

Vastgesteld d.d.

21 oktober 2021

**Openbaar verslag van de 986<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 8 september 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
17-12-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
15-04-2022	Aanpassing betreft de agendapunten: 10.a, 10.f, 10.g, en 12.b Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.b, 7.c, 7.d, 10.h en 12.b.	2
14-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.b, 7.c, 7.d, 10.h en 12.b.	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 Flynpovi  
eflorithine en sulindac  
Familiäre adenomateuze polyposis
  - 7.b Gefapixant (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lyfnua*)  
gefapixant  
Luchtwegen
  - 7.c Lonquex  
lipegfilgrastim  
Oncologie
  - 7.d Olumiant  
baricitinib  
Infectieziekten

ISO 9001:2015



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

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

- 7.e Groveckly (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lonapegsomatropin Ascendis Pharma*)  
lonapegsomatropin  
Groei
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Briviact  
brivaracetam  
Neurologie
- 10.b Brukinsa  
zanubrutinib  
Hemato-oncologie
- 10.c Gavreto  
pralsetinib  
Oncologie
- 10.d Lumakras (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lumykras*)  
sotorasib  
Oncologie
- 10.e Rybrevant  
amivantamab  
Oncologie
- 10.f Tepmetko  
tepotinib  
Oncologie
- 10.g Vimpat  
lacosamide  
Neurologie
- 10.h Xalkori  
crizotinib  
Oncologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.b CMDh-agenda 14-16 september 2021
- 12.c PRAC-verslag 30 augustus – 2 september 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**
- 13.8            **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14              **Rondvraag**
- 15              **Sluiting**

#### Agendapunt 1

##### Opening

De voorzitter opent de 986<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.*

#### Agendapunt 2

##### Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

#### Agendapunt 3

##### Vaststellen agenda

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

###### Geneesmiddelen tekort - Vincristine TEVA

Vorige week is een melding ontvangen van een in december verwacht tekort voor dit geneesmiddel. Dit verwachte tekort is het gevolg van een verminderde productie van het werkzame bestanddeel. De komende tijd wordt er minder grondstof geleverd en de productie door deze fabrikant zal uiteindelijk ook stoppen. TEVA heeft aangegeven op zoek te gaan naar een andere fabrikant.

Vincristine is kritisch in de behandeling van Acute Lymfatische Leukemie (ALL), maligne lymfomen (inclusief Hodgkin en non-Hodgkin) en in de kinderoncologie. In Nederland is er geen ander vincristine product op de markt, en de alternatieven zijn over het algemeen ook niet altijd goed verkrijgbaar.

De firma stelt voor om gebruikers middels een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) op de hoogte te stellen van dit verwachte tekort. De firma is echter aangeraden de DHPC niet in de voorgestelde vorm uit te sturen, aangezien deze weinig informatief is en kan zorgen voor verwarring.

Uit een inventarisatie van het *Single Points of Contact* (SPOC) netwerk blijkt dat een aantal lidstaten waaronder Nederland te maken krijgt met dit tekort. In Europa zijn echter ook alternatieven op de markt (met name de producten van Pfizer en STADA). In Nederland biedt dit de mogelijkheid om in samenwerking met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) middels een artikel 3.17a tekortenbesluit de alternatieven zonder artsenverklaring te importeren.

Verder is inmiddels contact gezocht met hemato-oncologen en kinderoncologen. Aan hen is gevraagd hoe dit verwachte tekort het best gecommuniceerd kan worden, en of zij het mogelijk en wenselijk achten om het gebruik van vincristine te beperken tot alleen de meest kritische indicaties. Dit om de mogelijke schade van dit tekort zoveel mogelijk te beperken.

---

Vanuit College wordt opgemerkt dat de dialoog met de firma zou moeten worden aangegaan om dit soort tekorten eerder te zien aankomen.

**Agendapunt 5**

**Collegeverslagen**

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

**Agendapunt 6**

**Geneesmiddelenbewaking**

**Agendapunt 6.1**

**Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

**Agendapunt 6.2**

**Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 7

Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a

Flynpovi

Productnaam	Flynpovi
Werkzame bestanddelen	eflorithine en sulindac
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 288,6 mg/75 mg
Indicatiegebied	Familiaire adenomateuze polyposis
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Re-examination: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Nederland In de oorspronkelijke aanvraag waren Ierland en Frankrijk de Rapporteurs
RVG-nummer	126907
Zaaknummer	812326

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure.

De 1<sup>e</sup> ronde van de oorspronkelijke centrale procedure is besproken in de 962<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 24 september 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Een positieve *benefit/risk* balans ten opzichte van SoC is niet aangetoond. Daarnaast resteren er *major objections* op het gebied van kwaliteit, veiligheid, en over de indicatie. Op dit moment wordt niet voldaan aan de vereisten voor een CMA."

De centrale procedure eindigde negatief in de CHMP, waarop door de firma een *re-examination* is aangevraagd. Gedurende de procedure is de aangevraagde indicatie tussentijds gewijzigd. De nu aangevraagde indicatie is: "*Flynpovi is indicated as an adjunct to standard of care endoscopic surveillance for delaying the need for major surgery or resection of advanced adenoma in adult patients with familial adenomatous polyposis (FAP).*"

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Gedurende de herbeoordeling zijn geen nieuwe inzichten opgedaan die leiden tot een ander Collegestandpunt.

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Een positieve *benefit/risk* balans ten opzichte van SoC is niet aangetoond.

Agendapunt 7.b

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 2<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.*”

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 977<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 29 april 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is negatief ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het behandelingseffect, de impact van de missing data op de effectschatting, en over het werkingsmechanisme.”

**Kwaliteit**

De eerder geformuleerde *major objections* op gebied van kwaliteit zijn opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De Co-Rapporteur is van mening het aangetoonde effect voldoende relevant is. Het College is het hier niet mee eens. Het is nog steeds niet duidelijk of het doel van de behandeling (verbetering in *Quality of Life* [QoL]) behaald is. De eerder geformuleerde *major objection* blijft daarom van kracht. Op basis van de huidige beschikbare data kan nog steeds geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Er moet worden gekeken naar mogelijke verschillen in de baseline kenmerken tussen patiënten met en zonder smaakstoornissen.
- De in de vorige ronde geformuleerde *major objection* over de statistische analyse is nog niet opgelost. De firma werd verzocht te bediscussiëren wat de potentiële impact is van de *missing data* op de effectschatting, en de firma werd verzocht additionele analyses uit te voeren. Deze zijn nog niet uitgevoerd, waardoor niet kan worden uitgesloten dat sprake is van bias.
- Eerder waren er zorgen over de gevolgen van mogelijk langdurig, onbepaald gebruik van dit geneesmiddel. Het hoestonderdrukkende effect zou kunnen leiden tot een verhoogde kans op infecties. Inmiddels is duidelijk dat hier geen concrete aanwijzingen voor zijn. Daarmee zou het onbepaalde gebruik acceptabel zijn, met de kanttekening dat nog wel moet worden onderzocht of er patiëntengroepen zijn waarbij dit risico (te) groot is. Ook kan in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) een waarschuwing worden opgenomen over dit potentiële risico bij langdurig gebruik.

- In de vorige ronde werd al opgemerkt dat smaakstoornissen een significante invloed hebben op de QoL. Ook werd opgemerkt dat de patiënten in de studie nog drie maanden zijn gemonitord, waarna de firma werd verzocht deze data te overleggen. Dit heeft de firma tot op heden niet gedaan. Deze *other concern* is dus nog niet opgelost.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan nog steeds geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. *Major objections* resteren over de werkzaamheid en de statistische methodiek.



Agendapunt 7.c

Lonquex

Productnaam	Lonquex
Werkzaam bestanddeel	lipegfilgrastim
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 6 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L03AA14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	111069
Zaaknummer	824554

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lonquex is indicated in adults and in children 6 months of age or older and weighing more than 6 kg for reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Het in **blauw** weergegeven deel is in de onderhavige ronde aan het indicatievoorstel toegevoegd. De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is besproken in de 963<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 oktober 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor kinderen >2 jaar. Bij deze groep is de werkzaamheid op basis van de huidige beschikbare data voldoende aangetoond. Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor kinderen <2 jaar. Voor deze groep zijn er geen klinische data beschikbaar, en op basis van de huidige beschikbare PK/PD data kan niet worden geëxtrapoleerd vanuit volwassenen. Dit is een *major objection*.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De Rapporteur is van mening dat de *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd over het farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD) model is opgelost. Het College steunt dit ten dele. Het model is inderdaad verbeterd, maar deze biedt nog onvoldoende onderbouwing voor een *weight-banded* dosing. De overige *other concerns* van de Rapporteur op dit gebied worden ondersteund.

Mede omdat de eerdergenoemde *major objection* met betrekking het PK/PD door het College niet als volledig opgelost wordt beschouwd, is ook de tweede *major objection* over de dosering bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar niet opgelost.

De derde *major objection* betrof de extrapolatie van de werkzaamheidsresultaten van volwassenen naar kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar. In de onderhavige ronde is op basis van additionele data de extrapolatie wel aannemelijker gemaakt, maar de firma heeft onvoldoende onderbouwd welke mate van blootstelling nodig is om een vergelijkbare werkzaamheid te krijgen. Voor kinderen >2 jaar is voldoende aangetoond dat extrapolatie vanuit werkzaamheidsresultaten voor volwassenen acceptabel is.

---

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

**Conclusie**

Het College blijft **positief** ten aanzien van deze indicatie voor kinderen >2 jaar. Bij deze groep is de werkzaamheid op basis van de huidige beschikbare data voldoende aangetoond. Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor kinderen <2 jaar. De eerder geformuleerde *major objections* zijn gedeeltelijk opgelost. Op basis van het PK/PD model kan voor deze groep echter nog geen adequate dosering worden bepaald, en is de extrapolatie van de resultaten voor volwassenen naar deze leeftijdsgroep nog niet voldoende onderbouwd.

Agendapunt 7.d

**Olumiant**

Productnaam	Olumiant
Werkzaam bestanddeel	baricitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 2 mg en 4 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	L04AA37
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	118792, 118793
Zaaknummer	879428

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Rheumatoid Arthritis - Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs. Olumiant may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).*

*Atopic Dermatitis - Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.*

*COVID-19 - Olumiant is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID 19) in hospitalised adult and paediatric patients –aged 10 years and older who require low-flow oxygen or non-invasive ventilation/high flow oxygen (see section 5.1).”*

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

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In de vorige ronde werd vastgesteld dat door een gebrek aan farmacokinetiek (PK) data de werkzaamheid bij kinderen niet is aangetoond. Dit bezwaar is in de onderhavige ronde niet meer van toepassing, aangezien de firma de indicatie heeft beperkt tot volwassenen.
- De aangevraagde indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de ACTT-2 studie en de KHAA studie. In de ACTT-2 studie is bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten de werkzaamheid van baricitinib + RDV (remdesivir) vergeleken met die van placebo + RVD, waarbij 20% van de patiënten ook werd behandeld met corticosteroïden. In de KHAA studie is bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten de werkzaamheid van baricitinib vergeleken met die van placebo, waarbij 80% van de patiënten ook werd behandeld met corticosteroïden.
- In de vorige ronde was het College ‘voorzichtig’ positief over de indicatie-uitbreiding, los van een groot aantal methodologische kwesties (die inmiddels zijn opgelost). ACTT-2 behaalde zijn primaire eindpunt met een verkorting (één dag) van de *time to recovery* bij patiënten in de baricitinib groep. In de KHAA studie werd het primaire eindpunt (afname in risico op overlijden of progressie naar mechanische ventilatie) niet behaald. Verder wordt in beide studies een kleine mortaliteitswinst gezien van 3-5%, die door het College als klinisch relevant wordt beschouwd. Een

meerderheid van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) deelde het voorzichtig positieve standpunt van de Rapporteurs niet, hetgeen leidde tot een *major objection* over de werkzaamheid. De CHMP vindt de één dag verkorting in de ACTT-2 studie marginaal en tezamen met de uitkomst van de KHAA studie wordt de werkzaamheid onvoldoende onderbouwd bevonden. De mortaliteitswinst wordt als relevant maar secundair aan de primaire resultaten beschouwd. Verder wil de CHMP precedentwerking voorkomen (deze inadequate mate van bewijsvoering mag niet de standaard worden voor toekomstige aanvragen).

- In reactie op deze *major objection* heeft de firma *topline* resultaten overlegd, betreffende baseline categorie 7 patiënten uit de KHAA studie. Volgens de firma wordt met deze resultaten de mortaliteitsreductie verder onderbouwd. Deze groep is echter niet in de indicatie opgenomen en daarmee worden deze resultaten als minder relevant beschouwd. Daarnaast overlegt de firma de *topline* resultaten van de ACTT-4 studie, waarin bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten de werkzaamheid van baricitinib + RDV is vergeleken met die van dexamethason (de huidige *standard of care*) + RDV. Deze superioriteitsstudie is echter voortijdig beëindigd vanwege futiliteit.
- De Co-Rapporteur vindt dat de *topline* resultaten van de ACTT-4 studie voldoende zijn om de *major objection* op te lossen. Volgens de Co-Rapporteur laten de resultaten zien dat de werkzaamheid van baricitinib vergelijkbaar is met die van corticosteroïden. Het College is hier terughoudender in, en vindt dat de nieuwe data onvoldoende basis bieden om de *major objection* als opgelost te beschouwen. Dit aangezien de ACTT-4 studie niet is opgezet om non-inferioriteit aan te tonen en deze bovendien omwille van futiliteit vroegtijdig is stopgezet. Benadrukt wordt dat er volgens het College wel sprake is van kleine, gunstige effecten, en dat er mogelijk ook sprake is van een competitie tussen primaire en secundaire eindpunten (een winst op het secundaire eindpunt mortaliteit leidt tot een grotere groep patiënten die langer in ziekenhuis verblijft). Niettemin bieden de beschikbaar gekomen data volgens het College onvoldoende nieuwe inzichten om de *major objection* van de CHMP weg te nemen.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Eerder neigde het College naar een positief standpunt, en men vindt nog steeds dat er kleine maar gunstige effecten zijn aangetoond. Daar staat echter tegenover dat de data die in de onderhavige ronde zijn aangeleverd onvoldoende basis bieden om de *major objection* van de CHMP weg te nemen.

Agendapunt 7.e

Groveckly

Productnaam	Groveckly ( <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lonapegsomatropin Ascendis Pharma</i> )
Werkzaam bestanddeel	lonapegsomatropin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplossing voor injectie:3,0/3,6/4,3/5,2/6,3/7,6/9,1/11,0/13,3 mg
Indicatiegebied	Groei
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	127317, 127318, 127319, 127320, 127321, 127322, 127323, 127324, 127325
Zaaknummer	833219

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Growth failure in children and adolescents aged 3 up to 18 years due to insufficient endogenous growth hormone secretion, (growth hormone deficiency, (GHD)).*” De 3<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 985<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 26 augustus 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel voor toepassing bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. Er moeten een aantal aanpassingen worden gedaan aan het popPK model die de brug vormt tussen de non-klinische resultaten en de klinische situatie bij deze kinderen. Wanneer de voorgestelde aanpassingen worden doorgevoerd dan kan meer waarde worden toegedicht aan de voorspellingen die dit model doet. Vooralsnog blijft de *major objection* over de lange termijn veiligheid echter nog van kracht.”

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

De vorige Collegebespreking van de 3<sup>e</sup> ronde was voornamelijk gebaseerd op het conceptstandpunt van de *Modelling and Simulation Working Party (MSWP)* over het populatie farmacokinetiek (popPK) *serum and choroid plexus* model. Toen werd o.a. aangegeven dat er nog een aantal aanpassingen moeten worden doorgevoerd aan het model, alvorens het kan worden geaccepteerd als brug tussen de non-klinische data en de humane situatie. Wanneer deze aanpassingen zouden worden doorgevoerd, dan zou meer waarde kunnen worden toegedicht aan de voorspellingen die dit model doet, met de kanttekening dat aannames en onzekerheden inherent blijven aan dit model. De popPK-gerelateerde kwesties werden opgevoerd als *major objection*. Inmiddels is het definitieve standpunt van de MSWP beschikbaar gekomen, en deze wijkt enigszins af van het conceptstandpunt. Volgens de MSWP is terughoudendheid geboden bij het trekken van conclusies met betrekking tot de voorspelde mPEG concentraties in de choroïd plexus bij mensen. De gemodelleerde analyse ondersteunt de hypothese dat de mPEG niveaus in de humane choroïd plexus niet-toxisch zijn in termen van vacuolisering, maar dit is gebaseerd op louter theoretische overwegingen, er zijn geen klinische data die de aannames in dit model en de uitkomst ervan bevestigen. Verder concludeert de MSWP dat verdere aanpassingen aan dit model niet zullen leiden tot een vermindering in de onzekerheden omtrent de voorspelde mPEG

choroïd plexus concentraties bij mensen. De serum popPK modellen worden wel adequaat bevonden.

In reactie op het definitieve standpunt van de MSWP wordt de huidige stand van zaken (de *'totality of evidence'*) nog eens op een rij gezet.

Het mPEG popPK model wijst uit dat het serumgehalte mPEG in mensen (8x) lager is dan het gehalte dat in apen leidt tot vacuolisering. In ratten wordt geen extreme mate van vacuolisering (van mPEG) verwacht in de choroïd plexus. Er zijn echter geen data beschikbaar waaruit blijkt dat hetzelfde geldt in apen en mensen. Wel wordt het op basis van de beschikbare literatuur plausibel geacht dat mPEG middels specifieke transportmechanismen naar de choroïd plexus wordt getransporteerd. Deze specifieke mechanismen zijn geconserveerd tussen verschillende diersoorten. De firma heeft bovendien aangetoond dat het onwaarschijnlijk is dat sprake is van specifiek actief transport. Dit vermindert het risico dat er sprake is van verschillen in transportmechanisme tussen verschillende diersoorten (wat extrapolatie tussen diersoorten zou bemoeilijken). Voorts zijn er klinische veiligheidsdata beschikbaar die in totaal een periode van één jaar bestrijken. Gedurende deze periode zijn er geen aanwijzingen die wijzen op toxiciteit gerelateerd aan het centrale zenuwstelsel. Daar staat tegenover dat er niet-gepegyleerde behandelalternatieven zijn waarbij dit theoretische risico niet van toepassing is.

Alles beschouwend is het College van mening dat het veiligheidsprofiel acceptabel is, maar het is wel belangrijk dat informatie omtrent de resterende onzekerheden over de vacuolisering een plaats krijgt in de productinformatie, zodat ouders en behandelaars dit kunnen meewegen. Ook is het belangrijk dat dit over langere termijn wordt gemonitord door firma. Dit wordt gedaan in een *Post Approval Safety Study* (PASS). Verder komen de eerder geformuleerde vragen met betrekking tot de optimalisatie van het popPK model te vervallen, gelet op het standpunt dat de MSWP hierover inneemt. De eerder geformuleerde *major objection* over de veiligheid is niet meer van toepassing.

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het College is er voldoende van overtuigd geraakt dat de resterende onzekerheden met betrekking tot de vacuolisering van mPEG in de choroïd plexus de goedkeuring van dit geneesmiddel niet in de weg staan. Verdere optimalisatie van het popPK model kan de resterende onzekerheid niet wegnemen.

**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/m
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX23
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	---
Zaaknummer	862462

Het betreft de 2<sup>e</sup> 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 4 years 1 month of age with epilepsy.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 980<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 16 juni 2021). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De extrapolatie op basis van een farmacokinetiek (PK) *bridge* vanuit oudere leeftijdsgroepen naar kinderen met een leeftijd tussen de 1 maand en 2 jaar is nog steeds onvoldoende onderbouwd. De *major objection* uit de vorige ronde blijft daarom van kracht. In de vorige ronde gaf de Rapporteur aan dat de firma beter moet bediscussiëren waarom de pathofysiologie bij deze groep vergelijkbaar is met de pathofysiologie bij de oudere leeftijdsgroepen. Het College gaf toen aan het niet eens te zijn met de vraag om onderbouwing voor een vergelijkbare pathofysiologie, omdat bekend is dat het patroon van *seizures* bij de jongere groep van ≥1 maand tot <2 jaar anders is dan bij oudere kinderen. Hierin is het College echter overruled door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), die de vraag van de Rapporteur steunt. Inmiddels heeft de firma getracht op basis van additionele argumentatie te onderbouwen dat sprake is van vergelijkbare pathofysiologie. Deze argumentatie is echter niet overtuigend.



Verder wordt opgemerkt dat de zin: “*In this context, the applicant should justify how data from levetiracetam might be supportive of the efficacy of brivaracetam in this age group*” uit de *major objection* moet worden verwijderd. De reden hiervoor is dat deze zin suggereert dat een extrapolatie naar kinderen vanaf 1 maand oud acceptabel zou zijn wanneer vergelijkbare werkzaamheid wordt aangetoond tussen levetiracetam en brivaracetam. Het verschil in werkingsmechanisme tussen deze beide geneesmiddelen maakt echter dat data van levetiracetam niet als ondersteunend kunnen worden beschouwd.

Tot slot wordt opgemerkt dat men nog in afwachting is van het standpunt van de *Scientific Advisory Group* (SAG) ten aanzien van de extrapolatie (op basis van vergelijkbare pathofysiologie) naar kinderen met een leeftijd tussen 1 maand en 2 jaar.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **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 blijft **negatief** ten aanzien van de van de indicatie-uitbreiding naar de groep kinderen van  $\geq 1$  maand tot <2 jaar. Voor deze groep is de extrapolatie vanuit oudere kinderen en volwassenen onvoldoende onderbouwd.”

Agendapunt 10.b

**Brukinsa**

Productnaam	Brukinsa
Werkzaam bestanddeel	zanubrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 80 mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (08-12-2021: De ATC code is tussentijds gewijzigd in L01EL03)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	126840
Zaaknummer	810449

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy.”* De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 976<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 april 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Echter, klinisch gezien is het College overtuigd geraakt van een klinisch voordeel van zanubrutinib bij deze indicatie, en bij wegnemen van de *major objection* op gebied van GLP zou zich bij verdere discussie in de CHMP een positief scenario kunnen ontvouwen waar het College dan niet tegen zou zijn.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de 3<sup>e</sup> ronde waren de eerder geformuleerde *major objections* opgelost. Echter, tegen het eind van de 3<sup>e</sup> ronde werd een nieuwe *major objection* geformuleerd. Zanubrutinib is qua werkingsmechanisme en indicatie vergelijkbaar met ibrutinib (Imbruvica), waaraan de weesgeneesmiddelenstatus (*Orphan Designation*) is toegekend. Dit betekent dat zanubrutinib alleen kan worden goedgekeurd wanneer wordt aangetoond dat het klinisch superieur is aan ibrutinib. Eerder in de procedure werd al duidelijk dat zanubrutinib in termen van werkzaamheid niet superieur is aan ibrutinib. In reactie op de *major objection* heeft de firma echter data overlegd die zouden wijzen op superioriteit van zanubrutinib in termen van veiligheid. Het gaat hierbij om de bijwerking atriumfibrilleren, die minder optreedt bij zanubrutinib (5,0%) dan bij ibrutinib (18,4%). Verder wordt aangedragen dat uit non-klinisch onderzoek blijkt dat bij zanubrutinib minder sprake is van *off-target* toxiciteit. Op basis van deze overwegingen vindt het College dat voldoende is aangetoond dat het veiligheidsprofiel van zanubrutinib superieur is aan dat van ibrutinib. Hierbij wordt nog wel de kanttekening geplaatst dat het enigszins wringt dat op gebied van werkzaamheid superioriteit noch non-inferioriteit is aangetoond ten opzichte van ibrutinib. Het aantonen van superioriteit op gebied van veiligheid voelt in die zin als een noodgreep om toch in aanmerking te kunnen komen voor een goedkeuring. Verder wordt nog gevraagd in hoeverre het waargenomen verschil in veiligheidsprofielen te wijten zou kunnen zijn aan baseline verschillen tussen

patiënten. In reactie hierop wordt opgemerkt is dat dit verschil niet gebaseerd is op één enkele studie – ook in een andere, gerandomiseerde studie wordt dit verschil gezien.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het is voldoende aangetoond dat het veiligheidsprofiel zanubrutinib superieur is aan dan van ibrutinib. Daarmee is ook de laatste *major objection* opgelost.

Agendapunt 10.c

Gavreto

Productnaam	Gavreto
Werkzaam bestanddeel	pralsetinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	126773
Zaaknummer	806715

Het betreft de 5<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“GAVRETO is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with a RET inhibitor.”* Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.”

De 2<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in o.a. de 970<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan voor de eerstelijnssetting geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Dit is een *major objection*. Voor de tweedelijnsindicatie is de *benefit/risk* balans positief en zou een CMA tot de mogelijkheden behoren. Op dit moment kan echter nog geen standpunt worden ingenomen, mede gelet op de nog aan te leveren data en de mogelijke regulatoire complicaties wanneer selpercatinib door de Europese commissie is goedgekeurd.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Eerder in de procedure was het College van mening dat op basis van de toen beschikbare dataset een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) voor een tweedelijnsindicatie tot de mogelijkheden zou behoren, aangezien hier de *benefit/risk* balans positief is. Een meerderheid van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) deelde deze zienswijze ten aanzien van de tweedelijnsindicatie echter niet.

Met betrekking tot de eerstelijnsindicatie gaf het College eerder al aan dat de huidige dataset te beperkt is om een eerstelijnsindicatie te kunnen rechtvaardigen. Na uitvoerige discussie in de CHMP is besloten een *major objection* te formuleren. Ook werd besloten de *Scientific Advisory Group on Oncology* (SAG-O) te raadplegen, 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.

Inmiddels is deze kwestie besproken door de SAG-O. De SAG-O gaf aan dat een indirecte vergelijking van de tijdsafhankelijke eindpunten (PFS en OS) met andere eerstelijns geneesmiddelen voor deze indicatie niet mogelijk is, gelet op de mogelijke prognostische impact van de verschillen in studiepopulaties tussen deze geneesmiddelen. Dit betekent dat alleen kan worden afgegaan op de ORR data, mechanisme van werking en bestaande kennis van TKI. Op basis van die data is de SAG-O positief over een eerstelijnsindicatie. Echter, de argumentatie voor dit positieve standpunt lijkt te verschillen tussen de leden van de SAG-O en is daarmee onduidelijk. Dit is erg onwenselijk en hierover wordt onvrede geuit, mede omdat de gestelde vragen ook van toepassing zijn op een aantal andere lopende aanvraagprocedures. Dit alles leidt ertoe dat de notulen van de SAG-O vereist zijn om tot een adequaat standpunt te komen. Deze zijn op dit moment nog niet beschikbaar. In afwachting van de notulen worden alvast drie mogelijke argumentatierichtingen geschetst.

1. De ORR van 72% vormt de basis voor het positieve standpunt over de eerstelijnsindicatie. In dat geval kan Nederland daar niet mee akkoord gaan aangezien dit niet voldoet aan de huidige standaard voor klinische bewijsvoering.
2. De indicatie wordt beperkt tot de tweede lijn, aangezien voor de eerstelijnsindicatie de resultaten van een eerstelijns gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studie (RCT) vereist zijn. Dit zou een acceptabele insteek zijn, die in lijn is met het eerdere Collegestandpunt.
3. De beschikbare ORR en DoR data zijn voldoende om een CMA te rechtvaardigen voor een eerstelijnsindicatie, met als *Specific Obligation* (SOB) een eerstelijns RCT. Hier is terughoudendheid geboden.

Het College kan zich vinden in deze scenario's. Om de werkzaamheid en veiligheid in de eerste lijn adequaat te kunnen beoordelen moet eerst een RCT in deze setting worden uitgevoerd. Daarbij is haalbaarheid volgens het College geen issue, getuige de RCT's die succesvol zijn uitgevoerd met vergelijkbare geneesmiddelen in dit indicatiegebied.

Het College vindt scenario 2 het meest passend.

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Voor de tweedelijnsindicatie kan de *benefit/risk* als positief worden beschouwd, maar om een eerstelijnsindicatie te kunnen aanvaarden dient er uitzicht te zijn op een RCT voor onderbouwing van toepassing in de eerste lijn. Met dit in het achterhoofd worden de notulen van de SAG-O afgewacht.

Agendapunt 10.d

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 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Lumakras is indicated as monotherapy for the treatment of adults patients with previously treated advanced NSCLC KRAS G12C mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), and who have progressed after at least one prior line of systemic therapy.*" Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 977<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 29 april 2021). Het College kwam toen tot de volgende 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 indicatievoldoende gerechtvaardigd is."

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De in de vorige ronde geformuleerde *major objection* over de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) ten opzichte van de reeds goedgekeurde tweedelijns NSCLC-behandelingen, en de *major objection* met betrekking tot de voorgestelde dosering, zijn niet overgenomen door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

De *major objection* over de indicatie is opgelost, aangezien de firma deze in de onderhavige ronde heeft beperkt tot de tweede lijn. Verder zijn updated studiedata ingediend. Deze *Overall Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR) data zijn in lijn met de data die in de vorige ronde al beschikbaar waren en wijzen op werkzaamheid. De tevens beschikbaar gekomen veiligheidsdata wijzen op een acceptabel veiligheidsprofiel. Voorts is het College er voldoende van overtuigd dat de voorgestelde opzet van de actief-gecontroleerde fase III studie adequaat is om de bevestigende data te kunnen genereren die vereist zijn. Deze studie vormt de *Specific Obligation* (SOB) in het kader van de gevraagde CMA.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost. Op basis van de gestelde SOB is een goedkeuring op basis van een CMA acceptabel.

Agendapunt 10.e

Rybrevent

Productnaam	Rybrevent
Werkzaam bestanddeel	amivantamab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infuus: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (08-12-2021: De ATC code is tussentijds gewijzigd in L01FX18)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur= Zweden, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	127856
Zaaknummer	857248

Het betreft de 2<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 lungcancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based chemotherapy.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 977<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 29 april 2021). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De in de vorige ronde geformuleerde *major objections* met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid zijn niet als zodanig overgenomen door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). De CHMP vond de genoemde kwesties *other concerns*. De *major objection* die de Co-Rapporteur formuleerde over de indicatie is wel overgenomen door de CHMP. Deze *major objection* is inmiddels opgelost omdat de indicatie is aangepast.
- In de onderhavige ronde heeft de firma additionele, bijgewerkte data uit de pivotal studie aangeleverd die de data uit de vorige ronde versterken. Deze data geven meer vertrouwen in de robuustheid van de resultaten. Wel worden er nog enkele vragen (*other concerns*) opgeworpen door de Rapporteur. Deze worden ondersteund door het College. Voorgesteld wordt daar nog twee *other concerns* aan toe te voegen. De eerste is een verzoek om verdere analyses ter verdere versteviging van de data, en de tweede is een verzoek om updated data uit de fase I studie, als één van de voorwaarden (*Specific Obligations* ([SOB])) in het kader van de *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).
- In de vorige ronde werd de firma verzocht beter te onderbouwen waarom in dit geval wordt voldaan aan de vereisten voor een CMA. Inmiddels heeft de firma als SOB voorgesteld de data van de lopende fase III studie in te dienen. In die studie wordt in een eerstelijnssetting de combinatie amivantamab + carboplatin +



---

pemetrexed vergeleken met carboplatin + pemetrexed. Benadrukt wordt dat de resultaten moeten wijzen op superioriteit van de combinatie met amivantamab.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van een CMA voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de resterende *other concerns* worden opgelost en wordt voldaan aan de vereisten voor een CMA. Inmiddels heeft de firma als SOB voorgesteld de data van de lopende fase III studie in te dienen.

Agendapunt 10.f

Tepmetko

Productnaam	Tepmetko
Werkzaam bestanddeel	tepotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 225 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur= Zweden, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	127594
Zaaknummer	845981

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“TEPMETKO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET)exon14 (METex14) skipping alterations.”* De onderstreepte delen zijn in de onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 973<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 maart 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans zou positief kunnen zijn voor de derde lijn, waarin er geen alternatieve behandelopties zijn. Voor de eerste en tweede lijn is de *benefit/risk* balans echter niet goed te bepalen aangezien slechts een eenarmige studie is uitgevoerd, terwijl er wel geregistreerde behandelopties zijn. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie is wenselijk. Tevens resteert een *major objection* over de indicatie.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De *major objection* met betrekking tot de diagnostische testen is opgelost.
- Het College steunt de *major objections* die de Rapporteurs formuleren over de indicatie en over de noodzaak voor een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) voor de eerstelijnssetting. Op dit moment is onvoldoende duidelijk of de resultaten die zijn behaald in de eenarmige studie (effect op *Overall Response Rate* [ORR] en *Duration of Response* [DoR]) zich vertalen naar *time dependent* uitkomstmaten als *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS). Ook kunnen de resultaten van eenarmige studie niet in de context van andere behandelingen worden geplaatst. De firma wordt verzocht de haalbaarheid van een RCT in de eerste of laterelijnssetting te bediscussiëren. Een RCT is nodig om uitvoeriger data te verkrijgen over de veiligheid, PFS en OS. Dat dit haalbaar is blijkt uit het feit dat voor het geneesmiddel Rybrevant (amivantamab) voldoende patiënten uit ditzelfde indicatiegebied zijn gerekruteerd om een RCT uit te voeren.
- Verder wordt opgemerkt dat er in de opzet van een eerstelijns RCT moet worden gespecificeerd welk deel van de patiëntenpopulatie naar verwachting wordt behandeld met platinum doublettherapie en welk deel met platinum doublettherapie + immunotherapie. De gemiddelde patiënt met MET mutaties is namelijk ouder dan de algemene NSCLC-populatie. Hierdoor kan een verschil

ontstaan tussen de patiëntenpopulatie in de eerstelijns RCT en de populatie in de al uitgevoerde eenarmige studie. Hier moet rekening mee worden gehouden.

- Indien een RCT niet haalbaar wordt geacht dan moet worden bediscussieerd op welke manier de onzekerheden die gepaard gaan met de eenarmige studie kunnen worden weggenomen.
- Opgemerkt wordt dat Collegebespreking onder agendapunt 10.c (Gavreto) ook grotendeels op de onderhavige procedure van toepassing is. Ook voor Tepmetko is de uitkomst van de SAG-O over Gavreto relevant voor de uiteindelijke besluitvorming.

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de indicatie, en over de noodzaak voor een RCT voor de eerste of laterelijnssetting.

Agendapunt 10.g

Vimpat

Productnaam	Vimpat
Werkzaam bestanddeel	lacosamide
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg, 100 mg, 200 mg stroop: 10 mg/ml oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	100297, 100301, 100302, 100303, 100307, 110535, 124802, 124803, 124804, 124805, 124806, 124807
Zaaknummer	869911

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een wijziging van de huidige goedgekeurde indicatie:

*“Vimpat is indicated as monotherapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalization in adults, adolescents and children from 4 years 1 month of age with epilepsy.*

*Vimpat is indicated as adjunctive therapy*

- *in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalization in adults, adolescents and children from 4 years 1 month of age with epilepsy.*
- *in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in adults, adolescents and children from 4 years of age with idiopathic generalized epilepsy.”*

De wijzigingen ten opzichte van de huidige goedgekeurde indicatie zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 979<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 3 juni 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De pivotale studie heeft geen effect laten zien van Vimpat in de hier voorgestelde leeftijdsgroep. Ook zijn er o.a. twijfels over het al dan niet kunnen bridgen van PK-data van kinderen van 1 maand tot 2 jaar oud naar data van oudere kinderen en volwassenen, gezien een verschil in pathofysiologie.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De *major objections* uit de vorige ronde zijn niet opgelost.

- In de vorige ronde werd vastgesteld dat sprake is van een gefaalde studie; in deze studie wordt geen verschil gezien in *seizure*-gerelateerde eindpunten ten opzichte van placebo. Volgens de firma is het negatieve resultaat mogelijk het gevolg van een hoge variabiliteit tussen de *raters* van het video-EEG, en de firma probeert op basis van literatuur te onderbouwen dat de video-EEG in wetenschappelijke kringen steeds minder gangbaar wordt. Geen van deze verklaringen wordt als voldoende onderbouwd beschouwd door het College. Er wordt op gewezen dat video-EEG een valide eindpunt is, getuige de studie waarin recent voor het geneesmiddel Lyrica op basis van dit eindpunt (pregabalin) een effect werd aangetoond bij kinderen <4 jaar.

- In de vorige ronde stelde de Rapporteur vast dat de werkzaamheid van Vimpat bij kinderen tussen de 2 en 4 jaar mogelijk geëxtrapoleerd kan worden op basis van een farmacokinetiek (PK)-bridge naar werkzaamheidsdata van volwassenen en oudere kinderen, maar dat dit niet mogelijk is voor kinderen met een leeftijd tussen de 1 maand en 2 jaar. Tot op heden is de extrapolatie naar kinderen met een leeftijd tussen de 1 maand en 2 jaar nog onvoldoende onderbouwd. Dit is een *major objection*. Hierbij wordt wel benadrukt dat dit punt secundair is aan de vereiste discussie over de negatieve studie.
- De eerder geformuleerde vragen met betrekking tot het doseringsregiem bij patiënten tussen de 1 maand en 4 jaar oud zijn nog niet beantwoord. De *major objection* hierover blijft daarom van kracht.

*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 *major objections* uit de vorige ronde zijn niet opgelost. Het belangrijkste discussiepunt is de gefaalde studie waar door de firma onvoldoende op wordt ingegaan.

Agendapunt 10.h

Xalkori

Productnaam	Xalkori
Werkzaam bestanddeel	crizotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 200 mg en 250 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	110518, 110520
Zaaknummer	886204

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “XALKORI as monotherapy is indicated for:

- *The first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*
- *The treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)*
- *The treatment of adults with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)*
- *The treatment of paediatric patients (age ≥6 to <18years) with relapsed or refractory systemic anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL)*
- *The treatment of paediatric patients (age ≥6 to <18years) with unresectable, recurrent, or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive inflammatory myofibroblastic tumour (IMT).”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van twee klinische studies; een fase I/II studie (22 kinderen met ALK-positieve ALCL, 12 kinderen met ALK-positieve IMT) en een ondersteunende fase Ib studie (3 kinderen met ALK-positieve ALCL en twee kinderen met ALK-positieve IMT). De primaire eindpunten zijn veiligheid, farmacokinetiek (PK) en werkzaamheid. Antitumor-activiteit gerelateerde eindpunten (*Objective Response Rate [ORR], Duration of Response [DoR] en Time To Tumour Response [TTR]*) waren secundair.

- De beschikbare data wijzen bij beide aangevraagde indicaties op anti-tumoractiviteit, maar op dit moment kan door de beperkte *sample size* en door het gebrek aan een controlegroep geen adequate *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Gelet op de hoge *medical need* kiest de Rapporteur voor een pragmatische benadering en formuleert een groot aantal *other concerns* maar geen *major objections*.
- Het College begrijpt de pragmatische insteek van de Rapporteur, maar stelt voor toch een *major objection* te formuleren over de IMT indicatie. Bij deze indicatie is de DoR bescheiden en de relevantie ervan is niet duidelijk in het licht van de prognose bij deze patiënten (>90% heeft een *Overall Survival [OS]* van 5 jaar). Er is

sprake van substantiële toxiciteit en er is onzekerheid over de mogelijke effecten op botformatie en puberteit.

- In de studie bij ALCL wordt een hogere mate van *Complete Resonse* (CR) gezien dan bij de IMT indicatie. Ook kan crizotinib bij patiënten met ALCL fungeren als overbrugging naar Hematopoietische Stamcel Transplantatie (HSCT). Dit maakt dat de behandelduur korter is met uitzicht op een curatieve behandeloptie. Dit is niet het geval bij de IMT-indicatie, waardoor langdurig moet worden behandeld met bijkomende risico's tot gevolg. Voor het College vormt dit ook aanleiding om kritischer te zijn over de *benefit/risk* balans bij de IMT-indicatie. Niettemin moet de firma voor de ALCL-indicatie nog wel ophelderden hoe de *benefit/risk* verhouding ligt bij patiënten die wel een HSCT ondergingen na behandeling met crizotinib, vs. patiënten die geen HSCT ondergingen na behandeling met crizotinib. Dit aangezien het veiligheidsprofiel voor deze beide groepen verschillend is. Ook moet inzichtelijk worden gemaakt waarom niet alle ALCL-patiënten in de studie uiteindelijk een HSCT ondergingen.
- Vanuit het College wordt opgemerkt dat het belangrijk is dat gewaarborgd wordt dat er over langere termijn meer data beschikbaar komt. Dit kan bijvoorbeeld door de behandelde patiënten op te volgen in een registerstudie. Een dergelijke studie kan worden opgelegd door hierover een annex II conditie te formuleren.
- De Rapporteur uit zijn zorgen over mogelijke off-label toepassing bij kinderen jonger dan 6 zes en het bijkomende risico op overdosering. Het College deelt deze zorg.

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

### **Conclusie**

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicaties voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans bij de IMT-indicatie is aanleiding voor een *major objection* omdat de klinische relevantie van de aangetoonde DoR bij deze patiënten met een relatief gunstiger prognose onduidelijk is. Het College is minder kritisch over de ASCL-indicatie aangezien crizotinib daar als overbrugging naar een HSCT kan dienen, waardoor de behandelduur korter is. De firma dient voor deze indicatie echter wel de verschillen in *benefit/risk* balans op te helderen tussen de patiënten die wel een HSCT ondergingen en de patiënten die geen HSCT ondergingen na behandeling met crizotinib.

**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.b**

**CMDh-agenda 14 – 16 september 2021**

Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda van de CMDh op de website van de CMDh.

**Nieuwe azide onzuiverheid in Losartan**

Door de firma Teva is een nieuwe azide onzuiverheid gedetecteerd in diens losartan producten. De uitgevoerde AMES test is positief. Gezien overschrijding van de *Threshold of Toxicological Concern (TTC)* limiet zal dit waarschijnlijk leiden tot marktacties. Dit onderwerp wordt in een komende Collegevergadering uitgebreider aan het College voorgelegd.

**Artikel 29 arbitrageprocedure Nazolam neusspray (midazolam)**

Het betreft een decentrale procedure die is doorverwezen naar de CMDh omdat één lidstaat het niet eens is met de beoordeling van de *Reference Member State (RMS)*. In deze procedure is Nederland RMS. De decentrale procedure betreft een hybride aanvraag (artikel 10.3) met Dormicum oplossing voor injectie als referentiegeneesmiddel. De sterkte, farmaceutische vorm (neusspray) en indicatie van Nazolam wijken af van die van het referentiegeneesmiddel. Het aangevraagde indicatiedeel 'epilepsie bij volwassenen en kinderen' behoort niet tot de huidige goedgekeurde indicaties van het referentiegeneesmiddel. Deze indicatie wordt onderbouwd met farmacokinetiek (PK) simulaties (met het reeds geregistreerde product Buccolam oplossing voor oromucosaal gebruik) en literatuurdata. Nederland vindt dat de epilepsie indicatie voldoende is onderbouwd. Zweden deelt deze mening niet. Zweden twijfelt niet aan de werkzaamheid en veiligheid van midazolam bij epilepsie, maar vindt dat de werkzaamheid en veiligheid in de thuissetting, waarbij het middel wordt toegediend door een niet-medisch geschoold persoon, onvoldoende is onderbouwd. Ook kan volgens Zweden niet worden gebridget op basis van de PK data omdat Nazolam en Buccolam een ander blootstellingspatroon laten zien. Zweden voert tevens aan dat in de thuissetting niet kan worden getitreerd zoals dat in het ziekenhuis wel gebeurt. Dat betekent dat de behandelstrategie voor de thuissetting als nieuw moet worden beschouwd, en de goedkeuring daarvan schept een ongewenste precedent. Bovendien zou de mogelijkheid voor een extra toediening van de neusspray kunnen leiden tot onderdosering bij gebruik van alleen de eerste dosis, met name in gebruikers met een hoog lichaamsgewicht. Voorts wijst Zweden erop dat het stopzetten van convulsies niet hoeft te betekenen dat de overmatige elektrische activiteit in de hersenen ook is stopgezet. Het is juist deze overmatige activiteit die kan leiden tot hersenschade. Van niet-medisch geschoolde personen kan niet worden verwacht dat zij kunnen beoordelen of sprake is van resterende overmatige elektrische hersenactiviteit.



Nederland ziet het blootstellingspatroon van (hogere en sneller bereikte  $C_{max}$  in vergelijking met het buccaal toegediende Buccolam) als een voordeel. Dit zorgt ervoor dat patiënten in de thuissetting snel uit een convulsie kunnen worden gehaald. Verder wordt opnieuw aangehaald dat het anti-convulsieve effect van midazolam uitvoerig is beschreven in de literatuur, en de veiligheid van de neusspray is met de bijkomende risicominimalisatiemaatregelen vergelijkbaar met die van de buccale toedieningsvorm. Het risico op onderdosering waarnaar Zweden verwijst speelde aanvankelijk ook bij Buccolam, maar daar is inmiddels aangetoond dat geen sprake is van onderdosering. Op basis van de waargenomen consistentie in resultaten tussen de literatuurstudies en de PK-simulaties blijft Nederland van mening dat de epilepsie-indicatie acceptabel is. Het College maakt hierbij wel de kanttekening dat in de beoordeling meer stapsgewijs zou moeten worden ingegaan op de argumentatie van Zweden. Verder wordt opgemerkt dat er in Nederland en in een aantal andere lidstaten volop ervaring is met de toepassing van magistraal bereide midazolam neusspray bij kinderen. Verder wordt aangevoerd dat in Zweden sprake is van een andere logistieke setting, waarbij ambulances vaak niet binnen 10 minuten op hun bestemming arriveren. Mogelijk maakt dit dat Zweden terughoudender is met het toestaan van toediening in de thuissetting. Volgens het College kan dit echter juist vóór toediening in de thuissetting pleiten; met toediening in de thuissetting kan de tijd tot arriveren van de ambulance immers beter worden overbrugd.

#### Agendapunt 12.c

##### **PRAC-verslag 30 augustus – 2 september 2021**

Het College heeft kennisgenomen van het verslag van *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het verslag van de PRAC op de website van de PRAC.

##### **Signaal Imbruvica (ibrutinib)**

Voor dit geneesmiddel is een signaalprocedure gestart. Het betreft een signaal voor 'sudden death/cardiac death' bij gelijktijdig gebruik van ibrutinib en *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) remmers. Dit signaal wordt gezien in een *investigator-initiated* studie. In de studie is een *dear doctor letter* uitgestuurd, waarin werd vermeld dat patiënten de behandeling met ibrutinib of de ACE-remmer moeten staken. In de PRAC is de beoordeling van dit signaal inmiddels gestart. Een belangrijk discussiepunt is de vraag of vergelijkbare actie moet worden ondernomen in de *post-marketing* setting. De PRAC stelt voor om behandelaars te informeren zodat zij indien nodig de behandelstrategie kunnen wijzigen. Dit staat nu op de agenda om besproken te worden in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

##### **Forxiga (dapagliflozine)**

Dit geneesmiddel is goedgekeurd voor de behandeling van type I en type II diabetes mellitus. Ten tijde van goedkeuring zijn een *Post Approval Safety Study* (PASS) studie en *educational material* opgelegd aan de firma, vanwege van het verhoogde risico op diabetische ketoacidose. De firma heeft verzocht deze PASS studie niet langer als opgelegde studie te classificeren en de aanvullende monitoring status van het product op te heffen. Dit werd niet geaccepteerd en nu trekt de firma de indicatie voor type I diabetes in. De firma wilde een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uitsturen met daarin de boodschap dat het terugtrekken van de indicatie een vrijwillige actie was. Deze boodschap is echter aangepast om duidelijk te maken dat er

een risico is op ketoacidose is en dat het *educational material* niet langer beschikbaar zal zijn.

**Vaxzevria (COVID-19 vaccin van Astrazeneca)**

Eerder werd in de productinformatie van dit vaccin een waarschuwing opgenomen voor Guillain-Barré syndroom. Inmiddels zijn een aantal goed gedocumenteerde gevallen van Guillain-Barré syndroom bekend, waarbij andere oorzaken (dan het vaccin) waren uitgesloten. Dit heeft ertoe geleid dat Guillain-Barré syndroom nu ook als bijwerking is opgenomen in de productinformatie.

**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 adviezen geagendeerd.

**Agendapunt 13.6**

**Pediatrische onderzoeksplannen**

Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

**Agendapunt 13.7**

**Overige zaken**

Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

**Agendapunt 13.8**

**Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

Er zijn geen agenda's 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)

Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)

Dr. A.M. Bosch (telefonisch)

Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)

Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)

Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma