

Vastgesteld d.d.
21 december 2023

**Openbaar verslag van de 1040^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 30 oktober 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-02-2024	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *rilpivrine* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
 - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *omecamtiv mecarbil* als werkzaam bestanddeel en ATC code C01EB waarmee deze valt onder de klasse *other cardiac preparations*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *amfotericine B* als werkzaam bestanddeel en ATC code J02AA01, waarmee deze valt onder de klasse

- 10.b *antimycotics for systemic* use. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
Metalyse
tenecteplase
Cardiovasculair
- 10.c Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor twee producten met *opicapon* als werkzaam bestanddeel en ATC code N04BX04, waarmee deze vallen onder de klasse *other dopaminergic agents*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Retsevmo
selpercatinib
Oncologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a Agendapunt vervallen
- 12.b CMDh-agenda 7-9 november 2023
- 12.c PRAC-verslag 23-26 oktober 2023
- 13 *Zaken ter informatie***
- 13.1 *Zaken door voorzitter afgehandeld***
- 13.2 *Actiepuntenlijst***
- 13.3 *Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken***
- 13.4 *Overzicht perscontacten***
- 13.5 *Wetenschappelijke adviezen***
- 13.6 *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 1040^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd.
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 10.d 10.c, 7.a 7.b 10.a en 10.b. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Krazati (adagrasib)**
Over dit geneesmiddel, met als beoogde indicatie de behandeling van patiënten met *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC), nam Nederland een negatief standpunt in samen met een meerderheid van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Hierop volgde een *re-examination* procedure. In die procedure waren er geen nieuwe inzichten. Een meerderheid van de *Scientific Advisory Group* (SAG) bleek echter positief te zijn. Volgens hen is er in deze lijn van behandeling een grote behoefte aan werkzame therapieën, en zij vinden de gepresenteerde resultaten overtuigend genoeg. Ook werd opgemerkt dat het eerder ingenomen negatieve standpunt voor het vergelijkbare sotarasib niet zonder meer van toepassing is op adagrasib. Dit onderwerp wordt komende week opnieuw besproken in de CMHP. Nederland zal daar zijn eerder ingenomen negatieve standpunt handhaven. Het College steunt dit.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

-
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7.a *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.b *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

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

Agendapunt 10.b

Metalyse

Productnaam	Metalyse
Werkzaam bestanddeel	tenecteplase
Farmaceutische vorm en sterkte	<i>Geregistreerd</i> - poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 40 mg en 50 mg <i>Aangevraagd</i> - poeder voor oplossing voor injectie: 25 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AD11
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	132165, 70806, 70807
Zaaknummer	1031697

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (25 mg) met een nieuwe indicatie: “*Metalyse is indicated in adults for the thrombolytic treatment of acute ischaemic stroke (AIS) within 4.5 hours from last known well and after exclusion of intracranial haemorrhage.*”

De huidige goedgekeurde indicatie van de 40 mg en 50 mg sterktes is: “*Metalyse is indicated in adults for the thrombolytic treatment of suspected myocardial infarction with persistent ST elevation or recent left Bundle Branch Block within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction (AMI) symptoms.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De variatie wordt onderbouwd met een aantal studies, waarvan de AcT-studie als pivotal wordt beschouwd. AcT is een *pragmatic, registry linked, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, parallelgroep non-inferioriteitsstudie*.

Het totaal aan overlegde studies en *exploratory analyses* wijst erop dat de 0.25 mg/kg dosering van tenecteplase non-inferieur is aan comparator alteplase (ALT), bij AIS patiënten die in aanmerking komen voor trombolysie. Het veiligheidsprofiel van tenecteplase is grotendeels vergelijkbaar met dat van de comparator.

- In de studie is adaptieve randomisatie toegepast. Om te kunnen uitsluiten dat sprake is van bias zijn er meer details nodig over deze randomisatieprocedure. De Rapporteur stelt hierover een *other concern* op. Het College steunt dit, maar stelt voor daar nog een aantal vragen aan toe te voegen.
- De Rapporteur vindt dat de indicatie moet worden aangepast en formuleert hierover een *other concern*. Opgemerkt wordt dat geen duidelijk tekstvoorstel wordt gedaan door de Rapporteur. Volgens het College moet de aangevraagde indicatie worden aangepast naar: “*Treatment of acute ischaemic stroke*”. De timing van de dosering dient te worden verplaatst naar rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Ook dient de wijze waarop de posologie wordt omschreven gelijk te worden getrokken aan Actilyse (alteplase). Het verzoek voor het aanpassen van de indicatie is formeel een *major objection*. Verder is het College niet akkoord met het opnemen van de EXTEND-IA TNK studie in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SmPC.
- In de SmPC van de reeds geregistreerde sterktes (40 mg en 50 mg) is de volgende contra-indicatie opgenomen: “*Known history of ischaemic stroke or transient*

ischaemic attack in the preceding 6 months, except current acute ischaemic stroke within 4.5 hours. De firma stelt voor daar het onderstreepte deel aan toe te voegen. Het College vindt dat het onderstreepte deel moet worden weggelaten. De 40 mg en 50 mg sterktes zijn niet bedoeld voor toepassing bij AIS.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze variatie. Non-inferioriteit ten opzichte van de comparator is aangetoond bij deze indicatie, maar een *major objection* over de bewoording van de indicatie verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.c

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.d

Retsevmo

Productnaam	Retsevmo
Werkzaam bestanddeel	selpercatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules 40 mg en 80 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX22
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126181, 126182
Zaaknummer	990799

Het betreft de 3^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with:*

- *advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with a RET inhibitor*

Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with:

- *advanced RET fusion-positive thyroid cancer who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate) who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib*
- *advanced RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC).”*

~~*Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC).”*~~

Toe te voegen tekst is onderstreept. Het **blauwe** deel is in de onderhavige ronde toegevoegd.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 1024^e Collegevergadering (d.d. 20 maart 2023). 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 onderbouwing zowel voor de adolescenten als voor de volwassenen indicatie. De eenarmige studieopzet maakt dat de resultaten niet in de context kunnen worden geplaatst van bestaande eerstelijnsbehandelingen. Ook is het aantal patiënten waarvoor data beschikbaar is erg beperkt, en is de follow-up kort. Over deze kwesties zijn verschillende *major objections* geformuleerd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De Rapporteur concludeert dat de eerder geformuleerde *major objection* over de externe validiteit van de studieresultaten is opgelost. De firma heeft gecorrigeerde data aangeleverd voor baseline *characteristics* van de patiënten, waaruit zou blijken dat de studiepopulatie consistent is met de beoogde doelpopulatie dan eerder werd aangenomen. Het College is het niet met de Rapporteur eens. De intrinsieke beperkingen van een eenarmige studie maken dat een dergelijke retrospectieve herdefinitie van de populatie de externe validiteit niet kan verbeteren. Door de retrospectieve herdefinitie is het aantal patiënten dat overeenkomt met de aangevraagde indicatie zelfs lager komen te liggen. Aanvankelijk wordt geopperd

dat een *Specific Obligation* (SOB) kan worden opgelegd om de werkzaamheid in een onafhankelijk cohort bevestigd te krijgen. In reactie hierop wordt gevraagd waarom in dit geval haast geboden zou zijn. Het geneesmiddel is immers al (in de tweede lijn) beschikbaar voor patiënten. De urgentie (SOB) voor een voorwaardelijke goedkeuring van de aangevraagde eerstelijnsindicatie wordt niet gezien en ook niet acceptabel geacht op basis van de huidige beschikbare data. De al dan niet bevestigende resultaten van de LIBRETTO-001 kunnen worden afgewacht.

- Het College is het met de Rapporteur eens dat de *major objection* over de niet aangetoonde *Major Therapeutic Advantage* (MTA) ten opzichte van bestaande behandelingen niet is opgelost.
- De Rapporteur stelt dat de *major objection* over de lagere *Overall Response Rate* (ORR) bij adolescenten is opgelost. De firma heeft hiervoor een afdoende verklaring gegeven. Het College deelt de mening van de Rapporteur.

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 objection* over de externe validiteit van de studieresultaten is niet opgelost. Ook de *major objection* over de niet aangetoonde MTA is niet opgelost. Op basis van de huidige beschikbare data is de aangevraagde eerstelijnsindicatie onvoldoende onderbouwd.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 7-9 november 2023**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de CMDh-website.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 23-26 oktober 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's 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

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

Dr. V. Deneer (digitaal)

Prof. dr. P.A. de Graef (digitaal)

Dr. C. van Nieuwkoop (digitaal)

Prof. dr. F.G.M. Russel (digitaal)

Prof. dr. G.S. Sonke (digitaal)

A. Walenkamp (digitaal)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma