

Vastgesteld d.d.  
27 juli 2023

**Openbaar verslag van de 1030<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
maandag 12 juni 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
31-08-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
19-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g en 12.a.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
  - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
  - 7.a  
Enhertu  
trastuzumab deruxtecan  
Oncologie
  - 7.b  
Loargys  
pegzilarginase  
Stofwisselingsziekten
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
  - 10.a  
Brukinsa  
zanubrutinib  
Oncologie



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

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

- 10.b Keytruda  
pembrolizumab  
Oncologie
- 10.c Keytruda  
pembrolizumab  
Oncologie
- 10.d Prevymis  
letermovir  
Infectieziekten
- 10.e Reblozyl  
luspatercept  
Oncologie
- 10.f Valdoxan  
agomelatin  
Psychiatrie
- 10.g Zinplava  
bezlotoxumab  
Infectieziekten
- 11 *Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a CHMP-agenda 19-22 juni 2023
- 12.b CMDh-agenda 20-22 juni 2023
- 12.c PRAC-verslag 5-8 juni 2023
- 12.d COMP-agenda 13-15 juni 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***
- 13.8.e COMP-agenda 20-23 juni 2023
- 14 *Rondvraag***
- 15 *Sluiting***

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 1030<sup>e</sup> 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**  
Collegelid Boersma meldt ten aanzien van agendapunt 7.a. (Enhertu) dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitsbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. Boersma zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.a, 7.a, 10.b. en 10.c. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.e, 10.f, 7.b, 10.g en 10.d. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 14 t/m 15.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**  
  
**Afmeldingen**  
Collegelid Belo is verhinderd.
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**  
Er zijn geen verslagen 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

Enhertu

Productnaam	Enhertu
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab deruxtecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126828
Zaaknummer	991266

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic NSCLC whose tumours have activating HER2 (ERBB2) mutations and who have received a prior systemic therapy.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Treatment of adult patients:*

- *with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.*
- *with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy.*
- *with advanced HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1023<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 9 maart 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: **“Het College is nog niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie. De beschikbare data wijzen op een klinisch relevant effect, maar additionele data zijn vereist om tot een adequate weging van de *benefit/risk* balans te komen. Verder is over de indicatie een *major objection* geformuleerd.**

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de huidige ronde dient de firma een uitgebreidere dataset in met meer patiënten en een langere follow-up. In de 6.4 mg/kg populatie wordt een *Overall Response Rate* (ORR) gezien van 56.6% en een mediane *Duration of Response* (mDoR) van 11.1 maanden, vergelijkbaar met de gemelde ORR en DoR in de 5.4 mg/kg populatie van studie U206. Het is te verwachten dat de genoemde ORR en DoR leiden tot een klinisch relevante verbetering in *Progression-Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS). De ondergrens van 95% van de ORR overschrijdt de bovengrens van docetaxel, terwijl de duur van de respons langer is dan de OS die geobserveerd is bij behandeling met docetaxel.

- De huidige data worden als *non-comprehensive* beschouwd. In feite betreft het hier een eenarmige studie. De al lopende eerstelijns *Randomized Controlled Trial* (RCT, versus *standard of care*) wordt als *specific obligation* (SOB) gesteld voor goedkeuring van de onderhavige indicatie. Mocht het College in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) hier alleen in staan, dan zal divergent worden gegaan.
- In de vorige ronde is de firma gevraagd de indicatie aan te passen, in lijn met de onderzochte patiëntenpopulatie. Dit is niet gedaan. De *major objection* is om die reden niet opgelost.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. De data zijn *non-comprehensive* en de firma dient als *specific obligation* de resultaten van een al lopende RCT in de eerste lijn in te dienen. Bovendien is de *major objection* over de indicatie niet opgelost.

Agendapunt 7.b

Loargys

Productnaam	Loargys
Werkzaam bestanddeel	pegzilarginase
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie: 5 mg/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	Nog niet toegekend ( <i>De ATC-code is tussentijds gewijzigd in: A16AB24</i> )
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	130290
Zaaknummer	969051

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of arginase 1 deficiency (ARG1-D), also known as hyperargininemia, in adults, adolescents and children aged 2 years and older.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1014<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 22 oktober 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op het gebied van kwaliteit en over de klinische relevantie van het aangetoonde effect, de indicatie, het mogelijke risico op onderdosering en de *comprehensiveness* van de data in het kader van een *full approval*.”

**Kwaliteit**

In de vorige ronde zijn vier *major objections* opgesteld, één over het uitgangsmateriaal en drie over het pegyleringsproces. Na de respons van de firma in de huidige ronde resteert op het gebied van kwaliteit nog een *major objection* over de PEG:eiwit-ratio.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde vroeg de firma een *full approval* aan. Hyperargininemie betreft een zeer zeldzame aandoening, waardoor onvoldoende aanvullende data beschikbaar zullen komen om klinische effecten op de langere termijn aan te kunnen tonen. In de huidige ronde heeft de firma de aanvraag omgezet in een aanvraag voor een registratie *under exceptional circumstances*. De eerdere *major objection* met betrekking tot de *comprehensiveness* van de data is derhalve opgelost.
- In de vorige ronde werd een *major objection* opgesteld over de klinische relevantie van het primaire eindpunt, te weten de verlaging van arginineniveaus. Inmiddels heeft de firma hiervoor een verdere onderbouwing gegeven aan de hand van de literatuur. Ook langere termijn follow-up data laten een geleidelijke verbetering van de motorische functie zien bij het gebruik van Loargys, terwijl in het natuurlijke beloop juist een verslechtering verwacht zou mogen worden. De *major objection* is derhalve opgelost.
- Ten aanzien van de in de vorige ronde opgestelde *major objection* met betrekking tot de indicatie, die mogelijk te breed is, blijft het onduidelijk of patiënten met een milde hyperargininemie ook klinisch voordeel zouden kunnen hebben bij dit

geneesmiddel. Hierover zijn te weinig data bekend. Voorgesteld wordt hierover een waarschuwing in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) op te nemen.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de nog resterende *major objection* op het gebied van kwaliteit wordt opgelost en er een waarschuwing in de SmPC wordt opgenomen met betrekking tot het niet met zekerheid vast kunnen stellen van een klinisch voordeel bij patiënten met een milde hyperargininemie.



**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

Brukinsa

Productnaam	Brukinsa
Werkzaam bestanddeel	zanubrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 80 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	L01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126840
Zaaknummer	1007871

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Brukinsa in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is:

- *“Brukinsa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first-line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.*
- *Brukinsa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one prior anti-CD20-based therapy.*
- *Brukinsa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase-II-studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van Brukinsa in combinatie met obinutuzumab vergeleken met alleen obinutuzumab. De studie is uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd of refractair folliculair lymfoom, die minstens twee eerdere systemische therapieën hebben ondergaan. Het primaire eindpunt, *Overall Response Rate (ORR)* vastgesteld door *Independent Central Review (ICR)*, was 69.0% in de combinatiearm en 45.8% in de arm met alleen obinutuzumab. De subgroepanalyses van de ziekterespons door ICR toonden in alle subpopulaties een hogere *response rate* in de combinatiearm en ook de secundaire eindpunten lieten hier een voordeel zien, maar de werkzaamheid aan de hand van de *Duration of Response (DoR)* en *Progression-Free Survival (PFS)* kon niet definitief worden vastgesteld in verband met immaturiteit van de data.

- Gezien immaturiteit van de data wordt door de Rapporteur een *major objection* opgesteld, waarin wordt gevraagd om een update van de werkzaamheidsdata. De Co-Rapporteur wil dit downgraden tot *other concern* aangezien de patiënten minimaal twaalf maanden behandeld hadden kunnen worden, wat voldoende zou moeten zijn om de ORR vast te kunnen stellen. Het College is van mening dat dit toch als *major objection* ingezet moet worden, omdat het een kleine, niet-geblindeerde fase-II-studie betreft met een surrogaateindpunt, waarbij er twijfels zijn over hoe groot het effect daadwerkelijk is.
- Ten aanzien van de studie resteren enkele onduidelijkheden/opmerkingen:
  - Het is onduidelijk waarom bij deze gerandomiseerde studie ORR als primair eindpunt genomen is (en niet PFS of OS).
  - De vraag is of *non-informative censoring* tot een overschatting van de PFS kan hebben geleid.
  - De *cross-over* is aanzienlijk en kan mogelijk ook problemen geven met de effectschatting.
  - De *time to next treatment* is van belang. Bij een recidief van een indolente ziekte hoeft er nog steeds geen noodzaak te zijn tot behandeling.
  - Het is de vraag of met progressie klinische of radiologische progressie wordt bedoeld. Op beeldvormend onderzoek kan ook een niet-relevante progressie worden gezien.
  - Het is onduidelijk of therapie werd gestart bij patiënten bij wie er een daadwerkelijke behandel noodzaak bestond.

*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 resteert een *major objection* over de immaturiteit van de data en er zijn nog diverse onduidelijkheden over de opzet van de studie.

Agendapunt 10.b

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	1007478

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment and then continued as monotherapy as adjuvant treatment is indicated for the treatment of resectable stage II, IIIA or IIIB (T3-4N2) non-small cell lung carcinoma in adults (AJCC 8<sup>th</sup> edition).”* Voor de reeds goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een dubbelblinde gerandomiseerde fase-III-studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van neoadjuvante op histologie gebaseerde chemoplatinumtherapie met pemobrolizumab – operatie – adjuvant pembrolizumab vergeleken met neoadjuvante op histologie gebaseerde chemoplatinumtherapie met placebo – operatie – adjuvant placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met vroeg stadium *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) met operabele ziekte (stadium II, IIIA en IIIB (T3-N2), ongeacht *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-expressie. De studie heeft het primaire eindpunt behaald. Er was sprake van een verbetering van *Event-Free Survival* (EFS) en *Overall Survival* (OS), ondanks dat de OS-data nog niet matuur zijn.

- De Rapporteur vraagt om een wijziging van de indicatie, in lijn met de bewoording die is goedgekeurd voor soortgelijke indicaties (Opdivo en Tecentriq). Het College ondersteunt deze *major objection*.
- De data zijn immatuur, waardoor de *benefit/risk* balans nog niet kan worden bepaald. Een update van de OS-data is noodzakelijk. De door de Rapporteur hierover opgestelde *major objection* wordt door het College ondersteund.
- In het wetenschappelijk advies in 2017 adviseerde de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) na de operatie tot re-randomisatie over te gaan om te onderzoeken wat het aanvullende voordeel van adjuvante chemotherapie zou zijn. De firma heeft dit advies niet ter harte genomen en de CHMP is uiteindelijk alsnog akkoord gegaan met de nieuwe studieopzet, aangezien de *benefit/risk* van de totale behandeling (neoadjuvant – operatie – adjuvant) bepaald kan worden en het regulatorisch gezien niet vereist is de bijdrage van een aanvullende behandeling te onderzoeken.

Het College is echter bezorgd over de mogelijke overbehandeling van een deel van de patiënten, met kans op ernstige bijwerkingen. De behandeling zou namelijk na

de neoadjuvante therapie en de operatie al curatief kunnen zijn gebleken. Daarom wordt voorgesteld de firma toch nog eens te vragen in een *post-approval* studie alsnog de meerwaarde van adjuvante behandeling met pembrolizumab te onderzoeken. Dit kan gezien de uiteindelijke goedkeuring van de studieopzet door de CHMP niet als *major objection* worden gesteld. Wel is het College van mening dat het wetenschappelijk advies meer waarde zou moeten krijgen, zodat de adviezen beter opgevolgd worden en men niet met suboptimale studieopzetten zoals deze wordt geconfronteerd.

*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* over de immaturiteit van de data en de indicatie. Bovendien zal de firma worden gevraagd in een *post-approval* studie alsnog de meerwaarde van adjuvante behandeling met pembrolizumab aan te tonen.

Agendapunt 10.c

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	1007748

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults.”*

Voor de reeds goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde fase-III-studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab en placebo, beide als aanvulling op *standard of care* chemotherapie, onderzocht. De studie is uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderde inoperabele of gemetastaseerde HER2-negatieve kanker van maag of maag-/slokdarmovergang in volwassenen. Het primaire eindpunt *Overall Survival* (OS) was hiërarchisch getest bij patiënten met een *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) *Combined Positive Score* (CPS)  $\geq 10$ ,  $\geq 1$  en de totale populatie en werd gevolgd door analyse van de secundaire eindpunten *Progression-Free Survival* (PFS) en *Overall Response Rate* (ORR). Statistische significantie van het primaire eindpunt werd bereikt in alle drie de analysepopulaties. Toevoeging van pembrolizumab aan *standard of care* chemotherapie leidde in deze populatie tot 1,5 maand OS-voordeel, in ‘*all comers*’ en bij patiënten met een PD-L1 CPS  $\geq 1$ . In de PD-L1 CPS  $< 1$  subgroep overlaptten de curves voor OS, PFS. In de primaire analyse bleek dat er bij patiënten met een PD-L1 CPS  $\geq 10$  sprake was van zo’n 3 maanden OS-voordeel door toevoeging van pembrolizumab. Secundaire eindpunten PFS en ORR ondersteunen dit.

- De firma geeft in de indicatie niet aan welke mate van PD-L1-expressie is onderzocht. Dit is bij Opdivo recent wel gevraagd. Er is geen voordeel gezien bij de PD-L1 CPS  $< 1$  subgroep, waardoor de *benefit/risk* balans voor deze populatie negatief is. Hierover wordt door de Rapporteur een *major objection* opgesteld. Het College ondersteunt dit en vraagt tevens om een uitgebreidere analyse van de werkzaamheid in subgroepen PD-L1 CPS, om dit beter in de indicatie weer te kunnen geven.
- Gezien wordt dat de *Microsatellite Instability* (MSI)-subgroep het duidelijk beter doet dan de non-MSI-subgroep. Het zou interessant zijn om in subgroepen combinaties te maken van MSI/non-MSI en PD-L1 CPS status. Aanvullende

informatie zou in de *European Public Assessment Report* (EPAR) opgenomen kunnen worden om de kliniek verder op weg te helpen bij toepassing van dit geneesmiddel.

- Gezien de grote studieprotocolwijzigingen vraagt het College de firma naar additionele analyses volgens het oorspronkelijke statistische analyseplan.

*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 resteert een *major objection* over de indicatie en gezien de vele amendementen dient de firma additionele analyses uit te voeren volgens het oorspronkelijke statistische analyseplan.

Agendapunt 10.d

Prevymis

Productnaam	Prevymis
Werkzaam bestanddeel	letermovir
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 240 mg en 480 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 240 mg en 480 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	120987, 120988, 120989, 120990
Zaaknummer	1007751

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Prevymis is indicated for prophylaxis of CMV disease in CMV-seronegative adults who have received a kidney transplant from a CMV-seropositive donor (D+/R-).”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Prevymis is indicated for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) reactivation and disease in adult CMV-seropositive recipients (R+) of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT).”*

Daarnaast wordt een aanpassing van de posologie aangevraagd, om de duur van de profylaxe uit te breiden van 100 naar 200 dagen post-transplantatie bij CMV-seropositieve ontvangers (R+) of na een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie met hoog risico op de ontwikkeling van CMV na 100 dagen.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding voor de niertransplantatiegroep wordt onderbouwd met een actieve comparator-gecontroleerde *non-inferiority* fase-III-studie. Hierin zijn de veiligheid en werkzaamheid van Prevymis vergeleken met valganciclovir (VGCV), toegediend tot 200 dagen na de transplantatie voor preventie van CMV-ziekte bij volwassenen (D+/R-) die een niertransplantatie hadden ondergaan. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten met CMV-ziekte tot 52 weken na de transplantatie. Non-inferioriteit werd aangetoond voor de werkzaamheid van Prevymis ten opzichte van VGCV. Ook gaf Prevymis minder neutropenie dan VGCV.

Voor de verlengde behandelduur in HSCT-patiënten met een groot risico op late CMV-infectie of ziekte is een placebogecontroleerde fase-III-studie uitgevoerd. Patiënten kregen de eerste 100 dagen na de HSCT Prevymis en de 100 dagen hierop volgend Prevymis of placebo. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten met een CMV-infectie tussen 100 en 200 dagen na transplantatie. De studie toonde werkzaamheid aan van Prevymis voor CMV-profylaxe tot 200 dagen met een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar was met dat van Prevymis de eerste 100 dagen.

- Er zijn geen *major objections*. Wat betreft de *other concerns* die door de Rapporteur worden opgesteld heeft het College nog enkele aanvullingen. Deze zijn gerelateerd aan:
  - De onduidelijkheid over anti-CMV-effecten van de lage dosis aciclovir die gelijktijdig met Prevymis gegeven wordt.



- Het hogere aantal gevallen van CMV-eindorgaanziekte bij patiënten die Prevymis gebruikten ten opzichte van VGCV en de invloed hiervan op de werkzaamheid van Prevymis.
- Het hogere aantal gevallen van leukopenie bij niertransplantatie-patiënten die Prevymis gebruikten ten opzichte van de patiënten in de HSCT-studies die Prevymis of placebo gebruikten, en de mogelijke associatie met de verhoogde blootstelling aan Prevymis bij niertransplantatiepatiënten ten opzichte van HSCT-patiënten.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze variatie. Er resteren geen *major objections*.

Agendapunt 10.e

Reblozyl

Productnaam	Reblozyl
Werkzaam bestanddeel	luspatercept
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 25 mg/75 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	B03XA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124954, 124955
Zaaknummer	1007744

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS), who may require red blood cell (RBC) transfusions (see section 5.1)”* De huidige goedgekeurde indicatie is:

- *“Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy (see section 5.1).”*
- *Reblozyl is indicated in adults for the treatment of anaemia associated with transfusion dependent and non-transfusion dependent beta-thalassaemia (see section 5.1).”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende, actief gecontroleerde, open-label gerandomiseerde fase-III-studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van Reblozyl vergeleken met epoëtine alfa. De studie is uitgevoerd bij *Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA)* naïeve patiënten met een anemie door een MDS met volgens de *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)* een zeer laag, laag of intermediair risico, die bloedtransfusies nodig hebben. Het primaire eindpunt is het transfusievrij zijn na 12 weken. In de interim-analyse is superioriteit aangetoond voor Reblozyl over epoëtine alfa.

- De indicatie reflecteert niet de patiëntenpopulatie die geïnccludeerd is in de studie. Er zijn geen niet-transfusieafhankelijke MDS-patiënten geïnccludeerd, dus de voorgestelde uitbreiding van de indicatie met patiënten die mogelijk een bloedtransfusie nodig hebben is niet gerechtvaardigd. Bovendien is de inclusie van patiënten zonder ringsideroblasten in de indicatie vooralsnog onvoldoende onderbouwd door resultaten. Hierover wordt door zowel de Rapporteur als Co-Rapporteur een *major objection* opgesteld. Dit wordt door het College ondersteund, waarbij er een voorkeur is voor de meer open vraagstelling van de Co-Rapporteur.

- De Rapporteur stelt een *major objection* op over de zorgen die er zijn met betrekking tot de interpreteerbaarheid van het primaire eindpunt. De resultaten van de interim-analyse worden niet beschouwd als voldoende voor een finale conclusie. Meer geüpdatete data zijn nodig. 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* over de immatuuriteit van de data en de indicatie.

Agendapunt 10.f

Valdoxan

Productnaam	Valdoxan
Werkzaam bestanddeel	agomelatin
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N06AX22
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	101098
Zaaknummer	979402

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Valdoxan is indicated in adults for the treatment of major depressive episodes ~~in adults~~. Valdoxan is indicated in adolescents aged 12 to 17 years for the treatment of moderate to severe major depressive episodes, if depression is unresponsive to psychological therapy alone. Antidepressant medication should be offered to an adolescent with moderate to severe depression only in combination with concurrent psychological therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1020<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 16 januari 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op het gebied van werkzaamheid en veiligheid.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de huidige ronde stelt de Rapporteur een *major objection* op over de beperkte korte-termijnwerkzaamheid met nog steeds twijfelachtige klinische relevantie en daarbij zorgen over de levertoxiciteit. De Rapporteur vraagt hierin om resultaten met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid op de langere termijn. Het College ondersteunt dit niet:
  - Er zijn inderdaad beperkte data over de korte-termijnwerkzaamheid, maar deze zijn vergelijkbaar met fluoxetine. Daarnaast is een vergelijkbaar effect gezien in een aantal recente meta-analyses en heeft de firma *Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)-reponderrates* aangeleverd die ook de werkzaamheid ondersteunen.
  - De werkzaamheid over de subgroepen blijft onzeker, met name op het gebied van de ernst. In een *other concern* wordt de firma door het College gevraagd om een subgroepanalyse naar ernst.
  - Het College is het niet eens met de opmerking van de Rapporteur dat de kans op levertoxiciteit bij adolescenten zorgelijker is dan die bij volwassenen.

De Rapporteur ziet een hogere incidentie bij adolescenten, maar deze data zijn beperkt en volgens het College te beperkt om hier conclusies uit te kunnen trekken. Monitoring van de lever, zoals ook bij volwassenen gebeurt, volstaat in dit geval aldus het College ook bij adolescenten.

- Wat betreft de aldus de Rapporteur benodigde data over lange-termijnwerkzaamheid en -veiligheid vindt het College extrapolatie van volwassenen naar adolescenten mogelijk aangezien de korte-termijnwerkzaamheid voldoende onderbouwd is. Dit is ook in lijn met de aankomende revisie van de richtlijn over depressie.
- Het College benadrukt tot slot nog dat farmacokinetiek (PK)-data minder bepalend zijn voor de extrapolatie van volwassen naar adolescenten doordat ook effectiviteitsdata beschikbaar zijn.
- De Rapporteur stelt een *major objection* op over de voorgestelde indicatie. Deze komt niet overeen met de studiepopulatie aangezien het niet duidelijk is of alle geïnccludeerde patiënten *non-responders* zijn op psychosociale therapie. Dit wordt door het College ondersteund.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* op het gebied van de indicatie.

Agendapunt 10.g

Zinplava

Productnaam	Zinplava
Werkzaam bestanddeel	bezlotoxumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J06BB21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	118465
Zaaknummer	1007739

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Zinplava is indicated for the prevention of recurrence of Clostridioides difficile infection (CDI) in adults and paediatric patients 1 year of age and older at high risk for recurrence of CDI (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase-III-studie. Hierin zijn de werkzaamheid, tolereerbaarheid, farmacokinetiek (PK) en werkzaamheid van een enkele dosis intraveneus Zinplava bepaald in pediatrie patiënten van 1 tot 18 jaar, die antibiotisch behandeld werden voor een bevestigde CDI-infectie.

- Resultaten van de studie zijn gestratificeerd in twee leeftijdsgroepen: van 1 tot 12 jaar en van 12 tot 18 jaar oud. Het 90% betrouwbaarheidsinterval van de *Area Under the concentration-time Curve* (AUC) in de groep patiënten tussen 12 en 18 jaar overlapt grotendeels de data van volwassenen, terwijl dit in de groep van patiënten tussen 1 en 12 jaar een trend volgt richting de ondergrens. In een *major objection* vraagt de Rapporteur de firma de leeftijdsgroep van 1 tot 12 jaar te splitsen in meerdere subcategorieën en de resultaten toe te lichten in lijn met de werkzaamheidsresultaten, hierbij de rechtvaardiging van het extrapolatieconcept voor de jongste pediatrie populatie in oenschouw nemend. Het College ondersteunt deze *major objection*, maar stelt voor zowel resultaten te bekijken van leeftijd verdeeld in subcategorieën als leeftijd als continue variabele. Bovendien lijkt het lichaamsgewicht een relevantere bepaling dan leeftijd en dient dit ook meegenomen te worden.
- In een *major objection* ten aanzien van de klinische effectiviteit vraagt de Rapporteur de firma de kwestie van vergelijkbare werkzaamheidsresultaten tussen de interventiegroepen in de geïncludeerde populatie te bediscussieren, rekening houdend met de lage en vergelijkbare recidiefpercentages in zowel de interventie- als de placebogroep.

Het College ondersteunt dit, maar wenst hieraan toegevoegd te zien dat de recidiefpercentages en de *benefit/risk* balans in het jongste leeftijdscohort van 1 tot 3 jaar bediscussieerd moeten worden, omdat de *benefit/risk* balans voor deze populatie potentieel anders kan zijn en het de vraag is of extrapoleren naar deze leeftijdsgroep mogelijk is.

- In het verleden is er in de *Paediatric Committee* (PDCO) een discussie geweest, waarbij de firma de studieopzet gewijzigd heeft en niet zozeer meer heeft gekeken naar werkzaamheid, maar naar farmacokinetiek (PK). Bovenstaande is derhalve mogelijk achterhaald. Dit zal nog worden nagekeken.

*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 het gebied van klinische farmacologie en werkzaamheid.

- 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 19-22 juni 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).
- Renewal Blenrep**  
Blenrep heeft een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) gekregen voor patiënten met multipel myeloom die ten minste vier eerdere lijnen van therapie hebben gehad. In een studie verricht als *specific obligation* is Blenrep vergeleken met Pom-dex in patiënten met ten minste twee eerdere lijnen van therapie in multipel myeloom. De *Overall Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR) komen overeen met wat gezien is in de studie met ten minste vier eerdere lijnen, maar de huidige studie is gefaald op het primaire eindpunt *Progression-Free Survival* (PFS). Dit heeft in de VS geleid tot (of gaat leiden tot) terugtrekking van het product voor deze indicatie. De vraag aan het College is of deze studie als bevestigend kan worden gezien en of nog tot een positieve *benefit/risk* gekomen kan worden, gezien het feit dat deze studie in de derde lijn gefaald is. Er wordt overwogen een *Scientific Advisory Group* (SAG) te consulteren.  
Het College is van mening dat niet een *activity/risk* balans moet worden gemaakt, maar een *benefit/risk* balans. Ondanks goede resultaten wat betreft ORR en DoR vertaalt zich dit niet naar een goed resultaat wat betreft PFS en OS. In latere lijnen zijn er minder goede alternatieve therapieën dan in de derde lijn en zou het geneesmiddel alsnog waardevol kunnen zijn, maar in dit geval is besloten om als *specific obligation* data van een studie in de derde lijn aan te leveren. Deze studie blijkt negatief te zijn. Als dit resultaat wordt genegeerd is het de vraag wat de waarde van een *specific obligation* is. Het advies van de SAG wordt afgewacht.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 20-22 juni 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 5-8 juni 2023**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken 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.d**      **COMP-agenda 13-15 juni 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 COMP 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**      **Pediatrische 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**
- Agendapunt 13.8.e**      **COMP-agenda 20-23 juni 2023**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 14**      **Rondvraag**  
Gememoreerd wordt aan de Collegedag van 14 juni 2023. Verder zijn er geen relevante punten voor de rondvraag.
- 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

Dr. A. de Goede

Prof. dr. P.A. de Graeff

Dr. S. Kersting

Prof. dr. G.S. Sonke

**Auteur verslag**

Drs. L.C.A. Albers