

Vastgesteld d.d.
29 augustus 2024

**Openbaar verslag van de 1057^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 15 juli 2024 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
21-10-2024	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**
- 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 *brentuximab vedotin* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XC12, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.b 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



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

www.cbg-meb.nl

- 10.c verloopt via de centrale procedure.
Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *nintedanib* als werkzaam bestanddeel en ATC -ode L01XE31, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Slenyto
melatonine
Slaapstoornissen
- 10.e Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *osimertinib* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01XE35, waarmee deze valt onder de klasse *other antineoplastic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10.g LOQTORZI (voorheen: Toripalimab TMC)
toripalimab
Oncologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a CHMP-agenda 22-25 juli 2024
- 12.b CMDh-agenda 23-25 juli 2024
- 12.c PRAC-verslag 8-11 juli 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 *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 1057^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd.
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 10.a, 10.f, 10.c, 10.e, 10.b, 10.g 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**
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

-
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- 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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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

Agendapunt 10.d

Slenyto

Productnaam	Slenyto
Werkzaam bestanddeel	melatonine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 1 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Slaapstoornissen
ATC-code	N05CH01
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	120543, 120544
Zaaknummer	1054054

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Slenyto is indicated for the treatment of insomnia in children and adolescents aged 2-18 with Autism Spectrum Disorder (ASD) and / or Neurogenetic disorders (e.g. Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, Rett syndrome, Tuberous sclerosis complex and Williams syndrome, where sleep hygiene measures have been insufficient.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven in [blauw](#).

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1049^e Collegevergadering (d.d. 11 maart 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid bij de betreffende patiëntengroepen onvoldoende aangetoond en dit is een *major objection*.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde heeft de firma literatuurdata overlegd over slaapstoornissen bij Angelman syndroom, Rett syndroom, Tubereuze Sclerose Complex, en Williams syndroom, en heeft daarbij bediscussieerd welk type slaapproblemen speelde bij kinderen met deze neurogenetische stoornissen. Ook zijn de endogene melatonine secretiepatronen bediscussieerd, evenals de beschikbare literatuurdata over de werkzaamheid van melatonine bij deze stoornissen. Op basis hiervan zijn de Rapporteurs van mening dat de *major objection*, die in de vorige ronde werd geformuleerd over de onvoldoende onderbouwde werkzaamheid, nu is opgelost. De Rapporteurs erkennen dat deze data beperkt zijn, en dat de meerderheid van deze data verkregen is in studies met tabletten met directe afgifte. Toch vindt men dat er nu voldoende ondersteunend bewijs is om de werkzaamheid van de eerder goedgekeurde indicaties ASD en Smith-Magenis syndroom te kunnen extrapoleren naar alle neurogenetische stoornissen, waarbij melatonine spiegels verlaagd zijn. Dit aangezien de literatuur voldoende onderbouwt dat bij alle neurogenetische aandoeningen de onderliggende oorzaken voor slaapstoornissen farmacodynamisch gezien vergelijkbaar zijn. Verder wordt, in lijn met het Collegestandpunt uit de vorige ronde, een brede paraplu-indicatie voorgesteld door de Rapporteurs.

Het College is het met de Rapporteurs eens. Het College steunt tevens de toekenning van een extra jaar marktbescherming. Wel wordt daarbij de kanttekening gemaakt dat

er een template is voor de beoordeling van aanvragen voor extra marktbescherming. Deze wordt te weinig gebruikt.

Tot slot wordt opgemerkt dat er op dit moment veel melatoninepreparaten vrij verkrijgbaar zijn als voedingssupplement. Met het registreren van het onderhavige product is er meer controle op de toepassing bij deze groep kinderen, aangezien het wordt voorgeschreven. Hierdoor kan worden voorkomen dat kinderen met dit type aandoeningen onnodig met melatonine wordt behandeld. De indicatie stelt namelijk dat eerst maatregelen moeten worden genomen om de slaaphygiëne te verbeteren. Pas als die niet werken kan het onderhavige product worden ingezet.

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 geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast in lijn met het voorstel van de Rapporteur. Verder kan het extra jaar marktbescherming worden toegekend.

Agendapunt 10.e

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.f

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 3^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 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1051^e Collegevergadering (d.d. 15 april 2024). Het College kwam toen tot de volgende 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 studiepopulatie is niet goed gedefinieerd, er is een suboptimale controlearm gebruikt en de toxiciteit is aanzienlijk.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

In deze ronde zijn de Rapporteurs positief geworden. Volgens hen heeft de firma voldoende aannemelijk gemaakt dat een grote en relevante subpopulatie in de IPSOS studie (89%) kan worden beschouwd als ‘*ineligible for platinum-based chemotherapy*’ (op basis van een aantal specifieke criteria). De werkzaamheid en veiligheid bij deze subgroep zouden vergelijkbaar zijn met die in de *overall* populatie. En ook zouden de bezwaren omtrent de verschillende comparators voldoende zijn weggenomen. Volgens de Rapporteurs is de *benefit/risk* balans nu positief, en kan alleen de indicatie nog wat worden vereenvoudigd.

Aanvankelijk neigt het College naar een voorkeur voor het aantekenen van een divergente opinie. Uiteindelijk wordt hier toch niet voor gekozen.

- Over de definitie voor *platinum ineligibility* wordt opgemerkt dat voor NSCLC een duidelijke definitie voor *platinum ineligibility* nog steeds ontbreekt. Met post-hoc analyses op basis van richtsnoeren, literatuur en *expert opinion* is niettemin tot een definitie gekomen, op basis waarvan 89% van de patiënten in de IPSOS studie kunnen worden aangemerkt als *platinum ineligible*. De *Overall Survival* (OS) resultaten in deze post-hoc gedefinieerde subgroep ondersteunen de OS-resultaten in de *Intention To Treat* (ITT) groep. Ook heeft de firma uitgelegd waarom patiënten

opeenvolgend met platinum konden worden behandeld (dit is gedaan bij 5.5% van de patiënten). Dit leidde bij deze patiënten tot een verbeterde *performance status*. Op basis van deze overwegingen is de aanvankelijke zorg dat er patiënten waren geïnccludeerd die eigenlijk nog in aanmerking kwamen voor platinum bevattende chemotherapie, voldoende weggenomen.

- Tegen de bezwaren omtrent de inferieure comparators in de studie wordt nu ook anders aangekeken. De comparator in de studies zijn niet in lijn met de vigerende behandelrichtlijnen, waarin docetaxel en pemetrexed worden aanbevolen. Bij nader inzien blijkt echter moeilijk hard te maken dat in deze setting docetaxel het als comparator beter zou hebben gedaan dan de comparators die nu zijn gebruikt.

Al met al kan het College het positieve standpunt van de Rapporteurs steunen. Wel vindt men dat de resterende onzekerheden onder de aandacht moeten worden gebracht van de behandelaars, zodat deze kunnen worden meegenomen in de afwegingen voor de individuele patiënt.

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. De firma heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat een grote en relevante subpopulatie in de IPSOS studie (89%) kan worden beschouwd als '*ineligible for platinum-based chemotherapy*', en ook de bezwaren met betrekking tot de vermeende inferieure comparators zijn voldoende weggenomen. Wel dienen de resterende onzekerheden onder de aandacht te worden gebracht van de behandelaars.

Agendapunt 10.g

LOQTORZI

Productnaam	LOQTORZI (voorheen: Toripalimab TMC)
Werkzaam bestanddeel	toripalimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 240 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF13
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	130789
Zaaknummer	987964

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “LOQTORZI, in combination with cisplatin and gemcitabine, is indicated for the first-line treatment of adult patients with ~~metastatic or~~ recurrent, not amenable to surgery or radiotherapy, or metastatic, ~~locally advanced~~ nasopharyngeal carcinoma ~~not amenable to curative therapy~~.”

LOQTORZI, in combination with ~~platinum-based chemotherapy~~ cisplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma.”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1023^e Collegevergadering (d.d.). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op alle drie de dossierdelen zijn *major objections* geformuleerd. Op klinisch gebied hebben deze betrekking op beide indicaties, GCP *compliance*, en de chemotherapie *backbone*.”

Kwaliteit

In de 1^e ronde was er een *major objection* met betrekking tot het ontbreken van een *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaat voor een aantal productielocaties. Inmiddels is er een inspectie geweest. De *major objection* is niet meer van toepassing.

Non-klinische onderzoeken

In de 1^e ronde werd geconstateerd dat grote delen van een specifieke studie niet *Good Laboratory Practice* (GLP) compliant waren. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Inmiddels is dit voldoende geadresseerd door de firma. De *major objection* is niet meer van toepassing.

Klinische onderzoeken

Ook op klinisch gebied zijn de bezwaren uit de voorgaande ronden niet meer van toepassing.

- *NPC-indicatie*: ‘*locally advanced*’ is uit de indicatie verwijderd, en inmiddels is duidelijk geworden dat de klinische studie voldoet aan de *Good Clinical Practice* (GCP) vereisten.
- *OSCC-indicatie*:
De firma heeft meer informatie gedeeld over de inclusiecriteria, waarmee het opnemen van ‘*unresectable advanced ESCC*’ in de indicatie beter is gerechtvaardigd. Deze *major objection* is nu opgelost.

In de 1^e ronde werd gewezen op een recente publicatie waarin wordt gesuggereerd dat de werkzaamheid van *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICI) therapie sterker is bij subgroepen met verhoogde *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-expressie. Echter, voor toripalimab suggereren de puntschattingen van de *Overall Survival* (OS) *hazard ratios* dat het effect tussen de subgroepen met verschillende PD-L1-expressie vergelijkbaar is. In de onderhavige ronde wordt geconcludeerd dat, hoewel niet uitgesloten is dat PD-L1-expressie een *effect modifier* is, er onvoldoende argumenten zijn om een restrictie op basis van PD-L1-expressie op te nemen in de indicatie.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* uit de voorgaande rondes zijn opgelost.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 22-25 juli 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 23-25 juli 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 8-11 juli 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).
- Waarschuwing op buitenverpakking van opioïd bevattende geneesmiddelen**
In het verleden vond een soortgelijke discussie plaats. Toen betrof het oxycodon, waarvoor Nederland *Lead Member State* (LMS) was. De firma stelde voor een waarschuwing over het risico op verslaving toe te voegen op de buitenverpakking. In de PRAC leidde dit voorstel voor een dergelijke waarschuwing tot een uitvoerige discussie. Veel lidstaten vonden een dergelijke waarschuwing nuttig, maar bij de implementatie ervan is het belangrijk dat dit voor alle opioïden tegelijkertijd wordt gedaan. De PRAC richtte een *working group* op die dit verder zou onderzoeken. Inmiddels heeft dit onderzoek plaatsgevonden. Er zijn stakeholders geraadpleegd, en er is een *survey* gedaan onder de lidstaten, PRAC-leden en de *Quality Review of Documents* (QRD) groep. De belangrijkste conclusie uit dit onderzoek is dat een meerderheid van de lidstaten een waarschuwing op de buitenverpakking noodzakelijk vindt. Echter, een aantal lidstaten is van mening dat dit niet noodzakelijk en niet efficiënt is, of zelfs nadelige effecten kan hebben. Uiteindelijk concludeerde de PRAC dat het niet haalbaar is om deze waarschuwing tegelijkertijd te implementeren voor alle opioïden. Wat het onderzoek verder heeft opgeleverd is dat er tot een bewoording (van de waarschuwing) is gekomen, en dat er consensus is over het type opioïd bevattende producten waarvoor deze waarschuwing van toepassing is. Hiervan kunnen lidstaten gebruikmaken indien zij ervoor kiezen de waarschuwing op nationaal niveau te implementeren. Een andere optie is dat de bestaande waarschuwingen (ten aanzien van het verslavingsrisico) in de productinformatie zichtbaarder worden gemaakt door middel van een *black boxed warning*.
Opgemerkt wordt dat er geen aanwijzingen zijn voor een *opioid use disorder* epidemie in Europa (zoals dat wel het geval is in de Verenigde Staten). Wel wordt op basis van

verschillende bronnen duidelijk dat het gebruik van opioïden en de bijkomende meldingen van *opioid use disorder* in Europese landen toeneemt.

- 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** **Pediatische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

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

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. C. van Nieuwkoop

Prof. Dr. M.T. Nurmohamed

Prof. dr. G.S. Sonke

Dr. A.M.E. Walenkamp

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma