

Vastgesteld d.d.  
28 juli 2022

**Openbaar verslag van de 1002<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 28 april 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-08-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
24-07-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e en 10.g.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 997<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 16 februari 2022
  - 5.b Conceptverslag 998<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 3 maart 2022
- 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 Albrioza  
fenylbutyraat en ursodoxicoltaurine  
Spierziekten
  - 7.b Bronchostop  
heemstwortel-, lindebloesem- en weegbreebladerextract  
Hoest en verkoudheid
  - 7.c Jesduvroq  
daprodustat  
Nefrologie
  - 7.d Nuvaxovid



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

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

- 7.e SARS-CoV-2 recombinant spike eiwit  
Infectieziekten  
Consultatie voor een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Biosimilar profiel Herceptin (trastuzumab)
- 9.b *Companion diagnostics*
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Adcirca  
tadalafil  
Cardiovasculair
- 10.b Beyfortus  
nirsevimab  
Infectieziekten
- 10.c Brukinsa  
zanubrutinib  
Hemato-oncologie
- 10.d Herwenda  
trastuzumab  
Oncologie
- 10.e Ronapreve  
casirivimab en imdevimab  
Infectieziekten
- 10.f Teclistamab (*productnaam is tussentijds gewijzigd in Tecvayli*)  
teclistamab  
Oncologie
- 10.g Triumeq  
dolutegravir, abacavir en lamivudine  
Infectieziekten
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 19-22 april 2022
- 12.b CMDh-verslag 20-21 april 2022
- 12.c PRAC-agenda 2-5 mei 2022
- 12.d COMP-verslag 11-13 april 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**                    **Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7**                    **Overige zaken**  
13.7.a                  Lareb overzicht COVID-19 vaccins
- 13.8**                    **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14**                      **Rondvraag**
- 15**                      **Sluiting**

#### Agendapunt 1

##### Opening

De voorzitter opent de 1002<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. Collegelid Deneer is deze Collegevergadering voorzitter.

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

#### Agendapunt 2

##### Belangenconflicten

Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.d 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 dit agendapunt.

#### Agendapunt 3

##### Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 13.7.a, 12, 7.a, 7.b, 7.c, 10.a, 7.d, 10.e, 10.g, 10.b, 9.b, 10.d, 9.a, 10.c, 10.f, 7.e en 5. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

#### Agendapunt 4

##### Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

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

##### Afmeldingen

De Collegeleden Kersting en Van Rensen zijn verhinderd.

##### HIPRA COVID-19 vaccin (Productnaam is tussentijds gewijzigd in Bimervax)

Dit vaccin is een recombinant eiwitvaccin, met als actieve bestanddelen de alfa en bèta varianten van het SARS-CoV-2 *virus recombinant spike (S) protein receptor binding domain (RBD) fusion heterodimer*. Daarmee wijkt dit vaccin af van de huidige goedgekeurde COVID-19-vaccins, die zijn gebaseerd op de Wuhan-stam.

De beoogde indicatie luidt: *“For active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 in individuals 16 years of age and older.”* Dit vaccin is met name ontwikkeld als (heterologe) booster voor volledig gevaccineerde personen in de leeftijd van 16 jaar en ouder. Er loopt een interactieve beoordeling (*rolling review*) voor dit vaccin. De belangrijkste aandachtspunten worden aan het College gepresenteerd. In eerder afgegeven wetenschappelijk advies vroeg de firma of *immunobridging*, zonder effectiviteitsdata, voldoende basis kan bieden voor een goedkeuring. Dit werd acceptabel geacht. Een belangrijk discussiepunt was de vraag met welke virusstam dit vaccin zou moeten worden vergeleken. Op dat moment werd de relevantie van een alfa-bèta variant in een vaccin niet gezien, aangezien ten tijde van het wetenschappelijke advies de deltavariant dominant was, en de toen reeds geregistreerde vaccins op de Wuhan-stam waren gebaseerd. De firma werd daarom aanbevolen non-inferioriteit (in termen van antilichamen) aan te tonen voor de Wuhan-stam.

In een later wetenschappelijk advies presenteerde de firma de *topline* resultaten van een studie waarin de boosterrespons van HIPRA is vergeleken met die van Comirnaty, bij personen die waren gevaccineerd met Comirnaty. De resultaten wijzen op een gefaalde studie, aangezien voor HIPRA geen non-inferioriteit is aangetoond ten opzichte van Comirnaty (in termen van antilichaamrespons tegen de Wuhan-stam). De data wijzen echter ook uit dat de antilichaamrespons tegen de deltavariant vergelijkbaar is en de respons tegen de bètavariant beter. Ook de beperkt beschikbare data betreffende de omicronvariant lijkt uit te wijzen dat HIPRA een betere antilichaamrespons geeft dan Comirnaty. Dit beeld komt ook naar voren nu de firma de finale resultaten van deze studie heeft gepresenteerd, tezamen met de resultaten van een fase I/IIa studie, een fase-IIb studie en een open-label, eenarmige fase-III studie.

Over de veiligheid wordt opgemerkt dat er volgens de firma inmiddels >2.500 personen zijn blootgesteld aan een booster met dit vaccin. De bijwerkingen die worden gezien zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die worden gezien bij de andere COVID-19 vaccins.

Tot slot wordt opgemerkt dat met name oudere >65, zieke patiënten baat hebben bij dit boostervaccin. In de studie is een gering aantal personen van >65 jaar opgenomen. Hierop wordt toegelicht dat op basis van de *immunobridging-exercise* wordt gesteld dat, wanneer dit vaccin vergelijkbare of betere effectiviteit heeft als Comirnaty bij jonge personen, er geen reden is om aan te nemen dat het niet ook effectief is bij oudere personen.

**Agendapunt 5**

**Collegeverslagen**

**Agendapunt 5.a**

**Conceptverslag 997<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 16 februari 2022**

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

**Agendapunt 5.b**

**Conceptverslag 998<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 3 maart 2022**

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

- 
- Agendapunt 6**      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**      **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

**Agendapunt 7.a Albrioza**

Productnaam	Albrioza
Werkzame bestanddelen	fenylbutyraat en ursodoxicoltaurine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor orale suspensie: 3 g / 1 g
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	129474
Zaaknummer	930504

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in adults.”*

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen (*Fixed Dose Combination, FDC*).

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

**Kwaliteit**

Voor het werkzame bestanddeel ursodoxicoltaurine zijn zes *major objections* geformuleerd over o.a. nitrosamines, drempelwaarden voor onzuiverheden en de definitie van de uitgangsmaterialen.

Daarnaast zijn drie *major objections* geformuleerd over het eindproduct. Deze hebben betrekking op nitrosamines, de kwalificatie van onzuiverheden, de definitie van de uitgangsmaterialen en de karakteristieken van de suspensie.

De geformuleerde *major objections* worden gesteund.

**Non-klinische onderzoeken**

- Op gebied van farmacodynamiek (PD) zijn de farmacologische rationale, toegevoegde waarde en het vermeende synergetische mechanisme van deze FDC onvoldoende onderbouwd. Dit is een *major objection*. Deze onderbouwing is belangrijk, aangezien het toevoegen van de ene component aan de andere leidt tot ongunstiger veiligheidsprofiel. Er is geen *in vivo proof of concept* beschikbaar op basis van een klinisch gevalideerd ALS-model, en in de *in vitro* studies wordt geen synergetische activiteit of toegevoegde waarde gezien van het samenvoegen van deze twee werkzame bestanddelen.
- Het datapakket voor toxicologie is ontoereikend, waardoor de veiligheid niet adequaat kan worden beoordeeld. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Zowel de *repeated dose toxicity* studies als de klinische studies zijn uitgevoerd met te lage doseringen. Hierdoor wordt niet de blootstelling bereikt die in de klinische praktijk kan worden behaald met de maximale dosering. Verder is de reproductietoxiciteitsstudie incompleet, en ook deze is uitgevoerd met te lage doseringen. Hierdoor kan het effect op de foetus bij blootstelling gedurende de zwangerschap niet worden beoordeeld. Daar komt nog bij dat in de productinformatie van geneesmiddelen die fenylbutyraat of ursodoxicoltaurine is opgenomen dat in dierstudies teratogene effecten zijn gezien.

- Vanuit het College wordt opgemerkt dat een metabooliet van fenylbutyraat conjugeert met glutamine, en bij de voorgestelde dosering is er een risico op glutamine-depletie. Dit dient te worden opgenomen in de *major objection* over de *repeated dose toxicity* studies.

### **Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met twee klinische studies. De eerste is een fase-I studie met gezonde vrijwilligers waarin de PK van fenylbutyraat en ursodoxicoltaurine is geëvalueerd na een eenmalige orale toediening, met en zonder voedsel. De tweede is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-II studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van Albriozia zijn vergeleken met placebo bij 137 patiënten met ALS. De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van de ALS *Functional Rating Scale Revised* (ALSFRS-R), de isometrische spierkracht, de *phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit* (pNF-H) gehaltes in het plasma, de ademhalingsfunctie, de overleving, en het aantal hospitalisaties.

Verder loopt er een grote fase-III studie, waarvan de resultaten in 2024 worden verwacht. De firma voert deze studie op als *Specific Obligation* (SOB) in het kader van de CMA.

Het primaire eindpunt van de fase-II studie is behaald. Ten opzichte van placebo wordt een statistisch significante vertraging van de ziekteprogressie gezien. Geen van de secundaire eindpunten ondersteunt dit effect. Exploratieve analyses (van de open-label extensiefase) op gebied van overleving wijzen op een *median survival estimate for death or death equivalent* van 23.5 maanden voor patiënten behandeld met Albriozia versus 17.9 in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid, constipatie, overmatige speekselvorming en spierzwakte. Er zijn een aantal zwaarwegende bedenkingen.

- De geloofwaardigheid van de effectgrootte staat ter discussie door de wijze waarop de analyses zijn uitgevoerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Verder zien de Kaplan-Meier curves van de exploratieve analyse er niet plausibel uit, en ook hierover is een *major objection* geformuleerd. In de extensiefase gaan de curves pas na 8 tot 12 maanden uit elkaar lopen. Tot 8 maanden lopen de curves over elkaar. Ook wordt geen overlevingsvoordeel gezien bij patiënten die overstapten van placebo op Albriozia. De firma wordt verzocht de plausibiliteit van de overlevingscurve te bediscussiëren.
- Ook op gebied van veiligheid is een *major objection* geformuleerd. De veiligheidsdata zorgen voor een negatieve *benefit/risk* balans. Cruciale informatie omtrent blootstelling, dosering en bijwerkingen ontbreekt (zie ook 'non-klinische onderzoeken'). Tevens is in de studie sprake van een hoog uitvalpercentage, mede door de bijwerkingen, en er is een onbalans in gelijktijdige behandeling tussen de patiënten in de studie. Verder werden ALS patiënten met een ernstige nier- lever- of hartaandoening geëxcludeerd. Hierdoor is niet duidelijk of Albriozia bij deze patiënten veilig kan worden toegepast.
- De *benefit/risk* balans op dit moment negatief, waardoor een discussie over een mogelijke toelating op basis van een CMA nu niet aan de orde is.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de rationale en toegevoegde waarde van deze FDC, de beschikbare data omtrent toxiciteit, de plausibiliteit van de effecten, en over de veiligheid. Daarnaast zijn er een



---

aantal *major objections* geformuleerd op gebied van kwaliteit. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.

Agendapunt 7.b

**Bronchostop**

Productnaam	Bronchostop
Werkzaam bestanddeel	heemswortel-, lindebloesem- en weegbreebladerextract
Farmaceutische vorm en sterkte	drank
Indicatiegebied	Hoest en verkoudheid
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	128907
Zaaknummer	906044

Dit kruidengeneesmiddel heeft de wederzijdse erkenningsprocedure doorlopen. De 1<sup>e</sup> ronde van die procedure is besproken in de 990<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 november 2021). Bij afronden van die procedure is de volgende indicatie overeengekomen: “Traditioneel kruidengeneesmiddel voor volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar voor de symptomatische behandeling van keelirritatie en droge hoest, geassocieerd met verkoudheid. De toepassing is uitsluitend gebaseerd op traditioneel gebruik en niet op klinisch bewijs.”

De procedure is nu in de nationale fase aanbelaand, waarin de firma de Algemene Verkoop (AV-) afleverstatus aanvraagt. De firma vraagt tevens een verkorte indicatie aan: “Bij droge hoest. Traditioneel kruidengeneesmiddel”.

Eén van de vereisten waaraan een geneesmiddel moet voldoen om in aanmerking te komen voor de AV-afleverstatus, is dat het risico op schade verwaarloosbaar moet zijn. Bronchostop zou in combinatie met andere geneesmiddelen sufheid kunnen veroorzaken. Dit roept de vraag op of de afleverstatus zou moeten worden beperkt tot Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD). Volgens het College is dit niet nodig. Het risico is verwaarloosbaar. Sufheid is niet als bijwerking opgenomen in de productinformatie, en er is weinig tot geen data beschikbaar over de vermeende sufheid die zou worden veroorzaakt in combinatie met andere geneesmiddelen. Daar komt nog bij dat er andere middelen in het AV-kanaal beschikbaar zijn die een groter risico op sufheid geven. Op basis van deze overwegingen vindt het College de AV-afleverstatus acceptabel.

Over de verkorte indicatie wordt opgemerkt dat de associatie met verkoudheid ontbreekt. Die associatie is wel opgenomen in de uitgebreide versie van de indicatie. Intern wordt nog gekeken in hoeverre de bewoording van de korte indicatie een goede vertaling is van de lange indicatie.

**Conclusie**

Het College **besluit** dit kruidengeneesmiddel de AV-afleverstatus toe te kennen. Over de verkorte indicatie is nog geen besluit genomen.

Agendapunt 7.c

Jesduvroq

Productnaam	Jesduvroq
Werkzaam bestanddeel	daprodustat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 1 mg, 2 mg , 4 mg, 6 mg en 8 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	B03XA07
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Zweden PRAC Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	129648, 129649, 129650, 129651, 129652
Zaaknummer	937544

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adults.”*

**Kwaliteit**

De firma opteert voor een ‘*continuous manufacturing process*’, zowel voor het werkzame bestanddeel als voor het eindproduct. Een dergelijk proces leidt er o.a. toe dat de onzuiverheden beter onder controle zijn. Niettemin zijn er een aantal *major objections* geformuleerd over deze aanpak.

Verder zijn er *major objections* geformuleerd over de procesvalidatie, de *New Active Substance* (NAS) claim, en ten aanzien van het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De werkzaamheid en veiligheid van daprodustat zijn onderzocht in vijf pivotal fase-III studies, waarvan er twee zijn uitgevoerd bij *non-dialysis* (ND-) patiënten en drie bij *dialysis* (D-) patiënten. Deze studies hadden een vergelijkbaar primair eindpunt: *‘measured mean change in Hgb between Baseline and EP’*. De resultaten wijzen uit dat daprodustat bij ND-patiënten leidt tot een duidelijke verbetering in Hb-gehalten ten opzichte van placebo. Vergelijkbare effecten (in termen van behoud van Hb-gehalten) worden gezien ten opzichte van *Recombinant Humaan Erythropoïetine* (rhEPO). Deze effecten gingen vergezeld van een verbetering in *patient-reported outcomes*, en een vermindering in de noodzaak voor rescuemedicatie en transfusies ten opzichte van placebo. De genoemde effecten worden gezien bij zowel patiënten die *Erythropoiesis-Stimulating Agents* (ESAs) gebruiken als bij patiënten die dit niet gebruiken. Voor dialysepatiënten wijzen de resultaten uit dat de werkzaamheid van daprodustat in termen van stabilisatie en behoud van Hb-gehalten vergelijkbaar is met ESA-therapie. Ook de uitkomsten op gebied van *Quality of Life* (QoL) zijn vergelijkbaar. Geconcludeerd wordt dat zowel bij D als bij ND-patiënten is aangetoond dat daprodustat non-inferieur is aan ESA.

- Bij de ND-patiënten die zijn behandeld met daprodustat wordt een verhoogd risico gezien op *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE), ten opzichte van de groep behandeld met ESAs. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De firma wordt gevraagd:

- de factoren te identificeren die een verhoogd risico geven (op basis van diverse additionele analyses),
- te bediscussiëren waarom dit niet wordt gezien bij D-patiënten en;
- een voorstel te doen voor risico mitigerende maatregelen.

Opmerkelijk is dat het veiligheidsprofiel, en dan met name het risico op MACE, verschilt met vergelijkbare geneesmiddelen Evrenzo (roxadustat) en Vafseo (vadadustat).

- Middels een *major objection* wordt de firma verzocht verder in te gaan op de toepassing bij ND-patiënten die niet in aanmerking komen voor ESA-therapie. Voor deze groep kan het cardiovasculaire risicoprofiel niet goed worden beoordeeld. In de studies zijn weinig patiënten uit deze groep geïncludeerd en de follow-up voor deze groep was beperkt.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is duidelijk aangetoond, zowel bij de D-groep als de ND-groep, maar over het veiligheidsprofiel voor de ND-groep zijn twee *major objections* geformuleerd. Daarnaast zijn er *major objections* geformuleerd op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.d

Nuvaxovid

Productnaam	Nuvaxovid
Werkzaam bestanddeel	SARS-CoV-2 recombinant spike eiwit
Farmaceutische vorm en sterkte	dispensie voor injectie: 5.0 microgram/dosis
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	127964
Zaaknummer	947404

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Nuvaxovid is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 in individuals 12& years of age and older.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met data afkomstig van de pediatrie expansie van studie 2019nCoV-301. Dit maakt ook deel uit van het *Paediatric Investigation Plan* (PIP). De werkzaamheid bij kinderen ≥12 jaar wordt onderbouwd op basis van immunobridging. Bij de recent goedgekeurde indicatie-uitbreidingen voor Comirnaty (voorheen: Pfizer-vaccin) en Spikevax (voorheen: Moderna-vaccin) is eenzelfde benadering gevolgd.

Bij immunobridging wordt de hoeveelheid neutraliserende antilichamen na twee doses Nuvaxovid vergeleken met de antilichaamrespons na twee dosis Nuvaxovid bij volwassenen. De resultaten wijzen uit dat de hoeveelheid neutraliserende antilichamen bij adolescenten op zijn minst even hoog is als bij volwassenen. Ook de veiligheidsdata wijzen op een vergelijkbaar profiel. Hieruit kan worden afgeleid dat dit vaccin bij adolescenten minstens even effectief en veilig is als bij volwassenen. De *benefit/risk* balans voor de groep in de leeftijd van 12 tot <18 is positief.

Wel staan er nog een aantal vragen open. Het gaat hier met name om een aantal vereiste verduidelijkingen in de *Reference Safety Information* (RSI), bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC), en het *European Public Assessment Report* (EPAR).

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit vaccin. Op basis van immunobridging is voldoende aangetoond dat dit vaccin bij adolescenten minstens even effectief en veilig is als bij volwassenen.

**Agendapunt 7.e**

*Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.*

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

**Agendapunt 9**

**Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

**Agendapunt 9.a**

**Biosimilar profiel Herceptin (trastuzumab)**

In de 975<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 1 april 2021) is een beleidswijziging omtrent de afhandeling van biosimilars goedgekeurd. Kern van de aanpassing is om, indien er genoeg ervaring is opgedaan met biosimilar aanvragen van een werkzaam bestanddeel, een stof-specifiek profiel op te stellen. In dit profiel wordt aan de hand van eerdere biosimilar beoordelingen een overzicht opgesteld van de belangrijkste aandachtspunten per beoordelingsdiscipline. Indien een stof-specifiek profiel is goedgekeurd door College, dan wordt het agenderingsbeleid voor deze stof aangepast en zal een volgende biosimilar aanvraag conform het vigerend beoordelingsbeleid worden beoordeeld maar niet meer de eerste ronde van de aanvraagprocedure voor een Collegevergadering worden geagendeerd (tenzij daar aanleiding voor is). Inmiddels is ruime ervaring opgebouwd met biosimilars van Herceptin (trastuzumab) om die reden is nu een stof-specifiek profiel opgesteld voor trastuzumab. Deze wordt nu voorgelegd aan het College. Het College geeft aan akkoord te kunnen met dit profiel voor Herceptin.

**Agendapunt 9.b**

***Companion diagnostics***

Een *companion diagnostic* (CDx) is een hulpmiddel (*in vitro* diagnosticum) om patiëntgroepen te identificeren die het meest baat hebben bij een specifiek geneesmiddel, of die een verhoogd risico hebben op ernstige bijwerkingen. Op dit moment worden CDx niet in regelgeving beschreven, maar daar gaat verandering in komen. In de nieuwe *In Vitro Diagnostics Regulation* (IVDR) worden de CDx gedefinieerd en ingedeeld als relatief hoog risico producten (klasse C). Hieruit volgt dat deze door een *Notified Body* (NB) moeten worden beoordeeld op technische en analytische *performance*. Vervolgens moet de NB een geneesmiddelenautoriteit raadplegen betreffende de klinische *performance* bij gebruik in combinatie met het betreffende geneesmiddel. De IVDR wordt op korte termijn van kracht. Vanaf mei 2022 moeten nieuwe CDx voldoen aan de IVDR. Bestaande CDx dienen voor mei 2025 te worden gehercertificeerd. Middels een presentatie wordt het College op de hoogte gebracht van de o.a. consequenties van de nieuwe IVDR en de gang van zaken omtrent de beoordeling van CDx.

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

Agendapunt 10.a Adcirca

Productnaam	Adcirca
Werkzaam bestanddeel	tadalafil
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 20 mg Aangevraagd - orale suspensie: 2 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	G04BE08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	102821, 129448
Zaaknummer	928841

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een variatie en een *line-extension* (nieuwe farmaceutische vorm) via de centrale procedure. Voor de reeds geregistreerde filmomhulde tabletten wordt een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie aangevraagd: *“Adults –AD CIRCA is indicated in adults for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) classified as WHO functional class II and III, to improve exercise capacity (see section 5.1). Efficacy has been shown in idiopathic PAH (IPAH) and in PAH related to collagen vascular disease. Paediatric population - Treatment of paediatric patients aged 6 months to 17 years old with PAH classified as WHO functional class II and III. Efficacy in patients ≥ 6 years in terms of improvement of exercise capacity has been shown in IPAH and PAH associated with surgical repair of at least 6 month duration of simple congenital systemic to pulmonary shunt.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

De huidige goedgekeurde indicatie met bovenstaande wijzigingen wordt tevens aangevraagd voor de nieuwe farmaceutische vorm (orale suspensie).

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De variatie wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en populatiefarmacokinetiek (popPK) van tadalafil zijn vergeleken met placebo bij 34 kinderen met PAH. In de studie werden zowel de orale suspensie als de filmomhulde tabletten toegepast.

De resultaten wijzen op een gemiddelde winst in *6-Minute Walk Test* (6MWD) van 23.88 meter bij de kinderen behandeld met oftadalafil, ten opzichte van de placebogroep. De secundaire eindpunten zijn *time to clinical worsening* en *incidence of clinical worsening*. Op deze eindpunten lijkt een positieve trend zichtbaar te zijn ten opzichte van placebo. Het veiligheidsprofiel bij kinderen is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de resultaten van de studie onvoldoende ondersteuning bieden voor de aangevraagde indicatie bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar, alsmede voor de in de indicatie benoemde PAH etiologie. Het aantal patiënten in de studie dat *‘PAH associated with surgical*



*repair* had was te klein om dit als specifieke groep te vermelden in de indicatie. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd.

- Voor de groep in de leeftijd van 2 tot 6 jaar wordt op basis van PK geëxtrapoleerd vanuit volwassenen. Dit gaat echter niet vergezeld van ondersteunende farmacodynamiek (PD-) data voor de genoemde leeftijdsgroep. Hierover is een *other concern* geformuleerd, maar volgens het College moet deze worden geüpgraded naar een *major objection*. Voorgesteld wordt dit tevens te combineren met de *major objection* waarin de firma wordt gevraagd naar eventuele voornemens om meer data te genereren voor de groep <6 jaar.
- De studie is uitgevoerd *under fasting conditions*. De firma wordt verzocht zowel voor de tabletten als voor de orale suspensie te onderzoeken wat de invloed is van gelijktijdige voedselinname. De reden voor dit verzoek is dat bekend is dat de formulering van tadalafil van invloed is op de werkzaamheid bij gelijktijdige voedselinname. Hierover is een *major objection* geformuleerd die wordt gesteund door het College.
- Het *mixed model* roept vragen op. Dit is het model op basis waarvan sprake zou zijn van een positieve trend op de 6MWD bij de groep patiënten in de leeftijd van  $\geq 6$  tot <18 jaar. De resultaten in een specifieke tabel wijzen uit dat op elk tijdstip de gemiddelde verandering in 6MWD (in vergelijking met baseline) voor de placebogroep hoger ligt dan voor de groep behandeld met tadalafil. Vervolgens wordt op basis van dit model geconcludeerd dat sprake is van een 23.88 m 6MWD winst ten faveure van de tadalafil-groep. Dit roept de vraag op of dit analysemodel geschikt is voor een eindpuntanalyse bij deze patiëntenpopulatie. De firma wordt verzocht hier opheldering over te geven. Besloten wordt hierover een additionele *other concern* te formuleren.
- Het College ondersteunt de *other concern* waarin de firma wordt gevraagd om een *responder* analyse om meer inzicht te krijgen in de klinische relevantie van het effect.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze variatie. *Major objections* resteren over de indicatie, het onvoldoende onderzochte voedsel-effect, en de extrapolatie van de werkzaamheid naar de jongste groep.

Agendapunt 10.b

**Beyfortus**

Productnaam	Beyfortus
Werkzaam bestanddeel	nirsevimab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 50 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BN
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	129616
Zaaknummer	936826

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Beyfortus is indicated to immunise infants from birth entering their first Respiratory Syncytial Virus (RSV) season for the prevention of RSV lower respiratory tract disease.”*

**Kwaliteit**

Voor de spuit ontbreekt een door een *notified body* afgegeven certificaat waaruit blijkt dat deze voldoet aan de *General Safety and Performance Requirements*. Dit is een *major objection*.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met 3 pivotal studies. Twee studies zijn dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd en één studie is dubbelblind en palivizumab-gecontroleerd. De resultaten wijzen op een klein maar klinisch relevant effect.

Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur over de extrapolatie van de werkzaamheid naar zuigelingen met een lichaamsgewicht van <1.7 kg en extreem premature baby's.

Opgemerkt wordt dat de studies zijn uitgevoerd gedurende de coronacrisis. In die periode was de incidentie van RSV laag. Dit roept de vraag op of dit van invloed is op de uitkomsten van de studies. In reactie hierop wordt toegelicht dat er geen reden is om aan te nemen dat dit van invloed is op de studie-uitkomsten.

Verder wordt opgemerkt dat, wanneer dit middel breed zou worden ingezet, er in de populatie geen antistoffen gegenereerd worden tegen RSV en dat zou niet wenselijk zijn. Het is echter niet de verwachting dat dit middel breed wordt ingezet. Niettemin is het genoemde wel een punt van aandacht. Dit moet worden gemonitord.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De extrapolatie van de werkzaamheid naar zuigelingen met een lichaamsgewicht van <1.7 kg en extreem premature baby's is onvoldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.c

**Brukinsa**

Productnaam	Brukinsa
Werkzaam bestanddeel	zanubrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 80 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01EL03</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126840
Zaaknummer	939659

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde: *“BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.*

*BRUKINSA is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL).*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee studies. De eerste is een lopende, open-label, gerandomiseerde fase-III studie, waarin de werkzaamheid van zanubrutinib wordt vergeleken met die van bendamustine + rituximab. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met onbehandelde CLL/SLL, met of zonder 17p deletie. De resultaten wijzen op een statistisch significante en klinisch relevante *Progression Free Survival* (PFS) winst bij patiënten die zijn behandeld met zanubrutinib, ten opzichte van de patiënten die zijn behandeld met de combinatie. Het gaat hier om het cohort patiënten zonder 17p deletie. De PFS in de combinatie arm is 33,7 maanden, waarbij deze in de zanubrutinib niet is gehaald, met een *Hazard Ratio* van 0,42. Voor het cohort met 17p deletie werd de mediane PFS niet bereikt. De PFS na 24 maanden was 88.9% (percentage van het totaal).

De tweede studie is een lopende, open-label, gerandomiseerde fase-III studie waarin de werkzaamheid van zanubrutinib wordt vergeleken met die van ibrutinib. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met *relapsing/remitting* (R/R) CLL/SLL. De *Overall Response Rate* (ORR) resultaten wijzen uit dat zanubrutinib non-inferieur is aan ibrutinib.

Het veiligheidsprofiel is in lijn met het reeds bekende veiligheidsprofiel bij de huidige goedgekeurde indicatie.

- Volgens de Rapporteur is de *benefit/risk* balans positief, indien de ‘*or small lymphocytic lymphoma (SLL)*’ uit de indicatie wordt verwijderd, en in indicatie tevens wordt opgenomen dat het een monotherapie betreft. Dit is ook gedaan bij vergelijkbare, recente aanvragen voor CLL-indicaties. Aanvankelijk was het voorstel om aan deze *major objection* toe te voegen dat de indicatie moet worden

opgesplitst in een indicatie voor voorbehandelde patiënten en een indicatie voor niet-voorbehandelde patiënten. Het College steunt dit voorstel echter niet, aangezien de beide groepen al vallen onder de indicatie zoals nu wordt aangevraagd.

- In een *major objection* vraagt de Co-Rapporteur om bijgewerkte PFS data, omdat ORR geen goed eindpunt zou zijn voor patiënten met R/R CLL. Het College vindt dit een *other concern*, en wijst erop dat de schatting op basis van de Kaplan–Meier bij 12 maanden in het voordeel is van zanubrutinib. Dit wordt ondersteund door de *Overall Survival (OS)* en *Duration of Response (DoR)* data bij 12 maanden.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over het aangevraagde extra jaar marktbescherming. De firma dient de claim beter te onderbouwen. Het College steunt deze *major objection*.
- Voorgesteld wordt een additionele *other concern* te formuleren over de beperkte data betreffende patiënten die zijn voorbehandeld met *Bruton Tyrosine Kinase (BTK)/BCL2*-remmers. Deze informatie dient te worden opgenomen in rubriek 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 **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, indien deze wordt aangepast in lijn met het commentaar. Verder resteren er een aantal *other concerns*.

Agendapunt 10.d

Herwenda

Productnaam	Herwenda
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 150 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, CHMP Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	129461
Zaaknummer	929648

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Herceptin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Herceptin zijn goedgekeurd: *“The proposed indications for Herwenda are identical to those for EU Herceptin, summarized:*

- *Metastatic HER2 positive breast cancer*
- *Early HER2 positive breast cancer*
- *Metastatic HER2 positive gastric cancer.”*

Dit is een verkorte weergave van de aangevraagde indicatie.

**Kwaliteit**

De beoordeling van de Rapporteur wordt gesteund. Er is een *major objection* geformuleerd over de *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaten.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een nog lopende, gerandomiseerde, dubbelblinde studie. In deze studie worden HER-2-positieve borstkankerpatiënten eerst gedurende 12 weken behandeld met *anthracycline-based* chemotherapie, waarna zij worden behandeld met Herwenda of Herceptin, in combinatie met paclitaxel. Daarna volgt behandeling in de adjuvant-setting.

De huidige dataset is nog onvolledig, waardoor met name de immunogeniciteit en lange termijn veiligheid nog niet adequaat kunnen worden beoordeeld. Dit zorgt ervoor dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. De Rapporteur formuleert dit als *other concern* maar het College vindt dit een *major objection*.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is onvoldoende aangetoond. Op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*, en de klinische dataset is incompleet. Ook hierover is een *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 10.e

Ronapreve

Productnaam	Ronapreve
Werkzame bestanddelen	casirivimab en imdevimab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie: 300 mg + 300 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in J06BD07</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	129558
Zaaknummer	936303

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor en uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of COVID-19 in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg ~~who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.~~*

*Treatment of COVID-19 in hospitalised adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg.*

*Prevention of COVID-19 in adults and adolescents aged 12 years and older weighing at least 40 kg.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee studies. De eerste is de pivotal RECOVERY studie. Dit is een open-label platformstudie waarin verschillende behandelingen worden vergeleken met standaardbehandelingen bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten (adolescenten en volwassenen). Het primaire eindpunt is de *all-cause* mortaliteit 28 dagen na randomisatie bij de patiënten die seronegatief waren bij aanvang van de behandeling. De resultaten wijzen uit dat de *all-cause* mortaliteit bij patiënten behandeld met Ronapreve 6% lager ligt dan bij patiënten die op reguliere wijze zijn behandeld.

De tweede, ondersteunende studie is de COV-2066 studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase I-II-III studie bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten die op basis van ernst van ziekte zijn opgedeeld in verschillende cohorten.

Deze studie is voortijdig gestopt en heeft het primaire eindpunt niet behaald.

Desondanks wordt ook hier een klinisch relevant effect gezien bij patiënten die seronegatief waren bij aanvang van behandeling.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de robuustheid van de resultaten die zijn gegenereerd met de RECOVERY studie. Het College is het met de Rapporteur eens dat er verschillende methodologische kwesties zijn die opheldering behoeven. Men vindt echter ook dat er op dit moment voldoende bewijs is voor een klinisch relevant effect bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten die seronegatief zijn bij aanvang van behandeling.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de aangevraagde indicatie te breed is en steunt de hierover geformuleerde *major objection*. De indicatie moet worden beperkt tot seronegatieve patiënten, aangezien alleen bij die patiënten sprake is van een klinisch relevant effect. De Co-Rapporteur is het niet eens met het beperken van de indicatie tot seronegatieve patiënten, omdat het testen op serostatus niet haalbaar zou zijn. In Nederland is dit wel haalbaar, maar de opmerking van de Co-Rapporteur laat zien dat op Europees niveau moet worden geïnventariseerd wat de haalbaarheid is van deze tests. Verder is het College het met de Rapporteurs eens dat de term ‘*hospitalised*’ niet in de indicatie thuishoort. Deze term wordt nu gebruikt om de ernst van de aandoening aan te geven, maar dat is niet in lijn met de aanpak bij andere, reeds goedgekeurde behandelingen. Overeengekomen is dat de ernst wordt aangegeven op basis van de mate van afhankelijkheid van extra zuurstof.
- Het College steunt het voorstel van de Co-Rapporteur om een *major objection* te formuleren over de posologie. Opgemerkt wordt dat gehospitaliseerde patiënten die zuurstofbehoefstig zijn tweemaal de dosis krijgen van patiënten die niet gehospitaliseerd zijn. De firma wordt verzocht hier verder op in te gaan. Verder is het College het met de Co-Rapporteur eens dat een dosering van 8000 mg voor de zuurstofbehoefstige patiënten wél acceptabel zou kunnen zijn. Dit is ook de dosering waarmee het effect is aangetoond in de studies, en er zijn geen zorgen over de veiligheid bij deze dosering.

*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 dit geneesmiddel met deze indicatie. Er is bewijs voor een klinisch relevant effect bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten die seronegatief zijn, maar de robuustheid van de studieresultaten behoeft eerst nog nadere discussie. Verder resteren er *major objections* over de indicatiebewoording en de posologie.

Agendapunt 10.f

Teclistamab

Productnaam	Teclistamab ( <i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Tecvayli</i> )
Werkzaam bestanddeel	teclistamab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	129627
Zaaknummer	936989

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Teclistamab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least three prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody.”*

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

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met resultaten van een lopende, eenarmige open-label fase-I/II studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van teclistamab monotherapie onderzocht bij patiënten met RRMM die waren behandeld met ten minste drie voorafgaande behandelingslijnen. De voorlopige resultaten zijn gebaseerd op twee afkappunten. Met een *Overall Response Rate (ORR)* van 62.7% is het primaire eindpunt bereikt. De mediane *Duration of Response (DoR)* is nog niet bereikt.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over beperkte DoR-data (mediaan nog niet bereikt) en de beperkte follow-up (9.9 maanden), waardoor niet kan worden beoordeeld hoe de DoR zich verhoudt tot die van de andere behandelingen die voorwaardelijk zijn goedgekeurd. Het College steunt deze *major objection*. Meer mature data zijn vereist. Opgemerkt wordt dat, indien deze *major objection* wordt opgelost, er in principe wordt voldaan aan de voorwaarden voor een CMA.
- Ook de *major objection* over de indicatie wordt ondersteund. De firma dient de indicatie in lijn te brengen met de studiepopulatie, die voornamelijk triple refractair is en waarbij de ziekte progressie vertoonde na de laatste behandeling.

Naar aanleiding van de eerste *major objection* wordt opgemerkt dat er in de afgelopen jaren steeds meer behandelopties beschikbaar zijn gekomen voor patiënten met RRMM. Eenarmige studies geven geen inzicht in de toegevoegde waarde van een geneesmiddel ten opzichte van de al bestaande behandelingen. Daarvoor zijn gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig. Dit zou in wetenschappelijke adviezen voor deze geneesmiddelen kenbaar moeten gemaakt richting de firma. Besloten wordt dit op Europees niveau ter discussie in te brengen.

*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 kan niet worden beoordeeld hoe de werkzaamheid en veiligheid zich verhouden tot die van de huidige beschikbare behandelingen. Dit is een *major objection*. Ook over de indicatie is een *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 10.g

Triumeq

Productnaam	Triumeq
Werkzame bestanddelen	dolutegravir, abacavir en lamivudine
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – tabletten: 50mg/600mg/300mg Aangevraagd – dispergeerbare tabletten: 5 mg/ 60 mg/ 30 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AR13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	129443, 114528
Zaaknummer	928767

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure. De variatie behelst een aanvraag voor een nieuwe farmaceutische vorm (orodispergeerbare tabletten) met een nieuwe indicatie: *“Triumeq is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected children weighing at least 14 kg to less than 25 kg (see sections 4.4 and 5.1).”*

Daarnaast wordt een indicatie-uitbreiding aangevraagd voor de reeds geregistreerde tabletten: *“Triumeq is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults, and adolescents and children ~~above 12 years of age~~ weighing at least 25 ~~40~~ kg (see sections 4.4 and 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- *Orodispergeerbare tabletten* – de werkzaamheid van Triumeq bij kinderen met een lichaamsgewicht vanaf 14 kg wordt geëxtrapoleerd op basis van farmacokinetiek (PK) bridging tussen volwassenen en kinderen. Deze aanpak is in lijn met de *guidance* van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Het blijkt dat de component dolutegravir bij de orodispergeerbare tabletten tot een hogere blootstelling leidt dan bij de reeds geregistreerde tabletten. Dit werd ook gezien toen dispergeerbare dolutegravir tabletten werden vergeleken met de conventionele dolutegravir tabletten (Tivicay). De informatie over deze hogere blootstelling wordt opgenomen in rubriek 5.2 (farmacokinetische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). De voorgestelde dosering voor dolutegravir bij deze gewichtsgroep is gelijk aan die van Tivicay orodispergeerbare tabletten. Voor de groep met een gewicht van 20 tot 25 kg is de dosering voor abacavir en lamivudine in Triumeq lager dan bij de respectievelijke monotherapieën. Dit leidt er mede toe dat de orodispergeerbare tabletten en reguliere tabletten niet uitwisselbaar zijn. Dit staat ook als zodanig vermeld in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de SmPC. Mede op basis van deze overwegingen wordt geconcludeerd dat de *benefit/risk* balans voor de orodispergeerbare tabletten met de nieuwe indicatie positief is.
- *Filmomhulde tabletten* – de indicatie-uitbreiding is voldoende onderbouwd op basis van extrapolatie vanuit volwassenen.

- 
- Vanuit het College wordt nog opgemerkt dat dolutegravir bij een kleine subgroep van patiënten kan leiden tot gewichtstoename. Aangeraden wordt dit te monitoren middels de *Periodic Safety Update Reports* (PSUR).

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze variatie voor dit geneesmiddel.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 12.a** **CHMP-verslag 19-22- april 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMHP.
- Nulibry (fosdenopterin)**  
Dit onderwerp is eerder besproken in de 995<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 19 januari 2022). Inmiddels is duidelijk dat de CHMP een *approval under exceptional circumstances* acceptabel vindt. Een belangrijk discussiepunt is de 'comprehensiveness' van de data. Het gaat dan met name de vraag waarom het verkrijgen van *comprehensive* data in een bepaalde setting niet mogelijk is (waardoor een *approval under exceptional circumstances* nog de enige mogelijkheid is). De firma geeft aan het financieel niet te kunnen dragen om jarenlang data te moeten verzamelen in een register – dit als voorwaarde voor de registratie *under exceptional circumstances*. Deze aanvraag zal in een volgende Collegevergadering terugkomen.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 20-21 april 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 2-5 mei 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de PRAC.
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 11-13 april 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de COMP.

<b>Agendapunt 13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>Agendapunt 13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b> <i>Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.</i>
<b>Agendapunt 13.2</b>	<b>Actiepuntenlijst</b> Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.3</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken</b> Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
<b>Agendapunt 13.4</b>	<b>Overzicht perscontacten</b> Er is geen overzicht geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.5</b>	<b>Wetenschappelijke adviezen</b> <i>Tien adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.</i>
<b>Agendapunt 13.6</b>	<b>Pediatrische onderzoeksplannen</b> Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
<b>Agendapunt 13.7</b>	<b>Overige zaken</b>
<b>Agendapunt 13.7.a</b>	<b>Lareb overzicht COVID-19 vaccins</b> Het betreft een overzicht van meldingen van fatale cases, trombose, Trombose met Trombocytopenie Syndroom (TTS), en myocarditis/pericarditis die worden geassocieerd met COVID-19 vaccins. Tevens wordt een update gegeven van het signaal voor menstruatiestoornissen, in dit geval specifiek de postmenopauzale bloedingen. Na een beoordeling van de meldingen en de informatie die daarover beschikbaar is, en gelet op de hoge achtergrondincidentie voor de leeftijdsgroep van 50 en 59 jaar, wordt geconcludeerd dat geen regulatoire actie noodzakelijk is, anders dan de routinemaatregelen. Er is geen onderbouwd onderliggend mechanisme.
<b>Agendapunt 13.8</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie</b> Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
<b>Agendapunt 14</b>	<b>Rondvraag</b> 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**

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

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma