

Vastgesteld d.d.
22 september 2022

**Openbaar verslag van de 1007^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 13 juli 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
13-10-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
05-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 10.a, 10.b, 10.c en 10.f.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Ceprothin
humaan proteïne C
Hematologie
- 10.b Imfinzi
durvalumab
Oncologie
- 10.c Keytruda



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

www.cbg-meb.nl

- 10.d pembrolizumab
Oncologie
Retsevmo
selpercatinib
Oncologie
- 10.e Tezspire
tezepelumab
Luchtwegen
- 10.f Trecondi
treosulfan
Hematopoëtische stamceltransplantatie
- 10.g Zynlonta
loncastuximab tesirine
Oncologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a CHMP-agenda 18-21 juli 2022
- 12.b CMDh-agenda 19-21 juli 2022
- 12.c PRAC-verslag 4-7 juli 2022
- 13 *Zaken ter informatie***
- 13.1 *Zaken door voorzitter afgehandeld***
- 13.2 *Actiepuntenlijst***
- 13.3 *Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken***
- 13.4 *Overzicht perscontacten***
- 13.5 *Wetenschappelijke adviezen***
- 13.6 *Pediatische onderzoeksplannen***
- 13.7 *Overige zaken***
- 13.8 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie***
- 14 *Rondvraag***
- 15 *Sluiting***

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1007^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd.
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 10.b, 10.c, 10.d, 10.g, 10.f, 10.e en 10.a. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
De Collegeleden Deneer, De Graeff, Van Marum en Sonke zijn verhinderd.
- COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**
Op dit moment worden er verschillende nieuwe coronavaccins ontwikkeld, op basis van een aantal nieuwe varianten van het coronavirus SARS-CoV-2. In dat kader heeft de firma Pfizer aangegeven dat ter onderbouwing van de registratie van een vaccin dat de firma ontwikkelt tegen de BA.4 en BA.5 varianten alleen non-klinische data worden overlegd. Op Europees niveau is de vraag of dit acceptabel is nog onderwerp van discussie. De meningen hierover zijn verdeeld. Het College is van mening dat studies met mensen nog steeds een vereiste zijn. Dit zal ook als zodanig worden uitgedragen in Europa.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

-
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- 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 Ceprotrin

Productnaam	Ceprotrin
Werkzaam bestanddeel	humaan proteïne C
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 500.0 / 1000 IE
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B01AD12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	70917, 71621
Zaaknummer	947954

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“CEPROTIN is indicated for prophylaxis and treatment of in purpura fulminans (PF) and coumarin-induced skin necrosis (CISN) in patients with severe congenital protein C deficiency.*

Furthermore, CEPROTIN is indicated for short term prophylaxis in patients with severe congenital protein C deficiency if one or more of the following conditions are met:

- ~~surgery or invasive therapy is imminent~~
- ~~while initiating coumarin therapy~~
- ~~when coumarin therapy alone is not sufficient.”~~

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er zijn geen nieuwe klinische data overlegd. De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op een heranalyse van de pivotal studie op basis waarvan dit geneesmiddel aanvankelijk is goedgekeurd. De heranalyse betreft patiënten met *Severe Congenital Protein C Deficiency* (SCPCD) die over langere termijn profylactisch zijn behandeld met Ceprotrin.

- Hoewel de data betreffende lange termijn profylaxe beperkt zijn, is het College het met de Rapporteur eens dat het voldoende aannemelijk is dat over langere termijn trombotische *events* worden voorkomen. Ook worden er geen onverwachte veiligheidssignalen gezien. Er is tevens sprake van een duidelijke wetenschappelijk rationale voor de toepassing van dit geneesmiddel in de profylaxe-setting. Ook de zeldzaamheid van de aandoening is meegenomen in de afweging. Wel wordt de firma nog verzocht additionele data aan te leveren over patiënten die behandeld zijn in de lange termijn profylaxe-setting. Hierover zijn een aantal *other concerns* geformuleerd.
- In principe is de indicatie aanvaardbaar, maar de bewoording moet nog wel worden aangepast. De firma wordt verzocht de indicatie als volgt aan te passen: *“CEPROTIN is indicated for prophylaxis and treatment of purpura fulminans, ~~and~~ coumarin-induced skin necrosis and venous thrombotic events in patients with severe congenital protein C deficiency.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Volgens het College heeft de aangepaste indicatie de voorkeur, omdat deze meer algemene bewoording ook andere trombotische events behelst dan alleen *coumarin-induced*

skin necrosis and purpura fulminans. Dit wordt geformuleerd als *other concern* omdat de gevraagde indicatieaanpassing leidt tot een indicatie die breder is dan de indicatie die wordt voorgesteld door de firma.

- In een *other concern* wordt de firma verzocht de posologie nader te specificeren voor behandeling van acute episodes en voor de profylaxesetting.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de openstaande *other concerns* voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 10.b

Imfinzi

Productnaam	Imfinzi
Werkzaam bestanddeel	durvalumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC28
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	121871
Zaaknummer	950292

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“IMFINZI as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on \geq 1% of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy (see section 5.1). IMFINZI in combination with etoposide and either carboplatin or cisplatin is indicated for the first-line treatment of adults with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).*

IMFINZI in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op een tweede interim analyse van de lopende TOPAZ-1 studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, internationale fase-III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van durvalumab in combinatie met *standard of care* (gemcitabine/cisplatine) wordt vergeleken met die van placebo + *standard of care*. De studie wordt uitgevoerd in de eerste lijn bij patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide BTC.

De resultaten wijzen uit dat de toevoeging van durvalumab bij ten minste een deel van de patiënten leidt tot een betere *Overall Survival* (OS) (1,3 maand langer dan placebo + chemotherapie). In principe zou de *benefit/risk* balans als positief kunnen worden beschouwd voor deze patiënten met een hoge *unmet medical need*. De indicatie dient echter wel te worden aangepast (*major objection*): *“IMFINZI in combination with chemotherapy gemcitabine and cisplatin is indicated for the first line treatment of adults with ~~locally advanced~~ unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC).*” Toe te voegen tekst is onderstreept. Aangezien de patiënten onderzocht zijn met de combi gemcitabine/cisplatine, moet dit in de indicatie tot uiting komen, met name omdat patiënten met nieraandoeningen niet met cisplatine behandeld worden maar met oxaliplatine. Deze groep is echter niet opgenomen in de klinische studie.

Verder is er een andere belangrijke kwestie waarover duidelijkheid moet komen, voordat kan worden gesproken van een positieve *benefit/risk* balans. Gedurende de studie is de *sample size* vergroot (van n=474 naar n=672). De firma stelt dat dit is gedaan voordat de data werden gedeblindeerd, met als doel het bereiken van een adequate follow-up-tijd en voor het verkrijgen van voldoende events om te kunnen testen op superioriteit. Dit omdat de OS-curves mogelijk pas na verloop van tijd uit elkaar zouden gaan lopen. Op dit moment is echter niet duidelijk op basis van welke externe data, en op basis van welke informatie van de *steering committee* deze wijziging is doorgevoerd. Het College vindt dit een *major objection*. Het kan niet worden uitgesloten dat de aanpassing is gedaan op basis van informatie uit de studie. Dit is zorgelijk, temeer daar deze wijziging van een mogelijk negatieve studie een positieve studie kan hebben gemaakt.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie aan te passen, en er is een *major objection* geformuleerd over de aanpassing in *sample size* gedurende de studie. Het is onduidelijk op basis waarvan deze aanpassing is gedaan.

Agendapunt 10.c

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895
Zaaknummer	949648

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: “*KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with Stage IB (T2a ≥ 4 cm), II or IIIA non-small cell lung carcinoma who have undergone complete resection.*”

Voor de reeds goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op een interim analyse van een pivotal, gerandomiseerde, geblindeerde fase-III studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab vergeleken met placebo bij patiënten met *early-stage* niet-kleincellige longkanker (NSCLC) in stadium IB, II of IIIA na resectie en voltooiing van standaard adjuvante therapie. Dit wordt ondersteund door een positieve trend in de *Overall Survival* (OS) data, maar deze data zijn nog immatuur. Bij de patiënten met een *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) expressie ≥ 50% wordt geen statistisch significante verbetering in *Disease Free Survival* (DFS) gezien.

Het primaire doel van behandeling in de adjuvante setting is het bereiken van een klinisch voordeel over langere termijn, waaronder een OS-voordeel. De huidige beschikbare OS data zijn te immatuur om te kunnen beoordelen of de DFS-winst zich vertaalt in een klinisch voordeel over langere termijn. Geüpdatet OS-data zijn vereist om tot een adequate weging van de *benefit/risk* balans te komen. Dit is een *major objection*.

De Rapporteur vindt de indicatie te breed, en vraagt middels een *major objection* om subgroepanalyses van een aantal specifieke subgroepen waarvoor de *benefit/risk* balans volgens de Rapporteur onvoldoende is onderbouwd. Het gaat hier om de subgroepen met plaveiselcelhistologie, met een PD-L1 ≥ 50%, met een EGFR/ALK-mutatie, en patiënten die niet zijn behandeld met additionele chemotherapie.

- De gevraagde subgroepanalyse voor de groep met plaveiselcelhistologie wordt niet gesteund door het College. Bij deze groep is pembrolizumab minder werkzaam, maar hier is geen biologische rationale voor. Ook heeft bij eerdere aanvragen een verminderde werkzaamheid bij plaveiselceltumoren niet geleid tot een inperking van de indicatie (aangezien minder werkzaamheid niet per sé leidt tot een negatieve *benefit/risk* balans). Daarom wordt verder bediscussie van de *benefit/risk* balans bij deze subgroep niet nodig geacht.

- Het College is het wel met de Rapporteur eens dat de patiënten met een EGFR-mutatie en patiënten die ALK-positief zijn uit de indicatie moeten worden verwijderd. Dit betreft een specifieke patiëntengroep waarvoor andere behandelopties beschikbaar zijn. Bovendien kan bij deze patiëntengroep niet worden vastgesteld of pembrolizumab werkzaam is, aangezien de EGFR- en ALK-status van de patiënten in de studie onbekend is.
- Opgemerkt wordt dat de resultaten voor de groep met een hoge PD-L1 expressie niet in lijn zijn met de verwachtingen op basis van vergelijkbare behandelingen in dit indicatiegebied. Dit roept vragen op over de betrouwbaarheid van de assay op basis waarvan de PD-L1 status is vastgesteld. Volgens het College moet hier eerst duidelijkheid over komen, voordat kan worden bepaald of in de indicatie een afkappunt voor PD-L1-expressie zou moeten worden opgenomen.
- Het merendeel van de patiënten in de klinische studie had voorafgaand aan de behandeling met pembrolizumab een behandeling met adjuvante chemotherapie ondergaan. Het aantal patiënten dat niet eerst met adjuvante chemotherapie werd behandeld is te klein om uitspraken te kunnen doen over de *benefit/risk* balans bij deze subgroep. Het College steunt daarom niet het verzoek van de Rapporteur om voor deze groep verdere analyses te doen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare OS data zijn te immatuur om te kunnen beoordelen of de DFS-winst zich vertaalt in een klinisch voordeel over langere termijn. Geüpdatet OS-data zijn vereist om tot een adequate weging van de *benefit/risk* balans te komen. Dit is een *major objection*. Verder dient de indicatie op een aantal punten te worden aangepast en ook hierover is een *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 10.d

Retsevmo

Productnaam	Retsevmo
Werkzaam bestanddeel	selpercatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 40 mg en 80 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX22
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk,
RVG-nummer	126181, 126182
Zaaknummer	948973

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

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

Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced RET mutant medullary thyroid cancer (MTC) not previously treated with a RET inhibitor ~~who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.~~” Toe te voegen tekst is onderstreept. Deze

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De huidige goedgekeurde indicatie is goedgekeurd in het kader van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). De initiële aanvraag was gebaseerd op de *Duration of Response* (DoR) en *Overall Response Rate* (ORR) data afkomstig van de lopende fase-I/II LIBRETTO-001 studie. De firma vroeg toen ook de eerstelijns MTC-indicatie aan. Die werd toen niet acceptabel bevonden door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), gelet op het beperkte aantal onderzochte patiënten, de mogelijke overschatting van het effect, de immaturiteit van de data en het therapeutische voordeel ten opzichte van bestaande therapieën. Ook zou een brede indicatie de voltooiing van de uit te voeren fase-III studie (LIBRETTO-531) in de weg kunnen staan. De firma vraagt de eerstelijns MTC-indicatie nu opnieuw aan op basis van nieuwe interim resultaten van de LIBRETTO-001 studie. Het gaat hier om 142 patiënten met MTC die nog niet waren behandeld met vandetanib en/of cabozantinib. De resultaten wijzen op een ORR van 81.0%, waarvan 5.5% een *Complete Response* (CR) bereikte. De mediane *follow-up* was 20.3 maanden, waarna 81.7% van de patiënten nog geen ziekteprogressie vertoonde.

- De Rapporteur is van mening dat op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief is. Het College steunt dit. Met de verlengde *follow-up* van deze interimresultaten en de aangetoonde ORR en DoR resultaten zijn de bezwaren die er waren tijdens de initiële aanvraagprocedure voldoende

weggenomen. Een goedkeuring van de aangevraagde eerstelijns MTC-indicatie wordt acceptabel geacht.

- Over de indicatiebewoording wordt een *major objection* geformuleerd. De firma stelt voor de passage: “(...) *who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib*” uit de indicatie te verwijderen. Dit zou inhouden dat patiënten die niet eerder zijn behandeld met cabozantinib en/of vandetanib niet kunnen worden behandeld met selpercatinib. Het College vindt dit niet wenselijk, aangezien ook bij deze patiënten sprake is van een substantieel effect. Bovendien zijn de data betreffende onbehandelde patiënten ook opgenomen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- Ten aanzien van de discussie over een *Major Therapeutic Advantage* (MTA) wordt opgemerkt dat de CMA van het vergelijkbare geneesmiddel cabozantinib (Cabometyx) recent is omgezet in een *Full Approval*. Dit betekent dat moet worden aangetoond dat sprake is van een significant verbeterde werkzaamheid of veiligheid ten opzichte van cabozantinib. De veiligheidsprofielen van selpercatinib en cabozantinib zijn moeilijk te vergelijken. Echter, een vergelijking van de werkzaamheid in termen van ORR en DoR wijst volgens het College op een significant betere werkzaamheid van selpercatinib.
- Het College vindt het voldoende aannemelijk dat de uit te voeren fase-III studie (LIBRETTO-531) wordt voltooid, en daarmee is ook voldoende gewaarborgd dat de vereiste *comprehensive data* (*Specific Obligation* in het kader van de CMA) te zijner tijd beschikbaar komen.
- De *sample size* van de LIBRETTO-531 studie is door de firma aangepast van 400 naar 250 patiënten. De mogelijke aanleiding hiervoor is het substantiële effect dat wordt gezien op basis van de interim resultaten. In een additionele *other concern* wordt de firma verzocht te bediscussiëren wat de impact van deze aanpassing is op de *recruitment rate* en de interpretatie van de studieresultaten.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *major objection* over de bewoording wordt opgelost. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief. De onzekerheden die er waren ten tijde van de initiële aanvraag zijn voldoende weggenomen.

Agendapunt 10.e

Tezspire

Productnaam	Tezspire
Werkzaam bestanddeel	tezepelumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 110 mg/ml
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03DX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	128439
Zaaknummer	884280

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Tezspire is indicated as an add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma who are inadequately controlled ~~with medium to~~ despite high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 3^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1003^e Collegevergadering (d.d. 11 mei 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar de *major objection* op gebied van veiligheid is niet opgelost.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In tegenstelling tot de voorgaande ronden heeft de firma in deze ronde een uitgebreide veiligheidsanalyse gedaan. Ten opzichte van andere, vergelijkbare *biologicals* lijkt het cardiovasculaire risicoprofiel niet ernstiger te zijn. Er is echter nog steeds geen biologische rationale voor de numerieke onbalans in overlijdensgevallen en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, tussen tezepelumab en placebo. Ook zijn er geen patiënten geïdentificeerd die een hoger risico hebben. Hierdoor kan niet volledig worden uitgesloten dat behandeling met tezepelumab over langere termijn zou kunnen leiden tot ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. Op basis van de veiligheidsanalyse die nu door de firma is gedaan is het College het echter met de Rapporteur eens dat het veiligheidsprofiel niet langer een goedkeuring in de weg staat. Een belangrijke kanttekening daarbij is wel dat de firma zich moet committeren aan een *Post-Approval Safety* Studie (PASS) zodat er inzicht komt in eventuele cardiovasculaire *events* die zich over langere termijn voordoen. De *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) heeft geadviseerd dit als annex II conditie op te nemen. Het College steunt dit. Ook dienen additionele risicominimaliserende maatregelen te worden getroffen om het mogelijke veiligheidsrisico verder te mitigeren.

Verder wordt voorgesteld om de voorgestelde op te nemen waarschuwingen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) op een aantal punten aan te passen. Het College steunt dit.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de firma zich committeert aan een PASS en aan de additionele risicominimaliserende maatregelen. Op basis van deze acties wordt het niet uit te sluiten langere termijn cardiovasculaire risico voldoende gemitigeerd.

Agendapunt 10.f

Trecondi

Productnaam	Trecondi
Werkzaam bestanddeel	treosulfan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 1 g en 5 g
Indicatiegebied	Hematopoëtische stamceltransplantatie
ATC-code	L01AB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen
RVG-nummer	122404
Zaaknummer	943536

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treosulfan in combination with fludarabine is indicated as part of conditioning treatment prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) in adult patients with malignant and non-malignant diseases, and in paediatric patients older than one month with malignant and non-malignant diseases.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde fase-II studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van *treosulfan-based* conditioneringsbehandeling vergeleken met die van een *Busulfan-based* conditioneringsregiem. De studie is uitgevoerd bij kinderen van verschillende leeftijden met niet-maligne ziekten bij wie een myeloablatieve, FU-bevattende conditioneringsbehandeling vereist was, voorafgaand aan een allogene Hematopoietische Stamcel Transplantatie (HSCT). Het primaire eindpunt is *freedom from transplantation (treatment)-related mortality* (TRM).

De resultaten wijzen uit dat de *treosulfan-based* conditioneringsbehandeling een klinisch voordeel geeft ten opzichte van het *Busulfan-based* conditioneringsregiem. Dit wordt gezien op zowel het primaire eindpunt als op *Overall Survival* (OS), en *Graft versus Host Disease* (GvHD)-vrije overleving. Wel wordt bij het *treosulfan-based* conditioneringsregiem een verhoogd risico gezien op *graft failure* ten opzichte van het *Busulfan-based* conditioneringsregiem.

Verder zijn de resultaten van een register overlegd, alsmede de drie jaars *follow-up* data van een ongecontroleerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van *treosulfan-based* conditioneringsbehandeling zijn onderzocht bij kinderen met hematologische maligniteiten, voordat zij een allogene stamceltransplantatie ondergingen.

Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans in principe positief is bij de voorgestelde indicatie. De werkzaamheid en lagere toxiciteit van Trecondi wegen op tegen het hogere risico op *graft failure*. Het is aan de behandelaar om dit af te wegen tegen de beschikbare alternatieven. Verder is de fase-II studie klein in opzet, maar de data worden ondersteund door de registerdata en de reeds goedgekeurde indicaties. Ook wordt dit geneesmiddel in de klinische praktijk al toegepast bij deze patiënten. Wel is het finale studierapport van de fase-II studie

vereist, aangezien nu alleen data beschikbaar zijn die een periode van 12 maanden bestrijken, terwijl met de behandeling bij niet-maligne ziekten een langduriger effect wordt beoogd.

Voorgesteld wordt een aantal additionele *other concerns* te formuleren op gebied van farmacokinetiek (PK). De PK bij kinderen met niet-maligne ziekte is niet vergeleken met die van kinderen met maligne ziekte, en er is geen vergelijking gedaan tussen een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering en een op *Body Surface Area* (BSA) gebaseerde dosering.

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. Er resteren alleen nog *other concerns* op gebied van PK.

Agendapunt 10.g

Zynlonta

Productnaam	Zynlonta
Werkzaam bestanddeel	loncastuximab tesirine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	129079
Zaaknummer	912571

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Zynlonta is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, DLBCL arising from low-grade lymphoma and high-grade B-cell lymphoma.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 996^e Collegevergadering (d.d. 3 februari 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een *major objection* op de gebieden kwaliteit en indicatie en er dienen follow-updata van met name de DoR te komen. De aangevraagde CMA dient beter onderbouwd te worden.”

Kwaliteit

De *major objection* uit de vorige ronde (over een vereiste herdefiniëring van het uitgangsmateriaal) is opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde formuleerde het College een additionele *major objection* om aan te geven dat *follow-up Duration of Response (DoR)* data nodig zijn om de *benefit/risk* balans beter te kunnen bepalen. In de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* is deze *major objection* niet overgenomen. Inmiddels is uit data op basis van een later afkappunt gebleken dat de DoR consistent blijft en de mediane DoR is verbeterd. Op basis hiervan, en gelet op het feit dat de *major objection* eerder niet werd overgenomen door de CHMP, wordt besloten dit niet opnieuw op te voeren. Wel moet de firma worden verzocht het finale studierapport in te dienen, zodat kan worden beoordeeld of de DoR ook over langere termijn consistent blijft. Dit kan worden geformuleerd als *Specific Obligation (SOB)* in het kader van de beoogde *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*.
- In een nieuwe *major objection* vraagt de Rapporteur om een update van de veiligheidsdatabase, aangezien de beschikbare veiligheidsdata erg beperkt zijn. Het College vindt de veiligheidsdatabase ook beperkt, maar vindt dit geen *major objection*. Een update van de veiligheidsdata zal op dit moment in de procedure

hoogstwaarschijnlijk niet leiden tot andere inzichten. De bovenstaande SOB voorziet erin dat de gewenste data op termijn beschikbaar komen.

- In de vorige ronde gaf het College aan het niet eens te zijn met het verzoek van de Rapporteurs om de subtypes van DLBCL te verwijderen uit de indicatie. De meerderheid CHMP was het echter met de Rapporteurs eens dat het acceptabel is om geen subtypes te vermelden. Daarbij wordt gewezen op een aantal recente aanvraagprocedures waarin een DLBCL indicatie zonder subtypes werd goedgekeurd. In de onderhavige ronde heeft de firma de subtypes verwijderd uit de aangevraagde indicatie.
Opgemerkt wordt dat het nog steeds een belangrijk punt van discussie is of de verschillende types DLBCL nou wel of niet in de indicatie moeten worden opgenomen. Toegelicht wordt dat er recent een informele *Scientific Advisory Group* (SAG) vergadering plaatsvond waarin dit onderwerp is besproken. De SAG gaf aan dat extrapolatie van werkzaamheids- en veiligheidsdata in de groep met DLBCL types mogelijk is als de target expressie van het geneesmiddel gelijk is en er geen andere redenen zijn om niet te extrapoleren. Op basis hiervan is het College van mening dat in de CHMP moet worden bediscussieerd of patiënten met Hooggradig B-Cell lymfoom (HGBL) wel of niet in de indicatie moeten worden opgenomen, en hoe moet worden omgegaan met patiënten met mediastinaal B-cel lymfoom, aangezien bij die patiënten de ORR-winst lager is.
- Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is, en dat mede daardoor niet wordt voldaan aan de vereisten voor een goedkeuring op basis van een CMA. Verder wordt besloten een additionele *major objection* te formuleren over de vraag of het aannemelijk is dat na het toekennen van een CMA er *post-authorisation* voldoende *comprehensive* data beschikbaar komen. Tevens dient in het kader van de aan te tonen *Major Therapeutic Advantage* (MTA) een betere vergelijking te worden gemaakt met de huidige beschikbare, reeds goedgekeurde behandelalternatieven. Aangevuld wordt dat het aantonen van een MTA in dit indicatiegebied steeds complexer wordt, gelet op de recent beschikbaar gekomen behandelingsmodaliteiten.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren een aantal belangrijke discussiepunten, waaronder het wel of niet opnemen van subtypes in de indicatie, het aantonen van een MTA in het kader van de CMA en de vraag of de firma in staat is *post-authorisation* voldoende *comprehensive* data in te dienen wanneer een CMA zou worden toegestaan. Op dit moment wordt de *benefit/risk* balans negatief geacht.

-
- 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 18-21 juli 2022**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 19-21 juli 2022**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van en de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 4-7 juli 2022**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van en de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMDh.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

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

Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)

Prof. dr. M.T Nurmohamed (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma