

Vastgesteld d.d.
29 juli 2021

**Openbaar verslag van de 980^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 16 juni 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
09-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 12.b en 13.7.a.	definitief

- 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
Adjupanix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) like strain used (NIBRG-14)
Influenzavaccin
 - 7.b
Opdivo
nivolumab
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a
Briviact
brivaracetam

- 10.b Neurologie
Clobazam
clobazam
Neurologie
- 10.c Agendapunt vervallen
- 10.d Keytruda en Lenvima
pembrolizumab, lenvatinib
Oncologie
- 10.e Keytruda en Kispalyx
pembrolizumab, lenvatinib
Oncologie
- 10.f Nucala
mepolizumab
Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO)
- 10.g Pedmarqsi
natriumthiosulfaat
Preventie toxiciteit cisplatine
- 10.h Voraxaze
glucarpidase
Preventie toxiciteit methotrexaat
- 11 *Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a CHMP-agenda 21-24 juni 2021
- 12.b CMDh-agenda 22-24 juni 2021
- 12.c PRAC-verslag 7-10 juni 2021
- 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 *Pediatische onderzoeksplannen***
- 13.7 *Overige zaken***
- 13.7.a Zynyz
retifanlimab
Oncologie
- 13.8 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie***
- 14 *Rondvraag***

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 980^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunten 7.a en 10.f dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over deze agendapunten. Gedurende de bespreking van agendapunten 7.a en 10.f Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 7.b, 10.d, 10.e, 10.g, 10.h, 7.a, 10.a, 10.b, en 10.f. 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

Afmeldingen

Collegelid Van Nieuwkoop is verhinderd.

Aduhelm (aducanumab)

Recent is door de *Food And Drug Administration* (FDA) het geneesmiddel Aduhelm goedgekeurd voor de behandeling van Alzheimer. Aduhelm is een antilichaam dat is gericht tegen bèta-amyloïd. Bij personen met Alzheimer is in de hersenen meer bèta-amyloïd aanwezig dan bij personen zonder Alzheimer.

De FDA heeft dit geneesmiddel goedgekeurd op basis van een *accelerated approval*. Met een *accelarated approval* krijgen patiënten sneller toegang tot een geneesmiddel indien verwacht wordt dat het geneesmiddel een klinisch voordeel biedt maar er op dit gebied nog wel onzekerheden zijn. In het geval van Aduhelm is de goedkeuring alleen gebaseerd op een farmacodynamisch (PD) eindpunt, te weten een afname in bèta-amyloïd. Als voorwaarde voor de goedkeuring is gesteld dat de firma in een klinische studie een daadwerkelijk klinisch voordeel aantoonde.

In Europa loopt nu ook een centrale aanvraagprocedure voor dit geneesmiddel. Dit onderwerp wordt besproken in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) vergadering van volgende maand. Verwacht wordt dat het eerder ingenomen, negatieve standpunt (dat wordt gesteund door het College) niet zal wijzigen aangezien er geen klinisch relevant effect is aangetoond en de implicaties van de bijwerkingen onduidelijk zijn.

Het besluit van de FDA wordt verschillend ontvangen door de patiëntenverenigingen, maar over het algemeen is het geluid positief, met name omdat verwacht wordt dat deze goedkeuring leidt tot hernieuwde investeringen in behandelingen voor deze ziekte. Aan de andere kant zijn er de onderzoeks-georiënteerde klinici, die vaak uitgesproken negatief zijn over deze goedkeuring.

Vanuit het College wordt gevraagd of het aCBG een rol zou kunnen hebben in de communicatie over dit onderwerp. Dit onderwerp zorgt voor veel ophef, ook in de media. Hierbij worden veel verschillende meningen gegeven en uitingen gedaan die alle kanten opgaan. Dit pleit voor een goed onderbouwde informatievoorziening/communicatie richting patiënten en artsen. Hierop wordt toegelicht dat het aCBG vooralsnog terughoudend is in de communicatie over dit onderwerp omdat het een zaak betreft die op dit moment nog onder beoordeling is.

Tecentriq (atezoluzimab)

Een recente aanvraag voor een uitbreiding van de indicatie van Tecentriq (triple negatieve borstkanker) leidde tot de vraag of *pathologic Complete Response* (pCR) kan dienen als surrogaat voor *Disease Free Survival* (DFS) en *Overall Survival* (OS). Door de studie-opzet kon bij Tecentriq namelijk geen effect op DFS of OS worden aangetoond. Hierover is een *Scientific Advisory Group* (SAG) geconsulteerd. Een meerderheid van de SAG is van mening dat pCR op zichzelf niet voldoende basis bieden om te kunnen concluderen dat sprake is van een klinisch voordeel in deze setting. Ondersteunende data in de vorm van DFS en OS zijn vereist.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat Perjeta (pertuzumab) destijds is goedgekeurd op basis van pCR data (wel met de voorwaarde dat een studie wordt uitgevoerd waarin het lange termijn effect wordt bevestigd). Gevraagd wordt of dit nogmaals bij de CHMP onder de aandacht kan worden gebracht.

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

Gedurende de bespreking van agendapunt 7.a is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 7.a Adjupanrix

Productnaam	Adjupanrix
Werkzaam bestanddeel	A/VietNam/1194/2004 (H5N1) <i>like strain used</i> (NIBRG-14)
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie en emulsie voor emulsie voor injectie: 0,5 ml
Indicatiegebied	Influenzavaccin
ATC-code	J07BB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, PRAC Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	105779
Zaaknummer	875347

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie: *"Prophylaxis of influenza in an officially declared pandemic situation. Adjupanrix is indicated in adults and children from 6 months of age for prophylaxis of influenza in an officially declared pandemic situation."* Toe te voegen tekst is onderstreept.

In het verlengde hiervan wordt een voorstel gedaan voor een aanpassing van de rubrieken 4.1, 4.2, 4.8, 5.1 en 6.6 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Adjupanrix is een pandemisch griepvaccin dat sinds oktober 2009 is goedgekeurd *under exceptional circumstances*. Het betreft een mock-up vaccin dat alleen kan worden ingezet gedurende een pandemie. Bij een pandemie wordt de circulerende pandemische virusstam opgenomen in het mock-up vaccin, waardoor een nieuw griepvaccin ontstaat.

De basis van dit vaccin is dezelfde als die is gebruikt voor het griepvaccin Pandemrix, dat werd ingezet gedurende de grieppandemie in 2008-2009.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met vier studies, uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar. Hierin is de immunogeniciteit en veiligheid van dit vaccin onderzocht bij deze groep.

- Aangegeven wordt dat de gevraagde indicatie-uitbreiding op basis van regulatoire overwegingen a priori niet acceptabel is, omdat dit een mock-up vaccin betreft. In de huidige goedgekeurde indicatie zijn geen leeftijdsgroepen opgenomen. Ook zal dit vaccin in de huidige vorm niet in de praktijk worden gebruikt – deze wordt altijd vervangen door de pandemische griepvirusvariant.
- De voorgestelde posologie voor kinderen vanaf 3 tot 18 jaar (twee doses van 0,25 ml) is acceptabel gezien de hoge immunogeniciteit op dag 42 en 21 dagen na de eerste toediening. De dosering voor kinderen van 6 tot 36 maanden oud wordt niet acceptabel bevonden. De *dose ranging* studie laat zien dat de titer op dag 21 bij een kwartdosering numeriek lager is dan bij een halve dosering maar dat de

Seroconversion Rate (SCR) nog steeds 100% is. Dit verschil in titer wordt als niet klinisch relevant beschouwd en daarom wordt, conform het huidige richtsnoer en diverse wetenschappelijke adviezen, een kwartdosis voor deze leeftijdsgroep voorgesteld.

- Bij personen die werden gevaccineerd met Pandemrix was sprake van toename in het relatieve risico op narcolepsie. Aangezien Adjuvanrix in de basis hetzelfde is als Pandemrix is er ook bij Adjuvanrix een potentieel risico hierop. Bij Pandemrix is er nog steeds onduidelijkheid over het daadwerkelijke risico, de risicofactoren en het mogelijke werkingsmechanisme. De firma wordt verzocht dit risico strikt te monitoren wanneer Adjuvanrix massaal wordt ingezet. Vanuit het College wordt benadrukt dat het voor het vertrouwen in vaccins erg belangrijk is dat dit soort zaken in een vroeg stadium goed wordt uitgezocht.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie-uitbreiding. Vanuit regulatorisch oogpunt is deze onacceptabel.

Het College is **positief** over de voorgestelde posologie voor kinderen vanaf 3 tot 18 jaar. De dosering voor kinderen van 6 tot 36 maanden oud wordt niet acceptabel bevonden. Voorgesteld wordt voor deze leeftijdsgroep een kwartdosis te hanteren.

Agendapunt 7.b

Opdivo

Productnaam	Opdivo
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	849542

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Gastric, gastro-oesophageal junction (GEJ) or oesophageal adenocarcinoma OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with HER2 negative (or undetermined) advanced or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma (see sections 4.4 and 5.1).”* De onderstreepte delen zijn in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“(Adjuvant) melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma (UC), Oesophageal squamous cell carcinoma (OSCC).”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicaties.

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 972^e Collegevergadering (d.d. 17 februari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De brede indicatie is niet goed onderbouwd. Er resteren *major objections* over de indicatie en de integriteit van de studie.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd de integriteit van de studie betwijfeld door diverse en kritische wijzigingen in het protocol ten tijde van het uitvoeren van de studie. Inmiddels is deze *major objection* opgelost. De firma heeft voldoende toegelicht dat de wijzigingen geen invloed hebben op de integriteit van de studie. Door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zijn geen alarmerende zaken gevonden die de integriteit van de studieresultaten zouden kunnen beïnvloeden.
- In de vorige ronde werd vastgesteld dat de gunstige resultaten met name worden gedreven door de resultaten bij patiënten met een *Programmed death-ligand 1 (PD-L1) Combined Positive Score (CPS) ≥ 5*. Middels een *major objection* werd de firma verzocht te bediscussiëren waarom de aangevraagde, bredere indicatie (inclusief patiënten met PD-L1 CPS score < 5) acceptabel zou zijn. In de onderhavige ronde heeft de firma bijgewerkte data overlegd. Deze zijn consistent met eerder overlegde data en bevestigen de aanname dat het effect wordt gedreven door de subgroep patiënten met PD-L1 CPS-score ≥5. De *major objection* blijft daarom van

kracht. De firma wordt verzocht de indicatie te beperken tot patiënten met PD-L1 CPS-score ≥ 5 . In reactie op een vraag vanuit het College wordt toegelicht dat het te hanteren afkappunt voor PD-L1 CPS-score voornamelijk wordt bepaald door de wijze waarop de studies zijn opgezet. Zo kan het zijn dat afhankelijk van de resultaten voor vergelijkbare geneesmiddelen andere afkappunten voor PD-L1 CPS-score acceptabel kunnen worden bevonden.

- In reactie op de *major objection* die hierover in de vorige ronde werd geformuleerd, heeft de firma de indicatie nu beperkt tot '*HER2 negative (or undetermined)*' patiënten. Opgemerkt wordt dat deze *major objection* hiermee nog niet helemaal is opgelost. Het deel '*(or undetermined)*' dient te worden verwijderd.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie moet worden beperkt tot de patiëntenpopulatie met PD-L1 CPS-score ≥ 5 . Ook dient het deel '*(or undetermined)*' te worden verwijderd uit de indicatie.

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 Briviact

Productnaam	Briviact
Werkzaam bestanddeel	brivaracetam
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg en 100 mg orale oplossing: 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX23
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	---
Zaaknummer	862462

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Briviact is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 1 month of age ~~4 years of age~~ with epilepsy.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een eenarmige, open-label fase IIa studie. Hierin is de farmacokinetiek (PK), veiligheid en werkzaamheid van brivaracetam onderzocht bij patiënten met epilepsie in de leeftijd van ≥ 1 maand tot < 16 jaar. Ook is een PK/farmacodynamiek (PD) modellerings- en simulatiestudie uitgevoerd om de extrapolatie naar kinderen in de leeftijd van ≥ 1 maand tot < 4 jaar te onderbouwen.

- De Rapporteur stelt dat op basis van de huidige beschikbare data kan worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen ouder dan 2 jaar. Dit is ook in lijn met eerder afgegeven wetenschappelijk advies van de het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Het College deelt deze mening. Verwezen wordt naar het geneesmiddel Vimpat (lacosamide) waarvoor recent een soortgelijke indicatie-uitbreiding is besproken (979^e Collegevergadering, d.d. 3 juni 2021). Ook daar werd de extrapolatie naar kinderen tussen de 2 en 4 jaar mogelijk geacht op basis van een PK-bridge van werkzaamheidsdata van volwassenen en oudere kinderen.
- Over de jongere groep van ≥ 1 maand tot < 2 jaar formuleert de Rapporteur een *major objection*. Volgens de Rapporteur moet de firma beter bediscussiëren waarom de pathofysiologie bij deze groep vergelijkbaar is met de pathofysiologie bij de oudere leeftijdsgroepen. Het College is het met de Rapporteur eens dat de werkzaamheid en veiligheid bij deze groep nu onvoldoende onderbouwd zijn, maar steunt de vraag om onderbouwing voor een vergelijkbare pathofysiologie niet. Een dergelijke extrapolatie op basis van alleen een conceptuele redenering is in dit geval niet acceptabel. Omdat bij deze groep het brein nog sterk in ontwikkeling is, is het patroon van *seizures* is bij de jongere groep van ≥ 1 maand tot < 2 jaar anders

dan bij oudere kinderen. Verder is POS bij deze jongere groep vaak geen geïsoleerd fenomeen, maar presenteert het zich als onderdeel van een andere aandoening. Ook dit bemoeilijkt de extrapolatie vanuit de oudere groep, waarbij deze aandoening zich vaak wel voordoet als op zichzelf staande entiteit. Daar komt nog bij dat de PK/PD modelleringsstudie voor deze groep niet adequaat is, aangezien deze het effect op *seizures* niet goed weergeeft.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de voorgestelde dosering kinderen met een lichaamsgewicht van 3-10 kg. De voorgestelde maximale dosering van 6 mg/kg/dag ligt hoger dan de maximale dosering die is toegepast in de klinische studie (5 mg/kg/dag). De afwijkende 6 mg/kg/dag dosering moet beter worden onderbouwd. Het College steunt deze *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie-uitbreiding naar de groep kinderen >2 jaar. Naar deze groep kan worden geëxtrapoleerd op basis van een PK-bridge naar werkzaamheidsdata van volwassenen en oudere kinderen.

Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie-uitbreiding naar de groep kinderen van ≥ 1 maand tot <2 jaar. Voor deze groep kan niet worden geëxtrapoleerd vanuit oudere kinderen en volwassenen. Hiervoor is het *seizure*-patroon te verschillend. Extrapolatie op basis van PK/PD modelleringsstudie is voor deze groep ook niet mogelijk, aangezien deze het effect op *seizures* niet goed weergeeft. Verder is een *major objection* geformuleerd over de dosering.

Agendapunt 10.b

Clobazam

Productnaam	Clobazam
Werkzaam bestanddeel	clobazam
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor oraal gebruik: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N05BA09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	126160
Zaaknummer	781784

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Frisium 10 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. Frisium is goedgekeurd voor de behandeling van epilepsie en pathologische angst. Voor Clobazam wordt alleen de epilepsie-indicatie aangevraagd: *“Clobazam may be used as adjunctive therapy in epilepsy in adults or children over 2 years of age, if standard treatment with one or more anticonvulsants has failed. [Invented name] should only be used in children from 1 month to below 2 years old, under exceptional situations, when there is a clear epilepsy indication.”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De RMS stelt in een *major objection* dat meer data moeten worden overlegd om de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen jonger dan 6 jaar te onderbouwen. Het College steunt dit niet. Erkend wordt dat de beschikbare literatuurdatabank onvoldoende onderbouwing bieden voor de toepassing bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daar staat echter tegenover dat de toepassing van clobazam bij deze groep ook wordt toegestaan voor de geneesmiddelen die gelijktijdig met clobazam worden toegediend (Diacomit [stiripentol] en Epidyolex [cannabidiol]). Verder wordt clozabam bij kinderen in deze leeftijdsgroep ingezet bij Lennox-Gastaut en Dravet. Het College wil graag dezelfde lijn volgen als recent bij een vergelijkbare aanvraag voor Epaclob (clozabam) (967^e Collegevergadering d.d. 2 december 2020). Daar kwam men uiteindelijk uit op een indicatie voor de leeftijdsgroep vanaf 6 maanden, nadat aanvankelijk door Nederland werd ingezet op een indicatie voor kinderen >1 maand, in lijn met de wijze waarop clozabam in de huidige klinische praktijk wordt toegepast. Besloten wordt ook voor het onderhavige clobazam in te zetten op een indicatie voor kinderen >1 maand.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Hoewel de literatuurdatabank onvoldoende onderbouwing bieden voor de toepassing van dit geneesmiddel bij

kinderen < 6 jaar, is het College van mening dat op basis van de huidige ervaringen met dit geneesmiddel in de klinische praktijk een indicatie voor kinderen > 1 maand acceptabel zou zijn.

Agendapunt 10.d

Keytruda en Lenvima

Productnaam	Keytruda en Lenvima
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab (Keytruda), lenvatinib (Lenvima)
Farmaceutische vorm en sterkte	Keytrude - poeder voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml, 50 mg/ml Lenvima - harde capsules: 4 mg, 10 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18, L01XE29
Procedure	Centrale procedure: Keytruda - Rapporteur = Italië, PRAC Rapporteur = Nederland Lenvima - Rapporteur = België
RVG-nummer	117895, 115715, 116140, 116141
Zaaknummer	870391, 869985

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

“LENVIMA/KEYTRUDA in combination with pembrolizumab/lenvatinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced endometrial carcinoma (EC) who have disease progression following prior systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation (see section 5.1).”

Voor de volledige weergave van de huidige goedgekeurde indicaties van deze geneesmiddelen wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een lopende, gerandomiseerde fase III studie (KEYNOTE-755) waarin de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie pembrolizumab – lenvatinib is vergeleken met die voor ofwel doxorubicine, ofwel paclitaxel monotherapie (keuze van de arts). De studie wordt uitgevoerd bij 872 patiënten met gevorderd endometriumcarcinoom die ziekteprogressie vertoonden na eerdere systemische therapie en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht hun *Mismatch Repair* (MMR) status. 130 patiënten hadden een tumor met een *Mismatch Repair* deficiëntie (dMMR).

De resultaten wijzen uit dat de mediane *Progression Free Survival (PFS) by BICR (Blinded Independent Central Review)* 3,4 maanden langer is bij de groep behandeld met combinatie pembrolizumab – lenvatinib dan bij de groep behandeld met chemotherapie. Bij de subgroep patiënten met een *Mismatch Repair Proficient* (pMMR) tumor is dit verschil 2,8 maanden.

Verder is de mediane *Overall Survival (OS)* bij de groep behandeld met de combinatie 6,9 maanden langer dan bij de groep behandeld met chemotherapie. Bij de subgroep patiënten met pMMR is dit verschil 5,4 maanden.

In de subgroep patiënten met een dMMR tumor is de mediane PFS in de lenvatinib – pembrolizumab arm 10,7 maanden versus 3,7 maanden in de controlegroep.

- Formeel gezien betreft dit een positieve studie voor de *all-comer* populatie. Op basis van de huidige beschikbare data is voor de *all-comer* populatie aangetoond dat sprake is van een klinische relevant effect ten opzichte van doxorubicine of

paclitaxel chemotherapie. De *benefit/risk* balans is positief voor de pMMR subgroep. Een belangrijk discussiepunt is echter of de indicatie beperkt zou moeten worden tot de pMMR subgroep. Aanleiding hiervoor is de onduidelijkheid over de bijdrage van lenvatinib aan de werkzaamheid van de combinatie. Een cross-studie vergelijking met de fase II studie KEYNOTE-158 (werkzaamheid van pembrolizumab monotherapie onderzocht bij patiënten met meerdere typen gevorderde solide tumoren) lijkt aanwijzingen te geven dat de werkzaamheid van de combinatie pembrolizumab – lenvatinib bij de post-hoc gedefinieerde subgroep dMMR patiënten vergelijkbaar is met die van pembrolizumab monotherapie. Volgens het College is op basis van de huidige beschikbare data de bijdrage van lenvatinib aan de combinatie onvoldoende onderbouwd. Wel is duidelijk dat lenvatinib bijdraagt aan de toxicologie van de combinatie. Het College steunt de *major objection* die hierover wordt geformuleerd door de Rapporteur van Keytruda.

Het Nederlandse *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP-) lid deelt de mening van het College niet, en vindt het een vergaande stap om te vragen om een mogelijke inperking van indicatie op basis van een indirecte (cross-studie) vergelijking met een fase II studie bij een post-hoc gedefinieerde, kleine subgroep. Daarnaast wordt er gewezen op een relevant precedent, te weten een *re-examination* voor Opdivo/Yervoy met de indicatie eerstelijns *Renal Cell Cancer* (RCC). Hier nam het College een vergelijkbaar standpunt in, maar de CHMP en *Scientific Advisory Group* (SAG) waren van mening dat in geval van een *overall* positieve studie geen sprake kan zijn van een negatieve *benefit/risk* balans wanneer de mate waarin één van de monocomponenten bijdraagt aan de werkzaamheid van de combinatie niet duidelijk is. Besloten wordt in het uitgaande commentaar aan te geven dat het commentaar de mening van het College betreft en niet die van het CHMP-lid.

- Zowel de Rapporteur van Keytruda als die van Lenvima formuleert een *major objection* over de indicatie, waarin moet worden opgenomen dat patiënten moeten zijn voorbehandeld met een platinum bevattende chemotherapie (in lijn met de studiepopulatie). Het College steunt dit.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor deze geneesmiddelen voor de subgroep pMMR patiënten. Het College is **negatief** over deze indicatie voor de subgroep dMMR patiënten. Bij deze subgroep is de bijdrage van lenvatinib aan de werkzaamheid van de combinatie onvoldoende onderbouwd, terwijl lenvatinib wel bijdraagt aan de toxiciteit van de combinatie. Dit is een *major objection*. Verder dient in de indicatie te worden opgenomen dat patiënten moeten zijn voorbehandeld met een platinum bevattende chemotherapie. Ook dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.e

Keytruda en Kispplx

Productnamen	Keytruda en Kispplx
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab (Keytruda), lenvatinib (Kispplx)
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg, 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Keytruda - Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland, PRAC Rapporteur = Nederland Kispplx - Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	870033, 872690

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

Keytruda - Keytruda, in combination with lenvatinib, is indicated for the first line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults (see section 5.1).

Kispplx - Kispplx is indicated for the treatment of adults with advanced renal cell carcinoma (RCC):

- *in combination with pembrolizumab, as first-line treatment.*
- *in combination with everolimus, for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC following one prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy."*

Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor de volledige weergave van de huidige goedgekeurde indicaties van deze geneesmiddelen wordt verwezen naar de productinformatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label, gerandomiseerde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie lenvatinib – pembrolizumab vergeleken met die van sunitinib monotherapie bij patiënten met RCC in de eerstelijnssetting. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival* (PFS). De secundaire eindpunten zijn *Overall Survival* (OS) en *Objective Response Rate* (ORR). De OS resultaten zijn nog immatuur.

- De Rapporteur van Kispplx formuleert een *major objection* over de immaturiteit van de OS data. De Co-Rapporteur van Keytruda vindt dit een *other concern*. Het College vindt dit ook een *other concern*. Dit is in lijn met hoe bij de recente indicatie-uitbreidingen voor een vergelijkbare combinatie (cabozantinib – nivolumab) is gevraagd om *updated* data. Wel wordt aangevuld dat naast OS data ook *updated* PFS en PFS2 data vereist zijn. Tevens wordt voorgesteld de beoordelingsrapporten en bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) van Keytruda en Kispplx zoveel mogelijk in lijn te brengen met elkaar.
- De Rapporteur van Keytruda formuleert een *other concern* over de indicatie. In de klinische studie waren alleen patiënten met RCC met een '*clear cell component*'

opgenomen. Deze informatie moet worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SmPC, en in rubriek 4.1 (therapeutische indicaties) moet verwezen worden naar de informatie in rubriek 5.1. Het College deelt het standpunt van de Rapporteur maar wijst erop dat dit formeel een *major objection* moet zijn omdat het de indicatie betreft. Volgens het College is deze *major objection* ook van toepassing op Kisplyx.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor deze geneesmiddelen. De werkzaamheid van de combinatie lenvatinib – pembrolizumab is in principe voldoende aangetoond bij de voorgestelde indicaties, maar een *major objection* over de indicatie verhindert voornamelijk een positief oordeel.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.f is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.f Nucala

Productnaam	Nucala
Werkzaam bestanddeel	mepolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 100 mg
Indicatiegebied	Keel-, Neus- en Oorheelkunde (KNO)
ATC-code	R03DX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Tsjechië,
RVG-nummer	116501, 123821, 123822
Zaaknummer	839291

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Severe eosinophilic asthma - Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents and children aged 6 years and older (see section 5.1).*

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) - Nucala is indicated as an add-on treatment for patients aged 6 years and older with a history of relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

Toe te voegen tekst is onderstreept. De tekst weergegeven in **blauw** is in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van deze variatie is besproken in de 970^e Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de bewoording van de indicatie en over de werkzaamheid, veiligheid en dosering bij kinderen.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In deze ronde is het indicatievoorstel aangepast zoals voorgesteld. In principe is de eerder geformuleerde *major objection* hiermee opgelost, maar ‘with a history of’ moet worden verwijderd. Dit om te benadrukken dat het gaat om de *relapsing*-status op moment van behandelen en niet om een relapsing-status in het verleden. Formeel gezien is dit een *major objection*.
- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de beoogde toepassing bij kinderen, gelet op een aantal onzekerheden met betrekking tot de extrapolatie en de voorgestelde dosering. In de onderhavige ronde concluderen de Rapporteurs dat deze *major objection* is opgelost. Het College steunt dit. De firma heeft aangetoond dat ‘verlaging van het aantal eosinofielen in het bloed’ een geschikte marker is voor farmacodynamiek (PD). Mede hierdoor zijn ook de bezwaren ten aanzien van de voorgestelde dosering niet meer van toepassing. Desondanks formuleren de Rapporteurs nog wel een *major objection* waarin zij stellen dat de firma een voorstel moet doen voor het post-marketing verzamelen van data in de beoogde setting, zodat de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen

verder kan worden gemonitord. Reden hiervoor is dat het door het verschil in ziektebeloop bij kinderen nog niet geheel duidelijk is of kinderen ≥ 6 jaar op een vergelijkbare manier reageren op behandeling met mepolizumab als volwassenen. Het College steunt de geformuleerde *major objection*.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De extrapolatie naar kinderen is inmiddels beter onderbouwd, maar *major objections* resteren over de bewoordingen van de indicatie en met betrekking tot de noodzaak voor het verzamelen van post-marketing data.

Agendapunt 10.g

Pedmarqsi

Productnaam	Pedmarqsi
Werkzaam bestanddeel	natriumthiosulfaat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 80 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Letland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126335
Zaaknummer	788903

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Prevention of ototoxicity induced by cisplatin (CIS) chemotherapy in patients 1 month to < 18 years of age with localized, non-metastatic, solid tumours.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 954^e Collegevergadering (d.d. 4 juni 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De belangrijkste *major objection* betreft een veiligheidsissue, namelijk mogelijke oversterfte.”

Kwaliteit

De *major objections* uit de vorige ronde zijn grotendeels opgelost. Er resteert alleen nog een *major objection* over de sterilisatiemethode voor het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In deze ronde komende Rapporteurs tot de conclusie dat de *major objections* zijn opgelost. De firma heeft inmiddels voldoende aangetoond dat de werkzaamheid van natriumthiosulfaat onafhankelijk is van het tumortype. De *benefit/risk* balans voor het voorkomen van cisplatina geïnduceerde ototoxiciteit bij jongere kinderen is positief. De *benefit/risk* balans voor de oudere groep met gelokaliseerde solide tumoren blijft onduidelijk. De Rapporteurs zien echter geen reden waarom natriumthiosulfaat niet ook werkzaam zou zijn bij deze groep. Het College steunt de beoordeling van de Rapporteurs.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op klinisch gebied zijn opgelost, maar een *major objection* op gebied van kwaliteit verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.h

Voraxaze

Productnaam	Voraxaze
Werkzaam bestanddeel	glucarpidase
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 1000U/ml
Indicatiegebied	Preventie toxiciteit methotrexaat
ATC-code	V03AF09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Tsjechië, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	126936
Zaaknummer	814900

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Voraxaze is indicated to reduce toxic plasma methotrexate concentration (greater than 1 micromole per litre) in adults and children (aged 28 days and older) with delayed methotrexate elimination or at risk of methotrexate toxicity.”*

In de vorige ronde werd de volgende indicatie aangevraagd: *“Voraxaze is indicated for in adults and children (from 28 days of age) for the treatment of patients at risk of methotrexate toxicity due to delayed methotrexate elimination.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is besproken in de 966^e Collegevergadering (d.d. 19 november 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de onvoldoende onderbouwde dosering en over de interactie met leucovorine.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In deze ronde heeft de firma aangegeven de basis van de aanvraag te willen wijzigen van *full approval* naar *approval under exceptional circumstances*. De firma doet dit omdat in de vorige ronde werd geconstateerd dat de data, afkomstig van de *compassionate use* setting, onvoldoende basis boden voor een *full approval*. Het College geeft echter aan nog steeds open te staan voor de mogelijkheid van een *full approval*. Op basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat glucarpidase leidt tot een significante daling in te hoge MTX spiegels. Het is duidelijk dat een daling in MTX spiegels leidt tot minder schade bij deze patiënten. Wel zou het veiligheidsprofiel beter in kaart kunnen worden gebracht. Besloten wordt dit ter discussie in te brengen in de CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*).
- In de vorige ronde gaf het College aan het niet eens te zijn met de *major objection* van de Co-Rapporteur, waarin wordt gesteld dat in de indicatie niet is opgenomen dat het om patiënten met nierinsufficiëntie gaat. In de onderhavige ronde voert de Co-Rapporteur deze *major objection* niet meer op.
- In de vorige ronde gaf de Rapporteur in een *major objection* aan dat in de indicatie moet worden gespecificeerd welke uitgangswaarde het MTX serumgehalte moet hebben om in aanmerking te komen voor behandeling. Het College steunde deze *major objection* niet, aangezien er geen consensus is over dergelijke uitgangswaarden. Een meerderheid van de CMHP steunt de Rapporteur echter op dit punt. Het College geeft opnieuw aan negatief te staan tegenover een afkappunt

voor MTX serumgehalte in de indicatie. Ook wordt opgemerkt dat het afkappunt dat nu in de indicatie is opgenomen sowieso dusdanig laag is dat bijna alle patiënten onder deze definitie vallen. Tevens ontbreekt er een tijdsduiding. Voorgesteld wordt om het lage afkappunt en een tijdsduiding aan de orde te stellen.

- De indicatie voor kinderen is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende onderbouwd. In de klinische studies waren weinig kinderen opgenomen, waardoor de *benefit/risk* balans bij deze groep niet kan worden vastgesteld. Bovendien wijzen de beschikbare data uit dat de werkzaamheid bij kinderen mogelijk minder is dan bij volwassenen. De Rapporteur stelt in een *other concern* dat de firma moet bediscussiëren of extrapolatie van volwassenen naar kinderen mogelijk is. Het College vindt dit een *major objection*, gelet op de mogelijke implicaties voor de indicatie.
- De instructies in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) over het stoppen en herstarten van behandeling met leucovorine (folinezuur) kunnen beter.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert met betrekking tot de indicatie voor kinderen die op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende gerechtvaardigd is.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 21-24 juni 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin vermelde onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 22-24 juni 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) en de daarin vermelde onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CMDh.
- Nitrosamine-onzuiverheid in Champix (N-nitrosovarenicline)**
Uit onderzoek de firma van Champix (varenicline) blijkt dat N-nitrosovarenicline mutageen potentieel bezit. Champix is een geneesmiddel dat kan helpen bij het stoppen met roken. Hoewel het rapport van de Ames-test nog onder beoordeling is, is door de *Safety Working Party* (SWP) al wel een limiet vastgesteld. Op basis van de nu beschikbare testgegevens is sprake van een forse overschrijding van deze limiet. Een belangrijk discussiepunt is de vraag of tijdelijke een hogere limiet gehanteerd zou moeten worden, zodat geen of minder markacties hoeven worden uitgevoerd. Dit is al eerder gedaan voor een aantal kritische geneesmiddelen. Champix is (op basis van de geregistreerde indicatie en beschikbaarheid van therapeutische alternatieven) echter geen kritisch geneesmiddel. Een ander, nieuw element in de discussie hierover wordt opgevoerd door Rapporteur Denemarken, die stelt dat de blootstelling aan nitrosamines bij roken groter is dan bij gebruik van Champix. Logischer zou echter zijn om een *acceptable daily intake* (ADI) te hanteren, zoals bij eerdere gevallen van nitrosamineverontreiniging ook is gedaan.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 7-10 juni 2021**
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 Geneesmiddelen Agentschap (EMA).
- Signaal mRNA vaccins**
Dit onderwerp is eerder besproken in de 979^e Collegevergadering (d.d. 3 juni 2021). Het betreft een signaal voor myocarditis en pericarditis voor de mRNA-vaccins van Pfizer en Moderna. Hiervoor is een signaalprocedure gestart. In Israël heeft het Ministerie van Volksgezondheid een panel gevraagd dit signaal te onderzoeken. Daar is geconcludeerd dat er een aanwijzing is voor causaliteit. In Israël blijken de meeste cases een relatief mild beloop te hebben. Er zijn twee overlijdensgevallen bekend,

waarvan er in één geval sprake was van een forse comorbiditeit. Met name voor de jongere leeftijdscategorieën ligt de *observed vs. expected* ratio hoger dan verwacht. Inmiddels is de vraag gerezen of dit signaal ook speelt bij de vectorvaccins (van Astrazeneca en Janssen). Hierover wordt opgemerkt dat ook bij het Astrazeneca-vaccin (Vaxzevria) de *observed vs. expected* ratio hoger ligt, met name bij de jongere leeftijdscategorieën (18-24 jaar).

- Vanuit het College wordt opgemerkt dat onder de bevolkingsgroepen in Israël bepaalde erfelijke aandoeningen veel voorkomen. Gevraagd wordt of dit een rol zou kunnen spelen bij het signaal voor myocarditis en pericarditis voor de mRNA-vaccins. Toegelicht wordt dat hier geen aanwijzingen voor zijn. Waarschijnlijker is dat dit signaal in Israel eerder aan het licht komt omdat deze vaccins daar eerder bij de jongere leeftijdsgroepen zijn toegepast dan in andere landen.
- Opgemerkt wordt dat deze signalen ook relevant zijn voor de huidige Nederlandse situatie, aangezien de genoemde leeftijdsgroepen nu aan de beurt zijn om te worden gevaccineerd. Deze groepen kunnen er ook voor kiezen om te worden gevaccineerd met het Janssen vaccin, maar dan dient wel een *informed consent* formulier te worden ondertekend. Volgens het College ontstaat hierdoor onterecht het beeld dat het Janssen-vaccin onveilig is. Het vaccin is immers goedgekeurd. Huisartsen ontvangen hier veel vragen over. Mensen hebben het idee dat door het tekenen van *informed consent* afstand wordt gedaan van de mogelijkheid om te worden gecompenseerd voor bij eventuele gezondheidsschade door het vaccin. Dit klopt echter niet. *Informed consent* betekent niets anders dan dat een persoon op de hoogte is van het doel is van een behandeling of vaccin, welke risico's aan de behandeling verbonden zijn en welke alternatieven mogelijk zijn. Benadrukt wordt dat het College niet gaat over het wel of niet koppelen van een *informed consent* aan een vaccin.

Signaal Astrazeneca-vaccin (Vaxzevria)

De signaalprocedure die werd gestart voor een signaal van *Capillary Leak Syndrome* (CLS), heeft geleid tot het opnemen van een contra-indicatie in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), voor personen die eerder een CLS hadden. Ook is CLS als bijwerking opgenomen in de SmPC. Inmiddels is er in Nederland een geval van CLS gemeld die wordt geassocieerd met het Janssen-vaccin. Dit signaal is doorgegeven aan de PRAC- Rapporteur, zodat dit kan worden meegenomen in de verdere beoordeling van dit signaal.

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**
- Agendapunt 13.7.a** **Zynyz**
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 geformuleerd.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma