

Vastgesteld d.d.
1 augustus 2024

**Openbaar verslag van de 1051^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 15 april 2024 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
26-08-2024	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a
Edurant
rilpivrine
Infectieziekten
 - 7.b
Iqirvo
elafibranor
Hepatologie
 - 7.c
Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tisotumab vedotin* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FX23, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**



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

www.cbg-meb.nl

- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Lynparza en Imfinzi
olaparib en durvalumab
Oncologie
- 10.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *decitabine* en *cedazuridine* als werkzame bestanddelen en ATC-code L01BC58, waarmee deze vallen onder de klasse *antimetabolites*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Kinpeygo
budesonide
Nierziekten
- 10.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *nivolumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XC17, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.e Ordspono
odronextamab
Oncologie
- 10.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *pemigatinib* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01EN02, waarmee deze valt onder de klasse *protein kinase inhibitors*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10.h Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *teslelizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FF09, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.i Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ceftazidim* en *avibactam* als werkzame bestanddelen en ATC-code J01DD52, waarmee deze valt onder de klasse *other beta-lactam antibacterials*. 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 2024
- 12.b CMDh-agenda 23-25 april 2024
- 12.c PRAC-verslag 8-11 april 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**
13.7.a *Guideline on clinical trials for vaccines for IC subjects*
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1051^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. Collegelid en vicevoorzitter De Graeff is deze Collegevergadering voorzitter.
- 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.c, 10.a, 10.b, 10.d, 10.e 10.f, 10.g en 10.h. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 7.a, 7.b, 10.c 10.i en 11.a. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 14 en 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

Afmeldingen
Collegelid Sonke 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

Edurant

Productnaam	Edurant
Werkzaam bestanddeel	rilpivriine
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Geregistreerd</i> - filmomhulde tabletten: 25 mg <i>Aangevraagd</i> - dispergeerbare tabletten: 2,5 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AG05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	131994, 108281
Zaaknummer	1032808

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure. De variatie betreft een *line-extension* voor een nieuwe, leeftijdsgeschikte formulering (2,5 mg dispergeerbare tabletten) waarvoor de volgende indicatie wordt aangevraagd: *“EDURANT, in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-naïve paediatric patients ≥ 2 to < 18 years less than 18 years of age and weighing at least ~~10~~ 14 kg to less than 25 kg and with a viral load $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copies/ml (see sections 4.4 and 5.1).*

EDURANT, in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies per ml) paediatric patients ≥ 2 to less than 12 years less than 12 years of age and weighing at least ~~10~~ 14 kg to less than 25 kg with no known or suspected resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class (see sections 4.4 and 5.1). Genotypic resistance testing should guide the use of Edurant (see sections 4.4 and 5.1).”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Verder wordt met deze variatie een indicatie-uitbreiding aangevraagd voor de reeds geregistreerde 25 mg filmomhulde tabletten:

“EDURANT, in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-naïve adults and paediatric patients weighing at least 25 kg and with a viral load $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copies/ml.

EDURANT, in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV 1) infection in virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per ml) paediatric patients less than 12 years of age weighing at least 25 kg with no known or suspected resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class (see sections 4.4 and 5.1). Genotypic resistance testing should guide the use of EDURANT (see sections 4.4 and 5.1).”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1040^e Collegevergadering (d.d. 30 oktober 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van de aangevraagde indicatie voor de nieuwe kindvriendelijke formulering. Hier is een *major objection* geformuleerd over de extrapolatie naar de jongste leeftijdsgroep (2 tot 6 jaar). Daarbij resteren er drie *major objections* op het gebied van kwaliteit. Het College is **positief** over de gevraagde indicatie-uitbreiding voor de reeds geregistreerde filmomhulde tabletten op voorwaarde dat de *major objections* opgelost zijn. Wel wordt de firma nog gevraagd te bediscussiëren waarom het afkappunt voor leeftijd in de indicatie nu ≤ 12 jaar is."

Kwaliteit

In de 1^e ronde werden drie *major objections* geformuleerd. De *major objections* met betrekking tot genotoxiciteit en de nitrosamine-risico-evaluatie zijn opgelost, de *major objection* ten aanzien van de dissolutielimiet nog niet.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Aangevraagde 2,5 mg dispergeerbare tabletten: in de 1^e ronde had de firma geen klinische en/of farmacokinetiek (PK)-gegevens ingediend ter ondersteuning van het gebruik van rilpivriene in de leeftijdscategorie 2 tot 6 jaar. Het jongste kind in de studie was net geen 6 jaar oud en het laagste lichaamsgewicht was 16 kg. Het voorstel van de firma de indicatie uit te breiden naar kinderen vanaf 2 jaar en 10 kg lichaamsgewicht werd derhalve niet geaccepteerd. In de huidige ronde heeft de firma het laagst acceptabele gewicht aangepast van 10 naar 14 kg en de leeftijdsondergrens verwijderd. De *major objection* is echter nog niet opgelost. Op basis van het uiteindelijke populatie farmacokinetiek (popPK)-model ligt de voorspelde gemiddelde *area under the curve* (AUC) bij kinderen met een lichaamsgewicht van 14 tot 16 kg iets boven de 150% blootstellingsgrens. Dit zou aanvaardbaar kunnen zijn als dit onder de veiligheidsdrempel zou blijven, maar de firma heeft de veiligheidsdrempel niet correct berekend. De firma dient derhalve de veiligheidsdrempel opnieuw te bepalen.
- Indicatie-uitbreiding geregistreerde 25 mg filmomhulde tabletten: in de 1^e ronde stelde het College dat de claim voor een extra indicatie voor de behandeling van virologisch onderdrukte kinderen < 12 jaar in principe acceptabel was, maar met een extra toevoeging van bekende of vermoede resistentie. De firma is akkoord met deze toevoeging en heeft de indicatie hiertoe gewijzigd. Het College heeft echter aangegeven dat Edurant ook bij volwassenen en adolescenten >12 jaar zou kunnen worden ingezet. De afkapwaarde van 12 jaar werd door het College niet wenselijk gevonden aangezien dit onder meer zou kunnen uitnodigen tot off-labelgebruik of zou kunnen leiden tot verplicht switchen bij het bereiken van de 12-jarige leeftijd, wat evenmin wenselijk is. Dit maakt de kinderindicatie praktisch gezien onuitvoerbaar. Gezien het praktische bezwaar dat het College ziet voor wat betreft de uitvoerbaarheid als alleen kinderen <12 jaar worden geïndiceerd, is besloten hierover een *major objection* te formuleren.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de aangevraagde nieuwe kindvriendelijke formulering, gezien de foutief berekende veiligheidsdrempel, die de firma opnieuw moet bepalen om aan te tonen dat de voorspelde gemiddelde AUC bij kinderen met een lichaamsgewicht van 14 tot 16 kg acceptabel is. Bovendien resteert een *major objection* op het gebied van kwaliteit.

Wat betreft de indicatie-uitbreiding ten aanzien van de geregistreerde 25 mg filmomhulde tablet wordt een *major objection* geformuleerd, omdat de leeftijdsgrens van 12 jaar de kinderindicatie praktisch gezien onuitvoerbaar maakt en uitnodigt tot off-labelgebruik bij kinderen ≥ 12 jaar.

Agendapunt 7.b

Iqirvo

Productnaam	Iqirvo
Werkzaam bestanddeel	elafibranor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 80 mg
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	A05AX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	132414
Zaaknummer	1044005

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1044^e 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* reteren op het gebied van kwaliteit en over de non-klinische bevindingen, die een contra-indicatie voor zwangerschap noodzakelijk maken. Vanuit klinisch gebied wordt betwijfeld of de *benefit/risk* balans als positief kan worden beschouwd. Een belangrijk resterend discussiepunt is de klinische relevantie van de gekozen eindpunten, wat de legale basis van de aanvraag zou moeten zijn en wat in het geval van een CMA de SOB zou zijn.”

Kwaliteit

De *major objection* over dissolutielimiet is nog niet volledig opgelost. Wel is de nitrosamine-risico-evaluatie nu acceptabel.

Non-klinische onderzoeken

De firma heeft zwangerschap als contra-indicatie opgenomen, waardoor de *major objection* die hierover geformuleerd was is opgelost.

Klinische onderzoeken

- Er zijn weinig data ingediend die de monotherapie-indicatie kunnen onderbouwen. Anderzijds lijkt het geneesmiddel wel van waarde te kunnen zijn voor patiënten die UDCA niet kunnen verdragen, gezien een ander werkings-mechanisme van Iqirvo, het milde bijwerkingenprofiel en de suggestie van werkzaamheid. Wanneer patiënten op monotherapie post-autorisatie in een register worden gevolgd, kan het College akkoord gaan met deze indicatie. Aangezien dit een belangrijke voorwaarde is wordt hierover formeel een *major objection* geformuleerd.
- Ten aanzien van de haalbaarheid van de post-autorisatiestudie heeft de firma updates voorgesteld ten aanzien van het studieprotocol, waaronder een randomisatie 1:1, aanpassing van het primaire eindpunt en updates van inclusie- en exclusiecriteria.
Met deze aanpassingen wordt de studie voldoende haalbaar geacht. In een *other concern* wordt de firma gevraagd wel nog het bijgewerkte protocol in te dienen.
- De *major objection* rondom de *Good Clinical Practice* (GCP)-inspectie is nog niet opgelost, aangezien een finaal inspectierapport nog moet worden aangeleverd.

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

Conclusie

Het College zou **positief** kunnen zijn ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de nog openstaande *major objection* op het gebied van kwaliteit wordt opgelost, het finale GCP-inspectierapport wordt aangeleverd, de firma een bijgewerkt protocol voor de post-autorisatiestudie indient en de firma post-autorisatie een register bijhoudt van monotherapiepatiënten.

Agendapunt 7.c

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 Lynparza en Imfinzi

Productnaam	Lynparza en Imfinzi
Werkzame bestanddelen	olaparib en durvalumab
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Lynparza</i> : filmomhulde tabletten: 100, 150 mg <i>Imfinzi</i> : concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	<i>Lynparza</i> : L01XK01 <i>Imfinzi</i> : L01FF03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	<i>Lynparza</i> : 121003, 121004 <i>Imfinzi</i> : 121871
Zaaknummer	1044890

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met:

“Lynparza

Lynparza in combination with durvalumab is indicated for the maintenance treatment of adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR) whose disease has not progressed on first-line treatment with durvalumab in combination with ~~platinum-based chemotherapy carboplatin and paclitaxel.~~

Imfinzi

Imfinzi in combination with ~~platinum-based chemotherapy carboplatin and paclitaxel followed by maintenance with Imfinzi as monotherapy or in combination with olaparib,~~ is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by treatment with:

- *Imfinzi as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR).*
- *Imfinzi in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR).”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De volledige reeds goedgekeurde indicatie is terug te vinden in de productinformatie van het geneesmiddel.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1045^e Collegevergadering (d.d. 15 januari 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van werkzaamheid en indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de 1^e ronde is de firma gevraagd zich te committeren aan het geven van een update van *Overall Survival* (OS)-data. De firma heeft toegezegd dit te zullen doen (OS-data van een tweede interim-analyse en een finale analyse, verwacht respectievelijk mid-2025 en mid-2026), waarmee deze *major objection* is opgelost.
- De indicatietekst is aangepast, waarbij nu de platinumbevattende chemotherapie die in de studie is gebruikt specifiek is weergegeven. De hierover geformuleerde *major objection* is derhalve opgelost.
- In de vorige ronde is de firma in een *major objection* gevraagd verschillende subgroepen te bekijken en te onderbouwen dat een brede indicatie gerechtvaardigd is. In deze ronde heeft de firma de indicatie beperkt tot de groep die het grootste klinische voordeel ervaart van de behandeling. Ook deze *major objection* is om die reden opgelost.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren geen *major objections* meer.

Agendapunt 10.b

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.c

Kinpeygo

Productnaam	Kinpeygo
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules met gereguleerde afgifte: 4 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	A07EA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	128481
Zaaknummer	1042175

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met:

“Kinpeygo is indicated for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) to reduce kidney function decline in adults at risk of disease progression with a urine protein-to creatinine ratio (UPCR) ≥ 0.4 g/g.”

Dit betreft een aanpassing van de in de 1^e ronde aangevraagde indicatie, te weten:

“Kinpeygo is indicated to slow kidney function decline in adults with primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN).”

Kinpeygo heeft momenteel een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) voor de behandeling van een IgAN bij volwassenen met een risico op snelle ziekteprogressie met een eiwit/creatinine-ratio in de urine ≥ 1.5 g/g eiwit. De firma vraagt met de nu ingediende data om een *full approval* van de hierboven voorgestelde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De studie wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III-studie. Hierbij zijn de veiligheid en werkzaamheid van oraal Nefecon (budesonide) vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met primaire IgAN op achtergrondtherapie in de vorm van een optimale Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem (RAAS)-remmer. De studie toont een significante verbetering van proteïnurie en *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR)-slope na 9 maanden therapie, met het duidelijkste effect in de vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met een baseline proteïnurie van 1.5 g/g.

- De firma heeft naar aanleiding van een in de 1^e ronde geformuleerde *major objection* de indicatie aangepast, maar deze vindt de Rapporteur nog niet acceptabel.
 - Referenties naar studie-eindpunten dienen niet in de indicatie te worden opgenomen en de huidige bewoording van de indicatie dekt reeds het positieve effect van de behandeling op nierfunctieverslechtering. Hierover formuleert de Rapporteur een *major objection*.
 - Uitbreiding van een indicatie naar patiënten met een IgAN en een eiwit/creatinine-ratio in de urine ≥ 0.4 g/g is niet acceptabel. Dit reflecteert de studiepopulatie onvoldoende. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*.

- In een *other concern* vraagt de Rapporteur de firma om subgroepanalyses uit te voeren.

Het College is het met de Rapporteur eens dat de indicatie moet worden beperkt, maar stelt voor de bewoording van de indicatie in lijn te brengen met die van het recent goedgekeurde Filspari. De indicatie zou dan dienen te zijn: “*Kinpeygo is indicated for the treatment of adults with primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) with a urine protein excretion ≥ 1.0 g/day (or urine protein-to-creatinine ratio ≥ 0.8 g/g).*” De populatie dient zich te beperken tot die patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria van de studie. Het College denkt niet dat verdere subgroepanalyses van waarde gaan zijn, mede aangezien geen robuuste data hiervan worden verwacht gezien de kleine aantallen patiënten in deze subgroepen, en ondersteunt de hierover geformuleerde *other concern* om die reden niet. Het College stelt voor te overwegen de beide *major objections* samen te voegen tot één bedenking en aan te geven dat de indicatie gewijzigd dient te worden, waarbij deze beperkt dient te worden tot de studiepopulatie en het eindpunt en de term “*at risk*” beiden moeten worden verwijderd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* over de indicatie.

Agendapunt 10.d

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.e

Ordspono

Productnaam	Ordspono
Werkzaam bestanddeel	odronextamab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2 mg, 80 mg, 320 mg.
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	---
Zaaknummer	1032153

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Ordspono as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (r/r FL) after ~~at least two prior systemic therapies~~ two or more lines of systemic therapy. Ordspono as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL), ~~not otherwise specified (NOS), including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high grade B-cell lymphoma after at least two prior systemic therapies~~ after two or more lines of systemic therapy, including patients with or without prior CAR-T therapy.”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1041^e Collegevergadering (d.d. 23 november 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Major objections* resteren over de *similarity exercise*, de indicatiebewoording, de MTA en het substantiële risico op fatale infecties. Daarnaast resteert er een *major objection* op het gebied van kwaliteit. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.”

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit

In de 1^e ronde is een *major objection* geformuleerd over het onvoldoende onderbouwd zijn van de *New Active Substance* (NAS). Deze *major objection* is door de aangeleverde data in deze ronde opgelost. Ordspono wordt gezien als NAS.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de 1^e ronde is de firma in een *major objection* gevraagd de indicatie aan te passen. De firma is hieraan deels tegemoetgekomen, maar heeft de tekst *“including patients with prior CAR-T-therapy”* laten staan. Om deze reden is de nu voorgestelde indicatie nog steeds niet acceptabel. Het College ondersteunt dit.

- In de 1^e ronde is de firma in een *major objection* verzocht de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) ten opzichte van Pixuvri (pixantron) beter te onderbouwen en aan te tonen dat Orspono de *unmet need* bij DLCBL-patiënten ten minste in dezelfde mate vervult als het recent goedgekeurde Tepkinly. De data die de firma in de huidige ronde heeft overlegd zijn hiertoe voldoende gebleken. Deze *major objection* is opgelost.
- De firma heeft Tepkinly toegevoegd aan de *similarity assessment*, waardoor de *major objection* over de *similarity exercise* is opgelost.
- De *major objection* over de onzekerheid rondom het risico op fatale infecties is nog niet helemaal opgelost. De firma heeft hier context aan gegeven met behulp van *real-world* data. Het risico op fatale infecties met Orspono dient gezien te worden in het kader van de COVID-19-pandemie. De enige manier om de onzekerheid voor wat betreft fatale infecties en de impact van het risico op de *Overall Survival* (OS) echt weg te nemen is door een gerandomiseerde fase-IIIstudie uit te voeren.
- De firma vraagt een CMA aan. Hierbij dient de bevestigende studie (de *specific obligation* [SOB]) *comprehensive data* op te leveren. De nu door de firma voorgestelde studie wordt niet acceptabel geacht door de cross-over opzet. Deze crossover zorgt voor moeilijk interpreteerbare OS-data (OS-data zijn essentieel gezien het eerder beschreven risico op fatale infecties) en de volledigheid van de OS-data komt in het geding. De firma dient daarom deze cross-over opzet te verwijderen uit de studie. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College ziet hierbij niet enkel een gevaar ten aanzien van OS, maar ook voor wat betreft de interpretatie van *Events-Free Survival* (EFS), het primaire eindpunt, en vermoedt dat de nu voorgestelde studie geen *comprehensive data* zal opleveren. Het College stelt derhalve voor de *major objection* zo aan te passen dat een discussie ontstaat over welke bevestigende data een vereiste zijn in het kader van een conditionele handelsvergunning voor de DLBCL-indicatie.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. Er resteren nog *major objections* op het gebied van de indicatie, maar het grootste discussiepunt is nog gelegen in het feit dat een *OS-detriment* op basis van de fatale infecties dient te worden uitgesloten. De nog uit te voeren bevestigende studie (SOB) door de cross-over opzet lijkt hier niet geschikt voor te zijn.

Agendapunt 10.f

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.g

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg en 1200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	123815, 119310
Zaaknummer	1036272

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie voor uitgezaaide *Non Small Cell Lung Carcinoma* (NSCLC) met:

“Tecentriq as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with NSCLC who are ineligible for platinum-based chemotherapy and who do not have EGFR-mutant or ALK-positive NSCLC, who have:

- *locally advanced, unresectable NSCLC not amenable for definitive chemoradiotherapy, or*
- *metastatic NSCLC (see section 5.1).”*

Voor de reeds goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1042^e Collegevergadering (d.d. 4 december 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie:

“Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de indicatiebewoording en over de suboptimale comparators in de klinische studie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de 1^e ronde is in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) een aanvullende *major objection* opgesteld, waarin is gevraagd om aanvullende analyses met betrekking tot *informative censored patients*. In de huidige ronde hebben aanvullende analyses laten zien dat de primaire studieresultaten robuust zijn, ondanks verschillende baselinenkenmerken.
- In de vorige ronde is een *major objection* opgesteld waarin de firma wordt gevraagd de omschrijving *“who are ineligible for platinum-based chemotherapy”* te verduidelijken. De firma stelt in de huidige ronde voor deze zinsnede te vervangen door *“considered unsuitable for platinum-based chemotherapy”*. De inclusiecriteria van de IPSOS-studie definiëren niet adequaat de *platinum-ineligible* NSCLC-patiënt. Door het niet overeenkomen van de gevraagde indicatie en de studiepopulatie is het niet mogelijk de *benefit/risk* balans te bepalen in deze slecht gedefinieerde populatie. De Rapporteur suggereert een poging te doen een subgroep patiënten te bepalen uit de IPSOS-studie die aan de hand van de De Marinis-criteria *platinum-ineligible* zou zijn. Het College ondersteunt het idee dat de term *ineligible for platinum-based* chemotherapie onvoldoende is uitgelegd, maar is het niet eens met de door de

Rapporteur voorgestelde subgroepanalyse, aangezien er dan een mogelijkheid is dat een positief resultaat zal leiden tot een uitbreiding van de indicatie in een beperkte subgroep. Hoofdprobleem hierbij is het risico op een type-1-fout. De resultaten in de post-hoc analyse kunnen daarom alleen als exploratief worden beschouwd.

- Het standpunt van de Rapporteur ten aanzien van de in de 1^e ronde geformuleerde *major objection* over de comparatorgroep is niet duidelijk. Het College is van mening dat deze *major objection* niet is opgelost.
- Al met al acht het College de *benefit/risk* balans voor deze indicatie-uitbreiding negatief. Het betreft hier een studie met slechts een zeer beperkt *Overall Survival* (OS)-voordeel en een aanzienlijke toxiciteit, uitgevoerd bij een niet goed gedefinieerde studiegroep met een suboptimale controlearm.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. De studie toont slechts een zeer beperkt OS-voordeel, de studiegroep is niet goed gedefinieerd, er is een suboptimale controlearm gebruikt en de toxiciteit is aanzienlijk.

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

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

-
- Agendapunt 11** **Wetenschappelijke adviezen**
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 22-25 april 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).

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 23-25 april 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.

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 8-11 april 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)*.

De bespreking van twee onderwerpen blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en 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**
- Agendapunt 13.7.a** ***Guideline on clinical trials for vaccines for IC subjects***
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's en 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. O.M. Dekkers

Dr. V.H.M. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff (voorzitter)

Dr. C. van Nieuwkoop

Prof. dr. M.T. Nurmohamed

Dr. A.M.E. Walenkamp

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers