Vastgesteld d.d.

20 oktober 2022

Openbaar verslag van de **1010e vergadering** van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, **donderdag 25 augustus 2022** te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
18-11-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
05-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 6.1.a, 7.b, 7.c, 7.d, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.i, 10.j, 10.k, 10.l en 13.3.a.	definitief

1 **Opening**

2 **Belangenconflicten**

3 **Vaststellen agenda**

4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

5 **Collegeverslagen**
5.a Conceptverslag 1005e Collegevergadering d.d. 15 juni 2022
5.b Conceptverslag 1006e Collegevergadering d.d. 30 juni 2022

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 Agendapunt vervallen
7.b Efedrine Added Pharma
efedrine
Cardiovasculair
7.c Enrylaze
crisantaspase
Oncologie
7.d Fulvestrant Aurobindo (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Fulvestrant Eugia*)
fulvestrant
Oncologie

8	**Bezwaarschriften**
9	**Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
10	**Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
10.a	Aflibercept Viatris (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Yesafili*) aflibercept Oogheelkunde
10.b	Akantior polyhexanide Oogheelkunde
10.c	Akeega niraparib en abirateron Oncologie
10.d	Breyanzi lisocabtagene maraleucel Oncologie
10.e	Cosentyx secukinumab Dermatologie
10.f	Feraheme ferumoxytol Hematologie
10.g	Glofitamab Roche Registration GmbH (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Columvi*) glofitamab
10.h	Agendapunt vervallen
10.i	Krazati adagrasib Oncologie
10.j	Omvoh mirikizumab Gastro-intestinaal
10.k	Vivjoa oteseconazol Infectieziekten
10.l	Wakix pitolisant Neurologie
11	***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
12	**Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.a	CHMP-agenda 16-19 augustus 2022
12.b	Agendapunt vervallen
12.c	PRAC-agenda 29 augustus - 1 september 2022
13	**Zaken ter informatie**
13.1	**Zaken door voorzitter afgehandeld**

13.2	**Actiepuntenlijst**
13.3	**Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
13.3.a	Juridisch overzicht
13.4	**Overzicht perscontacten**
13.5	**Wetenschappelijke adviezen**
13.6	**Pediatrische onderzoeksplannen**
13.7	**Overige zaken**
13.7.a	Regulatory Science maandbericht – juli 2022
13.8	**Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
14	**Rondvraag**
15	**Sluiting**

Agendapunt 1 **Opening**

De voorzitter opent de 1010e 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 Bosch meldt ten aanzien van agendapunt 11.a dat het betreffende voorstel afkomstig is uit haar onderzoeksgroep. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Mevr. Bosch 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 volgende de agendapunten 12,7.b, 10.f, 10.g, 7.c, 10.d, 10.c, 10.i, 11.a, 7.d, 6.1.a, 10.a, 10.e, 10.l, 10.j, 10.b, 10.k en 5. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

Afmeldingen

De Collegeleden Belo, Guchelaar, Nieuwkoop en Russel zijn verhinderd.

COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins

De firma's Pfizer/BioNtech en Moderna hebben elk een variatie ingediend om hun COVID-19-vaccins (respectievelijk Comirnaty en Spikevax) aan te passen. De aanpassing betreft een vervanging van ongeveer de helft van het mRNA in deze vaccins voor mRNA dat codeert voor het spike-eiwit van de Omicron BA1-variant. Daarmee verandert de totale hoeveelheid antigeen in deze vaccins niet. In beide gevallen wordt deze aanpassing onderbouwd met kwaliteitsdata en klinische data. Voor Spikevax zijn daarnaast ook nog non-klinische data ingediend. In de klinische studies is gekeken naar personen die al waren gevaccineerd met een primaire serie van Comirnaty of Spikevax, en een boostervaccinatie hadden gehad met het monovalente (originele) vaccin. Vervolgens zijn de deelnemers gerandomiseerd naar een booster vaccinatie met óf het originele vaccin, óf de bivalente BA1-variant. Als belangrijkste immuunparameter is gekeken naar de neutraliserende antistoftiters specifiek tegen de BA1-variant en de originele Wuhan-stam. De respons tegen BA.1 moest superieur zijn in de bivalente groep aan de immuunrespons in de originele vaccin groep. De respons tegen de Wuhan-stam moest ten minste non-inferieur zijn ten opzichte van de respons na vaccinatie met het originele vaccin. Zowel voor Comirnaty als voor Spikevax zijn deze criteria behaald. Dit betekent dat er vanuit klinisch perspectief voldoende basis is voor het goedkeuren van deze aangepaste (booster) vaccins. Het bijwerkingenprofiel van de aangepaste vaccins is vergelijkbaar met dat van de originele vaccins. Wel worden voor de BA1 bevattende vaccins net iets meer bijwerkingen gezien.

De bewoording in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is nog wel onderwerp van discussie. Het voorstel is nu om zowel de indicatie als de posologie aan te passen. Eerder was er het idee dat in de indicatie zou worden vermeld dat deze vaccins kunnen worden gebruikt als booster ná een primaire vaccinatie met of een mRNA-vaccin of een adenovector-*based* vaccin. Van dat idee stapt men nu af. Voorgesteld wordt in rubriek 4.1 (therapeutische indicaties) alleen te vermelden dat deze vaccins als booster kunnen worden ingezet. Verder werd in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) onderscheid gemaakt op basis van de toepassing als homologe booster of als heterologe booster. Ook hier wordt nu van afgestapt. Het voorstel is dit terug te brengen tot de melding dat het vaccin kan worden gebruikt als booster ten minste drie maanden na de laatste COVID-19 vaccinatie.
Dit onderwerp wordt op korte termijn bediscussieerd in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a **Conceptverslag 1005e Collegevergadering d.d. 15 juni 2022**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.b **Conceptverslag 1006e Collegevergadering d.d. 30 juni 2022**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 6 **Geneesmiddelenbewaking**

Agendapunt 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**

Agendapunt 6.1.a **Oxycodon bevattende geneesmiddelen**

Productnaam	Oxycodon bevattende geneesmiddelen
Werkzaam bestanddeel	oxycodon
Farmaceutische vorm en sterkte	diverse parenterale en orale formuleringen
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02AA05
Procedure	PRAC-procedure LMS = Nederland
RVG-nummer	129972, 129973
Zaaknummer	951935

Het betreft een PSUSA (*Periodic Safety Update Single Assessment*) voor oxycodon bevattende geneesmiddelen. Indien een actief bestanddeel of een combinatie van actieve bestanddelen van een geneesmiddel in meer dan één lidstaat is geregistreerd, worden de periodieke veiligheidsrapportages tezamen in één procedure op Europees niveau beoordeeld; de zogenaamde '*single assessment*'. Een dergelijke beoordeling betreft een uitgebreide kritische analyse van bestaande of nieuwe risico's en het eventuele effect daarvan op de *benefit/risk* balans van de producten die het betreffende actieve bestanddeel bevatten. Ook wordt gekeken of vervolgens verder onderzoek nodig is en of de handelsvergunning moet worden aangepast (bijvoorbeeld door het aanpassen van de productinformatie).
In Nederland zijn de huidige goedgekeurde indicaties van oxycodon: "*For the treatment of severe pain requiring the use of a strong opioid (*tabletten met verlengde afgifte, oplossing voor injectie of infusie*). For the treatment of moderate to severe pain in patients with cancer and post-operative pain (*oplossing voor injectie of infusie*)*".

Een belangrijk onderwerp in recente PSUSA-procedures voor oxycodon is het relatief hoge aantal meldingen van afhankelijkheid en misbruik binnen de Europese Unie. In de huidige PSUSA procedure worden risicominimaliserende maatregelen (RMM) bediscussieerd om het risico op misbruik en afhankelijkheid te mitigeren.

De volgende aanpassingen van de productinformatie worden gepresenteerd aan het College:

- Met betrekking tot de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) en patiëntenbijsluiter worden verschillende aanpassingsvoorstellen gedaan. Op basis hiervan moet duidelijker worden dat de behandelaar samen met de patiënt een behandelingsplan moet opstellen. Met de patiënt moet worden gesproken over de verwachtingen, de duur van de behandeling en het stopzetten van de behandeling. Ook tussentijds moet er contact tussen behandelaar en patiënt zijn om te evalueren of de behandeling nog kan worden voortgezet. Voorts dient de behandelaar de patiënt te wijzen op het risico van afhankelijkheid en uit te leggen wat de verschijnselen ervan zijn.

- Een waarschuwing op de buitenverpakking, dat oxycodon een opioïde (een sterke pijnstiller) is die verslavend kan zijn. Om de zichtbaarheid te vergroten wordt voorgesteld de waarschuwing op de voorzijde van de verpakking te plaatsen in een geel gekleurd vak met een zwarte rand. Veel patiënten weten niet dat oxycodon valt onder de klasse opioïden en verslavend kan zijn. Dit wordt met de voorgestelde waarschuwing duidelijk. De waarschuwing fungeert als een continue herinnering aan het risico, dus ook bij langduriger gebruik/herhaalde verstrekking.

In principe kan het College zich vinden in de voorgestelde wijzigingen aan de SmPC en de patiëntenbijsluiter. De voorgestelde waarschuwing op de buitenverpakking leidt echter tot een uitvoerige Collegediscussie. Er worden o.a. de volgende zorgen geuit:

- De effectiviteit van de maatregel is onduidelijk.
- Met een waarschuwing op de verpakking wordt de verantwoordelijkheid teveel bij de patiënt gelegd. De verantwoordelijkheid en acties liggen bij de zorgverlener; die moet met de patiënt in gesprek gaan en afspraken maken.
- Het is niet duidelijk welke actie de patiënt kan ondernemen. De patiënt heeft het middel immers al voorgeschreven gekregen. Het gesprek hoort al plaatsgevonden te hebben en het is de vraag of de patiënt met eventuele vragen die de waarschuwing oproept op korte termijn wel terecht kan bij de voorschrijver.
- De waarschuwing kan een afschrikkende werking hebben voor patiënten die dit geneesmiddel in de palliatieve setting gebruiken. Dit is onwenselijk, aangezien deze groep erg gebaat is bij de sterk pijnstillende werking van dit middel. Ook kan het tot druk leiden bij de naasten van patiënten.
- Oxycodon is niet de enige opioïde waarbij er risico is op afhankelijkheid en misbruik. De discussie over RMM zou daarom breder moeten worden getrokken.

Er worden ook argumenten genoemd die pleiten voor de voorgestelde waarschuwing:

- Uit de praktijk blijkt dat patiënten niet altijd worden gewezen op de verslavende werking; de risico's worden soms onvoldoende door de arts en apothekers verteld, bijvoorbeeld door tijdgebrek. Bovendien, niet alles wat een arts vertelt aan de patiënt komt aan bij de patiënt.
- De waarschuwing stimuleert het doorlezen van de bijsluiter voor meer informatie over het risico.
- De waarschuwing stimuleert dat het gesprek tussen voorschrijvers/afleveraars en patiënt inderdaad plaatsvindt.
- Waarschuwing is nodig vanwege het grote probleem dat er is met opioïden.

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

Conclusie

Het College is **positief** over de voorgestelde wijzigingen aan SmPC en patiëntenbijsluiter. Over de voorgestelde waarschuwing voor op de verpakking wordt wisselend gedacht en gevraagd wordt om dit bij de bespreking in PRAC door te laten klinken. Voorts is van belang dat de voorgestelde maatregelen niet uitsluitend voor oxycodon zullen worden geïmplementeerd, en het College ziet ook dit aspect graag op Europees niveau bediscussieerd.

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.b **Efedrine Added Pharma**

Productnaam	Efedrine Added Pharma
Werkzaam bestanddeel	efedrine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 5 mg/ml oplossing voor injectie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01CA26, R03CA02
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	129972, 129973
Zaaknummer	951935

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie:
"*The 5 mg/ml strength is proposed to be indicated for:*

- *Treatment of hypotension associated with spinal, epidural, or general anaesthesia*

The 50 mg/ml strength is proposed to be indicated for:

- *Treatment of bronchial asthma*
- *Premedication in spinal anaesthesia*
- *Treatment of hypotension associated with spinal, epidural, or general anaesthesia*."

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use,* WEU); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

Kwaliteit &
Twee *major objections* zijn geformuleerd, betreffende de stereochemische eigenschappen van het eindproduct, en over de risico-evaluatie met betrekking tot de vorming van mogelijke nitrosamine-onzuiverheden.

Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
Er zijn een aantal bezwaren.

- Voor geen van de aangevraagde indicaties is voldoende onderbouwd dat sprake is van WEU. De firma wordt verzocht dit alsnog per indicatie te doen.
- De firma heeft onvoldoende onderbouwd waarom zou kunnen worden gebridged tussen de producten in de literatuur waarnaar verwezen wordt en het onderhavige product.
- De aangevraagde astma-indicatie is niet acceptabel. In de huidige behandelrichtlijnen is efedrine niet opgenomen als behandeling voor astma, en in overlegde literatuur voor deze indicatie zijn andere doseringen gebruikt.
- Het overlegde klinische overzicht biedt onvoldoende onderbouwing voor de indicatie '*premedication in spinal anaesthesia*'. Ook valt uit de huidige bewoording van deze indicatie niet op te maken waarom dit geneesmiddel kan worden ingezet bij spinale anesthesie.
- De indicatie achter de laatste bullet is onvoldoende onderbouwd. De publicaties over algehele anesthesie waarnaar verwezen wordt betreffen de voorkoming van

hypotensie en niet de behandeling ervan. De firma wordt verzocht beter te onderbouwen waarom de indicatie voor behandeling van hypotensie geassocieerd met algehele anesthesie acceptabel zou zijn.
- Voor geen van de aangevraagde indicaties is de posologie goed onderbouwd.
- De firma heeft de informatie met betrekking tot de bijwerkingen, contra-indicaties en interacties gekopieerd van een reeds geregistreerd efedrineproduct, maar in het klinische overzicht wordt hier geen rechtvaardiging voor gegeven.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, en over de onvoldoende aangetoonde WEU, de indicaties en de posologie.

Agendapunt 7.c **Enrylaze**

Productnaam	Enrylaze
Werkzaam bestanddeel	crisantaspase
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie of infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	130067
Zaaknummer	957619

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Enrylaze is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma (LBL) in adult and paediatric patients who developed hypersensitivity or silent inactivation to E. coli-derived asparaginase*."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De aanvraag wordt onderbouwd met een lopende, eenarmige fase II/III studie. De studie wordt uitgevoerd bij kinderen en volwassenen met ALL of LBL, die een allergische reactie hadden ontwikkeld tegen, of een stille inactivatie hadden voor een van E. coli afgeleide asparaginase. De studie bestaat uit twee delen en verschillende subcohorten, waarin crisantapase wordt onderzocht in verschillende doseringen en toedieningsvormen (intramusculair en intraveneus). Het primaire eindpunt is de *Response Rate* (RR).

- Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Behoud van effect na de eerste behandelcyclus is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende aangetoond. De geplande interim data voor *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) na meerdere behandelcycli lijken te ontbreken. Verder bestrijken de beschikbare data betreffende neutraliserende antilichamen (Nab's) en het effect van *Anti-Drug Antibodies* (ADA's) op *Serum Asparaginase Activity* (SAA) alleen de eerste reeks behandelingen. In deze zaken moet meer inzicht komen. Hierover is een *major objection* geformuleerd. In geval van goedkeuring wordt dit geneesmiddel ingezet bij patiënten met een geschiedenis van allergie of stille inactivatie, in de aanwezigheid van *anti-native* asparaginase antilichamen. Hierdoor is het waarschijnlijk dat, zelfs bij intensieve behandeling, er nog steeds een hoog percentage patiënten is waarbij de *sustained activity* onvoldoende zal zijn.
- Vanuit het College wordt gevraagd waarom het primaire eindpunt in dit geval acceptabel is. Hierop wordt toegelicht dat primaire eindpunt al sinds lange tijd wordt beschouwd als acceptabele surrogaat voor klinische activiteit. Bij het vergelijkbare en reeds goedgekeurde geneesmiddel Erwinase werd dit primaire eindpunt ook geaccepteerd. Dit onderwerp is ook op Europees niveau bediscussieerd. Daaruit werd duidelijk dat het hanteren van klinische eindpunten moeilijk zou worden en de studie zou vertragen. Gelet op de goede prognose van deze patiëntenpopulatie zou een groot aantal patiënten moeten worden

geïncludeerd om een effect op een klinische eindpunt als *Overall Survival* (OS) te kunnen zien.

- Gelet op de leeftijdsverdeling van de patiënten in de studie (tot 25 jaar oud) wordt gevraagd of de data voldoende basis bieden voor een indicatie voor oudere volwassenen. Toegelicht wordt dat hier uitgebreid naar is gekeken, en uit farmacokinetiek (PK) modellering komen geen verschillen naar voren tussen verschillende leeftijdsgroepen. Daarmee wordt de extrapolatie vanuit jongere patiënten naar oudere patiënten acceptabel geacht. Ook vanuit de beschikbare literatuur (over Erwinase) is er geen reden om aan te nemen dat dit geneesmiddel niet zou werken bij de oudere volwassenen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Data omtrent het behoud van effect ontbreken. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 7.d **Fulvestrant Aurobindo**

Productnaam	Fulvestrant Aurobindo (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Fulvestrant Eugia*)
Werkzaam bestanddeel	fulvestrant
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 250 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L02BA03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128463
Zaaknummer	885707

Het betreft de 3e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Faslodex 250 mg *solution for injection* als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Faslodex is goedgekeurd: "*Fulvestrant Aurobindo 250 mg solution for injection in pre-filled syringe is indicated:*

- *as monotherapy for the treatment of estrogen receptor positive, locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women:*
  - *not previously treated with endocrine therapy, or*
  - *with disease relapse on or after adjuvant antiestrogen therapy, or disease progression on antiestrogen therapy.*
- *in combination with palbociclib for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in women who have received prior endocrine therapy (see section 5.1).*

In pre- or perimenopausal women, the combination treatment with palbociclib should be combined with a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist."

Kwaliteit
Een *major objection* resteert met betrekking tot het sterilisatieproces van een specifiek bestanddeel. Deze is tot op heden niet opgelost. Deze *major objection* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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

Agendapunt 8 **Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (note for guidance)**

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10.a **Aflibercept Viatris**

Productnaam	Aflibercept Viatris (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Yesafili*)
Werkzaam bestanddeel	aflibercept
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 40 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	130014
Zaaknummer	953939

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilaraanvraag met Eylea als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Eylea zijn goedgekeurd: "*Aflibercept Viatris is indicated in adults for the treatment of:*

- *neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD)*
- *Macular edema following retinal vein occlusion (RVO)*
- *Diabetic macular edema (DME)*
- *Visual impairment due to myopic choroidal neovascularization (CNV)*."

Kwaliteit
Er zijn een aantal *other concerns* geformuleerd maar deze betreffen het fabricageproces, en zijn niet van invloed op de *biosimilarity exercise*. De Co-Rapporteur geeft aan een aantal *other concerns* te willen samenvoegen tot *major objection*, maar het is nog onduidelijk hoe de Co-Rapporteur dit gaat formuleren. Over deze vermeende *major objection* kan dus ook geen standpunt worden ingenomen.

Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
In lijn met een eerder door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) afgegeven wetenschappelijk advies heeft de firma een vergelijkende klinische studie uitgevoerd. Op basis hiervan is therapeutische equivalentie voldoende aangetoond. Ook het bijwerkingenprofiel is vergelijkbaar.

Conclusie
Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de resterende *other concerns* worden opgelost.

Agendapunt 10.b **Akantior**

Productnaam	Akantior
Werkzaam bestanddeel	polyhexanide
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 0.8 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	Nog niet toegekend (*De ATC-code is tussentijds gewijzigd in S01AX24*)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	130018
Zaaknummer	954066

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Treatment of acanthamoeba keratitis*."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De aanvraag wordt onderbouwd met drie studies. De pivotal studie is een gerandomiseerde fase-III studie waarin de werkzaamheid, veiligheid, en verdraagbaarheid van polyhexanide monotherapie zijn vergeleken met die van de combinatie polyhexanide + propamidine bij patiënten met Acanthamoeba Keratitis (AK). Het primaire eindpunt is de *clinical resolution rate at 12 months from randomization* (CRR_12), gedefinieerd als het percentage patiënten dat 30 dagen na het stoppen van de behandelingen genezen is. De resultaten wijzen uit de CRR_12 bij patiënten behandeld met alleen polyhexanide iets lager ligt dan bij patiënten behandeld met de combinatie polyhexanide + propamidine. Daarmee is de vooraf beoogde superioriteit van polyhexanide monotherapie niet aangetoond.
De Rapporteur formuleert een *major objection* over de werkzaamheid die onvoldoende is aangetoond. Het College steunt dit. De Rapporteur voert echter ook op dat de comparator in de studie (polyhexanide + propamidine) geen goedgekeurde behandeling is, en dat de werkzaamheid van deze combinatie ook niet formeel is aangetoond. Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat het toepassen van een niet-geregistreerde comparator in dit geval acceptabel is, aangezien een geregistreerde comparator niet voorhanden is. Verder kan de comparator (polyhexanide + propamidine) worden beschouwd als de huidige *Standard of Care* (SoC). De firma wordt wel gevraagd beter te onderbouwen waarom polyhexanide + propamidine ten tijden van de uitvoer van de studie daadwerkelijk de *Best Available Treatment* (BAT) was.

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

Conclusie
Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is geen superioriteit aangetoond tegenover de huidige SoC, die beter lijkt te werken. Dit is een *major*

objection. Het toepassen van een minder werkzame therapie bij een aandoening als deze is onethisch, aangezien onvoldoende behandelde KA kan leiden tot blindheid.

Agendapunt 10.c **Akeega**

Productnaam	Akeega
Werkzame bestanddelen	niraparib en abirateron
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50/500 mg/mg en 100/500 mg/mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	130001, 130002
Zaaknummer	953308

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Akeega is indicated with prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with prostate cancer, who have progressed to metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC), and are positive for homologous recombination repair (HRR) gene alterations (germline and/or somatic) (see section 5.1)*."
Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De aanvraag wordt onderbouwd met de MAGNITUDE studie. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van niraparib + abirateron is vergeleken met die van placebo + abirateron. De studie is uitgevoerd bij patiënten met mCRPC die daarvoor niet eerder waren behandeld met systemische therapie, met uitzondering van androgeen deprivatie therapie (ADT).
De patiënten zijn opgedeeld in drie verschillende cohorten, mede op basis van de aanwezigheid van genetische afwijkingen ten aanzien van *Homologous Recombination Repair* (HRR). Het primaire eindpunt is radiologische *Progression Free Survival* (rPFS), met o.a. *Overall Survival* (OS) als secundair eindpunt. De resultaten voor de subgroep patiënten met een BRCA-mutatie wijzen op een mediane rPFS van 16.56 maanden voor de groep behandeld met niraparib + abirateron, versus 10.87 maanden voor de placebogroep. Bij de subgroep van patiënten met HRR-afwijkingen is de mediane rPFS 16.46 maanden versus 13.70 maanden in de placebogroep. De OS-data zijn nog immatuur. Er zijn een aantal bezwaren.

- De werkzaamheidsdata zijn te immatuur voor een adequate weging van de *benefit/risk* balans. Een update van de OS-data is vereist. De Rapporteur formuleert hierover een *other concern*. Het College vindt dit een *major objection*. Voor alle andere, reeds goedgekeurde behandelingen voor mCRPC is een OS-voordeel aangetoond, en daarbij kan op basis van de huidige beschikbare data een negatief OS-effect niet worden uitgesloten.
- In de subgroep van patiënten met HRR-afwijkingen maar zonder BRCA-mutatie kan op dit moment geen werkzaamheid worden vastgesteld. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.
- Patiënten met viscerale en/of symptomatische ziekte die niet in een eerder ziektestadium waren behandeld met docetaxel zijn ten onrechte opgenomen in de studie. Daarmee is de behandeling van deze patiënten in deze studie als

'experimenteel' en off-label te beschouwen, en mogelijk zijn deze patiënten onderbehandeld. Dit heeft gevolgen voor de externe validiteit van de resultaten voor deze subgroep. De Rapporteur kaart dit ten dele aan in een *major objection*, maar volgens het College moet deze *major objection* op een aantal punten worden aangevuld, in lijn met de *major objection* die is geformuleerd in de lopende type-II variatie voor Lynparza (olaparib). Bij Lynparza is namelijk sprake van een vergelijkbaar probleem.

- De aangevraagde indicatie is niet in lijn met de patiëntenpopulatie in de MAGNITUDE studie. De patiënten in de studie waren niet eerder behandeld met een systemische therapie. Dit criterium is echter niet opgenomen in de aangevraagde indicatie en hierover is een additionele *major objection* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot de *benefit/risk* balans, de werkzaamheid bij subgroep van patiënten met HRR-afwijkingen maar zonder BRCA-mutatie, de externe validiteit van de resultaten voor de groep met viscerale en/of symptomatische ziekte die niet in een eerder ziektestadium waren behandeld met docetaxel, en over de bewoording van de indicatie.

Agendapunt 10.d **Breyanzi**

Werkzaam bestanddeel	lisocabtagene maraleucel
Farmaceutische vorm en sterkte	CD8 component - suspensie voor injectie: ≥ 5.1 x 10^6 cellen CD4 component - suspensie voor injectie: ≥ 5.1 x 10^6 cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	126985, 126986
Zaaknummer	958315

Het betreft de 1e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with ~~relapsed or refractory~~ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), high grade B-cell lymphoma (HGBCL), primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) and follicular lymphoma grade 3B (FL3B), who are refractory or have relapsed:*

- *within 12 months of initial therapy and are candidates for autologous haematopoeitic stem cell transplant (HSCT), or*
- *after two or more lines of systemic therapy.*"

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, open-label fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Breyanzi vergeleken met *Standard of Care* (SoC) en autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (ASCT). De studie is uitgevoerd bij patiënten met hoogrisico *relapsed or refractory* grootcellig B-cel lymfoom (LBCL) die in aanmerking komen voor transplantatie. Het primaire eindpunt is *Event Free Survival* (EFS). De resultaten wijzen op een mediane EFS van 10.1 maanden voor de Breyanzi groep versus 2.3 maanden voor de SoC groep.
Het veiligheidsprofiel van Breyanzi is vergelijkbaar met dat van SoC, met uitzondering van een aantal bijwerkingen die specifiek worden geassocieerd met Chimere Antigeen Receptor T-cel (CAR-T)-therapie (o.a. neurotoxiciteit en hematotoxiciteit).
Het College is het met de Rapporteur eens dat de voordelen van behandeling met Breyanzi (ten opzichte van SoC) opwegen tegen de veiligheidsrisico's. Er zijn echter bezwaren met betrekking tot de indicatie die ervoor zorgen dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is.

- Eerder dit jaar is op Europees niveau bediscussieerd en overeengekomen dat de werkzaamheid en veiligheid bij LBCL kunnen worden geëxtrapoleerd naar de verschillende subtypes (HGBCL, FL3B en PMBCL), op voorwaarde dat deze subtypes ook vertegenwoordigd zijn in de klinische studie(s) en een vergelijkbaar effect laten zien, en er geen andere redenen zijn om niet te kunnen extrapoleren. Een belangrijk discussiepunt in de onderhavige ronde is de vraag in hoeverre de bovenstaande benadering 'behandellijn-overstijgend' is. De voorgestelde indicatie includeert zowel de tweede- als de derdelijns behandeling van HGBCL. De tweedelijns HGBCL wordt acceptabel geacht op basis van extrapolatie vanuit de DLBCL *Not Otherwise Specified* (NOS) data, en ook de beschikbare HGBCL-data

ondersteunen deze extrapolatie. Dit is in lijn met het standpunt dat is ingenomen voor de lopende indicatie-uitbreiding voor het vergelijkbare geneesmiddel Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Voor de derdelijns HGBCL-setting zijn er geen data beschikbaar. Toch wordt ook de toepassing in de derdelijns HGBCL-setting acceptabel geacht. Reden hiervoor is de acceptabel bevonden extrapolatie die wordt gedaan in de tweedelijnssetting, alsook de significante effectgrootte die volgens het College opweegt tegen de resterende onzekerheid over de behandellijn-overstijgende extrapolatie.

- Over de meer zeldzame subtypes FL3B en PMBCL wordt opgemerkt dat ook voor PMBCL kan worden geëxtrapoleerd vanuit de DLBCL NOS data, op basis van de PMBCL-data die consistent zijn met de resultaten voor DLBCL. Dit is wederom in lijn met Yescarta. Verder is in de klinische studie één patiënt met FL3B geïncludeerd. Dit maakt dat de data te beperkt zijn voor een extrapolatie naar de tweedelijnssetting. Toch wordt de extrapolatie naar de tweedelijnssetting acceptabel geacht op basis van de effectgrootte. Dit betekent dat ook FL3B kan worden opgenomen in de tweedelijnsindicatie. De derdelijns setting voor FL3B is al goedgekeurd in de initiële aanvraagprocedure.
- Opgemerkt wordt dat de behandellijn-overstijgende extrapolatie, die in dit geval acceptabel wordt geacht wordt voor de verschillende LBCL subtypes, kan worden gedaan omdat de werkzaamheid en positieve *benefit/risk* balans niet ter discussie staan. Bij onzekerheden over de werkzaamheid en positieve *benefit/risk* balans kan deze behandellijn-overstijgende extrapolatie niet worden gedaan.
- De referentie naar autologe HSCT moet uit de indicatie worden verwijderd. Dit is een *major objection*. Dit is in lijn met het standpunt bij Yescarta. Een restrictie op basis van geschiktheid voor autologe HSCT is niet vereist, aangezien er ook patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe HSCT wel met Breyanzi kunnen worden behandeld.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie. Op basis van de huidige beschikbare data is voldoende aangetoond dat de voordelen van behandeling met Breyanzi (ten opzichte van SoC) opwegen tegen de veiligheidsrisico's. Echter, een *major objection* over de indicatie verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.e **Cosentyx**

Productnaam	Cosentyx
Werkzaam bestanddeel	secukinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen: 150 mg/ 300 mg poeder voor oplossing voor injectie: 150 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland
RVG-nummer	114626-7, 126286-7, 127704
Zaaknummer	958896

Het betreft de 1e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: "*Cosentyx is indicated for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa (acne inversa) in adults with an inadequate response to conventional systemic HS therapy*."
De huidige goedgekeurde indicatie is: "*Treatment of plaque psoriasis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, juvenile idiopathic arthritis, and juvenile psoriatic arthritis*." Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee identieke, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met twee secukinumab regimes: een identieke *loading dose* van 300 mg op weken 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door een onderhoudsdosering van 300 mg eens per twee weken (Q2W) of 300 mg eens per vier weken (Q4W). De placebogecontroleerde periode duurde 16 weken en werd gevolgd door een 36 weken durende dubbelblinde periode met voor elke patiënt één van beide regimes. Het primaire eindpunt is de *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) op week 16. Beide studies lopen nog. Er zijn langere termijn data overlegd voor 60% van de patiënten. Deze patiënten waren gedurende een periode van 52 weken behandeld.
De resultaten van beide studies wijzen uit dat de fractie met een HiSCR50 response op week 16 hoger ligt in de secukinumab groep dat in de placebogroep. Ook op de secundaire eindpunten wordt een gunstig effect gezien. De resultaten van beide studies verschillen echter wel van elkaar. In de ene studie waren de resultaten met het Q4W regime beter dan die van het Q2W regime, terwijl in de andere studie het Q4W niet superieur was aan placebo en het Q2W regime wel. Het veiligheidsprofiel laat geen bijzonderheden zien.

- De *benefit/risk* balans is in principe positief. Het effect van secukinumab is op basis van de 16-weeks data voldoende aangetoond. Hoewel het effect niet groot is kan het wel als klinisch relevant worden beschouwd, ook gelet op het gebrek aan behandelopties bij deze indicatie. Het College is het eens met de *other concern* van de Rapporteur waarin de firma wordt verzocht de volledige 52-weeks data te overleggen.
- De firma stelt voor een Q2W regime te hanteren. De studies wijzen niet op een additioneel voordeel voor het Q2W regime ten opzichte van het Q4W regime.

Daarbij wordt ook bij de huidige goedgekeurde indicaties het Q4W regime toegepast. Op basis van deze overwegingen wordt de firma verzocht te bediscussiëren waarom het Q2W regime het meest geschikt zou zijn bij de nu aangevraagde indicatie. Het College steunt de *other concerns* die de Rapporteur hierover formuleert.

- De Rapporteur formuleert een *major objection*, waarin de firma wordt gevraagd te bediscussiëren waarom de term *active* (als in *moderate to severe active hidradenitis)* niet is opgenomen in de indicatie. Het College steunt deze *major objection* niet. Er is geen duidelijke definitie van '*active'* in deze context, en de consequenties van het opnemen van deze term in de indicatie zijn ook niet duidelijk. Dit roept bijvoorbeeld de vraag op of de behandeling gestaakt zou moeten worden wanneer de aandoening niet langer actief is.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.f **Feraheme**

Productnaam	Feraheme
Werkzaam bestanddeel	ferumoxytol
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 30 mg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B03AC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	130015
Zaaknummer	953948

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *"<Invented Name> is indicated for the intravenous treatment of iron deficiency anaemia (IDA):*

- *who have intolerance to oral iron or have had unsatisfactory response to oral iron, or*
- *in adult patients with chronic kidney disease (CKD).*

The diagnosis of iron deficiency must be based on appropriate laboratory tests (see section 4.2)."

Aan dit geneesmiddel is in 2012 een handelsvergunning toegekend onder de merknaam Rienso. In 2014 werd middels een variatie een indicatie-uitbreiding aangevraagd, waarmee de indicatie gelijk werd aan de indicatie die nu wordt aangevraagd. Het College was toen positief (818e Collegevergadering, d.d. 12 november 2014). De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) nam echter een negatief standpunt in. Reden hiervoor was een bevinding die werd gedaan in een *Periodic Safety Update Single Assessment* (PSUSA) PSUSA. Er werden overgevoeligheidsreacties met fatale afloop gezien. De uitkomst van de PSUSA procedure was uiteindelijk dat de *benefit/risk* balans voor de bestaande indicaties positief bleef. De handelsvergunninghouder besloot uiteindelijk de handelsvergunning van Rienso in te trekken.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De ingediende data zijn gelijk aan de data die ook zijn ingediend voor de handelsvergunningaanvraag in 2012. Daarover was het College eerder al positief. Verder zijn er additionele populatie farmacokinetiek (popPK) data overlegd, alsmede een nieuwe klinische studie bij patiënten met *all-cause* CKD.

Het College is het met de Rapporteur eens dat op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief is. Het veiligheidsrisico (overgevoeligheidsreacties) dat eerder aanleiding was voor een negatief CHMP-standpunt is met een langzamere infusiesnelheid voldoende geminimaliseerd. Daarnaast zijn er nog een aantal belangrijke aandachtspunten.

- De indicatie moet worden beperkt tot volwassenen. Er zijn wel data voor kinderen, maar deze zijn niet bediscussieerd door de firma. De firma wordt verzocht dit alsnog te doen. Mogelijk kan hierover nog informatie worden opgenomen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

- Bij CKD wordt ijzertherapie niet alleen ingezet ter behandeling van ijzergebreksanemie, maar ook bij CKD-gerelateerde anemie ter ondersteuning van behandeling met erytropoëtine. Verder wordt voorgesteld de indicatie niet te beperken tot CKD-patiënten, aangezien er ook een groep patiënten is waarbij om verschillende redenen na bloedverlies de ijzervoorraad niet op peil kan worden gebracht met oraal toegediende ijzer.
- Op basis van de bovenstaande overwegingen wordt de firma verzocht de indicatie als volgt aan te passen: *"<Invented Name> is indicated for the intravenous treatment of ~~iron deficiency anaemia (IDA)~~ adult patients with*
  - *iron deficiency anaemia (IDA) who have intolerance to oral iron or ~~have had~~ an unsatisfactory response to oral iron, or*
  - *~~in adult patients with~~ anaemia of chronic kidney disease (CKD)."*

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

Conclusie
Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met het commentaar van het College.

Agendapunt 10.g **Glofitamab Roche Registration GmbH**

Productnaam	Glofitamab Roche Registration GmbH (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Columvi*)
Werkzaam bestanddeel	glofitamab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 2,5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (*De ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01FX28*)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	129852, 129853
Zaaknummer	947096

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Tradename as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), after two or more lines of systemic therapy*."
De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De aanvraag is gebaseerd op een eenarmige, multicenter, open-label fase I/II studie. Hierin zijn de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) van glofitamab (+ een eenmalige dosis van 1000 mg Gazyvaro [obinutuzumab]) onderzocht bij patiënten met *relapsing/remitting* (R/R) Non-Hodgkin-lymfoom (NHL). Het primaire eindpunt is de *Complete Response* (CR) *rate*. De resultaten wijzen op een CR van 35.2% (vastgesteld door een *Independent Review Committee* [IRC]), met een mediane *Duration Of Complete Response* (DOCR) van 14.4 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen waren *cytokine release syndrome*, neutropenie, anemie en trombocytopenie.
Het College is het met de Rapporteur eens dat vanuit klinisch oogpunt de *benefit/risk* balans positief is voor de groep patiënten met R/R DLBCL die zijn voorbehandeld met twee voorafgaande systemische therapieën. Op dit moment kan de aanvraag echter niet worden goedgekeurd, aangezien er een *major objection* is geformuleerd over de aangevraagde CMA die onvoldoende gerechtvaardigd is. Het College steunt deze *major objection* van de Co-Rapporteur.

- Door de aard van de studie (eenarmig, open-label, beperkt aantal patiënten, korte follow-up) worden de data beschouwd als *non-comprehensive*. Het is de verwachting dat gedurende deze aanvraagprocedure nog bijgewerkte werkzaamheidsdata worden ingediend door de firma.
- De *Specific Obligation* (SOB) die in het kader van de CMA wordt aangegaan houdt in dat de *comprehensive* data van een fase III studie worden overlegd wanneer deze beschikbaar komen. Die studie wordt uitgevoegd bij patiënten met DLBCL *Not otherwise Specified* (DLBCL,NOS) in een eerdere lijn dan de nu aangevraagde indicatie.

- Een belangrijk discussiepunt is de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) die in het kader van de CMA moet worden aangetoond. Het aantonen van een MTA ten opzichte van bestaande behandelingen wordt steeds moeilijker, omdat er in de afgelopen jaren meerdere producten zijn goedgekeurd voor dit indicatiegebied.
- De *CR-rates* en *durability of response* van glofitamab zijn vergelijkbaar met die van *Chimeric Antigen Receptor T-cell* (CAR-T) therapie. Voordelen van glofitamab zijn de *off-the-shelve* beschikbaarheid, een ander werkingsmechanisme, en het hoeft niet te worden toegediend in een specialistische setting. Verder is glofitamab ook werkzaam gebleken bij patiënten die al waren behandeld met CAR T-celtherapie. Op basis hiervan kan gesproken worden van een MTA ten opzichte van CAR T-celtherapie. Het aantonen van een MTA ten opzichte van Polivy (polatuzumab vedotin) is echter moeilijker en dit vormt dan ook de aanleiding voor de eerdergenoemde *major objection* over de CMA. Het College steunt tevens de *other concern* van de Co-Rapporteur waarin de firma in de vorm van een SOB wordt verzocht het eindrapport van de eenarmige studie te overleggen.
- De voorgestelde aanbevolen behandelduur is een maximum van 12 cycli, met één cyclus van 21 dagen. Dit is erg lang, mede gelet op de ziektesetting, het werkingsmechanisme, en de behandelduur van een aantal van de reeds goedgekeurde therapieën. Gewezen wordt op de mediane responstijd van 42 dagen, wat betekent dat er al een respons werd gezien na één *step-up* en één volledige onderhoudsdosering. De Co-Rapporteur formuleert een *other concern* over de onvoldoende gerechtvaardigde behandelduur. Hoewel een kortere behandelduur niet is onderzocht, wordt deze *other concern* toch gesteund om meer inzicht te krijgen in de keuze voor deze lange behandelduur.

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

Conclusie
Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Vanuit klinisch perspectief is de *benefit/risk* balans in principe positief, maar een *major objection* over de rechtvaardiging van de CMA verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.i **Krazati**

Productnaam	Krazati
Werkzaam bestanddeel	adagrasib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX77
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	130003
Zaaknummer	953419

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Krazati as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS G12C mutation who have received at least one prior systemic therapy*."
De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Het vergelijkbare geneesmiddel Lumykras (sotorasib) heeft al een CMA voor deze indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De aanvraag wordt onderbouwd met een éénarmige, open-label fase I/II cohortstudie. Deze studie is uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een bevestigde KRAS G12C-mutatie die eerder zijn behandeld met een op platina gebaseerd regime en/of een immuun checkpointremmer.
De overlegde resultaten betreffen hoofdzakelijk Cohort A, bestaande uit 116 patiënten met NSCLC en een bevestigde KRAS G12C-mutatie. Na een gemiddelde follow-upperiode van 9 maanden wijzen de resultaten op een *Overall Response Rate* (ORR) van 41.4% en een *Duration of Response* (DoR) van 7.3 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid, overgeven, en levertoxiciteit.
In augustus 2021 is een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) gestart met docetaxel als comparator. Naar verwachting wordt deze afgerond in het derde kwartaal van 2023.
Er zijn een aantal bezwaren.

- Bijgewerkte werkzaamheidsdata met een langere *follow-up* zijn nodig om meer inzicht te krijgen in het *benefit/risk* profiel.
- Eén van de criteria voor een CMA is dat het geneesmiddel een *Unmet Medical Need* (UMN) vervult die op zijn minst vergelijkbaar is met Lumikras. Verdere discussie hierover kan echter pas worden gevoerd wanneer duidelijk is welke indicatiebewoording van toepassing is. Zie ook het punt hieronder over de indicatie.
- Het is de vraag in hoeverre bevestigende klinische data kunnen worden aangeleverd. Indien dit geneesmiddel wordt goedgekeurd op basis van een CMA dan zou dit een negatieve invloed hebben op de inclusie van patiënten in de nog lopende RCT. De rekrutering voor deze studie verloopt nu al traag.
- De indicatie moet worden aangepast, zodat deze een betere afspiegeling vormt van de patiëntenpopulatie in de klinische studie. Het gaat dan met name om de voorbehandeling die de patiënten hebben gehad. Deze moet beter worden

gespecificeerd. Hier wordt op aangevuld dat niet is uitgesloten dat in de studie ook patiënten met stabiele ziekte waren opgenomen. Indien dit zo is dan moet de firma aangeven hoe lang deze patiënten al stabiel waren, voordat de behandeling met adagrasib werd gestart. Indien blijkt dat er een effect is bij patiënten met stabiele ziekte, dan heeft dit gevolgen voor de discussie over de UMN, aangezien Lumykras alleen is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met progressieve ziekte.
- De bijwerkingen zijn ernstig en dit roept vragen op over de verdraagbaarheid en de *benefit/risk* balans in vergelijking met Lumykras.

Over de bovenstaande kwesties heeft de Rapporteur verschillende *major objections* geformuleerd die worden 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 dit geneesmiddel. Op dit moment wordt niet voldaan aan de vereisten voor een CMA en hierover zijn een aantal *major objections* geformuleerd. Ook over de indicatie is een *major objection* geformuleerd. Deze dient in lijn te worden gebracht met de onderzochte patiëntenpopulatie.

Agendapunt 10.j **Omvoh**

Productnaam	Omvoh
Werkzaam bestanddeel	mirikizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	Nog niet toegekend (*De ATC-code is tussentijds gewijzigd in L04AC*)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	129998, 129999, 130000
Zaaknummer	953210

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Omvoh is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment or a Janus kinase (JAK) inhibitor, or have medical contraindications to such therapies (see section 5.1)*."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De aanvraag wordt onderbouwd met de AMAN inductiestudie. Na de AMAN studie kregen patiënten de mogelijkheid geïncludeerd te worden in de AMBG studie (onderhoudsstudie). AMAN is een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van mirikizumab is onderzocht bij patiënten in de leeftijd van 18-80 jaar met ernstige, actieve ulceratieve colitis die onvoldoende reageerden op, of intolerant zijn voor conventionele biologisch of niet-biologische behandeling. Het primaire eindpunt is de fractie patiënten in klinische remissie op basis van de *modified Mayo score*. Dit werd getoetst op week 12 in de AMAN-studie en op week 52 in de AMBG-studie.
In beide studies werden bij de groep die was behandeld met mirikizumab minder bijwerkingen gezien dan in de placebogroep. De incidentie van lever-gerelateerde bijwerkingen (DILI) ligt in de mirikizumab-groep wel hoger dan in de placebogroep In beide studies was het aantal ernstige bijwerkingen vergelijkbaar.

- Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur over de indicatie. De vermelding van de '*JAK-inhibitor*' dient uit de indicatie te worden verwijderd, aangezien er in de studies maar één JAK-remmer is geëvalueerd (tofacitinib). Daarbij faalde maar een klein aantal patiënten in de studie op alleen tofacitinib. Verder hoort de zin '*or have medical contra-indications to such therapies*' niet thuis in een indicatie. Ook deze zin dient te worden verwijderd.
- In de studies hadden drie patiënten een *Drug-Induced Liver Injury* (DILI). De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt verzocht het risico op het ontwikkelen van ernstige DILI te bediscussiëren. Het College vindt dit echter een *other concern*. Op non-klinisch gebied zijn hiervoor geen signalen gezien, en er zijn maatregelen die het risico voldoende mitigeren.

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

Conclusie
Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteert een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 10.k **Vivjoa**

Productnaam	Vivjoa
Werkzaam bestanddeel	oteseconazol
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsule: 150 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J02AC06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	129982
Zaaknummer	952692

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Vivjoa is indicated for the treatment and prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) including the acute episodes of RVVC in adult women*."

Kwaliteit
De Rapporteurs formuleren zes *major objections* over o.a. de controlestrategie voor bekende en potentiële mutagene onzuiverheden in het werkzame bestanddeel, en over de voorgestelde dissolutielimiet voor het eindproduct. Deze worden gesteund.

Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische en Klinische onderzoeken
De aanvraag wordt onderbouwd met drie dubbelblinde placebogecontroleerde fase-III studies. Deze zijn pivotal voor de preventie-indicatie. Voor de behandelindicatie kan maar één van deze studies als pivotal worden beschouwd. Het primaire eindpunt is de fractie patiënten *met ≥1 culture-verified acute VVC episode*. Er zijn een aantal bezwaren.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de behandelindicatie onvoldoende onderbouwd. In de betreffende studie is oteseconazol vergeleken met fluconazol, waarbij een non-inferioriteitsmarge van 15% wordt gehanteerd. Deze marge is breder dan de gangbare marge van 10%. Wanneer de striktere marge wordt gehanteerd dan is non-inferioriteit niet aangetoond. Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur over dit onderwerp.
- Op non-klinisch gebied zijn er aanwijzingen voor een mogelijk risico op afwijkingen in de foetale ontwikkeling. Daarnaast heeft oteseconazol een lange halfwaardetijd. Naar aanleiding hiervan stelt de firma voor dat gebruikers tot twee jaar en 7 maanden na aanvang van de behandeling niet zwanger mogen worden. Het College is het met de Rapporteur eens dat het risico hiermee onvoldoende wordt beperkt. De toepassing van oteseconazol moet worden beperkt tot vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht deze beperking in de indicatie op te nemen. Het College merkt echter op dat een contra-indicatie voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen, ertoe leidt dat er mogelijk geen indicatie meer resteert, omdat vaginale schimmelinfecties alleen voorkomen bij vrouwen die menstrueel zijn.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, over de werkzaamheid met betrekking tot de behandelindicatie, en over de veiligheid en de gevolgen daarvan voor de indicatie.

Agendapunt 10.l **Wakix**

Productnaam	Wakix
Werkzaam bestanddeel	pitolisant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 4.5 mg en 18 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N07XX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummers	125959 en 115563
Zaaknummer	949527

Het betreft de 1e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Wakix is indicated in adults, adolescents and children from the age of 6 years for the treatment of narcolepsy with or without cataplexy (see also section 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, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van pitolisant vergeleken met placebo bij 110 patiënten met type I narcolepsie in de leeftijd van 6 - ≤ 18 jaar. Aanvankelijk was het primaire eindpunt de verandering vanaf baseline in *Excessive Daytime Sleepiness* EDS *as measured by the Pediatric Daytime Sleepiness Scale* (PDSS). Terwijl de studie nog liep is dit gewijzigd in verandering vanaf baseline in *Ullanlinna Narcolepsy Scale* (UNS). Dit was in eerste instantie een secundair eindpunt. Deze wijziging werd acceptabel bevonden door de *Paediatric Committee* (PDCO).

- De discussie in het College richt zich met name op de vraag in hoeverre deze wijziging in primair eindpunt daadwerkelijk acceptabel is. Opgemerkt wordt dat de UNS een samengesteld eindpunt is, op basis waarvan het effect op kataplexie niet goed kan worden beoordeeld. Ook is het niet duidelijk of UNS gevalideerd is voor toepassing bij kinderen, en de *minimum clinically important difference* voor deze schaal is niet bekend. Het is de vraag waarom de firma ervoor gekozen heeft dit eindpunt relatief laat in de studie te wijzigen. Middels een vraag wordt de firma verzocht hierover opheldering te geven, en de validiteit en klinische relevantie van de UNS beter te onderbouwen. Het College laat in het midden of dit een *major objection* of *other concern* moet zijn.
- Op basis van de UNS-schaal wordt een statistisch significant verschil gezien tussen de pitolisant-groep en de placebogroep. Op de sub-schaal voor kataplexie wordt een bescheiden effect gezien. Het is echter onduidelijk of en hoe zich dit vertaalt in klinische relevantie. Op basis van de *weekly cataplexy rate* wordt geen verschil gezien tussen de pitolisant-groep en de placebogroep. Dit is opmerkelijk, aangezien er in de studies met volwassenen wel een duidelijk effect op de *weekly cataplexy rate* werd gezien.
- Langere termijn veiligheidsdata ontbreken. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht additionele veiligheidsdata te overleggen, afkomstig uit de open-label extensiefase van de studie.

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 dit geneesmiddel met deze indicatie. Er moet meer opheldering komen over de switch in primair eindpunt die in de studie is gedaan.

Agendapunt 11 ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.

Agendapunt 12 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**

Agendapunt 12.a **CHMP-agenda 16-19 augustus 2022**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.

Agendapunt 12.c **PRAC-agenda 29 augustus - 1 september 2022**
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 op de website van de CHMP.

Agendapunt 13 **Zaken ter informatie**

Agendapunt 13.1 **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

Agendapunt 13.2 **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.

Agendapunt 13.3 **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**

Agendapunt 13.3.a **Juridisch overzicht**

Uitspraak rechtszaak MSD/Organon tegen CBG
Op 26 juli jl. heeft de Rechtbank Noord-Holland een uitspraak gedaan in een rechtszaak die door de firma MSD/Organon is aangespannen tegen het CBG. Het gaat hier om door het CBG verleende handelsvergunningen van een aantal ezetimibe-atorvastatine producten (*fixed dose combinations*). De legale basis die ten grondslag lag aan deze handelsvergunningaanvragen is artikel 10.b van Directive 2001/83/EC. De rechter heeft echter geoordeeld dat deze legale basis niet is toegestaan, en daarmee is het CBG in het ongelijk gesteld. Artikel 10.b kan alleen van toepassing zijn wanneer de beide producten nog niet eerder in combinatie zijn gebruikt. Dat is hier niet het geval, aangezien het gecombineerde gebruik van beide werkzame stoffen reeds bekend was (namelijk van het innovatorproduct van MSD). Een brief van de Europese Commissie

waar het CBG zich op baseerde, doet daar volgens de rechtbank niet aan af. De wijze waarop 10.b. thans in de wetgeving staat beschreven, laat aanvragen op deze grondslag momenteel niet toe, aldus de rechtbank.
Deze uitspraak heeft verstrekkende gevolgen voor nog lopende aanvragen en ook voor reeds geregistreerde ezetimibe/atorvastatine *fixed dose combinations* in Nederland. Deze uitspraak heeft echter vooralsnog geen gevolgen voor patiënten in Nederland.

Agendapunt 13.4 **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.

Agendapunt 13.5 **Wetenschappelijke adviezen**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

Agendapunt 13.6 **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7 **Overige zaken**

Agendapunt 13.7.a **Regulatory Science maandbericht – juli 2022**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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. A.M. Bosch
Prof. dr. ir. H. Boersma
Prof. dr. M.L. Bouvy
Prof. dr. O.M. Dekkers
Mw. dr. V. Deneer
Prof. dr. P.A. de Graeff
Dr. S. Kersting
Prof. dr. R.J. van Marum
Prof.dr. M.T. Nurhohamed
Mw. dr. J.M.L. van Rensen
Prof. dr. G.S. Sonke

Auteur verslag
Drs. Ing. A. Bergsma