

Vastgesteld d.d.
24 oktober 2024

**Openbaar verslag van de 1061^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 9 september 2024 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
06-11-2024	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 handelsvergunning voor een product met *givinostat* als werkzaam bestanddeel en ATC-code M09AX14, waarmee deze valt onder de klasse *other drugs for disorders of the musculoskeletal system*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.b Imvanex
Modified Vaccinia Ankara – *Bavarian Nordic Live Virus*
Infectieziekten



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

www.cbg-meb.nl

- 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *dostarlimab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01FF07, waarmee deze valt onder de klasse *monoclonal antibodies and antibody drug conjugates*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 10.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *lazertinib* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01EB09, waarmee deze valt onder de klasse *protein kinase inhibitors*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *lutetium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide* als werkzaam bestanddeel en ATC-code V10XX04, waarmee deze valt onder de klasse *therapeutic radiopharmaceuticals*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *andexanet alfa* als werkzaam bestanddeel en ATC-code V03AB38, waarmee deze valt onder de klasse *all other therapeutic products*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.h Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product *guselkumab* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L04AC16, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.i Yselyt
linzagolix
Gynaecologie
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 16-19 september 2024
- 12.b CMDh-agenda 17-19 september 2024
- 12.c PRAC-verslag 2-5 september 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**

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1061^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 agendapunten 10.g, 10.d, 10.c en 10.e. De agenda wordt voortgezet met agendapunten 10.f, 10.a, 10.h, 10.b en 10.i. 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.
- Nieuwe vicevoorzitter PRAC**
Mevr. Martirosyan is benoemd tot vicevoorzitter van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Haar driejarige termijn start op 30 september. Mevr. Martirosyan is PRAC-lid namens Nederland sinds december 2023 en was daarvoor 5 jaar *alternate* PRAC lid. Het vice-voorzitterschap combineert ze met het PRAC-lidmaatschap. Ze werkt al sinds 2012 bij het CBG als (senior) beoordelaar geneesmiddelenbewaking. Het College feliciteert mevr. Martirosyan met deze nieuwe functie.
- 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

Imvanex

Productnaam	Imvanex
Werkzaam bestanddeel	Modified Vaccinia Ankara – <i>Bavarian Nordic Live virus</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: niet minder dan 5×10^7 U
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	--
Zaaknummer	1097855

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

“Active immunisation against smallpox, monkeypox and disease caused by Vaccinia virus in ~~adults~~ individuals 12 years of age and older (see sections 4.4 and 5.1).”

Wijzigingen ten opzichte van de reeds goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een nog lopende gerandomiseerde, open-label, fase-II-studie, waarin de immunogeniciteit en veiligheid van MVA-BN wordt onderzocht. De studie wordt uitgevoerd bij adolescenten van 12 tot 17 jaar oud. Resultaten worden vergeleken met de uitkomsten bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot 50 jaar. Het primaire doel was te bepalen of de piek humorale immuunrespons bij adolescenten van 12 tot 17 jaar oud niet-inferieur was aan de respons bij volwassenen tussen de 18 en 50 jaar oud, bepaald aan de hand van de *Vaccinia virus specific Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) GMT* op dag 43. Dit kon worden aangetoond.

- De *benefit/risk* balans is positief. De humorale immuunrespons is beter in adolescenten dan in volwassenen, waaruit werkzaamheid kan worden afgeleid. Bovendien wordt niet verwacht dat de veiligheid van het vaccin beduidend anders zal zijn bij adolescenten dan bij (jong)volwassenen. De (voorlopige) resultaten lijken dit te bevestigen.
- De Rapporteur stelt voor op dit moment geen specifieke data uit de pivotale studie op te nemen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), aangezien de studie nog niet is afgerond. De inclusie van data uit interim-analyses van nog lopende studies, gebaseerd op niet-opgeschoonde, niet-vergrendelde databases, is problematisch en kan tot verwarring leiden. De Rapporteur ziet bovendien geen grote noodzaak dit nu op te nemen, aangezien de *European Public Assessment Report (EPAR)* gepubliceerd zal worden en hierin de redenen van goedkeuring met alle overwegingen voldoende transparant naar voren zal komen. Het College vindt dit een lastig punt. Hij kan zich vinden in de beredenering van de Rapporteur, maar het niet opnemen van data in de SmPC bij een indicatie-uitbreiding is hoogst ongebruikelijk. Het opnemen van ‘niet-opgeschoonde’ data in de SmPC, die mogelijk nog kunnen veranderen, wekt echter ook geen vertrouwen bij het publiek. De data worden verwacht in het tweede kwartaal van 2025, dus binnen 6

maanden. Het is niet de verwachting dat dit vaccin in de tussenliggende periode bij adolescenten in Europa ingezet zal worden. Idealiter kan in de SmPC worden toegelicht waarom de data nog niet zijn opgenomen, maar dat deze op korte termijn zullen volgen. Regulator zal moeten worden gezien of dat mogelijk is. Dit zal onder meer in de *Emergency Task Force* (ETF) worden besproken.

- De Rapporteur stelt twee *Specific Obligations* (SOB's) voor annex IIE voor: de firma dient finale studiedata zo snel mogelijk in te dienen. Bovendien wordt gevraagd om een voor Mpox specifiek gevalideerde test. Het College ondersteunt dit, maar zou dit laatste nog wat breder willen trekken, waarbij de firma daadwerkelijke werkzaamheid moet aantonen.

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 vaccin. De humorale immuunrespons bij adolescenten is beter dan bij (jong)volwassenen, waardoor werkzaamheid verondersteld wordt, en het veiligheidsprofiel lijkt niet te verschillen tussen adolescenten en (jong)volwassenen. Wel worden twee SOB's voorgesteld.

Agendapunt 10.c

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.d

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 2^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 who are candidates for systemic therapy.”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. Een volledige weergave van de huidige goedgekeurde indicaties is te vinden in de productinformatie.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1055^e Collegevergadering (d.d. 17 juni 2024). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De interim-data zijn te immatuur voor een adequate weging van de *benefit/risk* balans. Dit is een *major objection.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de huidige ronde bevestigt de update van de data het *Progression-Free Survival* (PFS)-voordeel in de groep die Keytruda ontvangt. Bovendien is een positieve trend in *Overall Survival* (OS) te zien. Het voordeel in de *proficient mismatch repair* (pMMR)-groep blijft bescheiden. De Rapporteur is van mening dat de interpretatie van de data belemmerd wordt door het feit dat de studie na de interim-analyse ongeblindeerd werd en patiënten uit de controlegroep zijn overgestapt op immunotherapie voordat progressie was bevestigd. Ook het College vraagt zich af waarom tot deze keuze is gekomen, maar begrijpt dat dit volgens protocol en met goedkeuring van de *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) na de positieve interim-analyse is gebeurd. Geüpdatet PFS-data bevestigen echter het (kleine) voordeel van toevoeging van Keytruda aan chemotherapie en de *Overall Survival* (OS)-analyse laat geen *detrimental trend* zien bij langere follow-up, wat goedkeuring van de indicatie-uitbreiding volgens het College toch rechtvaardigt. Door beperkingen in interpreteerbaarheid van de geüpdatet analyse wordt echter wel gesuggereerd de data over de interim-analyse te includeren in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- Het College twijfelt over het nut van nabehandeling met 14 cycli aanvullende immunotherapie. De firma heeft echter niet anderszins onderzocht, zodat deze vraag niet ter beoordeling voorligt.

- De firma heeft de indicatie aangepast, zoals door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) in de vorige ronde gevraagd. Deze *major objection* is 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. De *major objections* zijn opgelost. Wel wordt door beperkingen in interpreteerbaarheid van de geüpdatet analyse gesuggereerd de data over de interim-analyse te includeren in de SmPC.

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

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

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

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

Agendapunt 10.i

Yselty

Productnaam	Yselty
Werkzaam bestanddeel	linzagolix
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	H01CC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Kroatië
RVG-nummer	127666
Zaaknummer	1066515

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

“Yselty is indicated ~~for the treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids~~ in adult women of reproductive age for:

- *treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids,*
- ***symptomatic treatment of endometriosis in women with a history of previous medical or surgical treatment for their endometriosis (see section 5.1) ~~treatment of endometriosis associated pain.~~***

Wijzigingen ten opzichte van de reeds goedgekeurde indicatie zijn onderstreept.

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

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1053^e Collegevergadering (d.d. 21 mei 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 de indicatie, werkzaamheidsdata en het aangevraagde extra jaar marktbescherming.”

In de huidige ronde heeft de firma de indicatie aangepast zoals gevraagd, in lijn met die van Ryeqo. Deze *major objection* is opgelost. Dit geldt ook voor de *major objection* over de werkzaamheid.

De *major objection* over het extra jaar marktbescherming is echter niet opgelost. De firma heeft een grondige analyse aangeleverd, maar heeft geen significant klinisch voordeel voor linzagolix aangetoond over reeds bestaande tweedelijns therapieën voor de voorgestelde indicatie. Het additionele jaar marktbescherming kan daardoor niet worden toegekend.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief, maar de *major objection* over het extra jaar marktbescherming is nog niet opgelost.

- 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 16-19 september 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 17-19 september 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 website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 2-5 september 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 het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Arbitrageprocedure metamizol**
De arbitrageprocedure over metamizol is inmiddels afgerond. De definitieve aanbeveling luidt dat geen aanvullende maatregelen nodig zijn met betrekking tot het risico op agranulocytose. De productinformatie wordt aangepast en er wordt een *black box warning* geïntroduceerd in onder meer de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Dit betreft een minimumset aan maatregelen. Aanvullende maatregelen kunnen worden genomen door de lidstaten.
Na beoordeling van alle meldingen en beschikbare studies is gebleken dat bloedmonitoring niet zinvol is. Op dit moment wordt dit echter wel voorgesteld bij gebruik langer dan 2 weken. Uit de arbitrageprocedure is naar voren gekomen dat bij langer gebruik het risico op een agranulocytose juist afneemt.
Er is geen dosisafhankelijk effect. Het eerder gegeven advies dat bij langdurig gebruik, langer dan 2 weken, bloedmonitoring moet plaatsvinden zal derhalve worden gewijzigd en veranderd in bloedmonitoring alleen bij verschijnselen verdacht voor een agranulocytose.
Besloten is dat een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uitgestuurd moet worden in alle landen waar het product op de markt is buiten gecontroleerde setting. In Nederland kan er daarom voor worden gekozen dit niet te doen.

-
- 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 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.
- Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

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

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Dr. A. de Goede

Dr. S. Kersting

Dr. R. Ruiter

Dr. A.M.E. Walenkamp

Auteur verslag

Drs. L.C.A. Albers