

Vastgesteld d.d.

1 juli 2021

**Openbaar verslag van de 977<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 29 april 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-07-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
08-04-2022	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 6.1.b, 7.e, 7.g, 10.a, 10.b, 12.a en 13.7.a. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.c en 10.c.	2
08-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.c en 10.c.	definitief

- 1**                    **Opening**
- 2**                    **Belangenconflicten**
- 3**                    **Vaststellen agenda**
- 4**                    **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5**                    **Collegeverslagen**  
5.a                    Conceptverslag van 971<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 4 februari 2021  
5.b                    Conceptverslag van 972<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 17 februari 2021
- 6**                    **Geneesmiddelenbewaking**  
**6.1**                    **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**  
6.1.a                    Lareb analyse - COVID-19 vaccins: analyse van trombo-embolische meldingen coronavaccins  
6.1.b                    Xeljanz  
                          tofacitinib  
                          Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
- 6.2**                    **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7**                    **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
7.a                    Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.  
7.b                    Evrenzo  
                          roxadustat  
                          Cardiovasculair



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

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

- 7.c Gefapixant (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lyfnua*)  
gefapixant  
Luchtwegen
- 7.d Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 7.e Raylumis  
tanezumab  
Pijn
- 7.f Agendapunt vervallen
- 7.g Zynyz  
retifanlimab  
Oncologie
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Voorstel Beleidswijziging standaardpictogrammen
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Lumakras (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lumykras*)  
sotorasib  
Oncologie
- 10.b Rybrevant  
amivantamab  
Oncologie
- 10.c Temesta  
lorazepam  
Psychiatrie / Neurologie
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 19-22 april 2021
- 12.b CMDh-verslag 20-21 april 2021
- 12.c PRAC-agenda 3-6 mei 2021
- 12.d COMP-verslag 13-15 april 2021
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.3.a Juridisch overzicht 29 april 2021
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**

- 
- 13.7**                    **Overige zaken**  
13.7.a                Wegovy  
                          semaglutide  
                          Lichaamsgewicht
- 13.8**                    **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14**                     **Rondvraag**
- 15**                     **Sluiting**

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 977<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

*Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

Ook is er een speciaal welkom voor mevr. Plasmeijer en mevr. Lammers, beiden lid van het Jong College.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 6.1.a, 12, 9.a, 6.1.b, 7.a, 7.d, 7.b, en 7.e. Hierna volgen de agendapunten 7.c, 7.g, 10.a, 10.b, 10.c en 5. Hierna wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

*Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

**Afmeldingen**

De Collegeleden Kersting en Van Rensen zijn verhinderd.

**Laatste Collegevergadering Dhr. Hurts**

Hugo Hurts woont voor de laatste keer de Collegevergadering bij. Met ingang van 1 mei 2021 volgt Paula Loekemeijer dhr. Hurts op als nieuwe directeur/secretaris van het aCBG. Dhr. Hurts gaat per 1 september 2021 met pensioen. Het College bedankt dhr. Hurts voor zijn inzet gedurende de afgelopen jaren.

**Financiële bijdrage VWS**

Momenteel is het aCBG in gesprek met het ministerie van VWS over een duurzaam financieringsmodel voor het agentschap. Besproken wordt o.a. of VWS jaarlijks een vaste financiële bijdrage kan leveren aan het aCBG. Het gaat dan om een bijdrage voor maatschappelijke relevante werkzaamheden van het aCBG die niet bij nationale stakeholders in rekening kunnen worden gebracht, en waarvoor vanuit Europa geen of onvoldoende financiering is.

**Lijst 'Wisselen ongewenst'**

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 976<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 april 2021). Inmiddels is er ook bijeenkomst geweest met VWS, het aCBG en de industrie koepels BOGIN (Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie)

Nederland) en de VIG (Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen). De VIG vond dat meer medicijnen aan de lijst zouden moeten worden toegevoegd. De BOGIN gaf echter aan van mening te zijn dat deze lijst overbodig is, aangezien generieken voldoen aan de vereisten voor bio-equivalentie. Het bestaan van deze lijst zou het vertrouwen in generieke geneesmiddelen ondermijnen.

Opvallend is dat VWS niet het voortouw neemt. Dit maakt dat het aCBG door verschillende partijen wordt benaderd met vragen die eigenlijk door VWS moeten worden beantwoord. Inmiddels staat een gesprek gepland tussen het aCBG en VWS. Daarin zal het aCBG aangeven dat het belangrijk is dat VWS naar buiten toe aangeeft hoe met dit onderwerp wordt verdergegaan.

### **COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**

#### Update Janssen-vaccin

In de 976<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 april 2021) werd opgemerkt dat de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) een signaalprocedure is gestart voor dit vaccin. Aanleiding waren meldingen (twee uit de Verenigde Staten, één uit de klinische studie die de CMA ondersteunt) van trombose gepaard gaande met trombocytopenie, die mogelijk zijn geassocieerd met dit vaccin. Inmiddels is dit signaal besproken in de PRAC waarbij de meest recente meldingen zijn beoordeeld (7 postmarketing cases uit de VS en 1 uit de klinische studie). Opgemerkt wordt dat de meldingen voor dit vaccin vergelijkbaar zijn met de meldingen voor Vaxzevria (het Astrazeneca-vaccin). Er is een *observed vs. expected* analyse uitgevoerd. Daaruit blijkt dat de incidentie van Cerebrale veneuze sinus trombose (CVST) met trombocytopenie bij gevaccineerde personen hoger ligt dan op basis van de achtergrondincidentie wordt verwacht. De PRAC heeft een update van de productinformatie aanbevolen, in lijn met de aanbevelingen die zijn gedaan voor de productinformatie van het Astrazeneca-vaccin. De firma gaat akkoord met deze update van de productinformatie, maar gaf aan een zin te willen opnemen waarin wordt gesteld dat het gaat om 1 á 2 gevallen per miljoen vaccinaties. De PRAC vindt dit niet acceptabel, aangezien de mate van onderrapportage onbekend is en er nog meer meldingen verwacht kunnen worden, onder andere aangezien nog niet voor alle gevaccineerden de aangenomen risicoperiode van 3 weken na vaccinatie voorbij is. Ook doet de PRAC geen uitspraken over de vergelijkbaarheid van dit risico tussen het Janssen-vaccin en het Astrazeneca-vaccin. Daarvoor is het aantal gevaccineerde personen en het aantal meldingen nog te klein.

Tot slot wordt opgemerkt dat de mogelijkheid van een onzuiverheid als oorzaak van deze cases wordt meegenomen in het verdere onderzoek.

#### Artikel 5(3) procedure AstraZeneca-vaccin (Vaxzevria)

In de 976<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 april 2021) werd toegelicht dat de Europese Commissie (EC) een artikel 5(3) procedure is gestart voor dit vaccin. Hierin vraagt de EC het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) om een verdere analyse en stratificatie van gegevens over het risico op trombose in combinatie met trombocytopenie (TTS) in de context van de voordelen van Vaxzevria, in verschillende leeftijdsgroepen en/of geslacht, evenals mogelijke andere risicofactoren die kunnen worden geïdentificeerd. Bovendien werd het Agentschap verzocht om, indien mogelijk, een aanbeveling te doen over de toediening van de tweede dosis Vaxzevria op basis van de beschikbare gegevens. Het doel hiervan is om de lidstaten te ondersteunen bij het nemen van besluiten in het kader van vaccinatiecampagnes.

Inmiddels is deze procedure afgerond, en is een aanbeveling gedaan door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Het komt erop neer dat de algehele *benefit/risk* balans nog steeds als positief wordt beschouwd. Er wordt echter wel op gewezen dat de verschillende relevante klinische uitkomstmaten niet voor alle leeftijdsgroepen gelijk zijn. Dit is o.a. inzichtelijk gemaakt in het document op de EMA-website waarin per leeftijdsklasse het aantal voorkomen COVID-19-infecties, en COVID-19 gerelateerde ziekenhuisopnames, intensive care opnames en sterfte is afgezet tegen het aantal gevallen trombose met trombocytopenie (TTS). Verder concludeert de CHMP dat er 4 tot 12 weken tussen twee doses moet zitten, in lijn met de aanbevelingen in de huidige productinformatie. Het werkingsmechanisme achter de geobserveerde TTS gevallen is onduidelijk, en er is niet voldoende blootstellingstijd en follow-up om te kunnen vaststellen of het risico op TTS bij de tweede dosis anders is dan bij de eerste dosis.

Opgemerkt dient te worden dat door de CMHP geen standpunt is ingenomen over de balans tussen de *benefits* en *risks* voor de verschillende leeftijdsgroepen. Dit in tegenstelling tot de externe communicatie van de EMA die aangeeft dat de *benefit/risk* balans positief is voor alle leeftijdsgroepen.

*Vertrouwelijk informatie is weggelaten. Het betreft informatie waarvan openbaarmaking de internationale betrekkingen van Nederland schaadt.*

## Agendapunt 5

### Collegeverslagen

#### Agendapunt 5.a

##### **Conceptverslag van 970<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 20 januari 2021**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

#### Agendapunt 5.b

##### **Conceptverslag van 971<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 4 februari 2021**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

#### Agendapunt 5.c

##### **Conceptverslag van 972<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 17 februari 2021**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

<b>Agendapunt 6</b>	<b>Geneesmiddelenbewaking</b>
<b>Agendapunt 6.1</b>	<b>Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS</b>
<b>Agendapunt 6.1.a</b>	<p><b>Lareb analyse -COVID-19 vaccins: analyse van trombo-embolische meldingen coronavaccins</b></p> <p>Bijwerkingencentrum Lareb ontving tot en met 14 april 399 meldingen van trombose of embolieën na coronavaccinaties op bijna 4 miljoen gegeven vaccins. Bij de meeste vaccins is het aantal meldingen niet hoger dan het aantal tromboses dat men verwacht dat optreedt zonder vaccinatie. In de groep die gevaccineerd was met het AstraZeneca vaccin is het aantal meldingen van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie wel iets hoger dan verwacht. Of alles is gemeld, is niet bekend.</p> <p>Het gaat om 224 meldingen na vaccinatie met het Pfizer/BioNTech (Comirnaty), 150 na het AstraZeneca (Vaxzevria) en 21 na het Moderna vaccin. Bij vier meldingen is niet duidelijk om welk vaccin het ging. In de meldingen werd onder andere 82 keer longembolie genoemd, 62 keer diep veneuze trombose en in 127 gevallen ging het om een herseninfarct. Tot 14 april waren er ongeveer 2,5 miljoen het Pfizer/BioNTech (Comirnaty), 1 miljoen AstraZeneca (Vaxzevria) en 300.000 Moderna vaccins gegeven. De <i>events</i> traden meestal op binnen 2 weken na de vaccinatie. Op basis van de meldingen van trombose kan volgens Lareb geen conclusie worden getrokken over een mogelijke causale relatie tussen de vaccinaties en deze meldingen. Hiervoor zijn er te veel beperkingen en complicerende factoren. Lareb adviseert meer gedetailleerd epidemiologisch onderzoek te doen.</p> <p>Het College is het met Lareb eens dat op basis van de huidige beschikbare data geen uitspraken kunnen worden gedaan over mogelijke causaliteit. Daarbij wordt opgemerkt dat op Europees niveau het risico op trombo-embolieën voor alle vaccins wordt gemonitord in de maandelijkse beoordeling van de veiligheidsdata. Vanuit regulatorisch perspectief wordt geconcludeerd dat dit signaal voldoende gedekt wordt door de Europese beoordeling van de maandelijkse veiligheidsdata en er geen verdere actie noodzakelijk is. De <i>observed v.s expected ratios</i> op basis van de Nederlandse meldingen lijken grotendeels in lijn te zijn met de Europese <i>ratios</i>.</p> <p>Verder worden vanuit het College de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De <i>benefit/risk</i> balans op individueel niveau bij jongere patiënten zonder specifieke COVID-19 risicofactoren anders is dan bij ouderen en bij patiënten met specifieke COVID-19 risicofactoren. Verwacht wordt dat hier met de uitkomst van de artikel 5(3) procedure meer inzicht over ontstaat (zie ook agendapunt 4). In die procedure wordt gekeken of de <i>benefits</i> en <i>risks</i> voor de verschillende leeftijdsgroepen (en mogelijk andere risicofactoren) beter kunnen worden gekarakteriseerd.</li> <li>• Trombose en/of longembolie komen voor bij ongeveer 1 op de 1000 mensen per jaar. Door aandacht voor de ernstige bijwerking bij het AstraZeneca vaccin, is er waarschijnlijk een hoge alertheid op trombose en embolieën. Mogelijk heeft dit de motivatie om het vermoeden van bijwerkingen te melden verhoogd.</li> <li>• Mogelijk was er bij de gevallen van ‘gewone’ trombose eerder al sprake van trombocytopenie, maar was de trombocytopenie bij het optreden van de trombose alweer over. In dat geval wordt de voorbijgaande trombocytopenie ‘gemist’ in de meldingen.</li> <li>• Gelet op de beperkingen in de data, en de verschillende complicerende factoren die maken dat geen uitspraken kunnen worden gedaan over de mogelijke causaliteit, is</li> </ul>

terughoudendheid geboden bij de communicatie over dit onderwerp. Belangrijk is om te benadrukken de PRAC al onderzoek doet naar alle gevallen van stollingsproblemen van alle goedgekeurde coronavaccins in Europa, en dat deze lopende veiligheidssignalen worden meegenomen in de periodieke veiligheidsrapportages.



Agendapunt 6.1.b **Xeljanz**

Productnaam	Xeljanz
Werkzaam bestanddeel	tofacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg tabletten met verlengde afgifte: 11 mg orale oplossing 1 mg/ml (aanvraag lopend)
Indicatiegebied	Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AA29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Nederland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	866796

Het betreft een signaal van een statistisch significant verhoogd risico op myocardinfarcten en maligniteiten ( met name lymfomen en longkanker). Dit signaal is gezien in een net afgeronde, open-label, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie, waarin Xeljanz vergeleken werd met TNF-remmers.

Dit signaal is eerder kort besproken in de 972<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 17 februari 2021). Toen werd toegelicht dat het plan is om een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uit te sturen om voorschrijvers over dit signaal te informeren terwijl de beoordeling van dit signaal loopt.

Een belangrijke vraag is of deze data van invloed zijn op de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel.

Inmiddels is op 24 maart een eerste DHPC uitgestuurd. Hierin worden behandelaars op de hoogte gebracht van de voorlopige bevindingen. Ook is de behandelaars toegezegd dat een tweede DHPC zal worden uitgestuurd waarin de aanbevelingen staan die voortkomen uit de beoordeling van dit signaal.

De antwoorden van de firma op de vragen van de PRAC zijn beoordeeld. Op basis van analyses stelt de firma dat het risico op myocardinfarcten en maligniteiten een *identified risk* is van tofacitinib. De firma stelt voor de SmPC hierop aan te passen. Als PRAC-Rapporteur is Nederland van mening dat de data aanleiding geven tot het opnemen van waarschuwingen en bijwerkingen in rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen). Hiertoe worden concrete voorstellen gedaan die overgenomen dienen te worden door de firma. Het College steunt deze zienswijze.

Een belangrijke boodschap is dat de nieuw geïdentificeerde risico's voor patiënten  $\geq 65$  jaar, die boven op de al bekende risico's komen, bij deze leeftijdsgroep goed moeten worden afgewogen tegen de te behalen gezondheidswinst. De reden dat dit een waarschuwing is en geen contra-indicatie, is dat er patiënten uit deze leeftijdsgroep zijn waarvoor tofacitinib de enige geschikte behandeling is.

Tot slot wordt de firma verzocht een tweede DHPC op te stellen.

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

---

**Conclusie**

De *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel blijft positief, maar op basis van de uitkomst van deze studie moet de productinformatie worden bijgewerkt met een aantal bijwerkingen en belangrijke waarschuwingen.

**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**      Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.b

Evrenzo

Productnaam	Evrenzo
Werkzaam bestanddeel	roxadustat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20, 50, 70, 100, 150 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B03XA05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	126708, 126709, 126710, 126711, 126712
Zaaknummer	802411

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of adult patients with anaemia associated with chronic kidney disease (CKD).*”

De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 970<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van veiligheid.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige ronde werd geconcludeerd dat een klinisch voordeel is aangetoond, maar dat de *benefit/risk* balans negatief is aangezien het niet duidelijk is of roxadustat zowel bij dialysepatiënten (DD) als bij patiënten die niet dialyseafhankelijk zijn (NDD) leidt tot een verhoogd risico op mortaliteit en cardiovasculaire events (*Major Adverse Cardiac Events* [MACE]). Hierover werd een *major objection* geformuleerd, waarin de firma werd verzocht de factoren in kaart te brengen die kunnen bijdragen aan het risico op mortaliteit en cardiovasculaire events, en aan te geven welke maatregelen genomen kunnen worden om dat risico te verminderen. Op basis hiervan zou een patiëntenpopulatie kunnen worden gedefinieerd waarbij de *benefit/risk* balans wel positief is.

In de onderhavige ronde wordt op basis van additionele analyses geconcludeerd dat de *benefit/risk* balans positief is voor DD patiënten en voor een specifieke groep NDD patiënten: de non-dialysepatiënten die volgens het richtsnoer ook in aanmerking komen voor behandeling met *Erythropoiesis Stimulating Agents* (ESA).

Het is voldoende aannemelijk dat het risico op mortaliteit en cardiovasculaire events bij roxadustat vergelijkbaar is met de risico's bij ESA therapie. De studieresultaten die het meest betrouwbaar zijn, zijn afkomstig van de studies waarbij correctie van Hb is toegepast, en waarbij (een deel van de) ND en DD patiënten werden behandeld met roxadustat of ESA. In deze studies zijn de *discontinuation rate* en baseline patiëntkarakteristieken vergelijkbaar tussen de behandelgroepen. Deze studieresultaten wijzen op een vergelijkbaar risico op mortaliteit en cardiovasculaire events voor de groep behandeld met roxadustat en de groep behandeld met ESA. Van de studies waarbij correctie van Hb is toegepast, en waarin ND patiënten werden behandeld met roxadustat of placebo zijn de resultaten minder betrouwbaar door mogelijke *residual confounding*. Hier wordt in de placebogroep een hogere

*discontinuation rate* gezien dan in de roxadustat groep. Deze resultaten wijzen op een verhoogd risico op mortaliteit en cardiovasculaire *events* voor de roxadustat groep. Dit is de reden dat de indicatie voor ND patiënten beperkt moet worden tot de patiënten die in aanmerking komen voor ESA therapie. Dit is geformuleerd als *major objection*. Voor de groep DD patiënten die stabiel waren op ESA en werden overgezet op roxadustat zijn de resultaten ook minder betrouwbaar door mogelijke *confounding*. Ook hier is sprake van een verschil in *discontinuation rate* tussen de behandelgroepen, en ook hier wijzen de resultaten op een verhoogd risico op mortaliteit en cardiovasculaire *events* voor de roxadustat groep. Opgemerkt wordt dat patiënten die worden overgezet op roxadustat opnieuw moeten worden ingesteld. Mogelijk verklaart dit de hogere *discontinuation rate* in de roxadustat groep. Ook potentieert dit mogelijk het risico op mortaliteit en cardiovasculaire *events*. De geïdentificeerde factoren die mogelijk leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit en cardiovasculaire *events* moeten terugkomen in de productinformatie. Dit is een *major objection*. Er moet o.a. een *stopping rule* worden opgenomen voor *non-responders*, en switchen van ESA naar roxadustat moet worden ontmoedigd.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de indicatie die moet worden beperkt tot DD patiënten en een specifieke groep ND patiënten, en over de productinformatie die moet worden aangepast in lijn met de huidige kennis over de factoren die mogelijk leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit en cardiovasculaire *events*.

Agendapunt 7.c

Gefapixant

Productnaam	Gefapixant ( <i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lyfnua</i> )
Werkzaam bestanddeel	gefapixant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 45 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	N07X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	127967, 127970
Zaaknummer	863057

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Gefapixant is indicated in adults for the treatment of refractory or unexplained chronic cough.*”

**Kwaliteit**

Er zijn *major objections* geformuleerd over de geclaimde *New Active Substance* (NAS) status en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden.

**Non-klinische onderzoeken en Klinische onderzoeken**

Leidend in de onderbouwing zijn drie dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met in totaal 2044 patiënten. Hierin is gedurende 52 weken de werkzaamheid en veiligheid van gefapixant vergeleken met die van placebo bij patiënten >18 jaar. Het primaire eindpunt is ‘*reduction in objective cough counts per hour over a 24-hour period*’.

- De resultaten wijzen op een klein effect (14-18% minder hoesten) ten opzichte van placebo, en het placebo-effect is groot. De klinische relevantie van dit effect is twijfelachtig en hierover is een *major objection* geformuleerd.
- In de farmacodynamiek (PD) studies wordt een verminderde respons op ATP gezien. Dit is consistent met het vermeende werkingsmechanisme van gefapixant, maar een aantal factoren maken dat het moeilijk is om de resultaten van deze studies te gebruiken als onderbouwing voor het vermeende werkingsmechanisme bij de behandeling van hoest. Uit de non-klinische data kan worden opgemaakt dat gefapixant met hoge affiniteit en specificiteit bindt aan de P2X3 en P2X2/3 kanalen. Er wordt echter geen verdere uitleg gegeven over het onderliggende werkingsmechanisme en de relatie met de hoestindicatie. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Niet voor alle patiënten in de fase III studies is op elk *timepoint* data verzameld. Dit betekent dat sprake is van *missing data* en dat heeft gevolgen voor de statistische analyse. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De firma wordt verzocht te bediscussiëren wat de potentiële impact is van de *missing data* op de effectschatting, op basis van de gehanteerde *treatment policy estimand*. Ook wordt de firma gevraagd om nadere analyses uit te voeren, om beter inzicht te krijgen in de grootte van het behandelings-effect. Verder wordt voorgesteld de firma te vragen om individuele patiëntdata te overleggen. Hoewel dit ongebruikelijk is kan het College daar in dit geval mee instemmen. Deze data zijn belangrijk om meer inzicht te krijgen in de *missing data*.

- Opgemerkt wordt dat het effect erg heterogeen is tussen de verschillende subgroepen patiënten. Mogelijk is het effect meer uitgesproken in specifieke subgroepen. Dit moet worden bediscussieerd zodra er meer duidelijkheid is over het werkingsmechanisme. Verder wordt opgemerkt dat hoesten ook een psychologische component kan hebben. Een keelschraap of hoest kan een gewoonte of 'tic' zijn. Het is de vraag of medicamenteuze behandeling in dat geval passend is.
- Eén van de bijwerkingen is een smaakstoornis. In de studies was dit in veel gevallen voor de patiënt aanleiding om de behandeling te staken. Deze bijwerking valt te verklaren op basis van het vermeende werkingsmechanisme. Blijvend smaakverlies heeft een significante impact op de *Quality of Life* (QoL). Dit weegt dus zwaar, mede gelet op de bedenkelijke klinische relevantie van het behandelings-effect en wetende dat bij hoest ook psychische factoren een rol kunnen spelen. Opgemerkt wordt dat patiënten na de studie nog 3 maanden zijn gemonitord. Deze data zijn echter niet overlegd. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht dit alsnog te doen. Deze data kunnen meer inzicht geven in de reversibiliteit van de smaakstoornissen.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het behandelings-effect, de impact van de *missing data* op de effectschatting, en over het werkingsmechanisme.

### **Agendapunt 7.d**

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.



Agendapunt 7.e

Raylumis

Productnaam	Raylumis
Werkzaam bestanddeel	tanezumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	795616

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of moderate to severe chronic pain associated with osteoarthritis (OA) of the hip or knee in adult patients for whom treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or an opioid is ineffective, not tolerated or inappropriate.”*

De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 968<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 17 december 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. De matige werkzaamheid weegt niet op tegen de potentieel ernstige en irreversibele bijwerkingen.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige ronde werd gesteld dat de *benefit/risk* balans negatief is door het risico op ernstige irreversibele bijwerkingen (*Major Adverse Cardiovascular Events* [MACE] en *Rapidly Progressive Osteoarthritis* [RPOA] met *Total Joint Replacement* [TJR] tot gevolg) die moeilijk te mitigeren zijn. De matige werkzaamheid weegt daar niet tegenop. Tanezumab is effectiever dan placebo en even effectief als NSAIDs, maar NSAIDs hebben een lager risico op RPOA en MACE.

In de onderhavige ronde stelt de firma voor patiënten met een hoog risico op RPOA te contra-indiceren en het risico op MACE toe te voegen als eindpunt in de *Post-Approval Safety Study* (PASS).

Het College blijft van mening dat de *benefit/risk* balans negatief is, gezien het beperkte effect en de risico's op progressie van het onderliggende ziektebeeld met TJR tot gevolg en het risico op MACE. Ook ten opzichte van patiënten met chronisch gebruik van NSAIDs wordt geen *benefit* gezien, waardoor de *benefit/risk* balans ook niet positief is in deze subgroep. De voorgestelde contra-indicatie voor patiënten met een hoog risico op RPOA brengt hier geen verandering in. In de studies die na 2015 werden uitgevoerd leidde het uitsluiten van deze patiëntengroep niet tot het voorkomen van door tanezumab geïnduceerde RPOA en TJR.

Verder wordt opgemerkt dat een PASS niet aan de orde is, aangezien de *benefit/risk* balans negatief wordt geacht. In die zin heeft de toezegging van de firma om MACE toe te voegen als eindpunt aan de PASS weinig toegevoegde waarde.

---

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. De matige werkzaamheid weegt niet op tegen de potentieel ernstige en irreversibele bijwerkingen.

Agendapunt 7.g

Zynyz

Productnaam	Zynyz
Werkzaam bestanddeel	retifanlimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 500 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	127963
Zaaknummer	862159

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Retifanlimab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic squamous carcinoma of the anal canal (SCAC) who have progressed on or who are intolerant of platinum based chemotherapy.”*  
De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag is gebaseerd op vijf nog lopende klinische studie. De meest relevante onderbouwing voor de nu aangevraagde indicatie is afkomstig van een eenarmige, open-label fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van retifanlimab wordt onderzocht bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd SCAC die progressie vertoonden op of intolerant waren voor platina gebaseerde chemotherapie. Het primaire eindpunt is *Overall Response Rate* (ORR). Secundaire eindpunten zijn o.a. *Duration of Response* (DoR), *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS). De voorlopige resultaten wijzen op een ORR 13,8% bij de patiënten die zijn behandeld met retifanlimab, met een mediane DoR van 9,5 maanden.

- Volgens het College is de *benefit/risk* balans negatief. Dit is een *major objection*. De ORR en DoR zijn niet groot en de klinische relevantie ervan is discutabel. Het is niet duidelijk of deze effecten zich vertalen in een klinisch voordeel in termen van een lagere OS of PFS. Verder lijkt het toxiciteitsprofiel bij patiënten met SCAC substantiëler dan bij patiënten met andere tumortypen. De toxiciteit in de klinische praktijk is mogelijk nog hoger aangezien in de klinische studie relatie fitte patiënten zijn geïnccludeerd.
- De in- en exclusiecriteria van de studie komen onvoldoende terug in de indicatie. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het effect dat niet opweegt tegen de toxiciteit, en over de indicatie.

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

**Agendapunt 9**

**Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

**Agendapunt 9.a**

**Voorstel Beleidswijziging standaardpictogrammen**

Het betreft een voorgestelde wijziging in het CBG-etiketteringsbeleid, met betrekking tot het gebruik van pictogrammen op de buitenverpakking(en) van medicijnen: het pictogrammenbeleid.

In december 2017 heeft het College verzocht om het huidige pictogrammenbeleid te heroverwegen. Directe aanleiding is de discussie rondom een visuele waarschuwing (*'visual reminder'*) voor valproaat bevattende producten en retinoïden ten aanzien van het gebruik tijdens de zwangerschap. Op grond van de in februari 2018 door de Werkgroep Productinformatie (WG PI) voorgestelde beleidswijziging voor pictogrammen, gaf het College in februari 2018 de opdracht om dit beleidsvoorstel verder uit te werken (897<sup>e</sup> Collegevergadering, d.d. 1 februari 2018). Het College was positief over het opstellen van een 'positieve lijst' met goedgekeurde pictogrammen en stelde voor om te beginnen met het opstellen van een nationale lijst van goedgekeurde pictogrammen voor waarschuwingen. Deze lijst zou vervolgens kunnen worden gebruikt om de Europese discussie over dit onderwerp te faciliteren.

Inmiddels zijn de mogelijkheden voor het aanpassen van het pictogrammenbeleid verkend binnen het CBG-Programma Goed Gebruik (CBG-PGG). Dit is gedaan middels een publieke consultatie (2019), een uitgebreide verkenning met professionals (2020) en een onderzoek bij het algemene publiek (2021).

Op basis hiervan heeft CBG-PGG een adviesrapport opgesteld voor het gebruik van waarschuwingspictogrammen op verpakkingen van medicijnen. Dit adviesrapport is voorgelegd aan de Werkgroep Productinformatie (WG PI). De WG PI heeft in samenwerking met CBG-PGG een voorstel voor beleidswijziging uitgewerkt.

Concreet betreft het de toevoeging van de volgende zaken aan het huidige beleid:

- Het CBG stelt een beperkte set vastgestelde pictogrammen (Positieve lijst) beschikbaar aan handelsvergunninghouders om toe te voegen aan de verpakkingen van medicijnen. Dit betreft een zogenaamd 'levend' document.
- De pictogrammen worden samen met de vastgestelde begeleidende tekst ervan vastgelegd, om te voorkomen dat een pictogram multi-interpretabel is.
- Het toevoegen van de pictogrammen op de verpakking is nog niet verplicht.
- In de Positieve lijst zijn 4 waarschuwingspictogrammen opgenomen met vastgestelde begeleidende tekst: autorijden, zwangerschap, alcohol en borstvoeding.
- Er zijn richtlijnen opgenomen over de grootte, kleur en vaste vormgeving/stijl van de pictogrammen.

Met betrekking tot de communicatie over dit onderwerp wordt opgemerkt dat (o.a.) firma's middels een publieke consultatieprocedure op de hoogte worden gebracht van de voorgestelde beleidswijziging en onderbouwing van de gekozen pictogrammen. Daarnaast zullen medicijnverstrekkers, consumenten en patiënten tijdig worden geïnformeerd nadat het beleid is goedgekeurd.

Het College geeft aan akkoord te kunnen gaan met de voorgestelde beleidswijziging en vervolgstappen. Wel moet er volgens het College voor worden gewaakt dat het vrijblijvend toepassen van pictogrammen een gevoel van schijnveiligheid kan oproepen bij de gebruiker. Wanneer de verpakking voor een vrij verkrijgbaar geneesmiddel een waarschuwingspictogram bevat, terwijl de verpakking voor een vergelijkbaar geneesmiddel dit niet heeft, dan kan dit ten onrechte de indruk wekken dat het geneesmiddel zonder waarschuwingspictogram veiliger is. In reactie hierop wordt toegelicht dat de meeste koepels van farmaceutische bedrijven voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen op de hoogte zijn en positief staan tegenover het gebruiken van pictogrammen op de verpakking. Daarmee is het niet waarschijnlijk dat een dergelijke situatie ontstaat.

In reactie op vragen vanuit het College wordt toegelicht dat uit de onderzoeken blijkt dat de kleuren die zijn toegepast in de pictogrammen geen probleem vormen voor slechtzienden. Ook is in de consultatie gewaarborgd dat de respondenten representatief zijn voor alle lagen van de bevolking.

**Agendapunt 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**

**Agendapunt 10.a Lumakras**

Productnaam	Lumakras ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lumykras</i> )
Werkzaam bestanddeel	sotorasib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 120 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX73
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	127806
Zaaknummer	855198

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Lumakras is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with previously treated KRAS G12C-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).*”

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

**Kwaliteit**

Het College steunt de geformuleerde *major objections*. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een lopende, eenarmige, open-label fase I/II studie. Hierin wordt de werkzaamheid en veiligheid van sotorasib onderzocht bij patiënten met KRAS p.G12C-gemuteerde, gevorderde of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC), colorectale kanker, of andere solide tumoren. De voorlopige resultaten wijzen op een *Overall Response Rate* (ORR) van 37,4%. Het belangrijkste secundaire eindpunt, de mediane *Duration of Response* (DoR), is 8,4 maanden. De DoR data zijn echter nog immatuur.

Verder is recent een gerandomiseerde, actief-gecontroleerde fase III studie gestart. Hierin wordt de werkzaamheid en veiligheid van sotorasib vergeleken met die van docetaxel, met als primaire eindpunt *Progression Free Survival* (PFS). Secundaire eindpunten zijn ORR en *Overall Survival* (OS). Deze studie is een *specific obligation* (SOB) in het kader van de gevraagde CMA.

Er zijn een aantal bezwaren.

- Hoewel de huidige beschikbare data wijzen op een positieve *benefit/risk* balans is een *major therapeutic advantage* (MTA) ten opzichte van de reeds goedgekeurde tweedelijns NSCLC-behandelingen onvoldoende aangetoond. Een MTA is een belangrijke vereiste om in aanmerking te kunnen komen voor een CMA. Het College is verder van mening dat de studieresultaten door de eenarmige opzet niet in de context van andere behandelingen (in dit geval docetaxcel) worden geplaatst. Hierdoor kan ook niet worden beoordeeld of sotorasib voorziet in een

*unmet medical need*. Daarbij is het College van mening dat er geen *unmet medical need* is voor deze specifieke subgroep NSCLC patiënten. Over deze constatering formuleren de Rapporteurs *major objections*. Het College steunt deze *major objections*.

- De voorgestelde dosering wordt niet ondersteund door farmacokinetiek (PK) data en de blootstelling-effect analyses. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert, met de kanttekening dat additionele blootstelling-effect analyses hoogstwaarschijnlijk niet zullen leiden tot voldoende robuuste data.
- De Co-Rapporteur uit in een *major objection* de zorg dat de voorgestelde opzet van de uit te voeren fase III studie mogelijk niet leidt tot adequate PFS en OS data. Het College steunt deze *major objection*, maar is het niet eens met de Co-Rapporteur dat docetaxel geen geschikte comparator is.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. Deze is te breed aangezien nog niet is aangetoond of werkzaamheid van sotorasib beter is dan die van andere *targeted* therapieën of eerste- of tweedelijns immunotherapie. Het College steunt deze *major objection*. Aanvullend wordt voorgesteld de indicatie als volgt aan te passen, zodat de doelpopulatie helderder is weergegeven: “As *monotherapy, for the treatment of adult patients with previously treated advanced KRAS G12Cmutated locally advanced or metastatic advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).*” *Patients eligible for immunotherapy or targeted therapy, should have received at least one line of these treatments.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

In het College ontstaat naar aanleiding van deze casus opnieuw een principiële discussie over eenarmige studies. Vanuit het College wordt onvrede uitgesproken over eenarmige studies die worden opgevoerd als primaire klinische onderbouwing. Hoewel er in dit geval wel uitzicht is op een actief gecontroleerde fase III studie, met een bijna afgeronde screeningsfase. Eerder gaf het College al aan van mening te zijn dat gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT) de gouden standaard blijven voor een handelsvergunningaanvraag. Het ontbreken van een RCT dient altijd vergezeld te gaan van een goede argumentatie. Aanvankelijk was het zo dat een eenarmige studie bij uitzondering acceptabel werd bevonden, bijvoorbeeld wanneer sprake was van uitzonderlijke werkzaamheid. Er is echter een glijdende schaal ontstaan; eenarmige studies worden vaker als primaire klinische onderbouwing opgevoerd. Het College vindt dit zorgelijk. De RCT moet de gouden standaard blijven.

Hier wordt tegenover gezet dat de voorlopige resultaten uitwijzen dat de ORR van sotorasib beter lijkt te zijn dan die van de *Standard of Care* (SoC) met docetaxel zoals gezien in historische controle. Ook worden voorbeelden genoemd van geneesmiddelen die op basis van een vergelijkbare dataset (al dan niet voorwaardelijk) zijn goedgekeurd. Het College geeft aan de term ‘veelbelovend’ te willen mijden, aangezien de data nog immatuur zijn.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende basis voor een CMA. Hierover zijn verschillende *major objections* geformuleerd. Ook zijn *major objections* geformuleerd op gebied van kwaliteit en over de indicatie en de aanbevolen dosering. Het College is er op dit moment niet van overtuigd dat een goedkeuring (op basis van een CMA) van dit geneesmiddel met deze indicatie voldoende gerechtvaardigd is.

Agendapunt 10.b

Rybrevant

Productnaam	Rybrevant
Werkzaam bestanddeel	amivantamab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	127856
Zaaknummer	857248

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“RYBREVANT as monotherapy is indicated for treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based chemotherapy.”*

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

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met een eenarmige, *First-In-Human* (FIH), fase I studie bij patiënten met niet-resecteerbare of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC). De resultaten wijzen op een *Overall Response Rate* (ORR) van 35,8%.

- De ORR is klinisch relevant, maar er zijn twijfels over de robuustheid van de resultaten. Bij de ORR schatting is er mogelijk sprake van selectie-bias. Gedurende deze verkennende studie zijn er grote protocolwijzigingen geweest, en er zijn inconsistenties tussen het statistische analyseplan en het studieprotocol. Hierover is door de Rapporteur een *major objection* geformuleerd. Deze wordt gesteund door het College.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. Op basis van de voorgestelde bewoording komen ook patiënten met lokaal gevorderde ziekte in aanmerking voor behandeling, terwijl het niet duidelijk is of deze patiënten ook in de studie waren geïncludeerd. Het College steunt dit deel van de *major objection*. In het tweede deel van de *major objection* stelt de Co-Rapporteur dat de tweedelijns-indicatiestelling beter moet worden onderbouwd, aangezien de patiënten in de studie al meerdere voorbehandeling hadden ondergaan. Het College vindt dit een *other concern*, omdat de voorgestelde indicatie niet specifiek tweedelijns is. Er staat alleen in dat patiënten minstens moeten zijn voorbehandeld met platina-bevattende chemotherapie.
- De mediane follow-up voor veiligheid is kort. De Rapporteurs vragen om bijgewerkte data over een langere periode. Voor de Co-Rapporteur is dit een *major objection*. Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat dit een *other concern* is, aangezien de bijgewerkte data hoogstwaarschijnlijk niet van invloed is op de *benefit/risk* balans.



Opgemerkt wordt dat dit dossier veel overeenkomsten vertoont het dossier dat in deze vergadering onder agendapunt 10.a is besproken. Ook voor het onderhavige geneesmiddel is het College van mening dat een gerandomiseerde, gecontroleerde studie zou moeten worden uitgevoerd. Dit zou een voorwaarde moeten zijn voor de CMA. Het College steunt de *major objection* waarin de Co-Rapporteur de firma verzoekt beter te onderbouwen waarom in dit geval wordt voldaan aan de vereisten voor een CMA. Daarbij wordt opgemerkt dat het definiëren van een *Major Therapeutic Advantage* (MTA) in dit geval geen groot probleem zal zijn.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de robuustheid van de resultaten, de indicatie en over de onderbouwing omtrent het voldoen aan de voorwaarden voor een CMA.

Agendapunt 10.c

Temesta

Productnaam	Temesta
Werkzaam bestanddeel	lorazepam
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 4 mg/ml
Indicatiegebied	Psychiatrie / Neurologie
ATC-code	N05BA06
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = België
RVG-nummer	08192
Zaaknummer	849540

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Temesta solution for injection is indicated:

- As premedication in adults and paediatric patients 12 years of age and older.
- As symptomatic treatment of pathological anxiety and agitation in patients that, for any reason, are not able to take the medication orally in adults and paediatric patients 12 years of age and older.
- For the control of the status epilepticus in adults, adolescents, children and infants from 1 month of age.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Deze variatie vloeit voort uit een *Paediatric Worksharing* procedure. In die procedure is de firma gevraagd een overzicht te maken van het gebruik van lorazepam bij kinderen en volwassenen. In die procedure was de RMS positief over de nu aangevraagde indicatie, waarna de firma de onderhavige variatie heeft ingediend bij de lidstaten waar de epilepsie-indicatie nog niet is goedgekeurd.

**Kwaliteit**

De *in-use* houdbaarheid van 10 uur is praktisch gezien onhandig. Gevraagd wordt of op basis van de stabiliteitsdata een langere *in-use* houdbaarheid mogelijk is. Dit wordt nog uitgezocht.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma onderbouwt de indicatie met een studie, met literatuurdata en met verwijzingen naar tekstboeken en richtsnoeren. De studie is een ongecontroleerde, open-label studie bij Japanse patiënten met status epilepticus of repetitief status epilepticus. In de *Worksharing* procedure werd al vastgesteld dat het een gefaalde studie betreft – de vooraf gedefinieerde eindpunten zijn niet behaald. In reactie daarop is door de firma additionele onderbouwing overlegd in de vorm van de eerdergenoemde literatuurdata en verwijzingen naar tekstboeken en richtsnoeren. Gedurende de *Worksharing* procedure wees de RMS op 3 meta-analyses die niet waren opgevoerd door de firma. De RMS geeft aan positief te zijn op basis van de meta-analyses en de verwijzingen naar de richtsnoeren. In het beoordelingsrapport van de RMS worden deze zaken echter niet uitvoerig bediscussieerd.

Het College vindt de aangevraagde indicatie acceptabel, op basis van de volgende overwegingen.

- De conclusies van de meta-analyses ondersteunen de aangevraagde indicatie. De meta-analyses wijzen uit dat lorazepam qua veiligheid en werkzaamheid vergelijkbaar is met diazepam.
- Lorazepam is een benzodiazepine. Het is bekend dat benzodiazepines met hun werkingsmechanisme epileptische aanvallen kunnen stoppen.
- Lorazepam is opgenomen in de Nederlandse richtlijn voor epilepsie. Daarin wordt lorazepam aanbevolen voor de behandeling van status epilepticus bij zowel volwassenen als kinderen. De voorgestelde posologie is in lijn met de aanbevelingen in deze richtlijn.

*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 werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende onderbouwd.

**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**

*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*

**Agendapunt 12.a**

**CHMP-verslag 19-22 april 2021**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de CHMP. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CHMP.

**Gavreto (pralsetinib)**

Dit onderwerp is eerder besproken in de 970<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021). In deze aanvraagprocedure zijn *major objections* geformuleerd over o.a. de dataset die te beperkt is (n=29) om een eerstelijnsindicatie te kunnen rechtvaardigen, en over het gebrek aan aangetoond *Major Therapeutic Advantage* (MTA) in de aangevraagde behandellijnen.

De Rapporteurs zijn inmiddels van mening dat de aanvraag aanvaardbaar is. Nederland is het hier net mee eens en wijst erop dat recent alleen een tweedelijnsindicatie voor niet-kleincellig longkanker is toegekend aan een vergelijkbaar geneesmiddel met een vergelijkbaar dossier. Er zijn onvoldoende argumenten om voor Gavreto een andere weg te bewandelen. Na uitvoerige discussie in de CHMP is besloten een *major objection* te formuleren. Ook zal de *Scientific Advisory Group* (SAG) worden geraadpleegd, waarbij de belangrijkste vraag is hoe de resultaten van de eenarmige studie met Gavreto (met eindpunten *Overall Response Rate* [ORR] en *Duration of Response* [DoR]) in de context moeten worden geplaatst van de vergelijkbare, geregistreerde geneesmiddelen in dit indicatiegebied waarvoor een *Overall Survival* (OS) voordeel is aangetoond in de eerste lijn. Benadrukt wordt dat de uitkomst van deze kwestie ook belangrijk is voor een aantal andere lopende aanvraagprocedures. Vanuit het College wordt opgemerkt dat recentelijk door de EMA is besloten dat de experts in een SAG niet betrokken mogen zijn bij onderzoek aan concurrerende producten. Dit beperkt het aantal beschikbare experts aanzienlijk en een mogelijk gevolg is dat dit soort belangrijke vraagstukken worden beoordeeld door SAG-leden die zelf al (lang) geen onderzoekservaring meer opdoen in het vakgebied waarover zij geconsulteerd worden. Dit is een zorgelijk en onwenselijke situatie. Toegelicht wordt dat deze zorg gedeeld wordt door andere lidstaten. Deze situatie is ontstaan door het aangescherpte beleid voor het benaderen van experts voor *Ad-Hoc Expert Groups* (AHEG), dat het gevolg is van een uitspraak van het Europese Gerechtshof in een zaak waarin een firma zich oneerlijk behandeld voelde door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). Aanleiding hiervoor was de constatering van de firma dat een SAG was geconsulteerd waarvan niet alle leden als onafhankelijk konden worden beschouwd. De firma werd door het Europese Gerechtshof in het gelijk gesteld. Twee lidstaten hebben bezwaar aangetekend tegen deze uitspraak. Nederland sluit zich hierbij aan.

### **Keytruda (pembrolizumab)**

Deze variatie is eerder besproken in de 974<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 17 maart 2021). Het betreft een discussie over het opnemen van een afkappunt voor *Combined Positive Score* (CPS) in de indicatie. De uitkomst van deze discussie is ook belangrijk voor een aantal soortgelijke geneesmiddelen (PD-L1-remmers).

### **Brukinsa (zanubrutinib)**

Deze aanvraag is eerder besproken in de 976<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 april 2021). Aanvankelijk was het College van mening dat door het falen van de klinische studie geen *benefit/risk* balans kon worden opgemaakt. Het primaire eindpunt in de (eenarmige) studie is niet behaald, en er is geen superioriteit of non-inferioriteit aangetoond ten opzichte van ibrutinib. Bij de bespreking in de 976<sup>e</sup> Collegevergadering werd echter duidelijk dat de Rapporteurs tot de conclusie kwamen dat toch sprake is van een klinisch voordeel. Het College kwam ook tot de conclusie dat de in de vorige ronde ingenomen, negatieve positie aan de strenge kant was. Gewezen werd de hoge *response rate*, op basis waarvan geconcludeerd werd dat zanubrutinib in deze setting werkzaam is, en op het feit dat het beschikbare bewijs voor klinische effectiviteit uitvoeriger is dan de bewijsvoering op basis waarvan het vergelijkbare ibrutinib is goedgekeurd. Al met al concludeerde het College dat er geen reden is om aan te nemen dat de werkzaamheid van zanubrutinib inferieur is aan de werkzaamheid van ibrutinib.

Eén Collegelid is het niet eens met deze zienswijze, en geeft aan dat een dergelijke insteek een ongewenst precedent scheidt. Een gefaalde studie kan niet de basis vormen voor een aanvraag.

## **Agendapunt 12.b**

### **CMDh-verslag 20-21 april 2021**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMDh.

### **Nieuwe onzuiverheid in 'sartanen'**

Er wordt al enige tijd onderzoek gedaan naar een azide onzuiverheid in irbesartan afkomstig van één specifieke grondstoffabrikant.

De mutageniciteit van deze onzuiverheid is aangetoond middels een Ames studie. Inmiddels is bekend dat deze onzuiverheid tevens in andere sartanen met een tetrazol ring kan voorkomen.

Naar aanleiding hiervan zijn een aantal acties ondernomen in NL en de EU.

Handelsvergunninghouders van sartanen is verzocht een risicobeoordeling uit te voeren. Voor het product met de specifieke grondstoffeleverancier is een vrijgiftestop afgekondigd. Batches moeten worden getest en mogen alleen worden vrijgegeven wanneer het gehalte onzuiverheid onder de gestelde limiet valt. Het is nog onduidelijk wat de impact hiervan is op de Nederlandse markt.

## **Agendapunt 12.c**

### **PRAC-agenda 3-6 mei 2021**

Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de PRAC.

- Agendapunt 12.d**      **COMP-verslag 13-15 april 2021**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de COMP. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de COMP.
- Agendapunt 13**      **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1**      **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
*Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 13.2**      **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a**      **Juridisch overzicht 29 april 2021**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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**      **Wegovy**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)  
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma