

Vastgesteld d.d.  
1 juni 2023

## Openbaar verslag van de 1026<sup>e</sup> vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, maandag 17 april 2023 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-07-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
16-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 7.e, 10.a en 10.c. 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                 Acemap  
penfluridol  
Psychiatrie
- 7.b                 Acemap  
penfluridol  
Psychiatrie
- 7.c                 Litfulo  
ritlecitinib  
Dermatologie
- 7.d                 Lonsurf  
trifluridine en tipiracil  
Oncologie
- 7.e                 Opdivo



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

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

- nivolumab  
Oncologie
- 8** **Bezwaarschriften**
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Ayvakyt  
avapritinib  
Oncologie
- 10.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *tapentadol* als werkzaam bestanddeel en ATC code N02AX06, waarmee deze valt onder de klasse *opioids*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
- 10.c Xromi  
hydroxycarbamide  
Sikkelcelziekte
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 24-26 april 2023
- 12.b CMDh-agenda 24-26 april 2023
- 12.c PRAC-verslag 13-16 maart 2023
- 12.d Agendapunt vervallen
- 12.e COMP-agenda 18-20 april 2023
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-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 1026<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 volgt agendapunt 12.  
Hierna volgen agendapunten 7.d, 7.e, 10.a, 7.a, 10.c, 7.b, 7.c en 10.b. 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**  
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- 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 in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a

Acemap

Productnaam	Acemap
Werkzaam bestanddeel	penfluridol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 20 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AG03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129179
Zaaknummer	919237

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Maintenance treatment of chronic or recurrent psychoses. Acemap alone is not indicated when psychomotor agitation predominates in the clinical picture. Acemap is indicated as maintenance treatment of schizophrenia in adults.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 998<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 maart 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de dossierdelen kwaliteit en non-klinisch – daar ontbreekt belangrijke informatie. Op klinisch gebied is het College er nog niet van overtuigd dat kan worden gebrigdged. De waargenomen PK verschillen en de mogelijke impact daarvan op de vergelijkbaarheid behoeven nadere bediscussieëring door de firma. Ook moet de indicatie worden beperkt tot de onderhoudsbehandeling van schizofrenie.”

**Kwaliteit**

Van de eerder geformuleerde negen *major objections* zijn er inmiddels drie opgelost. De 6 resterende *major objections* hebben betrekking tot herdefinitie van het startmateriaal, *particle size distribution* (PSD), onvoldoende stabiliteitsdata van het werkzaam bestanddeel en het eindproduct, dissolutielimieten van het eindproduct en de voorgestelde limiet voor onzuiverheden. Het is niet duidelijk of de resterende *major objections* voor het afronden van deze aanvraagprocedure kunnen worden opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

In de onderhavige ronde is het overzicht van de toxicologische eigenschappen van penfluridol nog steeds ontoereikend. Inmiddels is duidelijk geworden dat de ontbrekende informatie wel te vinden is in de literatuur, alleen is dit niet door de firma aangereikt. Met de kennis dat het bewijs er wel is, wordt de *major objection* als opgelost beschouwd. De firma heeft beperkte informatie aangeleverd wat betreft reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit; dit dient weergegeven te worden in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Dit is een *other concern*.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd de firma verzocht te bediscussiëren waarom de waargenomen PK verschillen acceptabel zouden zijn en een *bridging* (tussen Acemap en de literatuur) niet in de weg staan. De firma heeft inmiddels een simulatie van *steady state* data ingediend. De resultaten hiervan ondersteunen de notie dat Acemap vergelijkbaar is met de farmacokinetiek (PK) uit de literatuur. Daarmee is voldoende onderbouwd dat kan worden gebridget tussen Acemap en de literatuur.
- Met de aanpassing van de indicatie is het bezwaar ten aanzien van de indicatie uit de vorige ronde opgelost.
- Over de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) resteren nog een aantal vragen. Deze gaan o.a. over de deelbaarheid van de tabletten. De firma heeft de vermelding dat de tabletten deelbaar zijn uit de SmPC verwijderd. Aanleiding hiervoor is de breukstreep die niet altijd functioneel bleek te zijn. De firma heeft evenwel aangegeven alleen batches van tabletten met functionele breukstreep vrij te geven. Tevens is het wenselijk dat een 10 mg dosering mogelijk is om kleinere titratie stappen mogelijk te maken. Om die reden ziet het College graag de vermelding van de breukstreep terug opgenomen in de SmPC.

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Vanuit klinisch oogpunt zijn de bezwaren uit de vorige ronde opgelost. Een groot aantal resterende *major objection* op gebied van kwaliteit verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 7.b

Filspari

Productnaam	Filspari
Werkzaam bestanddeel	sparsentan
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg en 400mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: C09XX01</i> )
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Litouwen, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	130265, 130268
Zaaknummer	968724

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Filspari is indicated in adults for the treatment of with primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) at risk of progression, including those with a urine protein-to-creatinine ratio  $\geq 0.75$  g/g (or urine protein excretion  $\geq 1.0$  g/day).*"

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1014<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 oktober 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare interimdata is de *benefit/risk* balans negatief, en o.a. hierdoor wordt niet voldaan aan de criteria voor een CMA. Over beide kwesties zijn *major objections* geformuleerd. Daarnaast resteert er een *major objection* over de indicatie en op gebied van kwaliteit."

**Kwaliteit**

De eerder geformuleerde *major objections* ten aanzien van de voorgestelde dissolutielimiet voor het eindproduct, en over de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, zijn in de onderhavige ronde opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd geconstateerd dat de resultaten wijzen op een duidelijk effect op proteïnurie, maar dat het effect op *estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) slope* minder evident is. Dat zorgt voor onzekerheid over de effecten op langere termijn. Over deze langere termijn is geen nier-beschermend effect aangetoond. De *benefit/risk* balans werd negatief geacht en daarmee werd niet voldaan een belangrijke voorwaarde voor een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*. Ook werd de onzekerheid dermate substantieel geacht dat de noodzaak voor onmiddellijke beschikbaarheid van dit product daar niet tegen opweegt. Hierdoor werd ook niet voldaan aan een ander belangrijk criterium voor een CMA.
- In de onderhavige ronde zijn op dit gebied geen additionele data aangeleverd, en ook de gevraagde ondersteunende analyses over de relatie tussen proteïnuriereductie en *eGFR slopes* in de PROTECT-studie zijn niet uitgevoerd. Dit

betekent dat op basis van de huidige beschikbare data nog steeds onvoldoende is aangetoond dat behandeling met sparsentan leidt tot een nier-beschermend effect over langere termijn. Opgemerkt wordt dat er op basis van een positieve trend op eGFR *slope* mogelijk een klinisch voordeel is bij de subgroep met een baseline proteïnurie van 1.75g/dag. Het College geeft echter aan hier niet voldoende van overtuigd te zijn. Ook voor bij deze groep is de onzekerheid te groot. Op basis van deze overwegingen blijft het College van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is bij de voorgestelde indicatie. Er is een langere follow-up nodig om het nier-beschermende effect over langere termijn te kunnen beoordelen. De eerder geformuleerde *major objection* blijft van kracht. Ook de *major objection* over de CMA blijft van toepassing, aangezien nog steeds niet wordt voldaan aan de criteria daarvoor.

- De firma heeft de indicatie aangepast. Daarin staan nu zowel de mate van proteïnurie (g/dag) als de proteïne creatinine ratio (g/g) vermeld. In de PROTECT-studie werd de proteïnurie alleen gemeten in g/dag. Volgens het College dient de indicatie zich ook te beperken tot g/dag, ook omdat g/dag zich niet zonder meer laat omzetten naar g/g. Bij een g/g meting speelt de spiermassa een rol en die is afhankelijk van geslacht en leeftijd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data blijft het onzeker of er sprake is van een nier-beschermend effect over langere termijn. De *major objection* hierover blijft van kracht, en de daarmee samenhangende *major objection* over de CMA blijft tevens onopgelost. Ook over de indicatiebewoording is een *major objection* geformuleerd.



Agendapunt 7.c

Litfulo

Productnaam	Litfulo
Werkzaam bestanddeel	ritlecitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsule: 50 mg
Indicatiegebied	Centrale procedure: Co-Rapporteur = Kroatië
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: L04AF08</i> )
Procedure	Dermatologie
RVG-nummer	130286
Zaaknummer	968980

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of severe alopecia areata in adults and adolescents 12 years of age and older”*.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1014<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 oktober 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is voldoende aangetoond, maar er resteren *major objections* op gebied van kwaliteit en veiligheid, de *benefit/risk* balans bij adolescenten en over een op te nemen contra-indicatie.”

**Kwaliteit**

- De *bridging* tussen het voorgestelde commerciële product (50 mg capsules) naar het product dat is gebruikt in de klinische studies is nu voldoende onderbouwd.
- De risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden is inmiddels compleet.
- De *New Active Substance* (NAS) claim is voldoende onderbouwd.

De *major objections* die in de vorige ronde werden geformuleerd over bovenstaande zaken worden als opgelost beschouwd.

**Non-klinische en klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde is een multidisciplinaire *major objection* opgesteld waarin de firma werd verzocht de mogelijke mechanismen van interferentie van ritlecitinib met neuronen te bediscussiëren, alsmede de vraag of dergelijke neurologische afwijkingen te verwachten zijn bij patiënten die langdurig worden blootgesteld aan ritlecitinib. Deze *major objection* is nu ten dele opgelost. Hoewel er uit de klinische data geen aanwijzingen zijn voor een veiligheidssignaal op dit gebied, kan een potentieel risico niet worden uitgesloten voor patiënten die chronisch met ritlecitinib worden behandeld. Besloten wordt het resterende deel van de *major objection* te downgraden naar een *other concern*, waarin de firma wordt verzocht in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te waarschuwen voor een potentieel risico op neurologische bijwerkingen. Ook dient neurotoxiciteit als *Important Potential Risk* te worden opgenomen in het *Risk Management Plan* (RMP).
- Inmiddels is een contra-indicatie voor zwangerschap en borstvoeding opgenomen. Hiermee wordt een mogelijk risico op ontwikkelingstoxiciteit voor embryo's en foetussen uitgesloten, en is een belangrijk bezwaar uit de vorige ronde niet meer van toepassing. Ook actieve ernstige infecties zijn nu een contra-indicatie.

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van informatie over potentiële effecten op het botmetabolisme en de groei. Er was nog geen juveniele rattenstudie overlegd. Deze studie is inmiddels beschikbaar gekomen. De data bevestigen het klinische beeld dat er geen sprake is van effecten op het botmetabolisme en de groei bij adolescenten. Voorgesteld wordt dit als *missing information* op te nemen in het RMP, aangezien dit wel over langere termijn dient te worden gemonitord.
- In januari 2023 is een arbitrageprocedure voor Janus Kinase (JAK) remmers afgerond. Aanleiding voor deze arbitrageprocedure waren ernstige bijwerkingen (cardiovasculaire aandoeningen, kanker en ernstige infecties) die worden geassocieerd met deze klasse geneesmiddelen. Door de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) zijn aanbevelingen gedaan om het risico op deze bijwerkingen te mitigeren. Aanvankelijk wordt gesteld dat het niet waarschijnlijk is dat de bijwerkingen die worden geassocieerd met JAK-remmers van toepassing zijn op ritlecitinib. De redenering hierachter is dat ritlecitinib selectief JAK-3 en *Non-receptor Tyrosine-Protein Kinase* (TYK2) remt. Dit is in lijn met Sotyktu (deucravacitinib), ook een TYK2-remmer, waarvoor de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) het niet waarschijnlijk achtte dat het klasse effect van JAK-remmers erop van toepassing was. Het College vindt echter dat er onvoldoende basis is om ervan uit te gaan dat de klasse-effecten van JAK-remmers niet van toepassing zijn op ritlecitinib. Opgemerkt wordt dat in de arbitrageprocedure geen duidelijk werkingsmechanisme kon worden geïdentificeerd voor de bijwerkingen. Daarom kan ook niet gesteld worden dat selectiviteit voor remming van JAK-3 en TYK2 ertoe leidt dat de genoemde bijwerkingen niet optreden. Het voorstel, om de waarschuwingen in de SmPC betreffende *thrombotic events* en *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) gelijk te trekken aan die van Sotyktu, wordt daarom niet zonder meer gesteund. Intern wordt nog afgestemd hoe dit standpunt wordt vormgegeven.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* uit te vorige ronde zijn opgelost, of ten dele gedowngraded tot *other concerns*.

Agendapunt 7.d

Lonsurf

Productnaam	Lonsurf
Werkzame bestanddelen	trifluridine en tipiracil
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten 15 mg/6.14 mg en 20 mg/8.19 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01BC59
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	117070, 117071
Zaaknummer	1001362

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Colorectal cancer - Lonsurf is indicated in combination with bevacizumab for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have received two prior anticancer treatment regimens (see section 5.1).”*

*Lonsurf is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer who have been previously treated with, or are not considered candidates for, available therapies including fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapies, anti-VEGF agents, and anti-EGFR agents. Gastric cancer - Lonsurf is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic gastric cancer including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, who have been previously treated with at least two prior systemic treatment regimens for advanced disease (see section 5.1).”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de SUNLIGHT studie. Dit is een open-label, gerandomiseerde fase-III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van combinatie Lonsurf+bevacizumab is vergeleken met die van Lonsurf monotherapie. De studie is uitgevoerd bij patiënten met refractair mCRC. De geïncludeerde patiënten hadden een *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)* van 0 of 1, en moesten zijn behandeld met maximaal twee chemotherapieregimens, inclusief de standaard beschikbare behandelingen, waaronder een fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotecan en een monoclonaal antilichaam tegen *Vascular endothelial Growth Factor (VEGF)* of *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*. Het primaire eindpunt is *Overall Survival (OS)*, met *investigator-assessed Progression Free Survival (PFS)* als secundair eindpunt.

De resultaten wijzen op een 3.3 maanden langere OS voor de combinatie versus Lonsurf monotherapie. Dit verschil is statistisch significant. De *investigator-assessed PFS* is 3.2 maanden langer voor de combinatie ten opzichte van Lonsurf monotherapie. Ook dit verschil is statistisch significant. Op gebied van veiligheid zijn geen nieuwe signalen aan het licht gekomen.

- De waargenomen OS-winst wordt als klinisch relevant beschouwd, mede gelet op de laatstelijnsetting waarin deze is aangetoond, waarin er geen andere behandelopties zijn.

- De indicatie dient beter in lijn te worden gebracht met de kenmerken van de studiepopulatie. Dit is een *major objection*. In plaats van een verwijzing naar rubriek 5.1 dien te worden gespecificeerd wat bedoeld wordt met '*at least two prior systemic treatment regimens for advanced disease*'.
- Opgemerkt wordt dat de aangevraagde indicatie eigenlijk ook al onder de huidige goedgekeurde mCRC indicatie valt. In reactie hierop wordt toegelicht dat er wel een verschil is. In de studie die ten grondslag lag aan de huidige goedgekeurde mCRC indicatie voor Lonsurf monotherapie zaten ook patiënten die niet in aanmerking kwamen voor andere chemotherapieregimens. De populatie in de onderhavige studie waren allen eerder behandeld met de genoemde chemotherapieregimens.
- De onderhavige aanvraag kan ook worden gezien als een aanvraag voor bevacizumab, en niet zozeer voor Lonsurf, aangezien Lonsurf monotherapie de mCRC indicatie al heeft, en bevacizumab in de studie aan Lonsurf wordt toegevoegd.

*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. Vanuit klinische oogpunt is de *benefit/risk* balans positief. Echter, op dit moment staat een *major objection* over de indicatie een positief oordeel in de weg.

Agendapunt 7.e

Opdivo

Productnaam	Opdivo
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01CX17
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Spanje, Co=Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	1002271

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Adjuvant treatment of melanoma - OPDIVO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults and adolescents 12 years of age and older with Stage IIB or IIC melanoma who have undergone complete resection.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is (verkort weergegeven): *“(adjuvant) melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Malignant pleural mesothelioma (MPM), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN), (adjuvant) Urothelial Carcinoma, Mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI H) colorectal cancer (CRC), Oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC), Adjuvant treatment of oesophageal or gastro oesophageal junction cancer (OC or GEJC) and Gastric, gastro oesophageal junction (GEJ) or oesophageal adenocarcinoma.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van nivolumab zijn vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij behandel naïeve patiënten (<18 jaar) met een compleet verwijderd stadium IIB/C melanoom en een negatieve *sentinel lymph node* biopsie. Het primaire eindpunt is *Recurrence-Free Survival* (RFS). De resultaten wijzen uit dat dit eindpunt is behaald. Na 6 maanden is de RFS in de nivoluma-arm hoger (95.1%) dan in de placebo-arm (88.1%). Na 12 maanden is dit 89.0% en 79.4%. De resultaten op gebied van veiligheid zijn in lijn met het bekende veiligheidsprofiel van nivolumab.

- De data zijn te immatuur om te kunnen spreken van een klinisch voordeel over langere termijn. Bijgewerkte RFS data zijn vereist voordat conclusies kunnen worden getrokken over de werkzaamheid. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Over de voorgestelde posologie wordt opgemerkt dat deze in lijn moet worden gebracht met de posologie die voortkomt uit procedure II-125G. Die procedure betreft een indicatie-uitbreiding, maar dan voor zowel nivolumab monotherapie als voor de combinatie nivolumab + ipilimumab: *“nivolumab monotherapy or in combi with ipilimumab for the treatment of advanced melanoma in adults and adolescents*

12 years of age and older.” In die procedure zijn uitvoerige farmacokinetiek (PK) en *exposure-response* analyses gedaan tussen adolescenten (>12 jaar) en volwassenen.

- Opgemerkt wordt dat in de aangevraagde indicatie het afkappunt voor leeftijd ‘vanaf 12 jaar’ is, terwijl in de studie alleen patiënten >18 jaar zijn geïnccludeerd. Juist voor de jongere groep ( $\geq 12$  tot < 18 jaar) kan de *benefit/risk* balans van een immuuntherapie minder gunstig zijn omdat de werkzaamheid minder kan zijn en bijwerkingen zoals endocrinopathie voor deze groep schadelijker zijn dan voor volwassenen. Naar aanleiding van deze opmerking wordt toegelicht dat is gekeken waarom *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) remmers bij bepaalde tumoren in kinderen niet werken, en of dit ook bij melanomen het geval zou kunnen zijn. Uiteindelijk is geconcludeerd dat de mechanismen die ervoor zorgen dat (PD-L1) remmers bepaalde tumoren in kinderen niet werken, niet van toepassing zijn bij melanomen. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat de werkzaamheidsdata voor volwassenen kunnen worden geëxtrapoleerd naar kinderen, waarbij de firma wel wordt verzocht de langere termijn veiligheid *post-approval* te monitoren. Deze aanpak is in lijn met het standpunt dat is ingenomen in procedure waarin dezelfde indicatie-uitbreiding werd aangevraagd (en inmiddels is goedgekeurd) voor Keytruda (pembrolizumab).
- Benadrukt wordt dat in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) moet worden opgenomen dat het langere termijn veiligheidsprofiel voor adolescenten nog niet bekend is, zodat dit kan worden meegenomen in de afweging om wel of niet te behandelen.

*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 data zijn te immatuur om uitspraken te kunnen doen over de werkzaamheid over langere termijn en dit is een *major objection*.

**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 Ayvakyt**

Productnaam	Ayvakyt
Werkzaam bestanddeel	avapritinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX18
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	125316, 125317, 125318, 128017, 128019
Zaaknummer	994270

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) - AYVAKYT is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) harbouring the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) D842V mutation.*

*Advanced systemic mastocytosis (AdvSM) - AYVAKYT is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with aggressive systemic mastocytosis (AdvSM), systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm (SM-AHN) or mast cell leukaemia (MCL), after at least one systemic therapy.*

*Indolent systemic mastocytosis (ISM) - AYVAKYT is indicated for the treatment of adult patients with indolent systemic mastocytosis (ISM).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van avapritinib vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met matig tot ernstige ISM die niet voldoende reageren op behandeling met *Best Supportive Care* (BSC).

Het primaire eindpunt is de *‘mean change from baseline to Week 24 in total symptom score (TSS) as measured by the patient reported outcome (PRO) questionnaire Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF)’*.

De resultaten op basis van dit eindpunt zijn 15.58 punten voor de avapritinib groep versus -9.15 voor de placebogroep. In de studie zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen.

- Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur waarin de firma wordt verzocht de klinische relevantie van het aangetoonde statistisch significante effect beter te bediscussiëren. Opgemerkt wordt dat sprake lijkt te zijn van een relevant effect, mede gelet op het aantal *responders*. Niettemin is nadere discussie nodig.



- De *major objection* van de Rapporteur over de indicatie wordt slechts ten dele gesteund. De Rapporteur stelt dat de indicatie als volgt moet worden aangepast: “AYVAKYT is indicated as an add-on to standard therapy for the treatment of adult patients with moderate to severe indolent systemic mastocytosis (ISM).” Toe te voegen tekst is onderstreept. Het College is het niet eens met de voorgestelde toevoeging ‘*as an add-on to standard therapy*’, aangezien er op dit moment geen standaard therapie is. Verder wordt een nieuwe *other concern* voorgesteld waarin de firma wordt verzocht in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) op te nemen aan welke criteria in termen van voorgaande en gelijktijdige behandelingen een patiënt moet voldoen.

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

### **Conclusie**

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor deze indicatie bij dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data wijzen op een effect, maar de klinische relevantie van dit effect moet beter worden bediscussieerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Verder dient aan de indicatie ‘*moderate to severe*’ te worden toegevoegd, in lijn met de studiepopulatie.

**Agendapunt 10.b**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.c

Xromi

Productnaam	Xromi
Werkzaam bestanddeel	hydroxycarbamide
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Sikkelcelziekte
ATC-code	L01XX05
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Griekenland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	122659
Zaaknummer	995828

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Xromi is indicated for the prevention of vaso-occlusive complications of Sickle Cell Disease in patients over 2 years 6 months of age.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt hoofdzakelijk onderbouwd met een pediatrische farmacokinetiek (PK) studie (gevraagd door de *Paediatric Committee* [PDCO]). De werkzaamheid en veiligheid worden onderbouwd met een aantal gepubliceerde studies, in het bijzonder de BABY-HUG studie. Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde fase-III studie waarin hydroxycarbamide is vergeleken met placebo bij patiënten met HbSS of HbSβ0 SCA in de leeftijd van 9 tot 18 maanden. Primaire eindpunten waren miltfunctie en nierfunctie. Op basis van de primaire eindpunten worden geen grote verschillen gezien tussen hydroxycarbamide en placebo. Wel wordt een vermeend voordeel gezien in de kwalitatieve maten voor miltfunctie. Hydroxycarbamide leidde tot significant verminderde pijn en dactylitis. Ook is er een trend voor afname zichtbaar in *Acute Chest Syndrome* (ACS), hospitalisatie en transfusie. Verder is er een statistisch significante toename in Foetaal hemoglobine (HbF) versus placebo, en is er een statistisch significante verbetering in Hb, *Mean Corpuscular Volume* (MCV) en een statistisch significante afname in *White Blood Cells* (WBC), *Absolute Reticulocyte Count* (ARC), reticulocyten en totaal bilirubine, versus de placebogroep. De bijwerkingen blijven beperkt tot milde/matige neutropenie. Er zijn een aantal bezwaren.

- In een *major objection* verzoekt de Rapporteur de firma om het populatie farmacokinetiek/farmacodynamiek (popPK/PD) model in de PK studie te updaten met een maturatie functie, in lijn met de *modelling and simulation Q&A* op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Er zijn aanwijzingen dat de PK bij jongere kinderen anders is bij oudere kinderen, en daarom steunt het College het verzoek om een maturatie functie, op basis waarvan de PK kan worden beschreven over de gehele leeftijdsrange voor kinderen. Wel worden een aantal additionele *other concerns* voorgesteld. Deze hebben betrekking op een aantal onzekerheden in relatie tot het popPK/PD model.
- Volgens de Rapporteur dient de indicatie te worden beperkt tot patiënten van 9 maanden en ouder (in plaats van 6 maanden en ouder). De Rapporteur voert tevens

op dat dosisescalatie niet aanbevolen zou moeten worden. In plaats daarvan zou een vaste dosering van 20 mg/kg/dag moeten worden gehanteerd. Aanleiding voor dit standpunt van de Rapporteur is dat in de BABY-HUG studie geen patiënten jonger dan 9 maanden zijn opgenomen, en daarin is ook de vaste 20 mg/kg/dag toegepast. De Rapporteur voert aan dat er bij kinderen in de leeftijd van 6 tot maanden nog steeds HbF is, waardoor bij die leeftijdsgroep de voordelen van behandelen met hydroxycarbamide niet zouden opwegen tegen de nadelen. Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur niet, en is van mening dat een ondergrens van 6 maanden voor leeftijd en de bijkomende posologie acceptabel zouden kunnen zijn indien dit door de firma voldoende wordt gerechtvaardigd, en de issues omtrent het popPK/PD model worden opgelost. Wanneer het popPK/PD model wordt verbeterd dan behoort een extrapolatie op basis van PK/PD naar kinderen <9 maanden tot de mogelijkheden. Opgemerkt wordt dat kinderen van >6 maanden nog relatief hoge gehalten HbF kunnen hebben, en daardoor geen symptomen vertonen. Er is echter een groep kinderen waarbij SCD zich al zo vroeg manifesteert. Daarom wordt voorgesteld de firma te vragen aan te tonen dat er bij de groep van <9 maanden sprake is van een *unmet medical need*.

*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. Er zijn onzekerheden omtrent het popPK/PD die moeten worden geadresseerd en hierover is een *major objection* geformuleerd. Hiermee moet er meer inzicht komen in de PK over de gehele leeftijdsrange voor kinderen. Verder dient de extrapolatie naar de groep in de leeftijd van <9 maanden beter worden gerechtvaardigd door de firma.

- 
- 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 24-26 april 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 van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.b**      **CMDh-agenda 24-26 april 2023**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van 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 CMDh-website.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-verslag 13-16 maart 2023**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.e**      **COMP-agenda 18-20 april 2023**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- 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**  
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)  
Dr. V.H.M. Deneer (telefonisch)  
Dr. A. de Goede (telefonisch)  
Prof dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma