

Vastgesteld d.d.
25 augustus 2022

**Openbaar verslag van de 1006^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 30 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**
 - 5.a Conceptverslag 1000^e Collegevergadering d.d. 31 maart 2022
 - 5.b Conceptverslag 1001^e Collegevergadering d.d. 13 april 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 Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *timolol* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01ED01, waarmee deze valt onder de klasse *antiglaucoma preparations and miotics*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ijzer(III)carboxymaltose* als werkzaam bestanddeel en ATC code B03AC, waarmee deze valt onder de klasse *iron preparations*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *brimonidine* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01GA07, waarmee deze valt onder de klasse *decongestants and antiallergics*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.d Micafungin Pharmazac
micafungin
Infectieziekten
 - 7.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tranexaminezuur* als



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

www.cbg-meb.nl

- 7.f werkzaam bestanddeel en ATC code B02AA02, waarmee deze valt onder de klasse *antifibrinolytics*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
Opdualag
relatlimab en nivolumab
Oncologie
- 7.g Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *posaconazol* als werkzaam bestanddeel en ATC code J02AC04, waarmee deze valt onder de klasse *antimycotics for systemic use*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 8.a Beslissing op bezwaar Semap
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *enalapril* als werkzaam bestanddeel en ATC code C09AA02, waarmee deze valt onder de klasse *ace inhibitors, plain*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *eculizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L04AA25, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *dupilumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code D11AH05, waarmee deze valt onder de klasse *other dermatological preparations*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.d 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.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *etranacogene dezaparvovec* als werkzaam bestanddeel en ATC code B06, waarmee deze valt onder de klasse *other hematological agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *islelizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01FF09, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Tecartus Autologous
transduced T-cells
Oncologie
- 10.h Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *butedronaat* als werkzaam bestanddeel en ATC code V09BA04, waarmee deze valt onder de klasse *diagnostic radiopharmaceuticals*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
- 10.i Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tislelizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01FF09, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.j Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ivosidenib* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01XX62, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.k Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tremelimumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01FX20, waarmee deze valt onder de klasse

antineoplastic agents. Deze aanvraag 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-verslag 20-23 juni 2022
- 12.b CMDh-verslag 21-22 juni 2022
- 12.c PRAC-agenda 4-7 juli 2022
- 12.d COMP-verslag 14-16 juni 2022
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.3.a Juridisch overzicht
- 13.3.b Van Wob naar Woo
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.7.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *gadopiclenol* als werkzaam bestanddeel en ATC code V08CA12, waarmee deze valt onder de klasse *magnetic resonance imaging contrast media*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 13.7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *daprodustat* als werkzaam bestanddeel en ATC code B03XA07, waarmee deze valt onder de klasse *other antianemic preparations*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 13.8.a CAT-verslag 15-17 juni 2022
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 1006^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Mikkers, mevr. Swinkels, mevr. Roos, mevr. Chen, en mevr. De Boer. Zij nemen voor het eerst deel aan de Collegevergadering. *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 10, eerste lid, aanhef en onder d van de WOB worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

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, 7.e, 7.f, 10.g, 10.f, 10.i, 8.a, 10.j, 10.k, 10.e, 10.b, 10.a, 10.c, 10.d, 10.h, 7.c, 7.b, 7.a, 7.d, 7.g 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

De bespreking van twee onderwerpen blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Afmeldingen

Collegelid Guchelaar is verhinderd.

Jong CBG

Het CBG heeft in mei 2016 Jong CBG opgericht. Het Jong CBG bestaat uit 14 enthousiaste jonge wetenschappers, en geeft gevraagd en ongevraagd advies aan het College en het agentschap. Inmiddels zijn twee termijnen van 3 jaar verstreken. Nu wordt gekeken of en in welke vorm wordt doorgegaan.

Kort geding stichting Viruswaarheid

In de 994^e Collegevergadering (d.d. 6 januari 2022) werd medegedeeld dat in het kort geding, aangespannen door stichting Viruswaarheid tegen het CBG en de Gezondheidsraad, alle vorderingen door de rechter zijn afgewezen. Tevens werd aangegeven dat bekend was geworden dat stichting Viruswaarheid in hoger beroep gaat. Toegelicht wordt dat de stichting Viruswaarheid geen procedure is gestart bij de Hoge Raad. Op 29 juni jl. eindigde de termijn voor het instellen van cassatieberoep tegen het arrest van het Hof in de kortgedingprocedure.

Verder wordt opgemerkt dat de aangifte die door de stichting Viruswaarheid is gedaan tegen een aantal CBG-medewerkers weinig prioriteit heeft bij politie en justitie.

Afscheidssymposium Collegevoorzitter De Boer Universiteit Utrecht

Op 22 juni jl. was er in de Domkerk in Utrecht een afscheidssymposium voor Collegevoorzitter De Boer, die met emeritaat is gegaan, na een carrière van bijna dertig jaar bij de Universiteit Utrecht. Het symposium eindigde met een lezing van hemzelf. Aan het einde van die lezing verraste de Amstelveense burgemeester Poppens hem met een koninklijke onderscheiding, Officier in de Orde van Oranje

Nassau. Poppens omschreef De Boer als ‘excellente wetenschapper en uitmuntend docent’. Hij werd geroemd om zijn wetenschappelijke prestaties in de klinische farmacologie, al zijn bestuursfuncties en de manier waarop hij het onderzoek naar en gebruik van medicijnen op een heldere manier weet uit te leggen. De Boer is sinds 2017 voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze functie blijft hij vervullen.

Schorsing hydroxyethylzetmeel (HES) oplossingen voor infusie

Dit onderwerp is eerder besproken in de 1004^e Collegevergadering (d.d. 25 mei 2022). Inmiddels zijn de vergunningen van HES oplossingen voor infusie geschorst. Dit in verband met een verhoogd risico op ernstige nierschade en overlijden bij specifieke groepen patiënten. Er zijn alternatieve behandelingen beschikbaar.

De Europese Commissie heeft besloten het advies tot schorsing van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) en de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) over te nemen. Hierop volgend heeft het CBG nu de handelsvergunningen geschorst vanaf 23 juni 2022. De HES-oplossingen mogen vanaf nu niet meer verhandeld worden door de vergunninghouder en zijn dus niet langer verkrijgbaar bij de fabrikant.

Terugkoppeling vanuit Europa

- Het CBG levert voorzitters voor aantal Europese comités. Met het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) is recent overeengekomen dat het CBG hiervoor een financiering krijgt (voor 60% van de geleverde inzet).
- Er is opnieuw gesproken over de regulatoire overbelasting van het Europese netwerk. Deze overbelasting leidt er o.a. toe dat niet alle Rapporteurschappen kunnen worden toegewezen aan lidstaten. Inmiddels is door de *Heads of Medicines Agencies* (HMA) en het EMA een groep opgezet (*Technical Group on Resourcing*) die zoekt naar operationele mogelijkheden om de druk op het Europese netwerk te verlichten.
- Bij de afgelopen bijeenkomst van de EMA *management board* heeft de Europese Commissie (EC) een algemene toelichting gegeven op de op handen zijnde herziening van de geneesmiddelenwetgeving. De EC gaf aan zich zorgen te maken over de traagheid waarmee geneesmiddelen in Europa worden gereguleerd, zeker in vergelijking tot andere regulatoire bewegingen op mondiaal niveau (met name de Verenigde Staten). Dit betekent een vertraagde toegang tot geneesmiddelen voor patiënten in Europa. De herziening zal o.a. gericht zijn op een efficiëntere inrichting van de processen. Verwacht wordt dat men december dit jaar met een herzieningsvoorstel komt. Dit wordt vervolgens door de lidstaten en het Europees Parlement in verschillende onderhandelingsfasen tot een voltooid wetsvoorstel gebracht. Verder wordt in september dit jaar de herziene *fee regulation* gepresenteerd. Dit is de regulering waar de financiering van het netwerk op gebaseerd is.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 1000^e Collegevergadering d.d. 31 maart 2022**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 1001^e Collegevergadering d.d. 13 april 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.a *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.b *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.c *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.d

Micafungin Pharmazac

Productnaam	Micafungin Pharmazac
Werkzaam bestanddeel	micafungin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J02AX05
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128670, 128671
Zaaknummer	893300

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met *Mycamine® Powder for Solution for Infusion* als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: “*Invasive candidiasis and prophylaxis of Candida infections in adults and children.*”

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *other concern* geformuleerd waarin de firma is verzocht de limiet voor een specifieke onzuiverheid in de houdbaarheidsspecificatie aan te scherpen. Toen de limiet later in de procedure niet was aangescherpt tot de gevraagde waarde, is de *other concern* geüpgraded naar een *major objection*.

Deze *major objection* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure is opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgronden, die van toepassing worden wanneer de resterende *major objection* niet wordt opgelost.

Agendapunt 7.e

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.f

Opdualag

Productnaam	Opdualag
Werkzame bestanddelen	relatlimab en nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 80 mg/240 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XY
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	128943
Zaaknummer	907237

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Opdualag is indicated for the first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents (12 years and older ~~and weighing at least 40 kg~~).*” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1001^e Collegevergadering (d.d. 13 april 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De indicatie moet worden beperkt tot PD-L1-negatieve patiënten, óf de firma dient beter te rechtvaardigen waarom de *benefit/risk* balans ook bij de PD-L1>1% patiëntenpopulatie positief zou zijn. Daarnaast is een nieuwe *major objection* geformuleerd over de extrapolatie van de veiligheid en werkzaamheid naar adolescenten.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In deze ronde stelt de firma voor adolescenten een vaste dosering voor in plaats van een op gewicht gebaseerde dosering. De firma heeft de blootstelling gesimuleerd met zowel een vaste dosering als een dosering op basis van lichaamsgewicht, zowel bij volwassenen als bij adolescenten. Dit is gedaan bij verminderde klaring en bij normale klaring. De simulatie wijst uit dat bij een vaste dosering de blootstelling bij volwassenen en adolescenten vergelijkbaar is voor zowel nivolumab als relatlimab. Gezien de vergelijkbare pathofysiologie bij volwassenen en adolescenten, wordt verwacht dat de vergelijkbare blootstelling zich zal vertalen naar een vergelijkbaar effectiviteits- en veiligheidsprofiel in beide populaties. Hierop wordt nog aangevuld dat de verminderde klaring die wordt gezien bij nivolumab niet van toepassing is op patiënten met melanoom. De verminderde klaring wordt voornamelijk gezien bij andere type tumoren. De *major objection* uit de vorige ronde over de blootstelling wordt nu als opgelost beschouwd. De vaste dosering voor adolescenten en volwassenen wordt acceptabel geacht.
- Tot op heden heeft de firma de indicatie niet beperkt tot de PD-L1<1% subgroep, noch heeft de firma gerechtvaardigd waarom de *benefit/risk* balans bij PD-L1>1% subgroep patiëntenpopulatie positief zou zijn. De *major objection* die hierover in de vorige ronde werd geformuleerd blijft daarom van kracht. Verder wordt nog opgemerkt dat het College eerder zorgen heeft geuit over de lange termijn effecten

van PD-L1 antagonisten bij adolescenten, met name in de adjuvante setting. Deze zorg werd echter niet gedeeld door een meerderheid van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Niettemin zal de lange termijn veiligheid *post-approval* 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 firma heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat de veiligheid en werkzaamheid kunnen worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar adolescenten, maar de indicatie dient te worden beperkt tot de PD-L1<1% subgroep.

Agendapunt 7.g

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Beslissing op bezwaar Semap

In deze procedure gaat het om de zogenoemde ‘Sunset clause’: Artikel 47 lid 4 Geneesmiddelenwet bepaalt dat indien een geneesmiddel gedurende drie opeenvolgende jaren niet daadwerkelijk in de handel is gebracht of is geweest, de desbetreffende handelsvergunning vervalt. In uitzonderlijke omstandigheden kan het College, om redenen van volksgezondheid, de handelsvergunning in stand laten. De firma Ace Pharmaceuticals heeft zich in 2019 bij het College gemeld met het verzoek om te bevestigen dat de handelsvergunning voor Semap was komen te vervallen, omdat het geneesmiddel langer dan drie aaneengesloten jaar niet in de handel was gebracht of geweest. Het College heeft in reactie op het verzoek van Ace aangegeven dat de handelsvergunning voor Semap niet was vervallen, omdat uit de gegevens van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) zou blijken dat Semap in 2017 nog een aantal keer was verstrekt. In reactie op die mededeling heeft Ace onderbouwd aangegeven waarom de conclusie van het College volgens Ace niet juist kon zijn. Die schriftelijke reactie van Ace is in behandeling genomen als bezwaarschrift. Op 3 juni 2021 heeft het College besloten dat niet vast was komen te staan dat Semap inderdaad langer dan drie aaneengesloten jaren niet in de handel was geweest. Het belangrijkste argument hiervoor vormden vier facturen die tijdens de bezwaarprocedure door Efisciens aan het College zijn overgelegd. Het bezwaar van Ace werd ongegrond verklaard; de handelsvergunning voor Semap bleef in stand.

Op 16 juli 2021 heeft Ace het College verzocht nogmaals naar de kwestie te kijken en tegelijkertijd een handhavingsverzoek ingediend bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Naar aanleiding van dit handhavingsverzoek heeft overleg plaatsgevonden tussen IGJ en het CBG. Uiteindelijk is uit dit overleg gebleken dat de Nederlandse groothandel waaraan Semap volgens de door Efisciens overgelegde facturen geleverd zou zijn, de facturen en de leveringen niet herkende. Deze ontwikkeling is voor het CBG aanleiding geweest om Efisciens om aanvullend bewijs voor de leveringen te vragen. Op dit verzoek is, ondanks meerdere reminders, geen inhoudelijke reactie van Efisciens ontvangen. De nieuwe ontwikkelingen hebben aanleiding gegeven om een nieuwe beslissing op bezwaar te nemen, inhoudende dat de handelsvergunning van Semap wél is komen te vervallen ten gevolge van de sunset clause. De voorgenomen beslissing op bezwaar is voorgelegd aan beide partijen, waarbij de gelegenheid is geboden daar nog een laatste keer op te reageren. Ace heeft aangegeven zich in het besluit te kunnen vinden, van Efisciens is geen reactie ontvangen.

Het College neemt het voorstel van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar **gegrond**.

Opgemerkt wordt dat deze beslissing consequenties kan hebben voor het tot nu toe gevoerde beleid. Besloten wordt één en ander eerst nader uit te werken en voor te bereiden, voordat hier eventueel verdere stappen worden genomen.

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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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

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

Agendapunt 10.g

Tecartus

Productnaam	Tecartus
Werkzaam bestanddeel	<i>autologous T-cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: $0,4-2 \times 10^8$ cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	126203
Zaaknummer	887203

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie. In de vorige ronde was de bewoording van de gevraagde indicatie-uitbreiding als volgt: *“Acute Lymphoblastic Leukaemia - Tecartus is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL).”*

In de onderhavige ronde is de indicatiebewoording aangepast, leidend tot de volgende bewoording: *“Treatment of adult patients with r/r B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) that is:*

- *primary refractory or in first relapse within 12 months of remission and unable to be treated with blinatumomab or inotuzumab, or*
- *relapsed or refractory to blinatumomab or inotuzumab, or unable to be treated with blinatumomab or inotuzumab, or*
- *relapsed or refractory after allogeneic transplant or not suitable for allo-SCT, or*
- *in second or later relapse Patients who are 18-25 years old must also be unable to be treated with standard of care therapy.”*

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 985^e Collegevergadering (d.d. 26 augustus 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: **“Het College is negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De firma wordt verzocht *benefit/risk* balans te bediscussiëren voor zowel de algehele patiëntenpopulatie als voor de verschillende subgroepen. Hierover is *een major objection* geformuleerd. Op basis van de huidige beschikbare data is de robuustheid van het aangetoonde klinische voordeel niet evident, en mede door de opzet van de klinische studie kan de werkzaamheid niet in de context worden geplaatst van de huidige goedgekeurde behandelalternatieven. Ook is de toxiciteit van deze behandeling substantieel. Verder dient de indicatie in lijn te worden gebracht met de kenmerken van de studiepopulatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de 1^e ronde werd voorgesteld de *Scientific Advisory Group – Oncology (SAG-O)* te raadplegen, waarbij de kernvraag is of de in de studie aangetoonde werkzaamheid bij zowel de algehele patiëntenpopulatie als bij de verschillende subgroepen zich vertalen naar een klinisch relevant effect, mede gelet op de substantiële toxiciteit en de beschikbare behandelalternatieven. Dit is inmiddels gedaan. De zienswijze van de SAG is als volgt.

- De SAG is van mening dat sprake is van een hoge *unmet medical need* bij r/r ALL.
- Er kunnen geen subgroepen worden geïdentificeerd die niet voldoende kunnen worden behandeld met de huidige beschikbare behandelingen.
- Het valt moeilijk te definiëren welke patiënten niet in aanmerking komen voor behandeling met blinatumomab of inotuzumab.
- Tecartus kan in de behandeling van r/r ALL als alternatief dienen voor de huidige beschikbare behandelingen, maar op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden vastgesteld in welke volgorde therapieën moeten worden toegediend.
- *Post-marketing* moet meer data worden verzameld, bijvoorbeeld middels een register.

Geconcludeerd wordt dat de SAG voldoende is overtuigd van de werkzaamheid van een CAR-T behandeling bij deze indicatie.

Na kennis te hebben genomen deze SAG input heeft de firma aangegeven de indicatie opnieuw te wijzigen, zodat deze weer in lijn is met de indicatie zoals aangevraagd in de 1^e ronde (zie boven).

Op basis van deze overwegingen zijn twee scenario's denkbaar.

- De indicatie uit de 1^e ronde accepteren. De basis voor deze goedkeuring zou de constatering zijn dat de effecten van Tecartus (indirect) vergelijkbaar zijn met de effecten van blinatumomab en inotuzumab. Ook heeft Tecartus hogere activiteit als het in eerdere lijnen wordt gegeven. Dit zou maken dat over de resterende onzekerheden kan worden heengestapt.
- De indicatie beperken tot de derde lijn. Dit naar aanleiding van de beperkte *sample size*, de heterogeniteit van de resultaten en gelet op de beschikbaarheid van alternatieven waarvoor wél een OS voordeel is aangetoond.

Aangevuld wordt dat de indicatie van Kymriah (tisagenlecleucel, ook een CAR-T therapie) een goede weergave is van de patiëntenpopulatie die ook in de studie met Tecartus werd geïnccludeerd. Voorgesteld wordt de indicatie van Tecartus in lijn te brengen met die van Kymriah: *“Paediatric and young adult patients up to and including 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.”*

Vanuit het College worden zorgen geuit over de precedentwerking die kan uitgaan van de goedkeuring van dit geneesmiddel op basis van een kleine, éénarmige studie zonder aangetoond OS voordeel. Benadrukt wordt dat in dit geval ook een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) uitgevoerd had kunnen worden. Verder wordt opgemerkt dat *Overall Complete Remission* (OCR) en *Duration of Response* (DoR) surrogaateindpunten zijn. De standaard is het eindpunt OS in de setting van een RCT en dat is niet wat hier is gedaan.

Daar wordt tegenin gebracht dat de resultaten in termen van OCR en DoR uitwijzen dat de werkzaamheid beter en langer is dan die van blinatumomab en inotuzumab. Verder wordt benadrukt dat in geval van goedkeuring er in het kader van de *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) additionele werkzaamheids- en veiligheidsdata zullen worden verkregen (*Specific Obligations*, SOB).

Uiteindelijk wordt besloten dat men positief kan zijn over de aangevraagde indicatie indien deze in lijn wordt gebracht met die van Kymriah. De resultaten in termen van OCR en DoR maken dat over de onzekerheden die gepaard gaan met de éénarmige studie-opzet kan worden heengestapt.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze in lijn wordt gebracht met de bewoording van de indicatie van Kymriah. De resultaten in termen van OCR en DoR maken dat over de onzekerheden die gepaard gaan met de éénarmige studie-opzet kan worden heengestapt.

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

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

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

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

- 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**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.a** **CHMP-verslag 20-23 juni 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 CHMP.
De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 21-22 juni 2022**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van en 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.
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Titaandioxide**
Onderzoek van de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) heeft ertoe geleid dat titaandioxide niet langer mag worden gebruikt als additief in voedingsmiddelen vanwege onzekerheden over mutageniciteit. Dit onderwerp is eerder toegelicht in de o.a. de 982^e Collegevergadering (d.d. 14 juli 2021).
Over dit onderwerp wordt op 1 juli een Q&A gepubliceerd op de EMA-website. Communicatie over dit onderwerp is complex. Dit aangezien op basis van de huidige beschikbare data louter kan worden geconcludeerd dat een risico niet is uitgesloten.
- Azide-onzuiverheid in Losartan blijkt niet mutageen**
De azide-onzuiverheid die is aangetroffen in Losartan (AS 727718-93-6), en die mutageen werd geacht op basis van een positieve Ames-test, blijkt toch niet mutageen te zijn. Dit heeft een Comet-assay uitgewezen. Deze assay *overruled* de eerder uitgevoerde Ames-test.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 4-7 juli 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.
De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 14-16 juni 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.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht t.b.v. College 30 juni 2022**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3.a** **Van Wob naar Woo**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Vijf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
 Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.7.a** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 13.7.b *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

Agendapunt 13.8.a **CAT-verslag 15-17 juni 2022**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CAT.

Agendapunt 14 **Rondvraag**

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15 **Sluiting**

De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

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

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma