

Vastgesteld d.d.  
22 september 2022

**Openbaar verslag van de 1007<sup>e</sup> 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

- 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 Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *humaan proteïne c* als werkzaam bestanddeel en ATC code B01AD12, waarmee deze valt onder de klasse *antithrombotic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
  - 10.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *durvalumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01XC28, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
  - 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *pembrolizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01FF02, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie



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

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

- 10.d verloopt via de centrale procedure.  
Retsevmo  
selpercatinib  
Oncologie
- 10.e Tezspire  
tezepelumab  
Luchtwegen
- 10.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *treosulfan* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01AB02, waarmee deze valt onder de klasse *alkylating agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 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<sup>e</sup> 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**  
*De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Afmeldingen**  
De Collegeleden Deneer, De Graeff, Van Marum en Sonke zijn verhinderd.
- 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**      *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

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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 ~~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<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1003<sup>e</sup> 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**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 996<sup>e</sup> 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