

Vastgesteld d.d.  
9 januari 2025

## Openbaar verslag van de 1063<sup>e</sup> vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, maandag 7 oktober 2024 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
03-03-2025	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 *clindamycine, adapaleen, en benzoylperoxide* als werkzame bestanddelen en ATC-code D10AD53, waarmee deze valt onder de klasse *anti-acne preparations for topical use*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
  - 7.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *trastuzumab deruxtecan* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FD04, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
  - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product *lecanemab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code N06DX, waarmee deze valt onder de klasse *anti-dementia drugs*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
  - 7.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *liraglutide* als werkzaam bestanddeel en ATC-code A10BJ02, waarmee deze valt onder de klasse



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

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

*blood glucose lowering drugs, excl. insulins.* Deze variatie 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 Emcitate

tiratricol

MCT8-deficiëntie

10.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *iptacopan* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AJ08, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.

10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *durvalumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XC28, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.

10.d Ivermectin/Albendazole  
ivermectin en albendazole  
Infectieziekten

10.e Jakavi  
ruxolitinib  
Oncologie

10.f Livdelzi (25-02-2025: *De productnaam is tussentijds gewijzigd in Seladelpar Gilead*)  
seladelpar  
Gastro-intestinaal

10.g Rxulti  
brexpiprazol  
Psychiatrie

10.h Opdivo-Yervoy  
nivolumab (Opdivo), ipilimumab (Yervoy)  
Oncologie

10.i Rytelo  
imetelstat  
Hematologie

10.j Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *clascoterone* als werkzaam bestanddeel en ATC-code D10AX06, waarmee deze valt onder de klasse *anti-acne preparations for topical use*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.

10.k Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *baloxavir marboxil* als werkzaam bestanddeel en ATC-code J05AX25, waarmee deze valt onder de klasse *direct acting antivirals*. 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 CHMP-agenda 14-17 oktober 2024

12.b CMDh agenda 15-17 oktober 2024

12.c PRAC-verslag 30 september 3 oktober 2024

**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** Pediatrische onderzoeksplannen
- 13.7** Overige zaken
- 13.8** Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
- 14** Rondvraag
- 15** Sluiting
- Bijlage 1** *Discussie over een specifiek product.*

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 1063<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd.  
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12.  
Hierna volgen de agendapunten 7.b, 10.c, 10.e, 10.h, 10.k, 10.b, 7.a, 7.d, 10.j, 10.l, 10.m, 7.c, 10.a, 10.d en 10.g. 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

Emcitate

Productnaam	Emcitate
Werkzaam bestanddeel	tiratricol
Farmaceutische vorm en sterkte	dispergeerbare tabletten: 350 microgram
Indicatiegebied	MCT8-deficiëntie
ATC-code	H03AA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Litouwen
RVG-nummer	132401
Zaaknummer	1043885

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Teatris als referentiegeneesmiddel. Het referentiegeneesmiddel is meer dan 45 jaar in Frankrijk geregistreerd geweest en in 2022 is teruggetrokken. Het referentiegeneesmiddel had echter een andere indicatie dan nu aangevraagd, te weten suppressie van TSH, voornamelijk schildklierhormoonresistentiesyndromen en gedifferentieerde schildklierkankers. De indicatie die voor Emcitate wordt aangevraagd is: “*Emcitate is indicated for the treatment of monocarboxylate transporter 8 (MCT8) deficiency in all age groups.*”

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1046<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 1 februari 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en over de farmacokinetiek, farmacodynamiek, indicatie en werkzaamheid.

**Kwaliteit**

De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De *major objections* over het onvoldoende gekarakteriseerde farmacokinetiek (PK) profiel, en over het ontbreken van een PK-farmacodynamiek (PK/PD) relatie bij patiënten met MCT8-deficiëntie, zijn opgelost. Op dit gebied heeft de firma voldoende aanvullende data aangeleverd.
- In de vorige ronde werd de firma in een *major objection* verzocht beter te onderbouwen dat een T3-verandering zich vertaalt naar een klinisch voordeel. Dat heeft de firma inmiddels gedaan en daarmee is deze *major objection* opgelost. Bij een meerderheid van de patiënten waarbij een afname in T3 werd gezien was tevens sprake van een verbetering in klinische parameters.
- Het College is het eens met het voorstel van de Rapporteur voor een nieuwe *other concern*. Hierin wordt de firma verzocht de bewoording van rubriek 4.2 (dosering

en wijze van toediening) aan te passen, zodat in de dosering rekening wordt gehouden met de waargenomen heterogeniteit in klinische respons. Hiertoe wordt een tekstvoorstel gedaan.

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de indicatie, die te breed werd bevonden, aangezien deze een modulering van de ernstige neurocognitieve stoornissen suggereert. Een verbetering van neurocognitieve symptomen is niet aangetoond in de studie. In de onderhavige ronde pleit de firma voor behoud van de aangevraagde indicatie in brede vorm. De *major objection* blijft daarom van kracht. De Rapporteur stelt voor de indicatie als volgt te herformuleren: "Treatment of peripheral thyrotoxicosis in patients with monocarboxylate transporter-8 MCT8 deficiency in all age groups." Toe te voegen tekst is onderstreept. Het College steunt de Rapporteur hierin. Opgemerkt wordt dat dit geen inperking van de indicatie inhoudt, maar een specificatie is van het deel van het ziektebeeld dat wordt behandeld met dit geneesmiddel.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Een aantal van de *major objections* uit de vorige ronde is opgelost. De *major objection* ten aanzien van de indicatie blijft echter van kracht. In de indicatie moet worden gespecificeerd welk deel van het ziektebeeld wordt behandeld met dit geneesmiddel.

---

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

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

Agendapunt 10.d

Ivermectin/Albendazole

Productnaam	Ivermectin/Albendazole
Werkzame bestanddelen	ivermectin en albendazole
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 9 mg/400 mg en 18 mg/400 mg,
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	P02CA52
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	--
Zaaknummer	1059083

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Ivermectin/Albendazole orodispersible tablets are indicated in adults, adolescents and children with a body weight of  $\geq 15$  kg for the treatment of:*

- *Soil-transmitted helminths infections, caused by one or more of the following parasites (see section 5.1): Hookworm (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), Roundworm (*Ascaris lumbricoides*), Whipworm (*Trichuris trichiura*) and *Strongyloides stercoralis*.*
- *Lymphatic filariasis caused by *Wuchereria bancrofti*.*

*Ivermectin/albendazole should be used in accordance with official guidance, which may include guidance provided by the World Health Organization and public health authorities.”*

Dit betreft een artikel 58 *World Health Organisation* (WHO) procedure, waarbij de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) bij een positieve *benefit/risk* conclusie een wetenschappelijke opinie afgeeft, in samenwerking met de WHO. Deze opinie kan worden gebruikt voor registratie en/of gebruik in ontwikkelingslanden. Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen. Deze combinatie is niet geregistreerd in Europa.

**Kwaliteit**

Er is een *major objection* geformuleerd over het dissolutieprofiel van ivermectine.

**Non-klinische onderzoeken**

Het College is het niet met de Rapporteurs eens dat de *major objection* ten aanzien van het incomplete non-klinische dossier is opgelost. Het non-klinische overzicht is nu hoofdzakelijk gebaseerd op regulatoire documentatie. Vanuit regulatorisch oogpunt is dit onvoldoende. Hoewel monografieën kunnen worden gebruikt in een bibliografische aanvraag, moeten de onderliggende data publiek beschikbaar zijn en worden overlegd. De firma verwijst echter naar WHO-monografieën, die met name de resultaten beschrijven van ongepubliceerde studies. Dit maakt dat deze niet kunnen worden gebruikt in de onderhavige aanvraag. Deze WHO-documenten dienen uit het non-klinische overzicht te worden verwijderd, en er dient (literatuur)data te worden aangeleverd op basis waarvan het (non-)klinische veiligheidsprofiel van beide monocomponenten kan worden beoordeeld.

**Klinische onderzoeken**

- Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur over de indicatie. Er moet een leeftijdsrestrictie voor kinderen worden opgenomen (gebaseerd op

veiligheidsdata). In die context dient ook de op lichaamslengte gebaseerde dosering in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) te worden aangepast. Tevens dient “*Lymphatic filariasis caused by Wuchereria bancrofti*” te worden gewijzigd in: “*Treatment of proven or suspected microfilaremia in patients with lymphatic filariasis caused by Wuchereria bancrofti*”. Dit is in lijn met de huidige goedgekeurde indicaties van andere ivermectine bevattende producten.

- Het College is het niet eens met het voorstel om een contra-indicatie op te nemen voor zwangere vrouwen en voor vrouwen die zwanger proberen te worden. Volgens het College is een contra-indicatie niet vereist, aangezien de beschikbare literatuur over dit onderwerp niet wijst op een substantieel risico bij zwangere vrouwen. Hier kan worden volstaan met een waarschuwing in rubriek 4.6 (Vruchtbaarheid, zwangerschap en lactatie) van de SmPC.

*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* resterend op gebied van kwaliteit, over het incomplete non-klinische dossier, en over de indicatie.

Agendapunt 10.e

Jakavi

Productnaam	Jakavi
Werkzaam bestanddeel	ruxolitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Geregistreerd</i> – tabletten: 5 mg <i>Aangevraagd</i> – orale oplossing: 5 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE18
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	110178
Zaaknummer	1052423

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure. Met de variatie wordt zowel een nieuwe toedieningsvorm als een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie gevraagd: “*Jakavi is indicated for the treatment of patients aged ~~12~~ 18 years and older with acute graft versus host disease or chronic graft versus host disease who have inadequate response to corticosteroids or other systemic therapies (see section 5.1).*”

*Jakavi is indicated for the treatment of patients aged 28 days to less than 18 years old with acute or chronic graft versus host disease (see section 5.1).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1050<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 april 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot PK en werkzaamheid.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde waren er onzekerheden omtrent de *performance* van het *Paediatric Physiologically-Based Pharmacokinetic* (PBPK) model dat wordt gebruikt om een farmacokinetiek (PK-) *bridge* te bewerkstelligen die de dosisaanbeveling voor de groep in de leeftijd van  $\geq 28$  dagen tot 2 jaar ondersteunt. Inmiddels is het volledige populatiePK (popPK) model gebruikt om het doseringsadvies bij deze groep te onderbouwen. Hiermee is deze *major objection* opgelost.
- In de vorige ronde werd geconstateerd dat de blootstelling bij kinderen in de leeftijd van 2-18 jaar lager is dan bij volwassenen. Bij kinderen in de leeftijd van 2-6 jaar is deze zelfs de helft lager. Op basis hiervan konden de voorgestelde dosisaanbevelingen voor deze groepen niet worden geaccepteerd (*major objection*). In de onderhavige ronde is deze *major objection* ten dele opgelost. De in deze ronde voorgestelde dosering van 4 mg/m<sup>2</sup> voor de cGvHD patiënten in de leeftijd van 2-6 jaar is suboptimaal. Het College is het met de Rapporteur eens dat dit doseringsvoorstel in lijn moet worden gebracht met dat voor kinderen met aGvHD (8 mg/m<sup>2</sup>). Dit is een nieuwe *major objection*. Indien deze *major objection* wordt opgelost dan kan de *benefit/risk* balans bij de groep kinderen met *Steroid-Refractory* (SR) cGvHD en aGvHD als positief worden beschouwd.

- De *benefit/risk* balans bij kinderen met behandelnaïeve (TN) cGvHD en aGvHD blijft negatief. Ruxolitinib heeft op dit moment geen goedgekeurde indicatie voor behandeling van volwassenen met behandelnaïeve aGvHD of cGvHD. Hierdoor kan voor deze indicatie niet worden gebridget op basis van PK tussen kinderen en volwassenen. Deze *major objection* blijft daarom van kracht.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding voor dit geneesmiddel. Er is een nieuwe PK *major objection* geformuleerd waarin de firma wordt verzocht het doseringsvoorstel voor de groep cGvHD-patiënten in de leeftijd van 2-6 jaar in lijn te brengen met dat van kinderen met aGvHD (8 mg/m<sup>2</sup>). Voorts blijft de *benefit/risk* balans bij kinderen met behandelnaïeve (TN) cGvHD en aGvHD negatief.

Agendapunt 10.f

Livdelzi

Productnaam	Livdelzi (25-02-2025: <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Seladelpar Gilead</i> )
Werkzaam bestanddeel	seladelpar
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 10 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A05BA11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	133060
Zaaknummer	1066267

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Livdelzi is a peroxisome proliferator receptor delta (PPAR $\delta$ ) activator indicated for the treatment of primary biliary cholangitis (PBC), including pruritus, in adults without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) who have an inadequate response to UDCA alone, or as monotherapy in those unable to tolerate UDCA.*”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1054<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 juni 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit, non-klinisch, resultaten van een GCP-inspectie en de indicatie. Het voornaamste punt is echter gelegen in het feit dat er twijfels zijn over de klinische relevantie van het gekozen eindpunt en de studie die moet worden uitgevoerd om langetermijnseffectiviteit aan te kunnen tonen (als *specific obligation* bij een eventuele CMA).”

**Kwaliteit**

De *major objection* met betrekking tot nitrosamine-onzuiverheden is opgelost. De *major objections* over dissolutie en over de *New Active Substance* (NAS) status zijn nog niet opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

De *major objection* over de resultaten van de carcinogeniciteitsstudies is in de onderhavige ronde opgelost. De firma heeft de resultaten overlegd en die zijn acceptabel.

**Klinische onderzoeken**

In deze ronde richt de discussie zich opnieuw op de AFFIRM-studie die wordt opgevoerd als *Specific Obligation* (SOB) in het kader van de beoogde *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Vanuit het College worden wederom vraagtekens gezet bij de uitvoerbaarheid van deze (inmiddels als lopende) studie. Eerder werd al opgemerkt dat het lastig is om patiënten te includeren in een placebogecontroleerde (RCT) studie wanneer het geneesmiddel al is goedgekeurd en dus ook al beschikbaar is. Inmiddels is ook bekend geworden dat de rekrutering voor de AFFIRM- studie niet snel genoeg verloopt. Verder is het moeilijk om patiënten in de studie te houden, omdat zij

geneigd zullen zijn over te stappen op een ander geneesmiddel wanneer zij (op basis van leverfunctie testresultaten) merken dat de ziekte progressie vertoont. Verder is het aantal patiënten dat beschikbaar is om mee te doen aan een studie beperkt. Als voorbeeld wordt genoemd de RCT die met obeticholzuur is uitgevoerd (COBALT-studie). Deze is formeel gefaald, o.a. omdat niet genoeg patiënten konden worden geïnccludeerd. Daarbij is recent een RCT gestart die de SOB is voor het vergelijkbare geneesmiddel elafibranor. Met het beschikbaar komen van meerdere geneesmiddelen voor deze indicatie, neemt de kans op een voltooide nieuwe studie (met seladelpar) af. Op basis van deze overwegingen wordt de firma verzocht additionele informatie te overleggen op basis waarvan de haalbaarheid van de studie beter kan worden beoordeeld. Tevens wordt voorgesteld om de randomisatie te wijzigen van 2:1 naar 1:1, en om de studie-opzet *event-driven* te laten zijn (in plaats van een 5 jaar durende studie te starten).

Het College blijft de kans groot achten dat de AFFIRM-studie onvoldoende robuust bewijs gaat opleveren voor adequate *regulatory decision-making*. De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wordt sterk aangeraden alvast voor te sorteren op de strategie in geval van een gefaalde RCT. De voorkeur van het College gaat uit naar een register, vergezeld van een plan voor een *registry-based* studie. Een *disease-registry* kan tevens als basis dienen voor de onderbouwing van andere aanvragen voor de behandeling van PBC.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het College is er niet van overtuigd dat de AFFIRM-studie voldoende robuust bewijs gaat opleveren voor adequate *regulatory decision-making*. Daarnaast resteert er nog een major objection op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.g

Rxulti

Productnaam	Rxulti
Werkzaam bestanddeel	brexpiprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AX16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië
RVG-nummer	120775, 120776, 120777, 120778, 120779, 120780
Zaaknummer	1090668, 1090669, 1090670, 1090671, 1090672, 1090673

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*RXULTI is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and adolescents aged 13 years and older.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag is gebaseerd op een pivotal dubbelblinde, gerandomiseerde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van brexpiprazol vergeleken met aripiprazole en met placebo. De studie is gedurende 6 weken uitgevoerd bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot 17 jaar met een gediagnosticeerde schizofrenie (DSM-5). Het primaire eindpunt is de gemiddelde verandering in *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score* van baseline tot week 6.

Verder zijn ter ondersteuning de brexpiprazol blootstellingswaarden bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot 17 jaar vergeleken met die bij volwassenen. Ook zijn ter ondersteuning data overlegd uit een lopende, open-label fase-III studie waarin een flexibele dosering brexpiprazol wordt toegepast als onderhoudsdosering bij adolescenten met schizofrenie.

De Rapporteur beschouwt de *benefit/risk* balans als positief. De resultaten van de drie-armige studie wijzen op een mate van werkzaamheid die, hoewel bescheiden, vergelijkbaar is met de werkzaamheid van aripiprazol. Het College deelt de mening van de Rapporteur, alleen niet voor de groep jonger dan 15 jaar. Voor deze groep is het korte termijn effect nog onvoldoende onderbouwd, en een extrapolatie van de effecten over langere termijn (van volwassenen naar deze kinderen) kan niet zonder meer worden gedaan. In een *major objection* wordt de firma verzocht het klinische voordeel bij kinderen in de leeftijd van 13-15 jaar beter te onderbouwen, óf de indicatie te beperken tot de groep >15 jaar.

*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. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid bij de groep in de leeftijd van 13-15 jaar onvoldoende onderbouwd. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.h

Opdivo-Yervoy

Productnaam	Opdivo-Yervoy
Werkzame bestanddelen	nivolumab (Opdivo), ipilimumab (Yervoy)
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Opdivo</i> - concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml <i>Yervoy</i> - concentraat voor oplossing voor infusie: 5 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF01 (Opdivo) L01XC11 (Yervoy)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214,107538
Zaaknummer	1091423

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicaties van deze geneesmiddelen met: "*OPDIVO in combination with YERVOY as first line treatment of adult patients with unresectable or advanced hepatocellular carcinoma (HCC).*" Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor de overige huidige goedgekeurde indicaties van Opdivo en Yervoy wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De variatie is gebaseerd op een open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde fase-III studie waarin de combinatie nivolumab+ipilimumab is vergeleken met sorafenib of lenvatinib (*Standard of Care* [SoC]). De studie is uitgevoerd in de eerstelijnssetting bij patiënten met niet-resecteerbare/gevorderde HCC. Het primaire eindpunt is *Overall Survival* (OS), met als secundaire eindpunten *Objective Response Rate* (ORR) en *Time to Symptom Deterioration* (TTSD). Bij een mediane follow-up van 35.20 maanden en een minimale 26.8 maanden voor OS wijzen de resultaten op een statistisch significante verbetering voor de combinatie versus de SoC. Ook wordt bij de combinatie een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering gezien in ORR (*per Blinded Independent Central Review* [BICR]) versus SoC. Verder is sprake van statistisch significante reductie in TTSD voor de combinatie versus SoC. Het veiligheidsprofiel in termen van toxiciteit is voor de SoC zwaarder dan bij de SoC.

- De Rapporteur stelt dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is, maar formuleert geen *major objection*. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans negatief is, maar stelt voor daar een *major objection* te formuleren over de veiligheid. In de nivolumab+ipilimumab-arm is sprake van een hoger risico op overlijden. De firma dient hierover een waarschuwing op te nemen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Daarbij dient de firma de verdraagbaarheid van deze behandeling verder te bespreken, mede gelet op de beoogde toepassing bij een bredere (minder fitte) patiëntenpopulatie in de klinische praktijk. Aangevuld wordt dat het opmerkelijk is dat de uitkomsten bij de controle-groep (SoC-arm) in de studie veel gunstiger zijn dan gebruikelijk wordt gezien. Op dit moment is niet duidelijk welke specifieke risicofactoren een rol spelen bij waargenomen verhoogde risico op overlijden. Een mogelijke risicofactor is leeftijd (met name >65 jaar). De firma dient dit verder te

verkennen door de *benefit/risk* balans specifiek te wegen voor verschillende leeftijdsgroepen.

- Er zijn gedurende de studie een aantal protocolwijzigingen gedaan. De firma heeft hiervoor een plausibele rechtvaardiging aangeleverd. Toch ziet het College graag de resultaten van de oorspronkelijk geplande interim-analyses. Op dit moment is niet volledig uitgesloten dat data verzameld ten tijden van de studie ten grondslag lagen aan de protocolwijzigingen.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Er is een *major objection* met betrekking tot de *benefit/risk* balans. In de nivolumab+ipilimumab-arm is sprake van een hoger risico op overlijden. Er moet meer inzicht komen in de risicofactoren die daarin een rol spelen.

Agendapunt 10.i

Rytelo

Productnaam	Rytelo
Werkzaam bestanddeel	imetelstat
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 47 mg en 188 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L01XX
Procedure	Centrale Procedure : Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	132268
Zaaknummer	1038621

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Rytelo is indicated as monotherapy for the treatment ~~in adults with low to intermediate risk of adult patients with very low, low or intermediate risk~~ myelodysplastic syndromes (MDS) ~~who have failed to respond or have lost response to or are ineligible for erythropoiesis stimulating agents (ESA) without an isolated deletion 5q cytogenetic (non-del 5q) abnormality and with transfusion dependent anemia who had an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy (see section 5.1).”~~ Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1044<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 januari 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot de *benefit/risk* balans, de indicatiebewoording en op gebied van kwaliteit.”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

- De wijzigingen die in deze ronde zijn aangebracht aan de aangevraagde indicatie zijn in lijn met het Collegecommentaar in de vorige ronde. De beide Rapporteurs zijn van mening dat de eerder geformuleerde *major objection* over de indicatie nog onvoldoende is opgelost, maar de insteek van de *major objections* die zij hierover formuleren is verschillend. Het College is het met de Rapporteurs eens dat de volgorde van de nu voorgestelde bewoording (eerst MDS, dan *transfusion dependent anemia*) suggereert dat Rytelo *disease modification* (MDS) kan bewerkstelligen, wat niet het geval is. Er is alleen een effect aangetoond op een symptoom van MDS (*transfusion dependent anemia*). Het College heeft de voorkeur voor de *major objection* van de Co-Rapporteur waarin de firma wordt verzocht de oorspronkelijke volgorde van bewoording te herstellen, en informatie betreffende patiënten met ‘*non-del 5q abnormality*’ te verplaatsen naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).
- De Rapporteurs zijn van mening dat de *benefit/risk major objection* uit de vorige ronde opgelost is. Op basis van additioneel ingediende data is voldoende aannemelijk gemaakt dat de *benefit/risk* balans doorslaat naar positief. De additionele data suggereren dat de risico’s hanteerbaar zijn. Het College steunt dit.

---

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk major objection* is opgelost, maar een resterende *major objection* over de indicatiebewoording verhindert vooralsnog een positief oordeel.

---

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

**Agendapunt 10.k**      *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.a**      **CHMP-agenda 14-17 oktober 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.b**      **CMDh-agenda 15-17 oktober 2024**  
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 30 september – 3 oktober 2024**  
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 de *European Medicines Agency* (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**  
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**

Em. prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. ir. H. Boersma (digitaal)

Mw. dr. V.H.M. Deneer (digitaal)

Dr. S. Kersting (digitaal)

Prof. dr. F.G.M. Russel (digitaal)

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

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

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma

**Bijlage 1**

*Deze bijlage blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*