

Vastgesteld d.d.
9 maart 2023

**Openbaar verslag van de 1019^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 5 januari 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
04-04-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
15-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 10.a, 10.c, 10.d, 10.e en 10.f. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 10.b.	2

- 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 Dimethylfumaraat
dimethylfumaraat
Neurologie
 - 7.b Epkinly (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Tepkinly*)
epcoritamab
Hemato-oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a Finlee



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

www.cbg-meb.nl

- dabrafenib
Oncologie
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *leniolisib* als werkzaam bestanddeel, waarvoor nog geen ATC-code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Ofev
nintedanib
Luchtwegen
- 10.d Spexotras
trametinib
Oncologie
- 10.e Tofidence
tocilizumab
Reumatologie
- 10.f Zilbrysq
zilucoplan
Neurologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 23-26 januari 2023
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- 13.3.a Juridisch overzicht 5 januari 2023
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.7.a *Draft Reflection Paper on SAT*
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 13.8.e PDCO-verslag 13-16 december 2022
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1019^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.b, 10.a / 10.d, 10.b en 10.c. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.e, 10.f en 7.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**
Collegeleden Dekkers, Belo en Nurmohamed zijn verhinderd.
- Interview Collegelid Sonke**
Op 7 januari 2023 verschijnt een interview met Collegelid Sonke in het NRC, waarin hij zich als oncoloog kritisch uitlaat over de beoordeling van geneesmiddelen. Zijn rol als Collegelid komt hierbij ook naar voren.
- Collegelid De Graeff 40 jaar in dienst CBG**
Op 1 januari 2023 was Collegelid De Graeff 40 jaar in dienst van het (a)CBG. Gedurende zijn loopbaan heeft hij diverse rollen vervuld (beoordelaar, CHMP-lid, Collegelid) en heeft hij veel extra taken op zich genomen. Hij wordt gefeliciteerd met het bereiken van deze mijlpaal en hartelijk bedankt voor zijn inzet.
- 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

Agendapunt 7.a

Dimethylfumaraat

Productnaam	Dimethylfumaraat
Werkzaam bestanddeel	dimethylfumaraat
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 120 mg en 240 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AX07
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129620, 129621
Zaaknummer	936964

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie:

“Treatment of adult and paediatric patients aged 13 years and older with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS).”

In de vorige ronde heeft de firma numerieke *in vitro* dissolutiedata over het effect van 5 tot 40% alcohol op de afgifte van het werkzame bestanddeel in het generieke en referentieproduct aangeleverd in lijn met het *European Medicines Agency* (EMA) Q&A over dit onderwerp. Bij een alcoholpercentage van minimaal 10% is er een verhoogde afgifte van het werkzame bestanddeel in het testproduct ten opzichte van het referentieproduct. De firma bediscussieert de klinische relevantie van deze uitkomsten niet, ook niet in deze ronde, maar geeft aan rubriek 4.5 (interacties) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) aan te willen passen.

Het College vindt dit niet acceptabel, aangezien een herziening van de waarschuwing met betrekking tot alcoholgebruik de uitwisselbaarheid van de testproducten, de referentieproducten en zijn generieken ervan belemmert. Het testproduct moet worden geherformuleerd, tenzij de firma kan aantonen dat de veiligheid van de testproducten equivalent is aan die van de referentieproducten.

Ook wanneer deze herformulering zou plaatsvinden, vraagt het College zich echter af of het voorgestelde striktere advies in de SmPC en de patiëntenfolder voldoende is om het verhoogde risico in geval van switchen te mitigeren.

Bovenstaande *major objection* geldt als een weigeringsgrond indien deze niet is opgelost voor het einde van de procedure.

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

Conclusie

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

Agendapunt 7.b

Epkinly

Productnaam	Epkinly (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Tepkinly</i>)
Werkzaam bestanddeel	epcoritamab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor injectie: 4 mg/0.8 ml oplossing voor injectie: 48 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: L01FX27</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	130610, 130612
Zaaknummer	980644

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.”*

Epkinly is goedgekeurd als weesgeneesmiddel voor de behandeling van DLBCL in februari 2022 en voor de behandeling van folliculair lymfoom in juni 2022. Aangezien uitgebreide data niet beschikbaar zijn, werd door de firma een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)* aangevraagd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een nog lopende fase I/II, eenarmige dosisescalatie- en uitbreidingsstudie met verschillende cohorten (agressief B-cel non-Hodgkin (aNHL) lymfoom, indolent non-Hodgkin lymfoom, mantelcellymfoom). Het uitbreidingsdeel van het aNHL-cohort is ingediend als pivotale studie. Deze studie is uitgevoerd bij patiënten met LBCL en *relapsed / refractory (R/R)* ziekte na minstens twee lijnen van systemische therapie. Het primaire eindpunt *Overall Response Rate (ORR)* was 63.1% met een mediane *Duration of Response (DoR)* van 12 maanden.

- De firma wordt in een *major objection* gevraagd de *Major Therapeutic Advantage (MTA)* van Epkinly over Polivy in combinatie met bendamustine/rituximab te rechtvaardigen, aangezien een CMA wordt aangevraagd. Dit is in lijn met een recente beoordeling van het vergelijkbare product glofitamab.
- De firma voert momenteel een *confirmatory study* uit, een gerandomiseerde studie met *Overall Survival (OS)* als primair eindpunt. De resultaten hiervan worden door het College essentieel gevonden voor een eventuele goedkeuring, gezien de eenarmige opzet van de nu ingediende data uit de pivotale studie, die vele tekortkomingen kent. Er wordt nu gekeken naar ORR en DoR, maar de vraag is of dit een geschikt surrogaat is voor *Overall Survival (OS)*. De finale OS-data worden derhalve afgewacht.
- In de subgroepanalyses wordt gezien dat er een groot verschil is in ORR tussen de Noord-Amerikaanse en de overige populatie. De firma wordt gevraagd dit verschil te bespreken.

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 MTA van Epkinly dient te worden bediscussieerd en de resultaten van de *confirmatory study* worden afgewacht, gezien beperkingen van de nu ingediende data uit de pivotale eenarmige studie.

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

Dit agendapunt is tegelijkertijd besproken met agendapunt 10.d.

Agendapunt 10.a Finlee

Productnaam	Finlee
Werkzaam bestanddeel	dabrafenib
Farmaceutische vorm en sterkte	dispergeerbare tabletten: 10 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EC02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	130487
Zaaknummer	976092

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Low-grade glioma (LGG): trametinib in combination with dabrafenib dispersible tablets is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy. High-grade glioma (HGG): trametinib in combination with dabrafenib dispersible tablets is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with high-grade glioma with a BRAF V600E mutation who have received at least one prior radiation and/or chemotherapy treatment.”*

De combinatie van dabrafenib en trametinib is reeds goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met verschillende BRAFV600-mutante tumortypes onder de productnamen Mekinist en Tafinlar. De huidige indicaties van Mekinist en Tafinlar zijn geen weesindicaties, terwijl de voorgestelde indicatie van Spexotras/Finlee wel betrekking heeft op een weesindicatie. Aangezien wees- en niet-weesindicaties geen deel kunnen uitmaken van dezelfde handelsregistratie zijn twee aparte handelsvergunningaanvragen ingediend voor dit dossier.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label, fase-II-studie, een paraplustudie bestaande uit twee cohorten. Het effect van dabrafenib in combinatie met trametinib in pediatrie gliomen is hierbij onderzocht:

- LGG-cohort: hierin is middels een gerandomiseerde studie een vergelijking gemaakt tussen dabrafenib gecombineerd met trametinib (D+T) en chemotherapie met carboplatine en vincristine (V+C) in chemotherapienaïeve LGG-patiënten. Het primaire eindpunt was *Overall Response Rate (ORR)* met *Progression-Free Survival (PFS)* en *Overall Survival (OS)* als secundaire eindpunten. De ORR was 46.6% voor de D+T-arm en 10.8% voor de V+C-arm. De mediane PFS was 20.1 maanden bij het gebruik van D+T en 7.4 maanden bij het gebruik van C+V. De OS-data waren nog immatuur.
- HGG-cohort: hierin is middels een eenarmige studie het effect van dabrafenib gecombineerd met trametinib (D+T) in *relapsed or refractory* HGG-patiënten die eerder minstens één eerdere lijn systemische therapie kregen onderzocht. Het

primaire eindpunt, ORR, werd behaald met 56.1%. De mediane *Duration of Response* (DoR) (het secundaire eindpunt) bedroeg 22.2 maanden.

De *benefit/risk* balans is voorsnog negatief.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* op farmacokinetisch vlak gezien de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen de vloeibare formulering en de vaste vorm. De meeste patiënten in de studie kregen de vaste vorm toegediend, terwijl de drankvorm juist de nieuwe formulering betreft. De lagere biologische beschikbaarheid van de drankvorm zou vooral bij oudere/zwaardere kinderen een gebrek aan effectiviteit kunnen geven. Deze *major objection* wordt door het College gesteund.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* voor in de indicatie op te nemen dat het gaat om eerstelijnsbehandeling. Het College is van mening dat óf de indicatie hiertoe beperkt moet worden óf dat de firma een bredere indicatie (toediening na eerdere chemotherapie) dient te rechtvaardigen.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* voor om aan de HGG-indicatie *relapsed or refractory* toe te voegen. Het College vindt dit niet noodzakelijk, mede daar in de door de firma voorgestelde indicatie reeds is opgenomen “*who have received at least one prior radiation and/or chemotherapy treatment*”. Toevoeging van ‘*relapsed or refractory*’ is om die reden overbodig.
- De Rapporteur vindt dat een minimumgewicht in de indicatie gerechtvaardigd moet worden. Het College ondersteunt deze *major objection* niet. De leeftijdsrestrictie (≥ 1 jaar) is voldoende. Het minimumlichaamsgewicht kan wel worden opgenomen in rubriek 4.2 (posologie en wijze van toediening) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- De Co-Rapporteur van Finlee stelt voor de farmaceutische vorm uit de indicatie van beide gliomen te verwijderen. Het College ondersteunt deze *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er reesteren *major objections* op farmacokinetisch vlak en over de indicatie.

Agendapunt 10.b

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.c

Ofev

Productnaam	Ofev
Werkzaam bestanddeel	nintedanib
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 25, 100 en 150 mg
Indicatiegebied	Longziekten
ATC-code	L01XE31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	115525, 115526
Zaaknummer	975638

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“Ofev is indicated:

- *in adults for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).*
- *In adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype (see section 5.1)*
- *In children and adolescents from 6 to 17 years old for ILDs.*
- *In adults for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onder meer onderbouwd met een gerandomiseerde placebogecontroleerde en dubbelblinde fase I biobeschikbaarheidsstudie met een duur van 24 weken, gevolgd door een open-label periode met actieve behandeling van variabele duur. Hierin zijn de dosisblootstelling en veiligheid van Ofev vergeleken met placebo. De werkzaamheid is alleen als secundair eindpunt meegenomen. Verder werden populatie farmacokinetiek (pop-PK)- en farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD)-modellen gebruikt om het pediatrische doseringsschema en de extrapolatie van volwassenen naar kinderen verder te onderbouwen.

De Rapporteur formuleert een uitgebreide *major objection* op met betrekking tot de *benefit/risk*, met aandacht voor extrapolatie, werkzaamheid en veiligheid. De Rapporteur is van mening dat er significante onzekerheden zijn in relatie tot de effectiviteit van Ofev wanneer het gebruikt wordt in de behandeling van interstitiële longziekten bij kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar oud en dat er belangrijke veiligheidsbezwaren zijn in relatie tot het gebruik bij kinderen. De onzekerheden betreffen met name de extrapolatiebenadering, werkzaamheidsdata en veiligheidssignalen. Het College kan zich hierin vinden, maar stelt voor een en ander te structureren in de volgende *major objections*:

- De extrapolatiebenadering van volwassenen naar kinderen van 6 tot 18 jaar oud moet gerechtvaardigd worden.
- Met betrekking tot de kinetiek is de C_{max} hoger en de C_{min} lager bij kinderen. De firma dient te bediscussiëren wat hiervan het effect zou kunnen zijn met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid van Ofev bij het gebruik van kinderen.

- Er zijn zorgen over de veiligheid gezien onder meer een potentieel hogere blootstelling, een klein aantal pediatrische patiënten en aanvullende veiligheidsbezwaren omdat nintedanib groei en ontwikkeling zou kunnen beïnvloeden. De veiligheidsbezwaren dienen bediscussieerd te worden.
- Daarnaast formuleert het College een aanvullende *major objection*. De interpretatie van het gegeven dat minder patiënten een concentratie boven de EC80-waarde op effectiviteit en veiligheid halen is lastig, omdat er geen duidelijk therapeutisch *window* is geïdentificeerd. Het College vraagt daarom om een rechtvaardiging van het therapeutische *window* op effectiviteit en veiligheid en verder onderzoek naar de effecten op de vroege versus de late start van de behandeling. Voor dit laatste zou een ziekteprogressiemodel kunnen worden ontwikkeld.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* over farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid.

Dit agendapunt is tegelijkertijd besproken met agendapunt 10.a.

Agendapunt 10.d Spexotras

Productnaam	Spexotras
Werkzaam bestanddeel	trametinib
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor drank: 4,7 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EC02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	130487
Zaaknummer	976108

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Low-grade glioma (LGG): trametinib in combination with dabrafenib dispersible tablets is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy. High-grade glioma (HGG): trametinib in combination with dabrafenib dispersible tablets is indicated for the treatment of paediatric patients aged 1 year and older with high-grade glioma with a BRAF V600E mutation who have received at least one prior radiation and/or chemotherapy treatment.”*

De combinatie van dabrafenib en trametinib is reeds goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met verschillende BRAFV600-mutante tumortypes onder de productnamen Mekinist en Tafinlar. De huidige indicaties van Mekinist en Tafinlar zijn geen weesindicaties, terwijl de voorgestelde indicatie van Spexotras/Finlee wel betrekking heeft op een weesindicatie. Aangezien wees- en niet-weesindicaties geen deel kunnen uitmaken van dezelfde handelsregistratie zijn twee aparte *Marketing Authorisation Applications* (MAA's) ingediend voor dit dossier.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een open-label, fase-II-studie, een paraplustudie bestaande uit twee cohorten. Het effect van dabrafenib in combinatie met trametinib in pediatrie gliomen is hierbij onderzocht:

- LGG-cohort: hierin is middels een gerandomiseerde studie een vergelijking gemaakt tussen dabrafenib gecombineerd met trametinib (D+T) en chemotherapie met carboplatine en vincristine (V+C) in chemotherapienaïeve LGG-patiënten. Het primaire eindpunt was *Overall Response Rate* (ORR) met *Progression-Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS) als secundaire eindpunten. De ORR was 46.6% voor de D+T-arm en 10.8% voor de V+C-arm. De mediane PFS was 20.1 maanden bij het gebruik van D+T en 7.4 maanden bij het gebruik van C+V. De OS-data waren nog immatuur.

- HGG-cohort: hierin is middels een eenarmige studie het effect van dabrafenib gecombineerd met trametinib (D+T) in *relapsed or refractory* HGG-patiënten die eerder minstens één eerdere lijn systemische therapie kregen onderzocht. Het primaire eindpunt, ORR, werd behaald met 56.1%. De mediane *Duration of Response* (DoR) (het secundaire eindpunt) bedroeg 22.2 maanden. De *benefit/risk* balans is vooralsnog negatief.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* op farmacokinetisch vlak gezien de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen de vloeibare formulering en de vaste vorm. De meeste patiënten in de studie kregen de vaste vorm toegediend, terwijl de drankvorm juist de nieuwe formulering betreft. De lagere biologische beschikbaarheid van de drankvorm zou vooral bij oudere/zwaardere kinderen een gebrek aan effectiviteit kunnen geven. Deze *major objection* wordt door het College gesteund.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* voor in de indicatie op te nemen dat het gaat om eerstelijnsbehandeling. Het College is van mening dat óf de indicatie hiertoe beperkt moet worden óf dat de firma een bredere indicatie (toediening na eerdere chemotherapie) dient te rechtvaardigen.
- De Rapporteur stelt in een *major objection* voor om aan de HGG-indicatie *relapsed or refractory* toe te voegen. Het College vindt dit niet noodzakelijk, mede daar in de door de firma voorgestelde indicatie reeds is opgenomen “*who have received at least one prior radiation and/or chemotherapy treatment*”. Toevoeging van *relapsed or refractory* is om die reden overbodig.
- De Rapporteur vindt dat een minimumgewicht in de indicatie gerechtvaardigd moet worden. Het College ondersteunt deze *major objection* niet. De leeftijdsrestrictie (≥ 1 jaar) is voldoende. Het minimumlichaamsgewicht kan wel worden opgenomen in rubriek 4.2 (posologie en wijze van toediening) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- De Co-Rapporteur van Finlee stelt voor de farmaceutische vorm uit de indicatie van beide gliomen te verwijderen. Het College ondersteunt deze *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op farmacokinetisch vlak en op het gebied van de indicatie.

Agendapunt 10.e

Tofidence

Productnaam	Tofidence
Werkzaam bestanddeel	tocilizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Reumatologie
ATC-code	L04AC07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Roemenië
RVG-nummer	---
Zaaknummer	975957

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met RoActemra als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor RoActemra is goedgekeurd: *“Rheumatoid arthritis (RA), systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), juvenile idiopathic polyarthritis (pJIA), chimeric antigen receptor (CAR)-T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome (CRS) and Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized patients.”*

De firma vraagt nu enkel goedkeuring voor de intraveneuze toediening van tocilizumab. De subcutane toedieningsvorm vormt geen onderdeel van deze aanvraag.

Kwaliteit

De Rapporteurs hebben enkele *Good Manufacturing Practice (GMP) major objections* geformuleerd. Deze worden ondersteund door het College.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een klinisch ontwikkelingsprogramma met onder meer een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Tofidence vergeleken met RoActemra. De studie is uitgevoerd bij 621 patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij gebruik van methotrexaat. De primaire uitkomstmaat was de *American College of Rheumatology 20 (ACR20)*-respons na 12 weken.

De ingediende data laten zien dat Tofidence op het gebied van kwaliteit, farmacokinetiek, effectiviteit, veiligheid en immunogeniciteit biosimilar is aan RoActemra.

Er zijn geen *major objections* op klinisch gebied geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is aangetoond, maar twee *major objections* op het gebied van kwaliteit verhinderen voorsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.f

Zilbrysq

Productnaam	Zilbrysq
Werkzaam bestanddeel	zilucoplan
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 16,6 mg, 23,0 mg en 32,4 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in:L04AJ06</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	---
Zaaknummer	974645

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Zilucoplan is proposed to be indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti acetylcholine receptor (AChR) antibody positive and require treatment in addition to steroids or non-steroidal immunosuppressants.”*

Kwaliteit

Door de Rapporteur en Co-Rapporteur worden enkele *major objections* opgesteld, onder meer over de *drug substance*. Het College volgt de Rapporteurs.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met onder meer een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde fase-III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van zilucoplan vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij volwassen patiënten met myasthenia gravis in de leeftijd van 18 tot 75 jaar, die aan diverse criteria moesten voldoen en onder meer een positieve serologie voor AChR-bindende autoantilichamen moesten hebben. Er mocht geen wijziging in het gebruik van immunosuppressieve therapie hebben plaatsgevonden in de 30 dagen voor baseline, noch worden geanticipeerd in de periode tot week 12. Het primaire eindpunt was de gemiddelde verandering van baseline tot week 12 op de *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) schaal. Daarbij werd een significant positief effect gezien voor zilucoplan over placebo. Ook de secundaire eindpunten werden behaald.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* op met betrekking tot de indicatie.
 - De voorgestelde indicatie is erg breed en omvat alle patiënten, ongeacht ziekte-ernst. Dit is geen goede weergave van de studiepoulatie. De Rapporteur vraagt de firma dit te rechtvaardigen. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien dit in lijn is met recent goedgekeurde, vergelijkbare geneesmiddelen met vergelijkbare studieopzet voor deze indicatie.

- De Rapporteur is van mening dat de indicatie geharmoniseerd dient te worden met die van twee andere, soortgelijke producten voor gMG. Deze producten hebben de indicatie “*add on to standard therapy*” in de indicatie. Het College ondersteunt dit deel van de *major objection*.
- De Rapporteur is van mening dat het behoud van effectiviteit na 12 weken aangetoond dient te worden door de firma en formuleert hierover een *major objection* op. Het College is van mening dat deze *major objection* gedowngraded kan worden tot *other concern*. Het effect van dit geneesmiddel treedt op rond week 4 tot 8, maar blijft daarna stabiel tot week 26. De andere twee recent goedgekeurde producten gaven vergelijkbare effecten. Er mag dus van uit worden gegaan dat dit een klasseneffect betreft, vandaar dat de vraag minder zwaar aangezet mag worden naar mening van het College.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en over de indicatie.

-
- 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 23-26 januari 2023**
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 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 Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht 5 januari 2023**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Vier adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Draft Reflection Paper on SAT**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
-

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

Agendapunt 13.8.e **PDCO-verslag 13-16 december 2022**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Paediatric Committee (PDCO)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de PDCO.

Agendapunt 14 **Rondvraag**

Regulatoire kaders in Collegediscussies

Er wordt gediscussieerd over de rol van het College en de beperkingen die soms lijken te ontstaan door het regulatoire kader, aangezien te bespreken procedures in lijn moeten zijn met eerdere procedures bij vergelijkbare producten. Verduidelijkt wordt dat de Collegen in de discussie hun eigen oordeel kunnen uitspreken. Het is de verantwoordelijkheid van Collegen om een dossier op diens eigen merites te beoordelen. De CHMP-leden beoordelen vervolgens samen met de beoordelaars of het advies in het regulatoire kader past. Het feit dat andere keuzes zijn gemaakt bij eerdere beoordelingen van vergelijkbare geneesmiddelen is mede te verklaren door nieuwe inzichten die in de loop der tijd zijn opgedaan. Dit maakt dat er ruimte moet zijn om van eerdere standpunten af te wijken.

Wanneer het voor de discussie van belang is welke vergelijkbare producten in eerdere procedures beoordeeld zijn en wat hiervan de uitkomst was, wordt het wenselijk gevonden dit op te nemen in de oplegnotitie, zodat dit in één oogopslag duidelijk is. Bovendien is het van groot belang dat de onderbouwing van de *benefit/risk* balans in de oplegnotitie duidelijk naar voren komt en dat de vragen aan het College worden gespecificeerd, ter verduidelijking van de benodigde discussie.

Draft Reflection Paper on Single Arm Trials (SAT)

In de huidige Collegevergadering lag het *Reflection Paper on SAT* voor, een zeer relevant stuk, aangezien de beperkingen van eenarmige studies vaak onderwerp van discussie zijn bij de beoordeling van geneesmiddelen. Collegen hebben hiervoor eerder uitgebreid input kunnen geven. Het zou goed zijn dit soort belangrijke documenten in een bespreking extra onder de aandacht te brengen, waarbij onder meer aan bod dient te komen wat de implicaties hiervan zijn voor de beoordeling door het College.

Agendapunt 15

Sluiting

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

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Prof. dr. R.J. van Marum

Dr. C. van Nieuwkoop

Prof. dr. F.G.M. Russel

Prof. dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers