

Vastgesteld d.d.
29 februari 2024

**Openbaar verslag van de 1042^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 4 december 2023 te Utrecht**

| DATUM | AANPASSING | VERSIE |
|------------|--------------------------------|--------|
| 02-04-2024 | Eerste versie openbaar verslag | 1 |
| | | |
| | | |

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ciclosporine* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01XA18, waarmee deze valt onder de klasse *other ophthalmologicals*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *fentanyl* als werkzaam bestanddeel en ATC code N01AH01, waarmee deze valt onder de klasse *anesthetics, general*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *nivolumab* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
 - 7.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *sotatercept* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.

- 8** **Bezwaarschriften**
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *aumolertinib* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ribociclib* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01XE42 waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *maralixibat* als werkzaam bestanddeel en ATC code A05AX04, waarmee deze valt onder de klasse *bile therapy*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *peanut protein* als werkzaam bestanddeel en ATC code V01AA08, waarmee deze valt onder de klasse *allergens*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.e Tagrisso
osimertinib
Oncologie
- 10.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *atezolizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01FF05, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10.h Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *recombinant chimpanzee adenovirus vector* als werkzaam bestanddeel en ATC code J07BN02, waarmee deze valt onder de klasse *viral vaccines*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.i Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *enzalutamide* als werkzaam bestanddeel en ATC code L02BB04, waarmee deze valt onder de klasse *hormone antagonists and related agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a Agendapunt vervallen
- 12.b CMDh-agenda 12-14 december 2023
- 12.c PRAC-verslag 27-30 november 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 1042^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. Collegelid en vicevoorzitter De Graeff is deze Collegevergadering voorzitter.
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 Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.b dat hij in het verleden betrokken is geweest bij onderzoek dat werd gesponsord door de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de 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 7.c, 10.a, 10.e, 10.f, 10.g, 10.i, 10.d, 7.a, 7.b, 7.d, 10.c en 10.h. 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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.b *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.c *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.d *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**

Agendapunt 10.a *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.b *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.c *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.d *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.e

Tagrisso

| | |
|--------------------------------|--------------------------------------------|
| Productnaam | Tagrisso |
| Werkzaam bestanddeel | osimertinib |
| Farmaceutische vorm en sterkte | filmomhulde tabletten: 40 mg en 80 mg |
| Indicatiegebied | Oncologie |
| ATC-code | L01XE35 |
| Procedure | Centrale Procedure: Rapporteur = Spanje |
| RVG-nummer | 117563, 117564 |
| Zaaknummer | 829153 |

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tagrisso as monotherapy is indicated for:*

- *the adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with stage IB-IIIa NSCLC whose tumours have EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations*
- *the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating EGFR mutations.*
- *the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.”*

Tagrisso is indicated in combination with pemetrexed and platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating EGFR mutations.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie osimertinib-pemetrexed-*platinum-based* chemotherapie vergeleken met die van osimertinib monotherapie. De studie is uitgevoerd in de eerste lijn bij patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide EGFRm NSCLC die niet eerder waren behandeld voor gevorderde ziekte. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival* (PFS) gebaseerd op een *investigator assessment* op basis van het RECIST 1.1 richtsnoer met een sensitiviteitsanalyse gebaseerd op *Blinded Independent Central Review* (BICR). *Overall Survival* (OS) is één van de secundaire eindpunten.

De resultaten wijzen op een statistisch significant PFS-voordeel bij de combinatiegroep ten opzichte van de monotherapiegroep. Ook de *Overall Response Rate* (ORR) ligt hoger voor de combinatiegroep. De OS-data zijn nog immatuur. Zoals verwacht wordt de combinatie minder goed verdragen (is toxischer) dan de monotherapie.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de immature OS-data. Op dit moment kan niet worden beoordeeld of de combinatietherapie een negatief effect op OS heeft, in vergelijking met de monotherapie. Het College steunt dit. Opgemerkt wordt dat er bij de combinatietherapie op zijn minst sprake moet zijn van een OS-winst ten opzichte van de monotherapie, om van een positieve

benefit/risk balans te kunnen spreken. Dit gelet op de toename in toxiciteit die gepaard gaat met de combinatiebehandeling.

- De Rapporteur stelt in een *major objection* dat de indicatie meer in lijn moet worden gebracht met de bewoording van de huidige goedgekeurde indicaties. Dit wordt gesteund door het College.

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. Major objections resteren over de immature OS-data, en over de indicatiebewoording.

Agendapunt 10.f

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.g

Tecentriq

| | |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Productnaam | Tecentriq |
| Werkzaam bestanddeel | atezolizumab |
| Farmaceutische vorm en sterkte | concentraat voor oplossing voor infusie voor infusie: 1200 mg |
| Indicatiegebied | Oncologie |
| ATC-code | L01XC32 |
| Procedure | Centrale Procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland |
| RVG-nummer | 119310, 123815 |
| Zaaknummer | 987997 |

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde HCC-indicatie van dit geneesmiddel: "Hepatocellular carcinoma (HCC) – Tecentriq, in combination with bevacizumab, adjuvant treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of recurrence after surgical resection or ablation (see section 5.1).

Tecentriq, in combination with bevacizumab, is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable HCC who have not received prior systemic therapy (see section 5.1)."

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De huidige goedgekeurde indicatie van Tecentriq is (verkorte weergave): "*Treatment of several solid tumors (monotherapy and combination with chemotherapy) including locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), urothelial carcinoma (UC), small cell lung cancer (SCLC), and triple-negative breast cancer (TNBC) and hepatocellular carcinoma (HCC).*"

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende gerandomiseerde, open-label fase-III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van adjuvante therapie met de combinatie atezolizumab-bevacizumab worden vergeleken met die van *active surveillance*. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met volledig geresecteerd of geablateerd hepatocellulair carcinoom met een hoog risico op terugkeer van de ziekte. Het primaire eindpunt is *Recurrent-Free Survival (RFS)* en *Overall Survival (OS)* is een van de secundaire eindpunten.

De resultaten op basis van de geplande interim analyse wijzen uit dat adjuvante behandeling met atezolizumab-bevacizumab een statistisch significante verbetering in RFS geeft ten opzichte van *active surveillance*. De OS-data zijn nog immatuur.

Er zijn een aantal bezwaren.

- Er is geen sprake van een klinisch relevant effect. Het is onduidelijk wat het effect is over langere termijn, en ook de *cure-rate* is niet duidelijk. Additionele bijgewerkte RFS-data zijn nodig om meer inzicht te krijgen in de RFS. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover opwerpt. De firma wordt verzocht te bediscussiëren hoe het waargenomen RFS-verschil tussen beide armen zich zou vertalen in een betekenisvolle *cure rate* en effect op langere termijn. Voorgesteld wordt de firma tevens te vragen om bijgewerkte OS-resultaten. Aangevuld wordt

dat de firma hier eigenlijk wordt gevraagd te bediscussiëren of het zinvol is om de behandeling in lijn naar voren te halen, en zo ja, of de data dit ondersteunen.

- De indicatiebewoording moet strikter in lijn worden gebracht met de onderzochte patiëntenpopulatie. Uit de indicatie moet duidelijker worden dat patiënten een complete resectie of ablatie hadden ondergaan. Dit is tevens in lijn met de indicaties van andere adjuvante indicaties voor vergelijkbare geneesmiddelen. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt ondersteund door het College.

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. *Major objections* resteren over de relevantie van het aangetoonde effect, en over de bewoording van de indicatie.

Agendapunt 10.h *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.i *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

-
- 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.b** **CMDh-agenda 12-14 december 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 van de CMDh op de CMDh-website.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 27-30 november 2023**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **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

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. P.A. de Graeff (voorzitter, digitaal)

Dr. A.M. Bosch (digitaal)

Prof. dr. M.L. Bouvy (digitaal)

Prof. dr. O.M. Dekkers (digitaal)

Prof. dr. M.T Nurmohamed (digitaal)

Prof. dr. G.S. Sonke (digitaal)

Dr. A.M.E. Walenkamp (digitaal)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma