

Vastgesteld d.d.
25 augustus 2022

**Openbaar verslag van de 1005^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 15 juni 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
13-10-2022	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *mavacamten* als werkzaam bestanddeel, waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *buprenorphine* als werkzaam bestanddeel en ATC-code N07BC01, waarmee deze valt onder de klasse *drugs used in addictive disorders*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.



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

www.cbg-meb.nl

- 10.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *dupilumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ijzer(III)carboxymaltose als* werkzaam bestanddeel en ATC-code B03AC, waarmee deze valt onder de klasse *iron preparations*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
- 10.d Imbruvica
ibrutinib
Oncologie
- 10.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ibrutinib* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01EL01, waarmee deze valt onder de klasse *protein kinase inhibitors*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *finerenone* als werkzaam bestanddeel en ATC-code C03DA05, waarmee deze valt onder de klasse *aldosterone antagonists and other potassium-sparing agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *cemiplimab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FF06, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.h Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *darolutamide* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L02BB06, waarmee deze valt onder de klasse *hormone antagonists and related agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.i Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *nivolumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XC17, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 20-23 juni 2022
- 12.b CMDh-agenda 21-23 juni 2022
- 12.c PRAC-verslag 7-10 juni 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**

-
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1005^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegelid Kersting meldt ten aanzien van agendapunten 10.d en 10.e dat zij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Mevr. Kersting zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.g, 10.h, 10.i, 10.d, 10.e en 10.a. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.b, 10.c, 10.f en 7.a. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 14 en 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

Afmeldingen
Collegelid Deneer is verhinderd.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen conceptverslagen 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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.b *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.c *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.d

Imbruvica

Productnaam	Imbruvica
Werkzaam bestanddeel	ibrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 140 mg filmomhulde tabletten: 140 mg, 280 mg, 420 mg en 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 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

- *“Imbruvica as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).*
- *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 indicated for mantle cell lymphoma (MCL) and Waldenström’s macroglobulinaemia (WM).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 999^e Collegevergadering (d.d. 16 maart 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie. De werkzaamheid is voldoende onderbouwd, maar op het gebied van veiligheid resteert een *major objection*.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

- Uit de door de firma aangeleverde data blijkt dat cardiale risicofactoren *at baseline*, een hogere leeftijd, mannelijk geslacht en een *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 1-2* risicofactoren zijn voor fatale en ernstige cardiale events. De geüpdatet werkzaamheidsdata, waaronder *Overall Survival (OS)*, steunen echter een positieve *benefit/risk* balans in de *overall* populatie. Bovendien traden niet bij alle patiënten met risicofactoren ernstige of fatale cardiale events op. Het lijkt hierbij overigens niet te gaan om een probleem ten gevolge van de interactie met venetoclax, maar meer om een intrinsiek probleem van ibrutinib. De Rapporteur is van mening dat voor patiënten met relevante risicofactoren ten aanzien van ernstige/fatale cardiale events het risico van behandeling met ibrutinib (en venetoclax) mogelijk zwaarder weegt dan de voordelen en dat voor een alternatieve behandeling gekozen dient te worden in deze patiëntenpopulatie. De Rapporteur vindt de *major objection* opgelost, maar formuleert een *other concern* waarin gevraagd wordt om risicominimaliserende

maatregelen en aanpassing van de rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Het College is het eens met de Rapporteur dat de *major objection* is opgelost, maar stelt voor aan de *other concern* toe te voegen dat de firma specifiek moet benoemen dat de cardiale events een fatale afloop kunnen hebben. De firma zal nog een retrospectieve cohortstudie uitvoeren om beter te kunnen identificeren welke patiënten het grootste risico lopen. Dit is opgenomen in het *Risk Management Plan* (RMP). Verder is in deze procedure door de PRAC-Rapporteur voorgesteld om een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uit te sturen. Het College benadrukt dat hierbij de uitkomsten van nu nog lopende studies meegenomen dienen te worden.

- In de *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP) is in de 1^e ronde een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de claim van een additioneel jaar marktbescherming door de firma. Deze *major objection* is nog niet opgelost. De firma heeft nog geen vergelijking gemaakt tussen de *benefit/risk* balans van ibrutinib in combinatie met venetoclax en die van andere goedgekeurde alternatieve behandelopties.

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 werkzaamheid is voldoende onderbouwd en de *major objection* met betrekking tot de veiligheid is opgelost. De claim voor een extra jaar marktbescherming is nog onvoldoende onderbouwd en derhalve niet goedgekeurd.

Agendapunt 10.e *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.f *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.g *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.h *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.i *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 20-23 juni 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.
De bespreking van twee onderwerpen blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 21-23 juni 2022**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Co-ordination 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 juni 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 van de PRAC op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
De bespreking van twee onderwerpen blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's en 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.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Prof. dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers