

Vastgesteld d.d.

3 juli 2025

**Openbaar verslag van de 1076<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
maandag 14 april 2025 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
18-07-2025	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegerverslagen**
- 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 *lenacapavir* als werkzaam bestanddeel en ATC-code J05AX31, waarmee deze valt onder de klasse *direct acting antivirals*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
  - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *bifikafusp alfa en onfekafusp alfa* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XY04, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
  - 7.c 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.  
Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
  - 7.d Arbitrageprocedure met betrekking tot een product met *voxelotor* als werkzaam bestanddeel en ATC-code B06AX03, waarmee deze valt onder de klasse *other*



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

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

- 7.e *hematological agents*. Deze arbitrageprocedure verloopt via de centrale procedure. Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *retifanlimab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FF10, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. 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 Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *glucagon* als werkzaam bestanddeel en ATC-code H04AA01, waarmee deze valt onder de klasse *glycogenolytic hormones*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Imbruvica  
ibrutinib  
Oncologie
- 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *pembrolizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FF02, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *selumetinib* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01EE04, waarmee deze valt onder de klasse *protein kinase inhibitors*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *tezepelumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code R03DX11, waarmee deze valt onder de klasse *other systemic drugs for obstructive airway diseases*. 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 22-25 april 2025
- 12.b CMDh-agenda 23-25 april 2025
- 13 **Zaken ter informatie**
- 13.1 **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 **Actiepuntenlijst**
- 13.3 **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- 13.4 **Overzicht perscontacten**
- 13.5 **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7 **Overige zaken**
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

14 Rondvraag

15 Sluiting

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 1076<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 agendapunten 7.a, 7.e, 10.b, 10.c, 10.d, 7.c, 7.b, 10.e, 7.d en 10.a. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**  
Collegelid Boersma is verhinderd.
- 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 7.e**      *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

Imbruvica

Productnaam	Imbruvica
Werkzaam bestanddeel	ibrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 140 mg filmomhulde tabletten: 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EL01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	Diverse
Zaaknummer	1120993

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“IMBRUVICA in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (R-CHOP) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) who are eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL).*

*IMBRUVICA as a single agent or in combination with rituximab or obinutuzumab or venetoclax is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1).*

*IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab (BR) is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.*

*IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.*

*IMBRUVICA in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with WM.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de TRIANGLE-studie. Dit is een *investigator initiated* 3-armige, gerandomiseerde, open-label fase-III studie. Aanvankelijk was deze studie opgezet om:

- Te onderzoeken of het toevoegen van ibrutinib aan de huidige standaardbehandeling voor MCL-patiënten die in aanmerking komen voor een Autologe Stamceltransplantatie (ASCT), leidt tot superieure klinische uitkomsten.
- Te bepalen of de huidige standaard (ASCT), ondanks de toxiciteit op de korte en lange termijn, superieur blijft aan datzelfde regiem waarin ibrutinib wordt toegevoegd aan de inductie- en onderhoudsbehandeling maar dan zonder ASCT.
- Te evalueren of de toevoeging van ibrutinib aan de huidige standaard superieur is aan hetzelfde regiem zonder ASCT.

Hiertoe zijn in de studie de volgende 3 armen opgenomen:

- **A** (controlegroep) - R-CHOP (alternerend met R-DHAP) gevolgd door ASCT.

- **A+I** – R-CHOP+ibrutinib, in de inductiefase alternerend met R-DHAP (rituximab, cisplatine, cytarabine en dexamethason), gevolgd door ASCT met ibrutinib onderhoudsbehandeling.
- **I** – hetzelfde regiem als A+I maar dan zonder ASCT.

Het primaire eindpunt is *Failure-Free Survival* (FFS), gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot stabiele ziekte aan het einde van de inductie (EoI), progressieve ziekte (PD) of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Onder de secundaire eindpunten zijn *Overall Survival* (OS), *Progression Free Survival* (PFS) en *response rates*.

Er zijn een aantal bezwaren.

- De werkzaamheid bij patiënten in arm **A+I** lijkt groter te zijn dan bij patiënten in arm **I**. Dit is echter niet relevant, aangezien de *benefit/risk* balans van beide regiems (**A+I** en **I**) los van elkaar moet worden beoordeeld, en daarvoor moeten beide regiems worden vergeleken met de SoC (arm **A**). De Rapporteur heeft een *major objection* opgesteld over de werkzaamheid in arm **A+I**. De statistische tekortkomingen in de effectschatting en de additionele toxiciteit die ibrutinib met zich meebrengt maken dat de klinische meerwaarde van de toevoeging van ibrutinib aan een SoC+ASCT regiem niet evident is. De Rapporteur verzoekt de firma de klinische relevantie van de toevoeging van ibrutinib aan dit regiem beter te onderbouwen. Het College steunt deze *major objection*.
- De Rapporteur is van mening dat voor de **I**-arm een positieve *benefit/risk* balans kan worden geconcludeerd. Dit naar aanleiding van de constatering dat sprake is van een vergelijkbare werkzaamheid met een ander (mogelijk gunstiger) veiligheidsprofiel (ten opzichte van arm **A**). Het College is echter van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is en vindt dit een *blocking major objection*. Gedurende de studie, na het inzien van de eerste resultaten is het statistische analyseplan (SAP) aangepast (de hypothese is post hoc bidirectioneel gemaakt). Dit is onacceptabel en maakt dat vanuit methodologisch oogpunt niet kan worden geconcludeerd dat de werkzaamheid in arm **I** beter is dan die in arm **A**. Indien de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) hier overheen stapt, dan moet de firma worden verzocht de afwezigheid van *long term Overall Survival* (OS) data te rechtvaardigen, aangezien niet ondenkbaar is dat het ibrutinib regiem zonder ASCT een OS *detriment* geeft (*major objection*).
- De Rapporteur heeft een *major objection* ten aanzien van de indicatie die, met een aantal wijzigingen, wordt ondersteund door het College. Uit de indicatie moet duidelijk worden dat gedurende immunotherapie, ibrutinib alleen werd toegediend met R-CHOP en niet met R-DHAP. Verder wordt de term '*maintenance*' in deze setting niet optimaal geacht, omdat deze term voornamelijk gebruikt wordt in de setting na een ASCT. En ten slotte zijn ook positieve effecten gezien bij patiënten zonder rituximab onderhoudsbehandeling. Daarom dient de indicatie niet te worden beperkt tot '*ibrutinib in combination with rituximab maintenance*'. Dit alles leidt tot de volgende wijzigingen in de aangevraagde indicatie: "*IMBRUVICA in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (R-CHOP + ibrutinib) and alternating rituximab, dexamethasone, cytarabine, and cisplatin (R-DHAP), followed by continuous therapy with IMBRUVICA and rituximab, is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL) who would be eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT).*" Toe te voegen tekst is onderstreept.

---

*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. De *benefit/risk* balans is negatief, zowel voor het toevoegen van ibrutinib aan chemo-immunotherapie + ASCT bij niet eerder behandelde MCL-patiënten, als voor vervangen van ASCT voor ibrutinib. Hierover zijn *major objections* geformuleerd, waarbij de *major objection* ten aanzien van de wijziging in het SAP als *blocking* wordt beschouwd. Daarnaast is er een *major objection* met betrekking tot de indicatiebewoording.

---

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

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

**Agendapunt 10.e**      *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 22-25 april 2025**  
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 23-25 april 2025**  
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 de agenda van de CMDh op de CMDh-website.
- 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. A.M. Bosch (digitaal)

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

Dr. V.H.M. Deneer (digitaal)

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

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

Prof. dr. J.L. Hillege (digitaal)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma