

Vastgesteld d.d.

9 januari 2025

**Openbaar verslag van de 1064<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 24 oktober 2024 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
26-03-2025	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
  - 5.a Conceptverslag 1061<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 9 september 2024
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
  - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
    - 6.1.a Discussie over een product met *doxycycline* als werkzaam bestanddeel en ATC-code J01AA02 waarmee deze valt onder de klasse tetracyclines.
  - 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 *dexamfetamine* als werkzaam bestanddeel en ATC-code N06BA02, waarmee deze valt onder de klasse *psychostimulants, agents used for adhd and nootropics*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
  - 7.b Dydrogesterone Lotus  
dydrogesterone  
Endocrinologie
  - 7.c Foliumzuur ratiopharm  
foliumzuur  
Foliumzuurdeficiëntie



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

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

- 7.d Lamotrigine Syri Pharma  
lamotrigine  
Psychiatrie
- 7.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *pridopidine* als werkzaam bestanddeel en ATC-code N07, waarmee deze valt onder de klasse *other nervous system drugs*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 7.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tolvaptan* als werkzaam bestanddeel en ATC-code C03XA01, waarmee deze valt onder de klasse *other diuretics*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 7.g Trimaplant crème  
perssap van de verse *Symphytum x uplandicum* planten DER 3-8:1  
30% ethanol extract van *Symphytum x uplandicum* planten DER 3-10:1  
Pijn
- 7.h Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product *zuranolone* als werkzaam bestanddeel en ATC-code N06AX31, waarmee deze valt onder de klasse *antidepressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *belantamab mafodotin* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FX15, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Breyanzi  
lisocabtagene maraleucel  
Oncologie
- 10.c Agendapunt vervallen
- 10.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ixekizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC13, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. 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-verslag 14-17 oktober 2024, CHMP-agenda 11-14 november 2024
- 12.b CMDh-verslag 15-16 oktober 2024
- 12.c PRAC-agenda 28-31 oktober 2024
- 12.d CAT-verslag 9-11 oktober 2024
- 12.e COMP-verslag 8-10 oktober 2024
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- 13.3.a Juridisch overzicht 24 oktober

- 
- 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

#### Agendapunt 1

##### Opening

De voorzitter opent de 1064<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: Dhr. Hillege. Na zijn studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen heeft dhr. Hillege zich onder meer verder gespecialiseerd in biomedische statistiek en klinische epidemiologie. Hij behaalde een master in epidemiologie en promoveerde in 2002 aan de afdeling Klinische Farmacologie van de Rijksuniversiteit Groningen. Sinds 2007 bekleedt hij de functie van hoogleraar Cardiologie aan het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Van 1998 tot 2023 heeft dhr. Hillege verschillende functies vervuld bij het aCBG, waaronder een periode van tien jaar als lid van het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Momenteel is dhr. Hillege via het UMCG gedetacheerd bij de EMA als *seconded national expert*, waar hij zich richt op het optimaliseren van de beoordeling en rapportage van geneesmiddelbeoordelingen, met bijzondere aandacht voor de sectie die de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid van geneesmiddelen bespreekt.

De benoeming van dhr. Hillege, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de belofte door dhr. Hillege. *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

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

#### Agendapunt 3

##### Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.a, 10.b, 10.d, 7.h, 7.e, 7.a, 7.c, 7.f, 7.g en 6.1.a. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 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 Pittens, De Goede en Russel zijn verhinderd.

###### Voorlopige gunning aanbesteding Figaro

Een groot deel van de werkzaamheden van het primaire proces van het aCBG vindt plaats in een basissysteem. Dit bestaat uit meerdere applicaties, waarvan de grootste ICI is. Inmiddels is dit systeem aan vervanging toe, en is een traject gestart om dit systeem te vervangen. In dit kader wordt medegedeeld dat de opdracht voor het bouwen van het nieuwe systeem (Figaro) inmiddels (voorlopig) aan een partij is gegund.

###### Financiële situatie aCBG

De financiën van het aCBG stonden er tot voor kort niet goed voor. Er leek te worden afgestevend op een begrotingstekort van 4.8 miljoen. Een groot deel van dit begrotingstekort is ontstaan door de recente cao-afspraken van afgelopen jaar en het

jaar ervoor (o.a. loonsverhogingen en afbouw van voorlopige seniorenregelingen). Het goede nieuws is dat het kerndepartement heeft toegezegd dat ze aanvullende financiering zal verlenen voor dit deel van het tekort. Het gaat om bijna 3.5 miljoen euro. Daarmee wordt het voorziene begrotingstekort teruggedrongen tot ongeveer 1.2 miljoen euro.

### **Nationale lijst kritische geneesmiddelen**

Door het Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen (LCG) is een nationale lijst met kritische geneesmiddelen opgesteld, in opdracht van het ministerie VWS. De opdracht bestond uit het bepalen welke geneesmiddelen voor Nederland belangrijk zijn, en het opstellen van een overzicht van geneesmiddelen dat representatief is voor de Nederlandse gezondheidszorg, en waar voldoende oog is voor het borgen van 'normaal maatschappelijk verkeer'. Op Europees niveau is er ook een dergelijke lijst, maar dit is een consensuslijst die niet 100% bruikbaar is in de Nederlandse context en behandelpraktijk.

In de lijst worden drie categorieën onderscheiden: vitaal, essentieel, en noodzakelijk. Een geneesmiddel is als vitaal aangemerkt wanneer het binnen 48 uur beschikbaar met zijn, anders treedt mortaliteit op. Voor essentiële geneesmiddel is dit 3 dagen tot 3 maanden. De geneesmiddelen die als noodzakelijk zijn aangemerkt zijn vereist voor het borgen van normaal maatschappelijk verkeer (bijvoorbeeld de anticonceptiepil). Verder komt er een separate lijst voor kindergeneesmiddelen. De lijst is afgestemd met de beroepsgroepen. Als kanttekening wordt geplaatst dat de kritiek is geuit dat de nationale lijst geen tot weinig rekening houdt met alternatieven, en dat de methodologie aan de hand waarvan de lijst is opgesteld nog niet is uitontwikkeld. Verder werd gevraagd hoe deze lijst zich verhoudt tot de *criticality* bepaling die het CBG doet bij doorhalingen en tekorten. De onderhavige lijst heeft echter een ander doeleinde. De nationale lijst heeft daarom ook geen consequenties voor de besluitvorming bij het CBG. Niettemin is het goed als het CBG zich bewust is van de lijst en dat het bij verschillen om opheldering vraagt; dit zorgt voor een goede, gedegen besluitvorming.

Deze lijst wordt binnenkort gepubliceerd. Op 6 november wordt deze lijst overhandigd aan de minister VWS. Ook gaat er een brief over deze lijst naar de Tweede Kamer.

## **Agendapunt 5**

### **Collegeverslagen**

#### **Agendapunt 5.a**

#### **Conceptverslag 1061<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 9 september 2024**

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**      *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- 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

Dydrogesterone Lotus

Productnaam	Dydrogesterone Lotus
Werkzaam bestanddeel	dydrogesterone
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	G03DB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	131665, 131683
Zaaknummer	1022183

Het betreft 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure dit is een generieke aanvraag met Duphaston als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: *“Irregular menstrual cycles; Endometriosis; Dysmenorrhoea; Secondary amenorrhoea; Dysfunctional uterine bleeding; Infertility as a result of corpus luteum insufficiency; Support of the luteal phase as part of an ART (Assisted Reproductive Technology) Procedure; Threatened miscarriage as a result of progesterone deficiency; Habitual miscarriage as a result of progesterone deficiency; As a cyclical addition to oestrogen replacement therapy in postmenopausal women with an intact uterus for prevention of endometrial hyperplasia.”*

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd met betrekking tot een dissolutielimiet. Deze *major objection* is tot op heden niet opgelost. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

**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 7.c

Foliumzuur ratiopharm

Productnaam	Foliumzuur ratiopharm
Werkzaam bestanddeel	foliumzuur
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 0,4 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Foliumzuurdeficiëntie
ATC-code	B03B B01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	131251, 131255
Zaaknummer	1006567

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Foliumzuur ratiopharm 0,4 mg - Primary prevention of foetal neural tube defects in women who are planning a pregnancy and do not have risk factors that can lead to such defects (see section 4.4).*

*Foliumzuur ratiopharm 5 mg - Treatment of folic acid deficiency (including megaloblastic anaemia due to folic acid deficiency), due to conditions such as malnutrition, malabsorption syndromes (such as coeliac disease or sprue) and increased use as in pregnancy or chronic haemolytic states. The folate deficiency states should be confirmed by blood test including B12 status (see section 4.4).*

*Prophylaxis of drug induced folate deficiency, e.g. caused by the administration of phenytoin, phenobarbital and primidone.*

*Prevention of foetal neural tube defects in women who are planning a pregnancy and are known to have risk factors that can lead to such defects (see section 4.4).”*

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**

Eerder in de procedure was er een major objection ten aanzien van de voorgestelde controlestrategie. Deze is inmiddels opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Eerder in de procedure werd geconstateerd dat de firma onvoldoende heeft onderbouwd dat de compositie en vrijgifte karakteristiek van de producten in de literatuur (waarnaar verwezen wordt) vergelijkbaar zijn met die van het onderhavige product. Verder bleek de firma niet in staat om de producten in de literatuur te identificeren die pivotal zijn voor werkzaamheid en veiligheid. De firma heeft er vervolgens voor gekozen om het onderhavige product te vergelijken met de huidige beschikbare foliumzuurproducten op de Europese markt. Hierbij zijn hoofdzakelijke de data afkomstig van de fabrikanten in acht genomen, zoals gegenereerd gedurende de ontwikkeling van de betreffende producten. Al met al was echter onvoldoende onderbouwd dat de resultaten die zijn behaald met de producten in de literatuur, ook van toepassing zijn op het onderhavige product.

In de onderhavige ronde heeft de firma voldoende aannemelijk gemaakt dat dit wél het geval is.

- De firma heeft één product op de Europese markt gekozen om na te maken, en er zijn er vergelijkende dissolutietests gedaan. De resultaten wijzen uit dat de dissolutie van Foliumzuur ratiopharm vergelijkbaar is met die van Folacin.
- De firma heeft aangetoond dat Foliumzuur ratiopharm vergelijkbaar is met een aantal producten uit de literatuur. Deel van de onderbouwing is een verwijzing naar een artikel dat is gepubliceerd in 1997, waarin de samenstellingen van de foliumzuurproducten die toen op de markt waren onderling met elkaar zijn vergeleken. Foliumzuur ratiopharm blijkt binnen de *range* van formuleringen te liggen van de producten in dat artikel. Ook is verder aangetoond dat het dissolutieprofiel van Foliumzuur ratiopharm in het midden valt van de dissolutieprofielen van de foliumzuur bevattende producten die nu op de markt zijn.
- Het *'bridging gat'* is daarbij nog verder gedicht door literatuurstudies die aan het licht zijn gekomen, die zijn uitgevoerd met de foliumzuur bevattende producten waaraan de firma refereert. Deze literatuur wijst uit dat deze producten werkzaam zijn bij de beoogde indicaties. Deze artikelen zijn toegevoegd aan de literatuurlijst.
- Doorslaggevend is dat foliumzuur een *'wide therapeutic window'* heeft bij deze indicaties, wat tezamen met het werkingsmechanisme en de homeostase van foliumzuur in het menselijk lichaam, maakt dat de precieze bio-beschikbaarheid minder kritisch wordt geacht.

Op basis van deze overwegingen wordt bridging naar de literatuur nu wel acceptabel geacht. Vanuit het College worden een aantal overwegingen kenbaar gemaakt, waaronder de volgende.

- Er is sprake van een toename in het aantal WEU-aanvragen en dat vindt men onwenselijk. Een generieke aanvraag zou de primaire route moeten zijn, met WEU als uitzonderingsroute voor bijvoorbeeld producten waarvoor er geen referentiegeneesmiddel meer is. In reactie hierop wordt toegelicht dat dit punt ook als zodanig wordt aangescherpt in de herziene Europese geneesmiddelenwetgeving.
- Er moet voor worden gewaakt dat de onderhavige casus niet de deur opent voor een laagdrempelige goedkeuring van andere producten op basis van WEU.

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De firma heeft inmiddels voldoende onderbouwd dat kan worden gebridged tussen de literatuur en het onderhavige geneesmiddel.

Agendapunt 7.d

Lamotrigine Syri Pharma

Productnaam	Lamotrigine Syri Pharma
Werkzaam bestanddeel	lamotrigine
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor oraal gebruik: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N03AX09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	131519
Zaaknummer	1016736

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Lamictal 50 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd:

“Epilepsie - Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder:

- adjuvante of monotherapie behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische epilepsie
- aanvallen geassocieerd met het Syndroom van Lennox-Gastaut. Lamictal wordt gegeven als adjuvante behandeling maar mag ook het initiële antiepilepticum zijn bij het Syndroom van Lennox-Gastaut

Pediatrie patiënten en adolescenten van 2 tot en met 12 jaar oud:

- adjuvante behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische aanvallen en aanvallen geassocieerd met Lennox-Gastaut syndroom
- monotherapie bij typische absence epilepsie

Bipolaire aandoening - Volwassenen van 18 jaar en ouder:

- preventie van depressieve episodes bij patiënten met een bipolaire I aandoening die voornamelijk depressieve episodes ervaren (zie rubriek 5.1)

Lamictal is niet geïndiceerd voor de acute behandeling van manische of depressieve episodes.”

Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een *bridging* deel en een hybride deel. In het *bridging* deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel worden bediscussieerd.

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over het *medical device* dat niet geschikt is om tot een adequate dosering te komen. De firma is verzocht de 5 ml orale spuit te herintroduceren. Ook dient in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), de patiëntenbijsluiter en op de buitenverpakking te worden gespecificeerd welk *device* moet worden toegepast bij welke dosering. Tot op heden is deze *major objection* niet opgelost. Deze *major objection* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van deze 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 7.e**      *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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

Agendapunt 7.g

Trimaplant crème

Productnaam	Trimaplant crème
Werkzaam bestanddeel	perssap van de verse <i>Symphytum x uplandicum</i> planten DER 3-8:1 30% ethanol extract van <i>Symphytum x uplandicum</i> planten DER 3-10:1
Farmaceutische vorm en sterkte	crème; 0,4 g, perssap en 0,6 g ethanolextract 30% (v/v)
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	121927
Zaaknummer	1044321

Het betreft een variatie voor een wijziging van de afleverstatus van dit traditionele kruidengeneesmiddel. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Trimaplant crème is een traditioneel kruidengeneesmiddel voor uitwendig gebruik met pijnstillende werking toegepast bij verrekkingen, kneuzingen, verstuikingen en bij kortdurende spierpijn en gewrichtspijn. De toepassing is uitsluitend gebaseerd op langdurig gebruik en niet op klinisch bewijs."

De firma heeft een verzoek ingediend om de afleverstatus te wijzigen van Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV).

De registratiehouder heeft voldoende onderbouwd waarom de afleverstatus gewijzigd kan worden van UAD naar AV:

- Er is meer dan 5 jaar ervaring met de OTC status van het product.
- Het risico op gezondheidsschade is verwaarloosbaar, er zijn geen bekende serieuze bijwerkingen, het product bevat geen pyrrolizidine alkaloiden, waarvan bekend is dat ze lever-toxisch zijn, post-marketing gegevens uit Duitsland, Oostenrijk en Nederland geven geen reden tot ongerustheid, er zijn geen interacties bekend met het product, diagnose van een arts is niet noodzakelijk voor het gebruik van het product.
- Er is geen bekend misbruik van het product.
- De verpakking van 50 gram heeft een adequate grootte voor kortdurend gebruik.
- De verpakking en bijsluiters geven adequate waarschuwingen voor risicovolle situaties.
- Advies van een apotheker is niet noodzakelijk.
- Vergelijkbare producten met AV-afleverstatus zijn Atrosan spier- en gewrichtsgel (extract van *Arnica montana* bloemen, stijve spieren en gewrichten), Tantum benzydamine HCl (verstuikingen, verrekkingen) en Spiroflor spier- en gewrichtscreme (bevat o.a. een 1:10 extract van *Symphytum officinale*, zonder indicatie).

**Conclusie**

Het College **besluit** de 50 mg sterkte van dit kruidengeneesmiddel de UAD-afleverstatus toe te kennen, en gaat akkoord met het opnemen van dit extract in de AV-lijst.

**Agendapunt 7.h**

*Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

**Agendapunt 9**

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

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

---

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

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

Agendapunt 10.b

Breyanzi

Productnaam	Breyanzi
Werkzaam bestanddeel	lisocabtagene maraleucel
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 1.1 70 × 10 <sup>6</sup> cellen/mL / 1.1 70 × 10 <sup>6</sup> cellen/mL
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XL08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	126985, 126986
Zaaknummer	1096271

Het betreft de 1<sup>e</sup> 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 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 relapsed within 12 months from completion of, or are refractory to, first-line chemoimmunotherapy.*

*Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL, PMBCL and FL3B, after two or more lines of systemic therapy.*

*Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De firma vraagt op basis van deze indicatie-uitbreiding tevens om een extra jaar marktbescherming.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de JCAR017-FOL-001-studie. Dit is een open-label, eenarmige fase-II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van lisocabtagene maraleucel is onderzocht bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) Folliculair Lymfoom (FL) of Marginale Zone Lymfoom (MZL). De studie heeft 4 cohorten: vierde en latere-lijns FL (cohort 1), derdelijns FL (cohort 2), tweedelijns FL (cohort 3) en r/r MZL (cohort 4). De primaire effectiviteitsanalyse is gebaseerd op de resultaten bij cohorten 1 en 2. De resultaten bij cohort 3 worden als ondersteund beschouwd, en de analyses betreffende cohort 4 zijn geëxcludeerd. Het primaire eindpunt is *Overall Response Rate (ORR)* per *Independent Review Committee (IRC)* op basis van de *Lugano Classification*. De secundaire eindpunten zijn *Complete Response Rate (CRR)*, *Duration of Response (DoR)*, *Progression Free Survival (PFS)* en *Overall Survival (OS)*. De resultaten wijzen op een ORR voor Cohorten 1 en 2 van respectievelijk 96.4% en 97.9%, met een CR van 92.7% en 95.8%. De mediane PFS en OS waren niet bereikt.

De Rapporteur stelt dat de *benefit/risk* balans positief is, en stelt dat de diepe en *durable* responses opwegen tegen die bekende risico's die gepaard gaan met anti-CD19 CAR-T celtherapie. Wel zijn er een aantal kanttekeningen. De beperkte studiegrootte, de korte follow-up, en het gebrek aan een controlegroep zorgen voor een bepaalde mate van onzekerheid. In dit licht wordt de firma verzocht *post-approval*

additionele data met langere follow-up te overleggen voor de derde en latere-lijns patiëntenpopulatie met r/r FL. De Rapporteur formuleert tevens een *other concern* over het onvoldoende onderbouwde verzoek om een extra jaar marktbescherming. Het College deelt in grote lijnen de mening van de Rapporteur, maar is van mening dat de *other concern* van de Rapporteur over het aangevraagde jaar marktbescherming formeel een *major objection* moet zijn.

Verder steunt het College het verzoek van de Rapporteur om langere termijn data voor een bredere patiëntenpopulatie. Dit kan worden toegevoegd aan de bestaande Annex II conditie voor de huidige goedgekeurde indicaties. Een belangrijk discussiepunt is de vraag in hoeverre ‘afdwingen’ van een gerandomiseerde, gecontroleerde fase-III studie een haalbare kaart is. De firma stelt dat een dergelijke fase-III studie bij r/r/ FL patiënten die eerder zijn behandeld met 1 of 2 voorafgaande lijnen systemische therapie niet haalbaar is. Er wordt echter op gewezen dat studies bij andere hematologische maligniteiten laten zien dat gerandomiseerde studies met CAR-T cel producten wel degelijk mogelijk zijn. Volgens het College behoeft dit onderwerp nadere besprekking in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), met nadruk op de vraag in hoeverre het nog acceptabel is dat eenarmige studies worden gedaan, wanneer er in het betreffende indicatiegebied al goedgekeurde behandelingen zijn.

Tot slot wordt besloten een additionele *other concern* op te stellen met betrekking tot de definitie voor PFS/OS. De PFS en OS zijn nu berekend met het tijdstip van de infusie met Breyanzi als start. Dit is niet acceptabel, gelet op de tijd die nodig is om het product te fabriceren. Gedurende deze ‘wachttijd’ hebben de patiënten mogelijk een hoger risico op een PFS/OS event. Daarom dient *time of ‘enrollment’* te worden gebruikt als startmoment.

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

### **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. Belangrijke voorwaarde is wel dat de firma *post-approval* additionele data met langere follow-up overlegt voor de derde en laterelijns patiëntenpopulatie met r/r FL.

**Agendapunt 10.d**

*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**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 12.a**      **CHMP-verslag 14-17 oktober 2024, CHMP-agenda 11-14 november 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag en 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 het openbare verslag en de openbare agenda van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.b**      **CMDh-verslag 15-16 oktober 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag 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 het openbare verslag van de CMDh op de CMDh-website.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-agenda 28-31 oktober 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.d**      **CAT-verslag 9-11 oktober 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.e**      **COMP-verslag 8-10 oktober 2024**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de COMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

- 
- 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 Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a**      **Juridisch overzicht 24 oktober**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Vier adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- Agendapunt 13.5.e**      **Verslag W-overleg 11 september 2024**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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)

Dr. J.N. Belo (digitaal)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. V.H.M. Deneer

Dr. S. Kersting

Dr. C. van Nieuwkoop (digitaal)

Prof. Dr. M.T. Nurmohamed

Dr. R. Ruiter

Prof. dr. G.S. Sonke

Dr. A.M.E. Walenkamp

Prof. dr. J.L. Hillege

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma