

Vastgesteld d.d.
21 november 2019

**Openbaar verslag van de 935^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 29 augustus 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-12-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
06-11-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 6.2.a, 7.a, 7.b, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e en 13.7.a. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 4 en 10.f.	2

- 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**
- 6.2.a PSUSA Ingenol mebutaat
ingenol mebutaat
Dermatologie
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Quizartinib
quizartinib
Oncologie
- 7.b Insulin aspart Sanofi
insulin aspart
Diabetes mellitus
- 7.c Nurofen Long Lasting & Ibuprofen Strides
ibuprofen
Pijn en koorts
- 7.d Vanflyta
quizartinib

	Oncologie
8	Bezwaarschriften
8.a	Beslissing op bezwaar logo Livsane
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS
10.a	Aectura Breezhaler indacaterol en mometason Luchtwegen
10.b	Daurismo glasdegib Oncologie
10.c	Enerzair Breezhaler indacaterol, glycopyrronium en mometason Luchtwegen
10.d	Livogiva en Qutavina recombinant humaan teriparatide Osteoporose
10.e	Reblozyl luspatercept Hematologie / Oncologie
10.f	Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met <i>trastuzumab</i> als werkzaam bestanddeel en ATC code L01XC03, waarmee deze valt onder de klasse <i>other antineoplastic agents</i> . Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC – agenda 2-5 september 2019
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	Pediatrische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.7.a	Rybelsus semaglutide Diabetes mellitus
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie

-
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 935^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Duell en dhr. Bruinsma, beiden werkzaam bij Zorginstituut Nederland (ZiN). Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Plasmeijer en mevr. Fiebrich-Westra van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.f dat hij betrokken is bij studies met een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgende de agendapunten 6, 8 en 12. Daarna volgen de agendapunten 7.d, 7.a en 7.b en 7.c. Na agendapunt 12 volgen eerst agendapunten 6, 8 en 11. Hierna volgen agendapunten 7.d, 7.a en 7.b 7.c, 10.a en 10.c, waarna punten 10.b, 10.f, 10.e en 10.d zullen worden behandeld.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Afmeldingen

De Collegeleden Deneer, Dekkers en Van Rensen zijn verhinderd.

Afscheid Collegelid Hazes

Dit is de laatste Collegevergadering die mevr. Hazes bijwoont in de hoedanigheid van Collegelid. Het College bedankt mevr. Hazes voor haar inzet.

Zalmoxis

Dit geneesmiddel wordt ingezet bij haplo-identieke stamceltransplantaties. Het is voorwaardelijk goedgekeurd (*Conditional Marketing Authorisation, CMA*), aangezien werkzaamheid was aangetoond op basis van een *matched pair* analyse uit de EBMT database. De *Specific Obligation (SOB)* voor de CMA was dat de data van de destijds nog lopende gerandomiseerde studie moeten worden overlegd wanneer deze beschikbaar komen. In een recente herregistratieprocedure voor dit geneesmiddel is de voortgang van de studie bediscussieerd, waarbij duidelijk werd dat de inclusie van patiënten achterloopt. Men ging er echter vanuit dat de resultaten van deze studie nog steeds in de afgesproken termijn beschikbaar zouden komen en de herregistratie is goedgekeurd door de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Voordat de EC de herregistratie formeel had goedgekeurd heeft de firma een ongeplande interimanalyse uitgevoerd op de studie. De eerste analyse van de data wees uit dat Zalmoxis geen klinisch voordeel geeft ten opzichte van de controle-arm. De firma heeft de studie vervolgens geschorst. In reactie hierop heeft de CAT aan de Europese Commissie (EC) laten weten dat er nieuwe data beschikbaar zijn gekomen die mogelijke consequenties hebben voor de

benefit/risk balans. In en reactie hierop heeft de EC de goedkeuring van de herregistratie *on hold* gezet, en de herregistratieprocedure is terugverwezen naar de CAT. Dit heeft geresulteerd in een *major objection* waarin de firma wordt verzocht de interimresultaten te overleggen. In een komende Collegevergadering komt dit onderwerp uitgebreider aan bod.

Update - communicatievoorstel omtrent nitrosamine-onzuiverheden

De geplande EMA-communicatie, waarmee registratiehouders en grondstoffabrikanten van niet-sartanen worden verzocht een risicobeoordeling uit te voeren met betrekking tot het risico op vorming van / contaminatie met nitrosamine onzuiverheden, zal op korte termijn worden ingezet. Dit communicatievoorstel is eerder besproken in o.a. de 934^e Collegevergadering (d.d. 1 augustus 2019). Nieuw ten opzichte van de eerdere besprekingen in het College is dat er nu meer duidelijkheid is over de te hanteren limieten, en dat er nu een deadline wordt genoemd voor uitvoeren risicobeoordeling. Hiermee wordt tegemoetgekomen aan de eerdere bezwaren die door Nederland waren opgeworpen. Opgemerkt dat wanneer de EMA-communicatie wordt gepubliceerd, er gelijktijdig een bericht over dit onderwerp op de CBG-website zal worden geplaatst.

Nevenfuncties Collegeleden

De Collegeleden ontvangen op korte termijn een bericht waarin nadere uitleg wordt gegeven over hoe nevenfuncties en wijzigingen in nevenfuncties gemeld moeten worden bij het aCBG.

Onderzoek oplossingsrichting geneesmiddeltekorten

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft onderzoeksbureau Gupta de opdracht gegeven te onderzoeken of het door de overheid verplicht stellen van ijzeren voorraden geneesmiddelen een oplossing zou kunnen zijn voor de steeds vaker voorkomende geneesmiddeltekorten. De leden van de werkgroep geneesmiddeltekorten zijn recent door Gupta bijgepraat over de huidige stand van zaken. Mocht de aanbeveling tot het verplicht stellen van ijzeren geneesmiddelenvoorraden worden gedaan, dan is nog niet duidelijk bij wie de verantwoordelijkheid zou liggen voor de aanleg ervan. Het onderzoeksrapport zal naar verwachting in september worden afgerond, waarna het naar de minister van VWS wordt gestuurd. De minister zal een standpunt bepalen en zal dat tezamen met het rapport openbaar maken.

Stand van zaken tekort Tavegyl oplossing voor injectie (clemastine)

Op 16 august jl. ontving het aCBG een aantal meldingen dat dit geneesmiddel niet langer beschikbaar zou zijn. Uit een gesprek met de firma (GSK) bleek dat deze in 2017 had besloten om strategische redenen te stoppen met de productie van dit geneesmiddel. Dit is echter pas recent gemeld. De fabrikant blijkt dit geneesmiddel nog wel te produceren voor andere landen, waar de handelsvergunning voor Tavegyl is overgenomen door een andere firma.

Het aCBG heeft contact opgenomen met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en aangegeven dat Tavegyl voor Nederland een kritisch product is. De IGJ heeft vervolgens een artikel 3.17.a afgegeven, waardoor dit geneesmiddel vanuit het buitenland kan worden geïmporteerd. Veder heeft de firma in overleg met het aCBG en IGJ een brief gestuurd naar huisartsen, (ziekenhuis)apothekers en een aantal beroepsverenigingen. In deze brief wordt de huidige situatie omtrent Tavegyl uitgelegd, en wordt tevens aangegeven dat momenteel wordt gezocht naar een lange

termijn oplossing. Naar verwachting wordt binnen drie maanden een oplossing gevonden.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 929^e Collegevergadering d.d. 22 mei 2019

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

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

Agendapunt 6.2.a PSUSA ingenol mebutaat

Productnamen	Ingenol mebutaat
Werkzame bestanddelen	ingenol mebutaat
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D06BX02
Procedure	centrale procedure: PRAC –Rapporteur = Polen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	724493

Het betreft een PSUSA (*Periodic Safety Update Single Assessment*) voor ingenol mebutaat. Een actief bestanddeel of dezelfde combinatie van actieve bestanddelen van een geneesmiddel dat in meer dan één lidstaat is geregistreerd, wordt beoordeeld volgens het principe van de Europese enkele beoordeling; de zogenaamde '*single assessment*'. Een dergelijke beoordeling betreft een uitgebreide kritische analyse van bestaande of nieuwe risico's en het eventuele effect daarvan op van de *benefit/risk* balans van de producten die het betreffende actieve bestanddeel bevatten. Ook wordt gekeken of vervolgens verder onderzoek nodig is en of de handelsvergunning moet worden aangepast (bijvoorbeeld door het aanpassen van de productinformatie). In Nederland betreft het één registratie onder de merknaam Picato. De huidige goedgekeurde indicatie van Picato is: "Voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen."

In de post-marketing setting in en de klinische studies is de incidentie van huidtumoren relatief hoog bij patiënten die worden behandeld met ingenol mebutaat. Op basis van een beoordeling van deze data komt de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) – Rapporteur tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans van ingenol mebutaat op dit moment negatief is. De PRAC-Rapporteur beveelt aan de handelsvergunning te schorsen, in elk geval totdat de resultaten van twee nog lopende *Post-Approval Safety Studies* (PASS) kunnen worden beoordeeld. Het College wijst op de beperking in de beschikbare data, waardoor deze moeilijk te interpreteren zijn.

Conclusie

Het College komt tot de conclusie dat het, gelet op de beperkingen in de beschikbare data, te vroeg is om te kunnen spreken van een negatieve *benefit/risk* balans. Aanbevolen wordt een arbitrageprocedure te starten, waarin het risico op huidtumoren en de impact op de *benefit/risk* balans verder kan worden beoordeeld.

Agendapunt 7 Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a Quizartinib

Productnamen	Quizartinib
Werkzame bestanddelen	quizartinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 18 mg en 27 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	---
Zaaknummer	703715

Het betreft een aanvraag voor een *compassionate use* programma (CUP). Middels een CUP kunnen bij uitzondering niet geregistreerde geneesmiddelen voor worden geschreven. Het gaat dan om een specifieke situatie, waarin beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor meerdere patiënten (cohort) noodzakelijk wordt gevonden, voordat een handelsvergunning wordt toegekend.

Voor het uitvoeren van een CUP dient door de firma een verzoek ingediend te worden bij het aCBG. Dit verzoek moet aangeven hoe de cohort van patiënten zal worden gedefinieerd en welke patiënten hieronder vallen. In dit geval betreft het patiënten die voldoen aan de volgende indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsed or refractory (RR) AML that are FLT3-ITD positive.”*

De handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel is geagendeerd onder 7.d.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het College vindt een CUP voor dit geneesmiddel niet acceptabel. Er kan geen cohort patiënten worden gedefinieerd dat baat heeft bij behandeling met dit geneesmiddel. Ook is het onzeker of er uitzicht is op een handelsvergunning, aangezien er in de aanvraagprocedure voor de handelsvergunning (agendapunt 7.d) diverse bezwaren resteren. Uitzicht op een handelsvergunning is een belangrijke voorwaarde voor het toekennen van een CUP.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.b

Insulin aspart Sanofi

Productnaam	Insulin aspart Sanofi
Werkzame bestanddelen	insulin aspart
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in cartridge/voorgevulde spuit: 100 eenheden/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AB05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	125133
Zaaknummer	738621

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met NovoRapid als referentiegeneesmiddel. De indicatie die voor Insulin aspart Sanofi wordt aangevraagd is identiek aan de huidige goedgekeurde indicatie van NovoRapid: *“Insulin aspart Sanofi is indicated for the treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.”*

Kwaliteit

De ontwikkeling, karakteristiek, fabricatie en controle van het werkzame bestanddeel en het eindproduct zijn voldoende beschreven. Er zijn een aantal *other concerns* geformuleerd, o.a. over de controlestrategie en de onzuiverheden.

Non-klinische onderzoeken

Vanuit non-klinisch oogpunt is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond. Nadat een aantal additionele rapporten waren opgevraagd bij de firma, werd bij toeval ontdekt dat twee in-vitro *biosimilarity* studies in eerste instantie een negatieve uitkomst hadden, waarna deze opnieuw werden uitgevoerd. De opnieuw uitgevoerde studies gaven een positieve uitkomst. De rapporten van de negatieve studies maakten geen deel uit van de handelsvergunningaanvraag. Het College vindt dit een zorgelijke constatering. Mogelijk is hier sprake van *cherry picking*. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Besloten wordt uit te zoeken of deze bevinding aanleiding kan vormen voor een *Good Laboratory Practice (GLP)* of *Good Manufacturing Proces (GMP)* inspectie.

Klinische onderzoeken

- De resultaten van de farmacokinetiek (PK) / farmacodynamiek (PD) studie wijzen op *biosimilarity*. Wel zijn er nog vragen over de *Area Under the Curve (AUC)* na 4 uur; voor Insulin aspart Sanofi ligt deze significant lager dan voor het referentiegeneesmiddel. De mogelijk oorzaak en de consequenties van deze bevinding moeten worden bediscussieerd.
- De resultaten van een klinische studie bij patiënten met type 1 en patiënten met type 2 diabetes wijzen uit dat Insulin aspart Sanofi in termen van werkzaamheid en veiligheid non-inferieur is aan het referentiegeneesmiddel. Ook het immunogeniciteitsprofiel is vergelijkbaar. Wel wordt bij patiënten die zijn behandeld met Insulin aspart Sanofi een verhoogde incidentie van hypoglykemie gezien. De firma wordt verzocht dit te verklaren. Mogelijk houdt dit verband met de verhoogde *potency* (5%) die wordt gezien voor Insulin aspart Sanofi.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is het College niet overtuigd van *biosimilarity*. Het non-klinische deel zorgt voor vraagtekens over de betrouwbaarheid van de data.

Agendapunt 7.c

Nurofen Long Lasting & Ibuprofen Strides

Productnaam	Nurofen Long Lasting & Ibuprofen Strides
Werkzaam bestanddeel	ibuprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 300 mg en 600 mg
Indicatiegebied	Pijn en koorts
ATC-code	M01AE01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	123451, 123458, 123459, 123461
Zaaknummer	669864

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“For the relief of mild to moderate pain expected to last longer than 6-8 hours in duration such as backache, muscular pain, joint pain, pain of non-serious arthritic conditions, period pain, dental pain and fever and pain in the common cold.”* In de vorige ronde werd een andere indicatie aangevraagd: *“Short-term symptomatic treatment of mild to moderate pain and fever.”*

Kwaliteit

- In de vorige ronde werd opgemerkt dat de sterkten (300 mg en 600 mg) moeilijk van elkaar te onderscheiden zijn. Inmiddels heeft de firma het uiterlijk van de tabletten aangepast zodat deze beter van elkaar te onderscheiden zijn.
- De *major objections* die eerder werden geformuleerd over de dissolutiespecificaties en de stabiliteitsdata zijn nog niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De *major objection* die in de vorige ronde werd geformuleerd over het gehanteerde *Minimum therapeutic Effective Concentration* (MEC) is nog niet opgelost.
- De indicatie die in onderhavige wordt voorgesteld door de firma wordt niet acceptabel geacht. Door patiënten valt moeilijk vooraf vast te stellen hoe lang de pijn zal aanhouden. De indicatie uit de vorige ronde wordt wel acceptabel geacht. Op basis van de beschikbare vergelijkende data en de klinische studie kan de werkzaamheid en veiligheid van de tabletten met directe afgifte worden geëxtrapoleerd naar de tabletten met verlengde afgifte.
- Tabletten met verlengde afgifte worden normaal gesproken geassocieerd met chronische indicaties waarbij de pilbelasting dient te worden verminderd. Vanuit dit oogpunt zijn in de vorige ronde vragen geformuleerd over de rationale van formulering met verlengde afgifte, met een indicatie voor kortdurend gebruik. Deze vragen zijn nog onvoldoende beantwoord.
- Tot slot zijn de zorgen omtrent het mogelijke risico op overdosering onvoldoende weggenomen.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Niet alle bezwaren uit de vorige ronde zijn voldoende geadresseerd.

Agendapunt 7.d

Vanflyta

Productnaam	Vanflyta
Werkzaam bestanddeel	quizartinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 17,7 mg en 26,5 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	123954
Zaaknummer	690559

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“VANFLYTA is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with early relapsed or refractory FLT3-ITD-positive acute myeloid leukaemia (AML) suitable for intensive first line treatment, and for continuation of treatment post transplant (see section 5.1).”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 919^e Collegevergadering (d.d. 20 december 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de grootte van het effect, de betrouwbaarheid van de effectschatting, de externe validiteit van de resultaten, de veiligheid en de kwaliteit.”

Kwaliteit

De *major objections* die eerder in de procedure werden geformuleerd over het uitgangsmateriaal, de limieten voor onzuiverheden en de specificaties voor de dissolutielimieten, zijn opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Met uitzondering van het bezwaar over de farmacokinetiek (PK), blijven de bezwaren uit de vorige ronde van kracht. De *Overall Survival* (OS) winst is klinisch relevant maar relatief klein, en deze wordt niet bevestigd door een winst op het eindpunt *Event Free Survival* (EFS). Verder blijft er twijfel bestaan over de betrouwbaarheid van de effectschatting, en over de externe validiteit van de studieresultaten. Samen met het ongunstige veiligheidsprofiel zorgt dit ervoor dat het College zijn eerder ingenomen negatieve standpunt behoudt.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren omtrent de grootte van het effect, de betrouwbaarheid van de effectschatting, de externe validiteit van de resultaten, en de veiligheid zijn niet weggenomen.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Beslissing op bezwaar logo Livsane

Op 24 augustus 2018 heeft de firma Brocacef een aanvraag ingediend tot aanpassing van het etiket van Livsane aan de nieuwe huisstijl. De aanpassing bestaat uit de toevoeging van het woord ‘apothekmerk’ direct onder de merknaam ‘Livsane’. Het College heeft Brocacef laten weten de voorgestelde aanpassing niet akkoord te vinden. Uiteindelijk leidde dit tot een weigering van de aanvraag. Het College acht de term ‘apothekmerk’ niet relevant voor patiënten en de term wordt door het College als wervend gezien (920^e Collegevergadering d.d. 10 januari 2019). Het kan door patiënten als betrouwbaarder opgevat worden en daardoor afzetbevorderend werken. Brocacef heeft bezwaar gemaakt tegen het weigeringsbesluit. Daarin wijst Brocacef o.a. op eerdere besluiten van het College op grond van het etiketteringsbeleid, waarbij vergelijkbare termen zoals ‘apothek’ en ‘apotheker’, wel zijn goedgekeurd. Ook wordt opgemerkt dat de aanvraag van Brocacef getoetst moet worden aan het etiketteringsbeleid zoals dat op de CBG-website is gepubliceerd. Volgens dit etiketteringsbeleid zijn ook de termen ‘apothek’ en ‘samenwerkende apothekers’ goedgekeurd. Als het College nu anders zou beslissen door de toevoeging van ‘apothekmerk’ aan het logo niet goed te keuren, dan maakt het College inbreuk op het gelijkheids-, rechtszekerheids- en het vertrouwensbeginsel. Op basis van deze overwegingen wordt besloten het bezwaar **gegrond** te verklaren. Dit betekent dat het weigeringsbesluit moet worden herroepen en dat daarvoor in de plaats het besluit komt dat wordt toegestaan het etiket voor het geneesmiddel Livsane Neusspray op de in de aanvraag voorgestelde wijze te wijzigen, zodat deze in overeenstemming wordt gebracht met de Livsane huisstijl die Brocacef voor haar producten gebruikt.

Het College is een aantal jaar geleden tot de overtuiging gekomen dat termen als ‘apothek’, ‘apotheker’ of zoals nu ‘apothekmerk’ niet meer toegestaan zouden moeten worden. Maar deze beleidswijziging is niet schriftelijk vastgelegd en niet naar buiten toe bekend gemaakt. Het is een interne gedragslijn waar het College geen beroep op kan doen. De onderhavige casus vormt voor het College aanleiding voor het opstellen van een notitie waarin de voorgenomen beleidswijziging uiteen wordt gezet, alvorens deze naar buiten toe kenbaar wordt gemaakt. Dit is een actiepoint.

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 Atectura Breezhaler

Productnaam	Atectura Breezhaler
Werkzame bestanddelen	indacaterol en mometason
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder in harde capsule: 125/62,5 microgram, 125/127,5 microgram en 125 /260 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AK
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125006, 125113, 125114
Zaaknummer	733749

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Atectura Breezhaler is indicated as a once-daily maintenance treatment of asthma in adults and adolescents 12 years of age and older where use of a combination of long acting beta2 agonist (LABA) and inhaled corticosteroid (ICS) is appropriate:*

- *patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and “as needed” inhaled short acting beta2 agonists (SABA), or*
- *patients not adequately controlled with long acting beta2 agonist and low dose of inhaled corticosteroids.*

(For effects on asthma symptom control and reduction of asthma exacerbations, see section 5.1.)”

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen. De monocomponenten zijn geregistreerd onder de namen Onbrez Breezhaler (indacaterol) en Asmanex Twisthaler (mometason). Onbrez is goedgekeurd voor de behandeling van *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*, Asmanex is goedgekeurd voor de behandeling van astma.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Het zout van indacaterol in dit combinatiegeneesmiddel (acetaat) is een ander zout dan aanwezig is in het goedgekeurde monocomponent Onbrez (maleaat). Non-klinische data wijzen uit dat indacaterol acetaat een hogere cardiotoxiciteit vertoont dan indacaterol maleaat. Aanvullend wordt vanuit klinisch oogpunt opgemerkt dat deze vergelijking met indacaterol maleaat moeilijk is omdat de veiligheidsdatabase van COPD patiënten is, terwijl de data voor indacaterol acetaat afkomstig zijn uit een veiligheidsdatabase van astma patiënten. De firma wordt desondanks verzocht de patiënten met één of meerdere cardiovasculaire risicofactoren uit beide populaties met elkaar te vergelijken.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies.

- Op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aangetoond dat de hogere dosering een additioneel voordeel biedt ten opzichte van de lagere dosering. Ook heeft de hogere dosering een ongunstiger cardiovasculair veiligheidsprofiel. Dit leidt ertoe dat er in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) geen heldere aanbevelingen kunnen worden gedaan met betrekking tot de

keuze voor een bepaalde sterkte of dosisaanpassing. De zorgen over de cardiovasculaire veiligheid worden veroorzaakt door de onbalans in mortaliteit die wordt gezien in de studies (ten nadele van het combinatiegeneesmiddel). Over deze zaken formuleert de Rapporteur *major objections* die worden ondersteund door het College.

- Het studieontwerp voldoet niet aan de huidige behandelaanbevelingen, omdat het GINA (*Global Initiative for Asthma*) richtsnoer sinds de uitvoer van de studies is aangepast. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit een *other concern* en wijst erop dat de studies ten tijde van de uitvoer wel voldeden aan de behandelrichtlijnen. Ook zijn de studies uitgevoerd in lijn met het wetenschappelijk advies. Dit neemt niet weg dat de plaats van dit combinatiegeneesmiddel in de huidige klinische praktijk nadere bediscussieering behoeft. Mogelijk leidt dit tot een aanpassing van de voorgestelde indicatie. Het indicatiedeel achter de tweede bulletpoint is nu onvoldoende onderbouwd, aangezien de studies niet waren opgezet om direct bewijs leveren van superioriteit ten opzichte van laag gedoseerde ICS/LABA.
- In de studie wordt een samengesteld eindpunt gehanteerd; *Asthma Control Questionnaire-7* (ACQ-7). Dit eindpunt dient als secundaire, van patiënten afkomstige uitkomstmaat. Een dergelijke uitkomstmaat is vereist volgens de *European Medicines Agency* (EMA) *Asthma guideline*. De ACQ-7 wordt mogelijk gedreven door een andere factor ('*pre-bronchodilator FEV1*') en daarom dient de ACQ-6 gebruikt te worden. Dit is een *major objection*.
- Er kan geen equivalentie worden vastgesteld tussen monocomponent ICS en ICS in de het combinatiegeneesmiddel. Hierdoor kan een meerwaarde niet per se worden toegeschreven aan de LABA component van het combinatiegeneesmiddel. Dit is een *other concern*.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid, veiligheid en de indicatie.

Agendapunt 10.b

Daurismo

Productnaam	Daurismo
Werkzaam bestanddeel	glasdegib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX63
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	124948, 124949
Zaaknummer	731777

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“In combination with low-dose cytarabine, for the treatment of newly diagnosed de novo or secondary acute myeloid leukaemia (AML) in adult patients who are not candidates for standard induction chemotherapy.”*

Kwaliteit

Er zijn een aantal *major objections* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van o.a. een open-label, gerandomiseerde fase I/II studie.

- De resultaten wijzen op een klinisch relevant effect op het primaire eindpunt *Overall Survival (OS)*. De resultaten zijn dermate overtuigend dat het ontbreken van een bevestigende fase III studie in dit geval niet als groot bezwaar wordt gezien, mede omdat het een patiëntenpopulatie betreft met een slechte prognose en beperkte behandelopties.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de gehanteerde leeftijdscriteria, die leidend leken te zijn bij de inclusie van patiënten. Het College vindt dit een *other concern*. De inclusie van patiënten was gebaseerd op meer criteria dan alleen leeftijd. Volgens het College leidden deze criteria tot de selectie van een patiëntenpopulatie die voldoende representatief is voor de klinische praktijk. Het College is het ook niet eens met het voorstel om in de indicatie een afkappunt voor leeftijd op te nemen (55 jaar). De leeftijdsgroep die is onderzocht kan worden weergegeven in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Bij vergelijkbare geneesmiddelen is dit ook gedaan.
- Ook *major objection* die de Co-Rapporteur formuleert, over de patiënten die niet konden worden geëvalueerd, wordt niet ondersteund als *major objection*. Volgens het College is het verschil in niet-evalueerbare patiënten tussen de verschillende behandelarmen niet van invloed op het waargenomen OS voordeel, en daarmee op de *benefit/risk* balans.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de *major objections* op gebied van kwaliteit worden opgelost.

Agendapunt 10.c

Enerzair Breezhaler

Productnaam	Enerzair Breezhaler
Werkzame bestanddelen	indacaterol, glycopyrronium en mometason
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder in harde capsule: 14 microgram/46 microgram/68 microgram, 114 microgram/46 microgram/136 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AL
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125004, 125112
Zaaknummer	735745

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“As a maintenance treatment of asthma, and to reduce asthma exacerbations, in adults not adequately controlled with a maintenance combination of a long acting beta2 agonist (LABA) and an inhaled corticosteroid (ICS). The safety and efficacy of Enerzair Breezhaler in paediatric patients below 18 years of age have not been established.”*

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van drie bekende werkzame bestanddelen. De monocomponenten zijn geregistreerd onder de namen Onbrez Breezhaler (indacaterol), Asmanex Twisthaler (mometason), en Seebri Breezhaler (glycopyrronium). Onbrez en Seebri Breezhaler zijn goedgekeurd voor de behandeling van *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), Asmanex is goedgekeurd voor de behandeling van astma.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Het zout van indacaterol in dit combinatiegeneesmiddel (acetaat) is een ander zout dan aanwezig is in het goedgekeurde monocomponent Onbrez (maleaat). Non-klinische data wijzen uit dat indacaterol acetaat een hogere cardiotoxiciteit vertoont dan indacaterol maleaat. Aanvullend wordt vanuit klinisch oogpunt opgemerkt dat deze vergelijking met indacaterol maleaat moeilijk is omdat de veiligheidsdatabase van COPD patiënten is, terwijl de data voor indacaterol acetaat afkomstig zijn uit een veiligheidsdatabase van astma patiënten. Ondanks dat de patiëntenpopulaties verschillen, wordt de firma verzocht de patiënten met één of meerdere cardiovasculaire risicofactoren uit beide populaties met elkaar te vergelijken.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een fase III studie.

- De voorgestelde indicatie is geen goede afspiegeling van de onderzochte patiëntenpopulatie. Hierover is een *major objection* geformuleerd. In de studie waren alleen patiënten geïncludeerd die werden behandeld met matig tot hoog gedoseerd ICS/LABA. Ook was de patiëntenpopulatie beperkt tot patiënten die in de voorafgaande jaren één of meerdere astma-exacerbaties hadden ervaren. In het verlengde hiervan dient het indicatiedeel *‘to reduce asthma exacerbations’* uit de indicatie te worden verwijderd, aangezien eindpunten niet in de indicatie thuishoren. Voorts is op dit eindpunt geen effect aangetoond.
- In de studie wordt een samengesteld eindpunt gehanteerd; *Asthma Control Questionnaire-7* (ACQ-7). Dit eindpunt dient als secundaire, van patiënten

afkomstige uitkomstmaat. Een dergelijke uitkomstmaat is vereist volgens de *European Medicines Agency (EMA) Asthma guideline*. De ACQ-7 wordt mogelijk gedreven door een andere factor ('*pre-bronchodilator FEV1*') en daarom dient de ACQ-6 gebruikt te worden. Dit is een *major objection*.

- Er kan geen equivalentie worden vastgesteld tussen monocomponent ICS en ICS in de het combinatiegeneesmiddel. Hierdoor kan een meerwaarde niet per se worden toegeschreven aan de LABA component van het combinatiegeneesmiddel. Dit is een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de studie-opzet en de indicatie.

Agendapunt 10.d

Livogiva en Qutavina

Productnaam	Livogiva en Qutavina
Werkzaam bestanddeel	recombinant humaan teriparatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 20 microgram / 20 microliter
Indicatiegebied	Osteoporose
ATC-code	H05AA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	125005, 125003
Zaaknummer	733745, 733729

Het betreft de 1^e ronde van twee aanvragen via de centrale procedure. Dit zijn *biosimilar* aanvragen met Forsteo (teriparatide) als referentiegeneesmiddel. De indicaties die voor Livogiva en Qutavina worden aangevraagd zijn identiek aan de huidige goedgekeurde indicatie van Forsteo: “<Productnaam> is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen. Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken (zie rubriek 5.1). Bij postmenopauzale vrouwen is er een significante afname aangetoond in de incidentie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen, maar niet van heupfracturen. Behandeling van osteoporose geassocieerd met aanhoudende systemische glucocorticoïde behandeling bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).”

Kwaliteit

Op gebied van kwaliteit is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond. Hierover is door de Rapporteur een aantal *major objections* geformuleerd (analytische methoden zijn niet gevalideerd, er zijn geen vooraf gedefinieerde acceptatiecriteria en er is geen statistische analyse uitgevoerd). Het College steunt deze *major objections*, met uitzondering van de *major objection* waarin de firma wordt verzocht meer batches van de zowel het test als het referentiegeneesmiddel te includeren in de *biosimilarity* studie. Volgens het College is dit geen directe vereiste aangezien teriparatide een relatief eenvoudig eiwit is dat goed te karakteriseren valt. Vanuit dit oogpunt zou een *biosimilarity* studie op basis van de huidige hoeveelheid batches acceptabel kunnen zijn, mits de firma dit voldoende rechtvaardigt.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze geneesmiddelen. Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* onvoldoende aangetoond. Hierover zijn een aantal *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.e

Reblozyl

Productnaam	Reblozyl
Werkzaam bestanddeel	luspatercept
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 25 mg en 75 mg
Indicatiegebied	Hematologie / Oncologie
ATC-code	B03X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124954, 124955
Zaaknummer	731972

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Myelodysplastic syndromes (MDS)-associated anaemia - Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with*

- *very low- to intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS)-associated anaemia who have ring sideroblasts,*
- *require red blood cell (RBC) transfusions and,*
- *received or are not eligible for erythropoiesis-stimulating agents (ESAs).*

β-thalassaemia-associated anaemia - Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with beta-thalassaemia (β-thalassaemia)-associated anaemia who require RBC transfusions.”

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

De MDS-gerelateerde anemie wordt onderbouwd met o.a. de eerste 48 weken van een lopende fase III studie waarin de werkzaamheid van luspatercept is onderzocht bij volwassen patiënten met een transfusie-afhankelijke anemie op basis van een mild tot matig ernstige MDS (met ringsideroblasten). Het betrof zowel patiënten die al waren behandeld met *Erythropoiesis-Stimulating Agents* (ESAs) als patiënten die hiervoor niet in aanmerking kwamen. Het primaire eindpunt is het aantal patiënten met een transfusievrije periode van tenminste acht weken.

De β-thalassaemie -indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van o.a. een lopende fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van luspatercept wordt onderzocht bij patiënten met transfusieafhankelijke β-thalassaemie. Hier is het primaire eindpunt vermindering van de transfusielast.

De resultaten van beide studies wijzen op een klinisch relevante mate van werkzaamheid.

- Met betrekking tot de MDS indicatie wordt opgemerkt dat de Co-Rapporteur graag twee dingen opgehelderd ziet. Het eerste is de definitie van transfusieafhankelijkheid, waarbij het de vraag is of de gehanteerde afkappunten representatief zijn voor de afkappunten die in de klinische praktijk worden gebruikt. Het tweede is de onzekerheid omtrent de methode waarmee de respons werd vastgesteld. De betreffende test is niet gevalideerd. Over deze zaken formuleert de Co-Rapporteur een *major objection*. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien de uitkomsten geen significante invloed zullen hebben op de behaalde resultaten.

- Middels een *major objection* van de Rapporteur wordt de firma verzocht beide indicaties aan te passen zodat deze een betere afspiegeling zijn van de onderzochte patiëntenpopulatie (transfusieafhankelijke patiënten). Tevens dient de β -thalassaemie –indicatie in lijn te worden gebracht met de bewoording van het recent goedgekeurde Zynteglo. Daarnaast dient de firma voor beide indicaties te bediscussiëren of de resultaten van de studies kunnen worden geëxtrapoleerd naar de bredere transfusieafhankelijke patiëntenpopulatie van MDS patiënten en β -thalassaemie patiënten.
- Na het *data lock point* is er een melding gedaan van een overlijdensgeval. Het betreft een 27-jarige β -thalassaemie patiënt die was behandeld met luspatercept. Deze patiënt ontwikkelde een zeldzame vorm van Acute Myeloïde Leukemie (AML) en overleed aan de gevolgen van neutropenie en sepsis. Dit overlijdensgeval vormt, samen met de bevindingen in een non-klinische toxiciteitsstudie en het werkingsmechanisme, aanleiding voor zorgen over het carcinogene potentieel van luspatercept. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Klinisch relevante werkzaamheid is aangetoond, maar *major objections* resteren over de beide indicaties en over de veiligheid. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.

Agendapunt 10.f

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Twee wetenschappelijke zaken zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- 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.c** **PRAC – agenda 2-5 september 2019**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda 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 de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Veertien adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Rybelsus**
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

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
935/01	8.a	Notitie opstellen waarin de voorgenomen beleidswijziging (termen als 'apotheek', 'apotheker' of 'apotheekmerk' niet meer toegestaan in merknaam) uiteen wordt gezet, alvorens deze naar buiten toe kenbaar wordt gemaakt.

Presentielijst

Prof. dr. A. De Boer (voorzitter)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. P.A. De Graeff

Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis

Mw. prof. dr. J.M.W. Hazes

Prof. dr. R.J. Van Marum

Dr. C. Van Nieuwkoop

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma