dat de minimale afmeting van stadium II tumoren 5 cm moet zijn. Het College steunt dit.
- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de immaturiteit van de *Overall Survival* (OS) data. Inmiddels is duidelijk dat de firma de commitment aangaat om *post-approval* bijgewerkte OS data aan te leveren. De Rapporteur vindt dit acceptabel, mede omdat de werkzaamheidsdata uit het initiële dossier ook zonder mature OS data al wezen op een positieve *benefit/risk* balans voor de PD-L1 ≥50% subgroep. Het College deelt de zienswijze van de Rapporteur. Deze *major objection* is opgelost.
- Inmiddels is voldoende aangetoond dat de studieprotocolwijzigingen niet *data-driven* waren. Hiermee is ook deze *major objection* opgelost.
- In de vorige ronde werd de firma verzocht de indicatie voor patiënten met *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)- of *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK)-afwijkingen te rechtvaardigen, aangezien bij deze patiënten geen effect is

aangetoond. Tot op heden is dit niet gedaan, en daarom wordt de firma nu middels een *major objection* verzocht deze subpopulaties te verwijderen uit de indicatie.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt aangepast zoals hierboven aangegeven. De overige *major objections* zijn opgelost.

Agendapunt 10.i

Truselvik

Productnaam	Truselvik (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Fებსელი</i>)
Werkzaam bestanddeel	infigratinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 25 en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EN03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	129224, 129225
Zaaknummer	919206

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Truselvik (infigratinib) is proposed as monotherapy for the treatment of adults with previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or other rearrangement.”* De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een lopende fase-II studie. Dit is een open-label, eenarmige studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van infigratinib worden onderzocht bij eerder behandelde patiënten met lokaal gevorderd/gemetastaseerd of chirurgisch niet-resecteerbaar cholangiocarcinoom. Het primaire eindpunt is de *Objective Response Rate (ORR)*. *Duration of Response (DoR)* is een secundair eindpunt. De overlegde resultaten betreffen patiënten met een *FGFR2 fusion/rearrangement*. De resultaten wijzen op een ORR van 23.1% en een DoR van 5.55 maanden. De *benefit/risk* balans is negatief. De werkzaamheid is matig te noemen, en er zijn twijfels over de interpretatie van de data, aangezien er veel protocolaanpassingen zijn gedaan en gelet op de eenarmige studieopzet. Daar komt bij dat in de studie verschillende formuleringen zijn gebruikt waartussen grote verschillen in biobeschikbaarheid worden gezien. Ook blijkt de toegepaste dosering onvoldoende onderbouwd en slecht tolereerbaar. Voorts wordt niet voldaan aan de criteria voor een CMA, en de indicatie dient in lijn te worden gebracht met die van Pemazyre (pemigatinib).

Over deze kwesties worden door de Rapporteurs verschillende *major objections* geformuleerd die in principe worden gesteund door het College. We wordt voorgesteld geen separate *major objection* te formuleren over de veiligheid, maar het veiligheidsaspect mee te nemen in de *major objection* die is geformuleerd over de extrapolatie van de *benefit/risk* balans tussen de verschillende formuleringen. Op basis van de huidige beschikbare data wordt het onwaarschijnlijk geacht dat de beoogde patiëntenpopulatie klinische voordeel heeft van de lage anti-tumoractiviteit van infigratinib. Een update van de data gaat daar naar alle waarschijnlijkheid geen verandering in brengen. Aanvankelijk werd voorgesteld de *Scientific Advisory Group on Oncology (SAG-O)* te consulteren, maar het College vindt dat niet aan de orde. Het aangetoonde effect is dusdanig klein dat het niet kan opwegen tegen het grote aantal onzekerheden dat gepaard gaat met deze data.

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

Conclusie

Het College is negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. Het aangetoonde effect is dusdanig klein dat het niet kan opwegen tegen het grote aantal onzekerheden dat gepaard gaat met deze data. Er zijn verschillende *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.j

Ultomiris

Productnaam	Ultomiris
Werkzaam bestanddeel	ravulizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg/3 ml en 1100 mg/11 ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L04AA43
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	123410, 126019
Zaaknummer	922005

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) *Ultomiris is indicated in the treatment of adult and paediatric patients with a body weight of 10 kg or above with ~~paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH)~~:*
- *in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity.*
- *in patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months (see section 5.1).*

Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS)

Ultomiris is indicated in the treatment of patients with a body weight of 10 kg or above ~~with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS)~~ who are complement inhibitor treatment-naïve or have received eculizumab for at least 3 months and have evidence of response to eculizumab (see section 5.1).

Generalized myasthenia gravis (gMG)

Ultomiris is indicated in the treatment of adult patients with anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody-positive gMG with remaining symptomatology despite at least one immunomodulatory therapy (see section 5.1)."

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde (+ open extensie) studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab vergeleken met die van placebo bij 162 volwassen patiënten met gMG. Het primaire eindpunt is de gemiddelde verandering in de MG-ADL (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*) schaal na baseline. De resultaten wijzen op een -3.1 verandering voor de groep behandeld met ravulizumab versus een verandering van -1.4 voor de placebogroep.

- De Rapporteur zet vraagtekens bij de klinische relevantie van het aangetoonde effect en formuleert hierover een *major objection*. Het College is hier minder negatief over en vindt dit geen *major objection*. Gewezen wordt op de overeenkomsten met het vergelijkbare geneesmiddel Soliris (eculizumab), dat is goedgekeurd op basis van een -1.9 verandering in de MG-ADL schaal (ten opzichte van placebo, voor ravulizumab is dit -1.7 ten opzichte van placebo).

- Het College vindt dat de aangevraagde indicatie in lijn moet worden gebracht met die van eculizumab. Voorgesteld wordt hierover een additionele *major objection* te formuleren.
- In rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wordt een aanvullende dosering aanbevolen voor *plasma exchange* (PE), *plasmapheresis* (PP), of *intravenous immunoglobulin* (IVIg). De firma heeft echter niet aangetoond dat deze aanvullende dosering door de tijd heen resulteert in een vergelijkbare blootstelling. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht dit alsnog aan te tonen op basis van additionele populatie farmacokinetiek (popPK) data.

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. Hoewel het College minder negatief is over de klinische relevantie van het aangetoonde effect resteert er een *major objection* over de indicatie die in lijn moet worden gebracht met die van eculizumab.

Agendapunt 10.k

Sevenfact

Productnaam	Sevenfact (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Cevenfacta</i>)
Werkzaam bestanddeel	eptacog beta
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 mg, 2 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B02BD08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Frankrijk PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	127949 t/m 127951
Zaaknummer	861794

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those patients undergoing surgery or invasive procedures, in children and adults congenital haemophilia A or B patients with:*

- *High-response inhibitors to coagulation factors VIII or IX (i.e. ≥ 5 Bethesda Units (BU)), including those expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration;*
- *Low-response inhibitors (BU<5) but expected to be refractory to increased dosing of FVIII or FIX.”*

De ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 979^e Collegevergadering (d.d. 3 juni 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De studie kent comparabiliteitsproblemen en er zijn diverse *major objections* op het gebied van kwaliteit, werkzaamheid en indicatie.”

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

Op gebied van kwaliteit is inmiddels voldoende aangetoond dat fabricageproces A en fabricageproces B vergelijkbaar zijn. Ook vanuit het oogpunt van farmacokinetiek (PK) zijn de bezwaren ten aanzien van de vergelijkbaarheid voldoende weggenomen. De klinische data wijzen niet op een verschillend klinisch beeld voor beide processen. De eerder geformuleerde *major objection* over de mindere werkzaamheid bij kinderen <12 jaar blijft van kracht. De voorgestelde doseringsregiems zijn bij deze leeftijdsgroep alleen werkzaam bij milde bloedingen. Ook is de PK bij deze groep onvoldoende gekarakteriseerd waardoor niet kan worden gebridget naar betere dosisaanbevelingen op basis van PK modellering. Ook hierover is een *major objection* geformuleerd. De firma wordt verzocht te bediscussiëren waarom de *benefit/risk* balans bij deze groep positief zou zijn, óf deze groep uit de indicatie te verwijderen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien dit geneesmiddel voor de groep >12 jaar. De *major objections* met betrekking tot de vergelijkbaarheid van de productieprocessen A en B zijn opgelost. Voor de groep <12 jaar dient de firma te bediscussiëren waarom de *benefit/risk* balans bij deze groep positief zou zijn, óf deze groep uit de indicatie te verwijderen.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 21-24 maart 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 22-24 maart 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 maart 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.
- Signaal Capillary Leak Syndrome (CLS) voor mRNA-vaccins Spikevax en Comirnaty**
Voor Spikevax heeft de beoordeling van dit signaal geleid tot het opnemen van een waarschuwing voor CLS in de productinformatie. Benadrukt wordt dat het hier gaat om een waarschuwing voor verergering van al bestaande CLS, en niet voor *new-onset* van SLC. Voor Comirnaty werd een dergelijke aanpassing niet nodig geacht, gelet op het beperkte aantal cases en onvoldoende bewijs voor een relatie met het vaccin. Voor Spikevax was het aantal cases ook erg beperkt, maar net iets hoger dan voor Comirnaty en de cases waren iets sterker cases.
- Procedure gestart voor Janssen-vaccin en Vaxzevria**
Deze procedures worden gestart om te kijken naar het risico op myocardinfarct voor beide vaccins en voor het Janssen-vaccin ook het risico op longembolie. Aanleiding hiervoor vormt een Franse epidemiologische studie waarin mogelijk een licht verhoogd risico op myocardinfarct wordt gezien voor deze vectorvaccins, alsmede een mogelijk een licht verhoogd risico op longembolie voor het Janssen-vaccin.
- Signaalprocedure gestart voor serotonineheropnameremmers (SSRI's)**
In deze signaalprocedure wordt gekeken naar een mogelijke associatie tussen SSRI sertraline en pulmonaire hypertensie in volwassenen. Aanleiding hiervoor zijn een aantal sterke meldingen van deze associatie in de literatuur. Nader onderzoek in literatuur en in de Eudravigilance database laat zien dat ook bij paroxetine en fluoxetine aanwijzingen zijn voor een associatie. Aanvankelijk was het idee om alleen een review uit te voeren voor de drie genoemde SSRI's, maar gelet op de grote hoeveelheid literatuur over SSRI's als klasse geneesmiddelen, en op het mogelijke

werkingsmechanisme, is besloten een review te doen voor alle relevante SSRI's en SNRI's. Een extra argument hiervoor is dat hartklepaandoeningen een bekende bijwerking zijn van fenfluramine. Fenfluramine is farmacologisch gerelateerd aan SSRI's.

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 zaken 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)
Dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof.dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Dr. C. van Nieuwkoop
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma