

Vastgesteld d.d.
19 oktober 2023

**Openbaar verslag van de 1036^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 4 september 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-11-2023	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 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 drugs*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
 - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *Neisseria meningitidis* groep A, C, W-135 en Y polysachariden, geconjugeerd aan tetanustoxoïde-dragereiwit, en *Neisseria meningitidis* groep B subfamilie A en B, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat als werkzaam bestanddeel en ATC-code J07AH09, waarmee deze valt onder de klasse *bacterial vaccines*. 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 Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *mycofenolaatmofetil* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AA06, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Keytruda
pembrolizumab
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 Omjjara
mometinib
Oncologie
- 10.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *fenazon en procaïne* als werkzame bestanddelen, waarvoor nog geen ATC-code is ingediend. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tofersen*, waarvoor nog geen ATC-code is ingediend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Uzpruvo
ustekinumab
Dermatologie / Gastro-intestinaal / Reumatologie
- 10.h Voxzogo
vosoritide
Groei
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 11-14 september 2023
- 12.b CMDh-agenda 12-14 september 2023
- 12.c PRAC-verslag 28-31 augustus 2023
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob-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 1036^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.b, 7.a, 10.a, 10.b en 10.c. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.d, 10.e, 10.g, 10.h en 10.f. 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**
Er zijn geen mededelingen.
- 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 geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie 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 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

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	949648

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with non-small cell lung carcinoma who are at high risk (Stage IB (T2a ≥ 4 cm), II or IIIA) of recurrence following complete resection and platinum-based chemotherapy (for selection criteria, see section 5.1).*

Gewijzigde tekst ten opzichte van de 2^e ronde is aangegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1007^e Collegevergadering (d.d. 13 juli 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare OS-data zijn te immatuur om te kunnen beoordelen of de DFS-winst zich vertaalt in een klinisch voordeel over langere termijn. Geüpdatet OS-data zijn vereist om tot een adequate weging van de *benefit/risk* balans te komen. Dit is een *major objection*. Verder dient de indicatie op een aantal punten te worden aangepast en ook hierover is een *major objection* geformuleerd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de huidige ronde zijn nieuwe interim-resultaten aangeleverd met een langere follow-upduur. Deze resultaten bevestigen het positieve effect van de behandeling die is gezien bij eerdere interim-analyses, maar daarmee kan nog steeds geen conclusie worden getrokken over het effect van de behandeling bij bepaalde subgroepen. De data met betrekking tot *Disease-Free Survival* (DFS) zijn matuur. De *Overall Survival* (OS)-data zijn immatuur, maar laten wel een positief effect zien. Gebaseerd op deze resultaten stelt de firma voor de indicatie te beperken tot patiënten die adjuvante, op platinum gebaseerde therapie hebben gehad. Hiermee wordt de subgroep geëxcludeerd die alleen adjuvante immunotherapie heeft gehad.

- De Rapporteur accepteert het voorstel van de firma, mits een *Post Authorisation Efficacy Study* (PAES) met finale *Overall Survival* (OS)-data wordt verricht om een *OS-detriment* uit te sluiten. Het College ondersteunt dit en vindt het daarnaast van belang dat de OS-data worden opgenomen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) om richting te geven aan specialisten in de praktijk. Naar mening van het College moet een duidelijke termijn worden aangegeven waarbinnen de data aangeleverd moeten worden.

- Het College vraagt zich af waarom ervoor gekozen is te kijken naar eventuele platinumvoorbehandeling en denkt dat bijvoorbeeld histologie of *performance status* een logischere keuze zou kunnen zijn.
- Er is hier enkel naar *Tumor Positivity Score* (TPS) gekeken, niet naar *Combined Positivity Score* (CPS), terwijl dit doorgaans wel gangbaar is. Het College is benieuwd naar de ratio hierachter.

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. De *benefit/risk* balans is positief en er resteren geen *major objections*. Wel dienen OS-data in een PAES aangeleverd te worden als *specific obligation*. Het College blijft echter wel kritisch op het kleine effect.

Agendapunt 10.c

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.d

Omjjara

Productnaam	Omjjara
Werkzaam bestanddeel	momelotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg, 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	130773, 130774, 130775
Zaaknummer	987621

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of disease-related splenomegaly or symptoms and moderate to severe anaemia in adult patients with primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis who are Janus Associated Kinase (JAK) inhibitor naive or have been treated with a JAK inhibitor.”* Gewijzigde tekst ten opzichte van de 1^e ronde is weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1023^e Collegevergadering (d.d. 9 maart 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren met betrekking tot de *benefit/risk* balans, de indicatie en de contra-indicaties.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de huidige ronde is de Rapporteur van mening dat is aangetoond dat er een voordeel is van Omjjara ten aanzien van ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen in JAK-remmervoorbehandelde en -naïeve patiënten. Het College is het hier niet mee eens.
 - Het is niet bewezen dat Omjjara werkzaam is voor de behandeling van ziektegerelateerde splenomegalie en symptomen in JAK-remmernaïeve patiënten. De resultaten van de SIMPLIFY-1-studie zijn niet robuust genoeg om een klinisch relevant effect in JAK-remmernaïeve patiënten aan te tonen.
 - Ook in de JAK-remmervoorbehandelde populatie is een effect hierop niet aangetoond. Dit vanwege het feit dat er in de MOMENTUM-studie enkel vergeleken is met een ongeschikte comparator, te beschouwen als placebo (een niet-JAK-remmer) en de SIMPLIFY-2-studie diverse beperkingen kent en in deze groep geen verbetering laat zien.

Het College vindt deze *major objection* dan ook niet opgelost.

- De Rapporteur vindt de claim van anemiebehandeling voorsnog onvoldoende gerechtvaardigd. Het College ondersteunt dat behandeling van ziektegerelateerde anemie verwijderd moet worden uit de indicatie in zowel JAK-remmervoorbehandelde als JAK-remmernaïeve patiënten.
- Het College ziet geen plek voor deze behandeling, maar mocht de indicatie er toch komen, dient de bewoording te worden aangepast.

- Eerdere therapie met ruxolitinib dient in de indicatie te worden opgenomen. Dit in plaats van “eerdere JAK-remmertherapie”. Hierover wordt een *major objection* geformuleerd door de Rapporteur, die door het College wordt ondersteund.
- Het voorstel van de Rapporteur de indicatie te beperken tot patiënten intolerant voor eerdere JAK-remmertherapie door hematologische toxiciteit wordt begrepen. De vraag is echter of het voorstel van de Rapporteur zal leiden tot een doelpopulatie intolerant voor eerdere JAK-remmertherapie. Bovendien impliceert het huidige voorstel van de Rapporteur dat er toch een effect is op een matige tot ernstige anemie, wat onjuist is. Het College oppert de bewoording “intolerant voor eerdere JAK-remmertherapie” in de indicatie op te nemen of de inclusiecriteria in meer detail te beschrijven in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), zoals al voorgesteld door de Rapporteur.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* met betrekking tot de werkzaamheid en de indicatie.

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

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

Agendapunt 10.g

Uzpruvo

Productnaam	Uzpruvo
Werkzaam bestanddeel	ustekinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 45 mg en 90 mg
Indicatiegebied	Dermatologie / Gastro-intestinaal / Reumatologie
ATC-code	L04AC05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Slowakije
RVG-nummer	130691, 130692
Zaaknummer	983363, 983364

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Het betreft een biosimileraanvraag met Stelara (ustekinumab) als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Stelara zijn goedgekeurd. Het referentiegeneesmiddel kent zowel de subcutane als de intraveneuze toedieningsvorm. Voor Uzpruvo wordt alleen de subcutane toedieningsvorm aangevraagd.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1023^e Collegevergadering (d.d. 9 maart 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op dit moment is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond.

Op het gebied van farmacokinetiek (PK) wordt echter een verschil in blootstelling gezien, dat opheldering behoeft. Hierover is een *major objection* geformuleerd."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde was *biosimilarity* voor wat betreft PK niet aangetoond, omdat een verschil in blootstelling werd gezien. Na eiwitcorrectie was het betrouwbaarheidsinterval wel tussen 80 en 125% gelegen, maar er werd getwijfeld of deze analyse wel vooraf gespecificeerd was. In de huidige ronde is door de firma duidelijk gemaakt dat dit laatste het geval was, afgaande op het protocol van het onderzoek. Bovendien heeft de firma nu duidelijk gemaakt dat de beslissing om de eiwitgecorrigeerde analyse uit te voeren werd genomen voordat de blinding werd verbroken.
- In de vorige ronde heeft het College gesuggereerd de statistische analyse ook voor de ADA-negatieve populatie uit te voeren. Dat is inmiddels gedaan. Deze analyse laat inderdaad gelijkenis in PK zien. Gecombineerd laat de eiwitgecorrigeerde analyse bij ADA-negatieve proefpersonen een gelijkwaardige blootstelling zien, ondanks de kleinere steekproefomvang.

Het College concludeert nu dat *biosimilarity* ook wat betreft PK voldoende is aangetoond. De *benefit/risk* balans is derhalve positief.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is voldoende aangetoond.

Agendapunt 10.h

Voxzogo

Productnaam	Voxzogo
Werkzaam bestanddeel	vosoritide
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 0,4 mg, 0,56 mg en 1,2 mg
Indicatiegebied	Groeistoornissen
ATC-code	M05BX07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland,
RVG-nummer	127116, 127117, 127118
Zaaknummer	990392

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie naar: “*Voxzogo is indicated for the treatment of achondroplasia in paediatric patients 2-years-of-age-and-older whose epiphyses are not closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing.*”

Wijzigingen ten opzichte van de goedgekeurde tekst zijn aangegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde parallelgroep fase-II-studie van 52 weken. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Voxzogo (15 microgram/kg bij een leeftijd < 2 jaar of 30 microgram/kg bij een leeftijd tussen 2 en 5 jaar) vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met achondroplasie in de leeftijd van 0 tot 5 jaar. Het primaire eindpunt was de verandering vanaf baseline na 52 weken in de Z-score voor lengte.

In de vorige ronde is een *major objection* opgesteld met betrekking tot de werkzaamheid van Voxzogo. Het voordeel in de doelpopulatie (kinderen van 0 tot 2 jaar met achondroplasie) was nog niet duidelijk. Hierover werden aanvullende vragen gesteld.

- In de huidige ronde zijn er nog steeds twijfels over de werkzaamheid van Voxzogo in achondroplasiepatiënten < 2 jaar, maar Voxzogo heeft wel aangetoond een positief effect te hebben op de lengte en groei(snelheid) van oudere kinderen. Jongere en oudere kinderen kennen eenzelfde pathofysiologie. C-type natriuretische peptide (CNP) werkt direct op de onderliggende pathologie bij patiënten met een achondroplasie. Dit is het geval voor zowel kinderen met een leeftijd < 2 jaar als met een leeftijd > 2 jaar. Er is derhalve geen theoretische verklaring waarom Voxzogo niet zou kunnen werken in jongere kinderen. Om die reden vindt het College dat de onzekerheid met betrekking tot het effect bij kinderen < 2 jaar geaccepteerd kan worden. Wel wordt de firma in een *specific obligation* gevraagd *post-marketing* het effect op de lengte in deze leeftijdsgroep te evalueren.

- Voor de leeftijdsgroep < 6 maanden lijkt het effect in zijn geheel te ontbreken, waarbij er wel de belasting is van dagelijkse toediening van subcutane injecties in deze jonge populatie. Bovendien is er in deze populatie een grotere incidentie van bijwerkingen op de injectieplaats.

Het College stelt voor ten aanzien van bovenstaande punten een (*Scientific Advisory Group*) SAG te raadplegen.

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

Conclusie

Het College kan **positief** zijn ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel, mits de SAG ook tot deze conclusie komt en er een post-marketing studie wordt verricht om het effect op de lengte bij kinderen < 2 jaar te onderzoeken.

-
- 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 11-14 september 2023**
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 12-14 september 2023**
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 28-31 augustus 2023**
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 het Europees Geneesmiddelenbureau (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 Wob-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 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.

Presentielijst

Em. prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Dr. A. de Goede (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)
Dr. A.M.E. Walenkamp (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers