

Vastgesteld d.d.
26 september 2024

Verlag van de 1055^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, maandag 17 juni 2024 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
08-10-2024	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 Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *pneumococcal polysaccharide 21 serotypes conjugated to CRM197* als werkzaam bestanddeel en ATC code J07AL, waarmee deze valt onder de klasse *bacterial vaccines*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
 - 7.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *evinacumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code C10AX17, waarmee deze valt onder de klasse *lipid modifying agents, plain*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
 - 7.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *isatuximab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01FC02, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
 - 7.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product *vorasidenib* als werkzaam



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

www.cbg-meb.nl

bestanddeel en ATC code L01XM04 waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. 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 *liquid ethanolic extract 30 per cent (w/w) of Allium cepa fresh bulb (onion) and Citrus limon fresh fruit (lemon), dry hydroethanolic extract of Theobroma cacao seed dry aqueous extract of Paullinia cupana seed (guarana)* als werkzame bestanddelen en ATC code D11AX, waarmee deze valt onder de klasse *other dermatological preparations*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.

10.b Darzalex
daratumumab

Oncologie

10.c Esperoct
turoctocog alfa pegol (gepegyleerd recombinant factor VIII)
Hematologie

10.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *pirtobrutinib* als werkzaam bestanddeel en ATC code L01EL05, waarmee deze valt onder de klasse *protein kinase inhibitors*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.

10.e Keytruda
pembrolizumab
Oncologie

10.f Keytruda
pembrolizumab
Oncologie

11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken

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

12.a CHMP-agenda 24-27 juni 2024

12.b CMDh-agenda 25-27 juni 2024

12.c PRAC- verslag 10-13 juni 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

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1055^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegelid Walenkamp meldt ten aanzien van agendapunt 7.d dat zij dit middel al voorschrijft op basis van een artsenverklaring. Op dit moment is niet duidelijk of deze gegevens door de firma wordt gebruikt in de geagendeerde handelsvergunningaanvraag. Op basis van het integriteitsbeleid besluit de voorzitter dat mogelijk sprake is van een belangenconflict. Collegelid Walenkamp zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd.
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 7.c, 10.e, 10.f, 7.d, 10.a, 7.a, 7.b, 10.c, 10.b en 10.d. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

Afmeldingen
Collegelid Pittens 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 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

Darzalex

Productnaam	Darzalex
Werkzaam bestanddeel	daratumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg, 400 mg en 1800 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FC01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	118021, 118033, 125413
Zaaknummer	1070344

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “DARZALEX is indicated:

- *in combination with lenalidomide and dexamethasone or with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.*
- *as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit, Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen. Deze procedure is niet beoordeeld (door capaciteitsproblemen) en is daarom ook niet besproken.

Agendapunt 10.c

Esperoct

Productnaam	Esperoct
Werkzaam bestanddeel	turoctocog alfa pegol (gepegyleerd recombinant factor VIII)
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor: injectie: 500/1000/1500/2000/3000/4000/5000 IE
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BD02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	122732, 122733, 122734, 122735, 122736, 130503, 130504
Zaaknummer	1071517

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). Esperoct can be used for all age groups.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. De PEG in dit geneesmiddel zorgt voor een langere halfwaardetijd en maakt dat dit geneesmiddel minder frequent hoeft te worden toegediend.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op data van drie ongecontroleerde, open-label studies waarin Esperoct over langere termijn is toegepast bij kinderen met hemofilie A. De patiëntenpopulatie betreft zowel eerder behandelde patiënten (*Previously Treated Patients, PTPs*), als patiënten die niet eerder waren behandeld (*Previously Untreated Patients, PUPs*). Primaire doelen waren gericht op veiligheid inclusief immunogeniciteit. Werkzaamheid als profylaxe en *on-demand* therapie waren secundaire doelen. Op basis van deze data is het klinische voordeel bij kinderen met hemofilie voldoende aangetoond, zowel in de profylactische setting als in de *on-demand* setting. Het veiligheidsprofiel bij kinderen komt overeen met dat bij adolescenten en volwassenen.

Echter, de Rapporteurs formuleren een *major objection* waarin zij stellen dat de PUPs moeten worden gecontra-indiceerd. Bij 17 (van de 59) van deze patiënten wordt een lagere *Incremental Recovery (IR)* gezien die wordt geassocieerd met transient anti-PEG IgG antilichamen. Dit is een punt van zorg, aangezien dit tot een vertraagde start van de werkzaamheid kan leiden. Het College deelt deze zorg maar vindt een contra-indicatie te zwaar. In de meeste PUPs normaliseerde de IR na 30 doseringen. Daarbij valt uit de data niet op te maken welk effect een lage IR heeft op bloedingen, wat de beoordeling bemoeilijkt. Voorgesteld wordt de firma te vragen om een overzicht van de werkzaamheidseindpunten bij deze subgroep PUPs. Verder moeten een aantal andere zaken in acht worden genomen op basis waarvan de relevantie van deze bevinding ter discussie kan worden gesteld:

- De anti-PEG antilichamen, die mogelijk gepaard gaan met een lager dan verwachte mate van FVIII-activiteit, worden ook gezien bij PTPs die switchten naar Esperoct. Deze bevinding beperkt zich dus niet alleen tot PUPs.
- PUPs waarbij behandeling wordt gestart worden frequent gemonitord, en indien nodig kan worden geswitcht naar andere behandelingen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans in principe positief. Een belangrijk resterend discussiepunt is hoe om te gaan met de subgroep PUPs waarbij sprake is van een lage IR. De voorkeur van het College gaat uit naar een waarschuwing in rubriek 4.4 (waarschuwingen) in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Agendapunt 10.d

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.e

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895
Zaaknummer	1045153

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda, in combination with chemoradiotherapy (external beam radiation therapy followed by brachytherapy), is indicated for the treatment of high-risk locally advanced cervical cancer in adults who have not received prior definitive therapy [Stage IB2-IIIB (with node-positive disease) or Stage III-IVA based on FIGO 2014].”*

De reeds goedgekeurde indicaties zijn terug te vinden in de informatietekst van het geneesmiddel.

De 1^e ronde van deze variatie 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

- Inmiddels zijn de resultaten van de tweede interim analyse beschikbaar gekomen. Deze data betreffen een follow-up-periode van 27,5 maanden. Op basis hiervan wordt een positieve *benefit/risk* balans geconcludeerd voor de groep met stadium III-IVA baarmoederhalskanker.
- De aangevraagde indicatie bevat echter ook de groep met minder gevorderde baarmoederhalskanker (stadium IB2-IIIB). De *Progression Free Survival* (PFS) resultaten zijn nu significant, maar de klinische resultaten van de *Overall Survival* (OS) voor deze groep blijft moeilijk te beoordelen. De mediane follow-up is nu 27,5 maanden, terwijl de behandeling met pembrolizumab 24 maanden duurt. Het is onduidelijk of de scheiding van de Kaplan-Meier-curves voor OS in stand blijft. Deze onzekerheden omtrent de klinische voordelen bij deze groep zorgen tezamen met het toxiciteitsprofiel voor een negatieve *benefit/risk* balans. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over deze kwestie.
- Opnieuw wordt benadrukt dat de studie-opzet (concomitant deel en adjuvant deel) maakt dat de individuele componenten niet kunnen worden beoordeeld. Dit is onwenselijk. Toegelicht wordt dat dit vaker voorkomt, en dat dit aanleiding vormt voor het opstellen van een *position paper* over dit onderwerp, door de *Oncology Working Party* (OWP) van het Europees Medicijnagentschap (EMA). Hier zal het College ook bij worden betrokken. Dit is een actiepoint.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie voor de groep met stadium III-IVA baarmoederhalskanker. Hier is sprake van een positieve *benefit/risk* balans.

Het College is **negatief** aanzien van de indicatie voor de groep met stadium IB2-IIB baarmoederhalskanker. Hier is sprake van een negatieve *benefit/risk* balans. Bij deze groep weegt het onzekere klinische voordeel niet op tegen het toxiciteitsprofiel.

Agendapunt 10.f

Keytruda

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895
Zaaknummer	1071964

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“KEYTRUDA, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of primary advanced or recurrent endometrial carcinoma in adults.”*

Op dit moment is Keytruda goedgekeurd voor de behandeling van een aantal kankersoorten. Zie de productinformatie voor de volledige goedgekeurde indicaties.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op een lopende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase-III studie. Hierin worden de werkzaamheid en veiligheid van combinatie pembrolizumab-chemotherapie vergeleken met die van combinatie placebo-chemotherapie. De studie wordt uitgevoerd bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd stadium III/stadium IVA, stadium IVB, of terugkerende baarmoederkanker. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival (PFS)*. Secundaire eindpunten zijn *Overall Survival (OS)*, *Overall Response Rate (ORR)* en *Duration of Response (DoR)*. De overlegde data zijn interimdata.

De data zijn op dit moment nog immatuur. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die wordt gesteund door het College. Een groot deel van de patiënten wordt nog behandeld. Geüpdatete werkzaamheid- en veiligheidsdata zijn vereist om de robuustheid van de interimanalyse beter te kunnen beoordelen. Dit is met name het geval voor de *proficient mismatch repair (pMMR)* populatie, waarbij een bescheidener PFS-winst wordt gezien dan bij de *deficient mismatch repair (dMMR)* groep. Ook worden de PFS-uitkomsten bij de pMMR groep in mindere mate ondersteund door de ORR en DOR resultaten dan bij de dMMR groep.

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 interimdata zijn te immatuur voor een adequate weging van de *benefit/risk* balans. Dit is een *major objection*.

-
- 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 24-27 juni 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 25-27 juni 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 10-13 juni 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

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
1055/01	10.e	College tijdig betrekken wanneer door de OWP een <i>position paper</i> wordt opgesteld met betrekking tot het onderwerp studie-opzet.

Presentielijst

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

Dr. J.N. Belo (digitaal)

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

Dr. R. Ruiten (digitaal)

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

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

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma