

Vastgesteld d.d.  
19 december 2019

**Openbaar verslag van de 939<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 24 oktober 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
16-01-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
29-01-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.b, 7.d, 7.g, 7.h, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g en 10.h.	definitief

- 1**                    **Opening**
- 2**                    **Belangenconflicten**
- 3**                    **Vaststellen agenda**
- 4**                    **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5**                    **Collegeverslagen**
- 5.a                    Conceptverslag 934<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 1 augustus 2019
- 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                    Camcolit  
lithium  
Psychiatrie
- 7.b                    Opdivo + Yervoy  
nivolumab + ipilimumab  
Oncologie
- 7.c                    Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 7.d                    Rekambys  
rilpivirine  
Infectieziekten
- 7.e                    Soltrivit D3  
cholecalciferol  
Vitaminedeficiëntie / Otrhopedie



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

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

- 7.f Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 7.g Vocabria  
cabotegravir  
Infectieziekten
- 7.h Zolgensma  
onasemnogene abeparvovec  
Spierziekten
- 8 Bezwaarschriften**
- 8.a Beslissing op bezwaar Teriflunomide
- 8.b Concept besluit op verzoek van Goodlife aan het aCBG om art. 51 van de toe te passen
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Abicipar Pegol Allergan  
abicipar pegol  
Oogheelkunde
- 10.b Arikayce  
amikacin  
Infectieziekten
- 10.c Avapritinib Blueprint  
avapritinib  
Oncologie
- 10.d Aybintio  
bevacizumab  
Oncologie
- 10.e Invokana/Vokanamet  
canagliflozine, canagliflozine + metformine  
Diabetes mellitus
- 10.f Gamunex 10%  
humaan immunoglobuline  
Neurologie
- 10.g Ofalyd  
lidocaïne  
Pijn en anesthesie
- 10.h Palforzia  
*peanut (Arachis hypogaea) allergens*  
Immunologie
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC – agenda 28-31 oktober 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            **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 939<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor dhr. Coerts, mevr. De Vries, dhr. Van Rosmalen, mevr. Van De Wijngaert en mevr. Venema, die voor het eerst deelnemen aan de Collegevergadering. Dhr. Coerts en mevr. De Vries zijn werkzaam bij Zorginstituut Nederland (ZIN). Dhr. Van Rosmalen, mevr. Van De Wijngaert en mevr. Venema werken voor de afdeling Communicatie van het aCBG. Verder is er een speciaal welkom voor dhr. Visser, lid van het Jong College.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunten 7.b en 7.g dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma's. Dit heeft ook betrekking op agendapunt 7.d, aangezien dat geneesmiddel bedoeld is voor gebruik in combinatie met het geneesmiddel onder agendapunt 7.d. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over deze agendapunten. Gedurende de bespreking van de betreffende agendapunten is Collegelid De Graeff voorzitter.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunt 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 6, 7.d, 7.g, 10.b, 7.c en 7.f. Daarna volgen 7.a, 8.a, 8.b, 7.h, 7.b, 10.c en 10.d. Hierna volgen agendapunten 10.h, 10.a en 10.g. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 10.e, 10.f, 5, 9, 11 en 7.e. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

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

**Afmeldingen**

De Collegeleden Bouvy en Dekkers zijn verhinderd.

**Update - NDMA verontreiniging Zantac (ranitidine)**

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 937<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d.26 september 2019). De nieuwe ontwikkelingen worden toegelicht. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft in de afgelopen periode meer dan zestig monsters geanalyseerd van de grondstof, tabletten, injectievloeistof en drank met ranitidine. Die monsters waren afkomstig van Nederlandse leveranciers. Uit het onderzoek is gebleken dat slechts enkele geneesmiddelen met ranitidine minder dan de toegestane hoeveelheid NDMA bevatte. De handelsvergunninghouders zijn in de tussentijd doorgegaan met testen van verschillende batches ranitidine. Batches die niet vervuild zijn, mogen weer toegelaten worden op de Nederlandse markt. Firma's moeten dat dan wel met bewijsmateriaal kunnen staven. Ook nieuwe batches moeten nu geanalyseerd worden. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) controleert vervolgens met steekproeven of de ranitidine inderdaad vrij van NDMA is.

### **Melatonine**

Vanaf november gaat de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), in samenwerking met de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), het toezicht op ongeregistreerde melatonineproducten die in de handel zijn intensiveren. Daarbij worden melatonineproducten met een dagelijkse dosering hoger dan 0,3 mg beschouwd als geneesmiddel. Dergelijke producten mogen daarom niet ongeregistreerd in de handel worden gebracht.

### **Brexit**

De kans is groot dat de brexitdatum (nu 31 oktober 2019) opnieuw wordt uitgesteld. Op 25 oktober vindt er een *technical expert meeting* bij de Europese Commissie (EC) in Brussel. Daar worden alle regeringsvertegenwoordigers van de EU-lidstaten en de Europese Economische Ruimte (EER) landen geïnformeerd over het beleid van de EC. De verwachting is dat de EC ingezette lijn onveranderd wordt voortgezet.

## **Agendapunt 5**

### **Collegeverslagen**

### **Agendapunt 5.a**

**Conceptverslag 934<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 1 augustus 2019**  
Het verslag wordt ongewijzigd 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**  
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Camcolit

Productnamen	Camcolit
Werkzame bestanddelen	lithium
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 400 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AN01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	124825//09013
Zaaknummer	728021

Een parallel registratieaanvraag is ingediend voor het product Camcolit uit België. Het Nederlandse referentieproduct is Camcolit 400 tabletten. Bij de afhandeling van een parallelaanvraag beoordeelt het College of het parallel in te voeren product als gelijk dan wel nagenoeg gelijk beschouwd kan worden ten opzichte van het Nederlandse referentieproduct. Het parallel in te voeren geneesmiddel dient op een correcte en veilige manier gebruikt te kunnen worden op basis van de productinformatie van het Nederlandse referentie product.

Camcolit tabletten worden voorgeschreven bij een manische fase van een bipolaire stoornis, ter profylaxe van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis of ter voorkoming van herhaalde unipolaire depressieve episodes.

Het Nederlandse referentiegeneesmiddel zit in een pot waarin de bijsluiter zich ook bevindt. Het aangevraagde parallelproduct bevat de bijsluiter uit het land van herkomst. Volgens het beleidsdocument 'Parallelimport: handelsvergunning en onderhoud' moet er een Nederlandstalige bijsluiter in de verpakking aanwezig zijn waarvan de rubrieken indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen, dosering, wijze van gebruik en wijze van toediening woordelijk gelijk zijn aan die van het Nederlandse referentieproduct. Hiertoe moet de buitenlandse bijsluiter verwijderd worden uit de primaire verpakking. Voor deze actie moet de pot geopend worden, waarbij de aanwezige afsluitring onherstelbaar wordt verbroken. Deze afsluitring is niet meer opnieuw aan te brengen en hiermee zijn de producten niet gelijk of nagenoeg gelijk bevonden. Het ontstane verschil is een te groot risico voor de volksgezondheid. Immers, door het verwijderen van de verzegeling is het onduidelijk/niet te controleren of er wat met de inhoud is gebeurd en dit is uit kwaliteits- en veiligheidsoogpunt onwenselijk voor de patiënt. In dit specifieke geval wordt verder opgemerkt dat dit, gezien de indicatie, voor de psychiatrische patiënten vragen op kan roepen die ten koste gaan van de zeer gewenste therapietrouw waardoor er een extra risico voor de patiënt ontstaat.

**Conclusie**

Het College **besluit** de aanvraag voor dit parallelgeneesmiddel te weigeren.

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

**Agendapunt 7.b Opdivo + Yervoy**

Productnaam	Opdivo + Yervoy
Werkzame bestanddelen	nivolumab + ipilimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214, 107538
Zaaknummer	652458

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Opdivo in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in adults with no EGFR or ALK positive tumour mutations (see sections 4.4 and 5.1).*

In de vorige ronde was de aangevraagde indicatie: *“OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in adults who have tumour mutational burden  $\geq 10$  mutations per megabase with no known EGFR or ALK positive tumour mutations.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma (UC).”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een open label fase III studie, bestaande uit twee sub-studies. In deel 1A is de werkzaamheid van nivolumab + ipilimumab vergeleken met *histology based* chemotherapie bij patiënten met PD-L1  $\geq 1\%$ . In deel 1B is dezelfde vergelijking uitgevoerd bij patiënten met PD-L1  $< 1\%$ . Gedurende de uitvoering van de studie zijn een aantal wijzigingen aangebracht, op basis van de voortschrijdende kennis omtrent immunologische behandelingen bij NSCLC. Deze wijzigingen zijn niet van invloed op de randomisatie, maar wel op de primaire eindpunten, de beoogde doelpopulatie en op het statistische analyseplan. Het finale statistische analyseplan is alleen valide voor de *Overall Survival (OS)* resultaten bij de PD-L1  $\geq 1\%$  patiëntenpopulatie. De resultaten voor de groep patiënten met PD-L1  $< 1\%$  moeten als *‘exploratory’* worden beschouwd.

Bij de PD-L1  $\geq 1\%$  wijzen de resultaten op een statistisch significante 2,2 maanden OS winst ten opzichte van chemotherapie. Dit effect wordt met name gedreven door de groep patiënten met een PD-L1  $> 50\%$ . Bij de groep met PD-L1 1-49% is het effect op OS niet superieur aan chemotherapie.

Bij de PD-L1  $< 1\%$  groep wijzen de *exploratory* resultaten op een vijf maanden OS winst ten opzichte van chemotherapie. Omdat deze analyse niet in het statistische analyseplan zit zijn ondersteunende data vereist.

Verder worden er geen nieuwe veiligheidssignalen gezien. Over het algemeen wordt nivolumab + ipilimumab minder goed verdragen dan chemotherapie.



- Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief voor de groep patiënten met PD-L1 >50%. Op dit moment is nog niet duidelijk of hetzelfde geldt voor de groep met PD-L1 1-49%, aangezien onduidelijk is of de analyse van deze groep vooraf was gespecificeerd. Mogelijk weegt de werkzaamheid bij deze groep niet op tegen de bijwerkingen.
- Voor de groep patiënten met PD-L1 <1% kan de *benefit/risk* balans nog niet worden vastgesteld. Het aangetoonde effect is klinisch relevant maar gelet op de *exploratory* aard van de data zijn ondersteunende data nodig.
- Eerder in de procedure werd middels een *major objection* gevraagd om een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie. Aanleiding hiervoor was de constatering dat een geplande interim analyse van *Blind Independent Central Review* (BICR-) *assessed Overall Response Rate* (ORR) voorafging aan een protocolaanpassing.

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de voorgesteld indicatie voor de groep patiënten met PD-L1 >50%. Bij deze groep is de *benefit/risk* balans positief. Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgesteld indicatie voor de groep patiënten met PD-L1 <1% en de groep met PD-L1 1-49%. De resultaten voor de groep met PD-L1 <1% zijn *exploratory* van aard en moeten worden bevestigd door additionele data. Voor de groep met PD-L1 1-49% geldt een negatieve beoordeling indien niet kan worden uitgesloten of deze groep vooraf gespecificeerd was.

---

**Agendapunt 7.c**

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.d

Rekambys

Productnaam	Rekambys
Werkzaam bestanddeel	rilpivirine
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 300 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AG05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125446
Zaaknummer	751752

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“REKAMBYS is indicated, in combination with cabotegravir injection, for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) and have no known or suspected resistance to either rilpivirine or cabotegravir.”*

Het geneesmiddel waarmee rilpivirine moet worden gecombineerd (cabotegravir) is geagendeerd onder agendapunt 7.g.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Op basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat de combinatie rilpivirine + cabotegravir non-inferieur is ten opzichte van een drievoudige orale antivirale behandeling. Daarmee is de werkzaamheid van de combinatie voldoende aangetoond.

- De voorgestelde indicatie is niet acceptabel. Deze moet worden aangepast zodat patiënten met resistentie tegen *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTIs) of *Integrase Inhibitors* (INI) worden uitgesloten van behandeling met het onderhavige regime. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Het is de vraag of de onderzochte patiëntenpopulatie representatief is voor de patiëntenpopulatie in de klinische praktijk. Het is onduidelijk of therapietrouw in de klinische praktijk vergelijkbaar zal zijn met wat gezien is in de klinische studies. Opgemerkt wordt dat tabletgebruik door patiënten als stigmatiserend kan worden ervaren.
- Het belang van adequate *educational material* wordt onderstreept. Bij de keuze voor onderhavige behandeloptie moet de patiënt zich ervan bewust zijn dat de behandeling niet zomaar kan worden gestopt (aangezien het een intramusculair depot betreft). Wanneer onderhavige behandeloptie wordt gestopt dan dient daarvoor een oraal regime in de plaats te komen. Indien dit niet gebeurt dan ontstaan concentraties die niet meer effectief zijn maar die wel resistentie in de hand kunnen werken.
- De firma wordt verzocht te bediscussiëren een *Drug Utilisation Study* (DUS) op te zetten om inzicht te krijgen in de patiëntenpopulatie waarbij dit regime in de praktijk zal worden toegepast, en om inzicht te krijgen in medicatiefouten en resistentievorming.
- In de klinische studies zijn geen patiënten met leverstoornissen opgenomen. In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wordt gewaarschuwd voor gebruik bij

---

patiënten met leverstoornissen. Er zijn vragen geformuleerd over de levertoxiciteit van de onderhavige combinatie.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert ten aanzien van de indicatie.

Agendapunt 7.e

Soltrivit D3

Productnaam	Soltrivit D3
Werkzaam bestanddeel	cholecalciferol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 800 IE
Indicatiegebied	Vitaminedeficiëntie / Orthopedie
ATC-code	A11CC05
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	123917
Zaaknummer	687904

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Als onderdeel van de behandeling van osteoporose bij volwassenen. Preventie van vitamine D-deficiëntie, osteomalacie en rachitis bij kinderen, adolescenten en volwassenen met een hoog risico. Behandeling van vitamine D-deficiëntie (serum 25(OH)D < 25 nmol/l) bij kinderen, adolescenten en volwassenen."

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use*, WEU); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

De 2<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 932<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 juli 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden."

**Kwaliteit**

De batchgrootte is aangepast. Daarmee is de eerder geformuleerde *major objection* opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige ronde werd opgemerkt dat niet is aangetoond dat de literatuur waarnaar verwezen wordt van toepassing is op het onderhavige geneesmiddel. Deze literatuur dient ter onderbouwing van de farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), werkzaamheid en veiligheid. Inmiddels heeft de firma voldoende aannemelijk gemaakt dat de karakteristieken van de beschreven formuleringen de absorptie van cholecalciferol niet veel zullen beïnvloeden en daardoor niet zullen leiden tot significante verschillen in het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel. De *major objection* is nu opgelost.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* die in eerdere ronden werden geformuleerd zijn opgelost.

**Agendapunt 7.f**

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.g

Vocabria

Productnaam	Vocabria
Werkzaam bestanddeel	cabotegravir
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 30 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte: 400 mg en 600 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	125448, 125613, 125614
Zaaknummer	751762

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Vocabria tablets are indicated in combination with rilpivirine tablets for the short-term treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1RNA <50 copies/mL) and have no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine (see sections 4.2 and 5.1) for:*

- *oral lead in to assess tolerability of Vocabria and rilpivirine prior to administration of long acting Vocabria injection plus long acting rilpivirine injection.*
- *oral therapy for adults who will miss planned dosing with Vocabria injection plus rilpivirine injection.*

*Vocabria injection is indicated, in combination with rilpivirine injection, for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies /mL) and have no known or suspected resistance to other cabotegravir or rilpivirine (see section 5.1).”*

Het geneesmiddel waarmee rilpivirine moet worden gecombineerd (rilpivirine injectie) is geagendeerd onder agendapunt 7.d.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Op basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat de combinatie rilpivirine + cabotegravir non-inferieur is ten opzichte van een drievoudige orale antivirale behandeling. Daarmee is de werkzaamheid van de combinatie voldoende aangetoond.

- De voorgestelde indicatie is niet acceptabel. Deze moet worden aangepast zodat patiënten met resistentie tegen *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTIs) of *Integrase Inhibitors* (INI) worden uitgesloten van behandeling met het onderhavige regime. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Het is de vraag of de onderzochte patiëntenpopulatie representatief is voor de patiëntenpopulatie in de klinische praktijk. Het is onduidelijk of therapietrouw in de klinische praktijk vergelijkbaar zal zijn met wat gezien is in de klinische studies. Opgemerkt wordt dat tabletgebruik door patiënten als stigmatiserend kan worden ervaren.
- Het belang van adequate *educational material* wordt onderstreept. Bij de keuze voor onderhavige behandeloptie moet de patiënt zich ervan bewust zijn dat de behandeling niet zomaar kan worden gestopt (aangezien het een intramusculair depot betreft). Wanneer onderhavige behandeloptie wordt gestopt dan dient daarvoor een oraal regime in de plaats te komen. Indien dit niet gebeurt dan

ontstaan concentraties die niet meer effectief zijn maar die wel resistentie in de hand kunnen werken.

- De firma wordt verzocht te bediscussiëren een *Drug Utilisation Study* (DUS) op te zetten om inzicht te krijgen in de patiëntenpopulatie waarbij dit regime in de praktijk zal worden toegepast, en om inzicht te krijgen in medicatiefouten en resistentievorming.
- In de klinische studies zijn geen patiënten met leverstoornissen opgenomen. In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) wordt gewaarschuwd voor gebruik bij patiënten met leverstoornissen. Er zijn vragen geformuleerd over de levertoxiciteit van de onderhavige combinatie.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert ten aanzien van de indicatie.



Agendapunt 7.h

Zolgensma

Productnaam	Zolgensma
Werkzaam bestanddeel	onasemnogene abeparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2 x 10 <sup>13</sup> vg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	M09AX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123942
Zaaknummer	690362

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Zolgensma is indicated for the treatment of 5q13-spinal-muscular-atrophy (SMA) patients with either 2 or 3 SMN2 copies, or a clinical diagnosis of type 1 SMA less than 2 years Type 1. The benefit/risk profile of onasemnogene abeparvovec in patients with advanced SMA and irreversible motor neuron loss and kept alive through permanent ventilation is not established.* Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die eerder werd aangevraagd.

De 3<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is eerder besproken in de 936<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 11 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, maar er dient op korte termijn een GMP-inspectie plaats te vinden en de batch-variabiliteit moet onder controle komen. Het middel heeft echter een aanzienlijke werkzaamheid bij een patiëntenpopulatie met een hoge *medical need*.”

**Kwaliteit**

Eerder werden *major objections* geformuleerd over de controle van de genetische activiteit en over de biologische functie van het eiwit. Tot op heden wordt dit nog niet routinematig gecontroleerd door de firma. Voorgesteld wordt hier een *post authorisation measure* van te maken. Het College vindt dit acceptabel.

Ook werd eerder een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de *batch-to-batch consistency* die mogelijk leidt tot inconsistente doseringen. Uit additionele data is inmiddels gebleken dat de *genomic titer* in de verschillende batches voldoende onder controle is en deze lijkt consistent te zijn. Er kan echter nog niet worden vastgesteld of het aantal functionele virussen in de doses (= de effectieve doses) consistent is. Samen met een aantal andere zaken vormt dit aanleiding voor een overkoepelende *major objection* over de verschillende resterende onzekerheden met betrekking tot de controlestrategie. Op dit moment is het College er nog onvoldoende van overtuigd dat de controlestrategie leidt tot een consistente dosering.

**Klinische onderzoeken**

- Inmiddels is de *Scientific Advisory Group* (SAG) van de *European Medicines Agency* (EMA) geconsulteerd. De SAG geeft o.a. aan dat een te strikte hantering van de selectiecriteria ertoe zou kunnen leiden dat kinderen die deze behandeling nodig hebben niet met dit geneesmiddel worden behandeld. Verder raadt de SAG aan in de indicatie geen beperkingen met betrekking tot leeftijd en gewicht op te nemen. De SAG is tevens van mening dat ook pre-symptomatische patiënten in aanmerking komen voor behandeling.

- Opnieuw wordt een overzicht gegeven van de uitgevoerde klinische studies, die wijzen op een substantiële werkzaamheid. Nieuwe veiligheidsdata bevestigen het eerdere beeld van een hanteerbaar veiligheidsprofiel. Wel dient in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) een waarschuwing te worden opgenomen voor behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie. De beschikbare data bieden voldoende basis voor een adequate *benefit/risk* balans afweging. Volgens het College kan sprake zijn van een positieve *benefit/risk* balans, mits de overkoepelende *major objection* (onder kwaliteit) wordt opgelost, en de firma moet de *commitment* aangaan om in de komende jaren data te blijven aanleveren, zodat de behandelde patiënten langdurig kunnen worden gemonitord.
- Voorgesteld wordt de indicatie als volgt aan te passen: *“Zolgensma is indicated for the treatment of 5q SMA patients with either 2 or 3 SMN2 copies, or a clinical diagnosis of type 1 SMA and pre-symptomatic patients with 2 SMN2 copies less than 2 years. The benefit/risk profile of onasemnogene abeparvovec in patients with advanced SMA and irreversible motor neuron loss and kept alive through permanent ventilation is not established.”* Hiermee is de indicatie in lijn met de onderzochte patiëntenpopulatie. Het tweede, doorstreepte deel van de indicatie hoort niet in de indicatie thuis en moet worden verplaatst naar rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de SmPC.
- Met betrekking tot data-integriteit werd eerder in de procedure vastgesteld dat een in-vitrotest is uitgevoerd waarvan de betrouwbaarheid onduidelijk. Deze test was uitgevoerd op een locatie waar eerder (niet-gerelateerde) *in vivo* tests zijn uitgevoerd waarbij data-integriteitsissues werden geconstateerd. Inmiddels is uit aanvullend onderzoek gebleken dat de resultaten van de in-vitrotest betrouwbaar zijn.

### **Conclusie**

Het College blijft **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de overkoepelende *major objection* wordt opgelost en de firma de *commitment* aangaat om in de komende jaren data te blijven aanleveren, zodat de behandelde patiënten langdurig kunnen worden gemonitord. Verder dient de indicatie worden aangepast zoals voorgesteld.

## Agendapunt 8

### Bezwaarschriften

#### Agendapunt 8.a

##### Beslissing op bezwaar Teriflunomide

Op 2 november 2018 heeft Mylan een generieke aanvraag ingediend voor Teriflunomide Mylan 14 mg filmomhulde tabletten. Mylan heeft niet zelf resultaten van preklinische testen en klinische onderzoeken overgelegd, maar daarvoor verwezen naar de dossiers van Aubagio en Arava voor de relevante gegevens. Volgens Mylan horen Aubagio en Arava tot dezelfde familie van geneesmiddelen en vallen ze onder dezelfde "Global Marketing Authorisation" (GMA). Voor de berekening van de dossierbeschermingsperiode kan volgens Mylan daarom de (oudere) datum waarop de handelsvergunning voor Arava is verleend als uitgangspunt dienen en niet de datum van (het recentere) Aubagio.

Op 14 november 2018 heeft Mylan laten weten dat het gebruik van artikel 10(1) van Richtlijn 2001/82 (generiek) als legale basis niet toelaatbaar is en daarom de aanvraag niet in behandeling is genomen. Het College deelt de bovenstaande conclusie van Mylan inzake de GMA niet. Achtergrond daarbij is een besluit van de Europese Commissie om de werkzame stof van Aubagio als *New Active Substance* (NAS) aan te merken. Dit betekent dat Aubagio en Arava niet tot dezelfde familie van geneesmiddelen behoren en niet onder dezelfde GMA vallen. Al met al is Arava voor Mylan niet bruikbaar. Ook verwijzing naar Aubagio is niet mogelijk, omdat bij deze laatste de dossierbeschermingstermijn nog niet verstreken is. Deze zienswijze wordt gedeeld door de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh).

De bezwaren van Mylan richten zich niet zozeer tegen het besluit van het College om de generieke aanvraag niet te valideren, maar tegen het uitvoeringsbesluit waarin de Europese Commissie in 2013 de NAS-status aan Aubagio heeft toegekend. Mylan stelt de juistheid van het Commissiebesluit ter discussie.

Op 24 september 2019 heeft een hoorzitting plaatsgevonden. Tijdens deze hoorzitting heeft niet alleen Mylan zijn standpunt naar voren gebracht, maar ook Sanofi, de vergunninghouder van Aubagio. Mylan heeft geen feiten en omstandigheden aangevoerd die het College ervan hebben overtuigd dat hier zou moeten worden afgeweken van het uitgangspunt dat besluiten van de Europese Commissie gevolgd moeten worden. Het College verklaart het bezwaar **ongegron**d, en handhaaft het primaire besluit om de aanvraag van Mylan niet te valideren.

#### Agendapunt 8.b

##### Concept besluit op verzoek van Goodlife aan het aCBG om art. 51 van de toe te passen

Op 5 september 2019 heeft de firma Goodlife bij het aCBG het verzoek ingediend om toepassing te geven aan artikel 51 van de Geneesmiddelenwet (hierna: Gnw) met betrekking tot de handelsvergunning van het geneesmiddel Osferol-D3 (vitamine D3) van vergunninghouder Pharma Patent. Goodlife verzoekt het aCBG deze handelsvergunning te schorsen, te wijzigen of in te trekken. De aanleiding voor dit verzoek is het volgende, aldus Goodlife. Consilient Health is vergunninghouder van verschillende sterktes Colecalciferol Benferol (vitamine D). Goodlife heeft een samenwerkingsovereenkomst met Consilient Health strekkende tot exclusieve verkoop van vijf verschillende sterktes van Colecalciferol Benferol. Zorgverzekeraar CZ heeft in juli en augustus 2019 een bericht toegezonden aan apothekers die hen aanwijzen om in het vervolg zo veel mogelijk patiënten, ongeacht de aan hen voorgeschreven

dosering, op Osferol-D3 (30000 IE filmomhulde tabletten) om te zetten. De belangrijkste grond voor CZ om deze aanwijzing te geven is gelegen in de door het College goedgekeurde bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) en het openbaar beoordelingsrapport (PAR), aldus Goodlife.

Volgens Goodlife kunnen de overwegingen in de SmPC en PAR waarnaar CZ verwijst niet gebaseerd zijn op wetenschappelijk correct of volledig aangeleverde informatie. Er is volgens Goodlife zo veel wetenschappelijke literatuur die noodzaakt tot een andersluidende conclusie dat er snel een wijziging van de SmPC en de PAR dient plaats te vinden. Ter onderbouwing van zijn standpunt dat de gelijkheid van de doseringen in de SmPC en het beoordelingsrapport ten onrechte is aangenomen door het College, heeft Goodlife een overzicht gegeven van wetenschappelijke publicaties die ten grondslag hadden moeten liggen aan de beoordeling van de aanvraag voor de handelsvergunning voor Osferol- D3 en die tot andere conclusies zouden moeten leiden dan in de SmPC en de PAR staan.

Alle door Goodlife ingediende wetenschappelijke publicaties en statements zijn beoordeeld. Geconcludeerd wordt dat alle studies waarnaar wordt gerefereerd in het verzoekschrift van Goodlife geen aanleiding geven voor een wijziging van het aCBG-standpunt m.b.t. het statement dat nu in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) staat van de SmPC van Osferol-D3 én in de PAR van Osferol-D3. Daarnaast is op 19 september 2019 in de databank van Lareb gecheckt of er meldingen zijn ontvangen die gerelateerd zijn aan Osferol-D3. Er zijn geen meldingen ontvangen voor de 4 geregistreerde sterktes van Osferol-D3 filmomhulde tabletten. Op basis van deze data is er geen aanwijzing dat er in Nederland een veiligheidsissue is voor Osferol-D3 en dat er hiervoor acties van het aCBG nodig zijn.

Tevens wordt opgemerkt dat er op dit moment op Europees niveau discussie is over vitamine-D en bijbehorende doseringen. Indien aanpassingen aan de SmPC nodig zouden worden geacht, dan moet eerst de uitkomst van de Europese discussie worden afgewacht.

Op basis van de eerdergenoemde overwegingen ziet het College geen aanleiding om in dit geval gebruik te maken van de in artikel 51 van de Gnw gegeven bevoegdheid om een handelsvergunning in te trekken, te wijzigen of te schorsen.

#### 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 Abicipar Pegol Allergan**

Productnaam	Abicipar Pegol Allergan
Werkzame bestanddelen	abicipar pegol
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 40 mg
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	---
Zaaknummer	745044

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Abicipar Pegol Allergan is indicated in adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD).”*

**Kwaliteit**

De controlestrategie voor *Host Cell Proteins* (HCP) is onvoldoende adequaat. Volgens de firma is dit mede een oorzaak voor het ongunstige veiligheidsprofiel dat wordt gezien in de klinische studies. Het College is van mening dat de HCP onder controle moet worden gebracht.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee non-inferioriteitsstudies, waarin de werkzaamheid en veiligheid van abicipar pegol is vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van ranibizumab bij patiënten met AMD die niet eerder waren behandeld met een anti-VEGF behandeling. Het primaire eindpunt is *‘proportion of subjects that loss less than 15 letters in Best Corrected Visual Acuity (BCVA)’*. De resultaten wijzen uit dat abicipar pegol werkzaam is, maar de resultaten zijn inconsistent tussen beide studies. Volgens een aantal analyses is abicipar pegol inferieur aan ranibizumab. Verder gaat abicipar pegol gepaard met een hoger risico op intra-oculaire infecties. Dit maakt dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. Volgens het College moet de werkzaamheid van abicipar pegol beter worden bediscussieerd in relatie tot de huidige beschikbare behandelopties. Tevens dient de firma te discussiëren waarom het veiligheidsprofiel van abicipar pegol acceptabel zou zijn. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. De resultaten zijn inconsistent maar wijzen uit dat abicipar pegol inferieur is aan ranibizumab. Tevens is het veiligheidsprofiel van abicipar pegol ongunstig in vergelijking met ranibizumab. Deze zaken moeten door de firma worden bediscussieerd.

Agendapunt 10.b

Arikayce

Productnaam	Arikayce
Werkzaam bestanddeel	amikacin
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 40 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01GB06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125359
Zaaknummer	747091

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*The treatment of persistent Mycobacterium avium Complex (MAC) lung infection as part of a combination antibacterial drug regimen in adults.*”

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

In de carcinogeniciteitsstudie zijn bij 2 van de 120 ratten plaveiselcelcarcinomen in de longen gezien. Volgens de firma is dit een soortspecifieke bevinding. Het College is het hier niet mee eens en vindt dat dit risico verder moet worden geëvalueerd, en als zodanig in het *Risk Management Plan* (RMP) moet worden opgenomen.

**Klinische onderzoeken**

De werkzaamheid en veiligheid van amikacin in de setting van de voorgestelde indicatie is onderzocht in drie studies. De resultaten wijzen op een *Sputum Culture Conversion* (SCC) van 29% versus een SCC van 9% voor de controlegroep. Het College is negatief. De werkzaamheid is marginaal en weegt niet op tegen de bijwerkingen. Verder vindt het College dat de klinische relevantie van een verbetering in SCC moet worden bediscussieerd. Hierover is een *other concern* geformuleerd.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is marginaal en weegt niet op tegen de bijwerkingen.

Agendapunt 10.c

Avapritinib Blueprint

Productnaam	Avapritinib Blueprint
Werkzaam bestanddeel	avapritinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg, 200 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	125316, 125317, 125318
Zaaknummer	746010

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Avapritinib, Blueprint Medicines is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) harbouring the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) D842V mutation, regardless of prior therapy. Avapritinib, Blueprint Medicines is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic GIST who have been treated with at least 3 prior lines of therapy.”*

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

Bij honden die avapritinib kregen toegediend werd een verhoogde incidentie van hersenbloedingen gezien. In de klinische studies is bij een klein aantal patiënten een soortgelijk effect gezien. Het is niet duidelijk welk werkingsmechanisme hieraan ten grondslag ligt. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien dit geen kwestie is die een mogelijke goedkeuring van dit geneesmiddel in de weg zou moeten staan, gelet op de werkzaamheidsresultaten. Ook wordt benadrukt dat deze bijwerkingen maar bij een klein aantal patiënten is gezien. Wel moet de firma meer inzicht verschaffen in de mogelijke risicofactoren voor deze bijwerking.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een eenarmige, open-label fase I-II studie bij drie subgroepen patiënten met inoperabele een GIST. Het primaire eindpunt is de *Overall Response Rate (ORR)*. De secundaire eindpunten zijn *Duration of Response (DoR)*, *Progression Free Survival (PFS)* en *Overall Survival (OS)*.

Bij de subgroep patiënten met een PDGFRA D842V mutatie wijzen de resultaten op een ORR van 90%. De secundaire eindpunten werden niet gehaald. Bij de subgroep bestaande uit vierdelijns (4L) GIST patiënten zonder de PDGFRA D842V mutatie is de ORR 15%, met een mediane DoR van 10,2 maanden. Volgens het College is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief.

- Patiënten met een PDGFRA D842V mutatie – Een ORR van 90% is indrukwekkend, mede gelet op het feit dat PDGFRA D842V mutatie wordt geassocieerd met een slechte response op imatinib en soortgelijke goedgekeurde behandelingen. De data die het effect op de ORR zouden moeten bevestigen zijn nog immatuur.



Aanvullende data zijn daarom vereist. Gelet op het afkappunt van de huidige beschikbare data (november 2018) zouden deze beschikbaar moeten zijn. Er wordt op gewezen dat voor dit indicatiedeel de *benefit/risk* balans positief zou kunnen zijn (in het kader van een *Conditional Marketing Authorisation* [CMA]) wanneer de bijgewerkte data het effect dat wordt gezien op ORR ondersteunen, en de firma met een plan komt om data te genereren die de overige resterende onzekerheden kunnen wegnemen.

- 4L GIST patiënten zonder de PDGFRA D842V mutatie – De resultaten (ORR van 15%) zijn bij deze patiëntenpopulatie niet uitzonderlijk, en het effect weegt niet op tegen de substantiële toxiciteit. Voor een adequate analyse van de *benefit/risk* balans zijn vergelijkende data vereist. Hier bieden de data van de nog lopende fase III studie (avapritinib vs. regorafenib bij derdelijns GIST patiënten) mogelijk uitkomst.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over het doseringsregime en wijst daarbij op de dosisbeperkende bijwerkingen die worden gezien bij de voorgestelde platte dosering, op het gebrek aan een optimale biologische dosis en op het aantal dosisaanpassingen dat in de studies wordt gedaan. Het College deelt deze zienswijze maar vindt dit een *other concern*. Deze kwestie mag een goedkeuring niet in de weg staan, aangezien de dosisaanpassingen effectief waren en er sprake is van een proportionele toename in blootstelling bij een verhoging van de dosering.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De resultaten voor de subpopulatie patiënten met een PDGFRA D842V mutatie zijn indrukwekkend maar moeten nog worden bevestigd door aanvullende data. Een CMA behoort tot de mogelijkheden indien het ORR effect wordt bevestigd en aan een aantal andere voorwaarden wordt voldaan. Voor de subgroep 4L GIST patiënten zonder de PDGFRA D842V mutatie zijn additionele data vereist om een adequate *benefit/risk* balans afweging te kunnen maken.

Agendapunt 10.d

**Aybintio**

Productnaam	Aybintio
Werkzaam bestanddeel	bevacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	125297
Zaaknummer	745166

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Avastin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Avastin zijn goedgekeurd, met uitzondering van de indicaties '*platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer*' aangezien deze nog gepatenteerd zijn.

**Kwaliteit**

- Op basis van 23 parameters zijn batches van Aybintio vergeleken met batches van het referentiegeneesmiddel. Voor 10 van de 23 parameters vielen de waarden voor de batches van Aybintio buiten de acceptatiegrenzen. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht te onderzoeken of deze bevinding van invloed is op de klinische vergelijkbaarheid.
- Middels een *other concern* wordt de firma verzocht de toegepaste extinctiecoëfficiënt (die wordt gebruikt ter bepaling van de hoeveelheid eiwit) beter te onderbouwen. Op dit moment is namelijk niet duidelijk of deze extinctiecoëfficiënt leidt tot de juiste hoeveelheid eiwit in Aybintio.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In een driearmige studie met gezonde vrijwilligers is de biobeschikbaarheid van Aybintio, Europese (EU) Avastin en Avastin uit de Verenigde Staten (VS) onderling vergeleken. De resultaten wijzen uit dat op basis van AUCs en C<sub>max</sub> Aybintio bio-equivalent is aan EU/VS Avastin. De immunogeniciteit van Aybintio blijkt ook weinig te verschillen van die van Avastin.
- De werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Aybintio en het referentiegeneesmiddel zijn vergeleken in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 763 patiënten met uitgezaaide of terugkerende niet-plaveisel NSCLC. Het primaire eindpunt was de 'beste *Overall Response Rate* (ORR) na 24 weken chemotherapie'. De resultaten wijzen uit dat Aybintio en het referentiegeneesmiddel geen vergelijkbare werkzaamheid vertonen. De ORR is bij Aybintio hoger. Dit is opvallend omdat farmacokinetiek (PK) data uitwijzen dat de AUCs voor Aybintio iets lager zijn dan voor het referentiegeneesmiddel. De firma wordt verzocht te bediscussiëren waardoor de genoemde verschillen worden veroorzaakt. Mogelijk spelen de eerdergenoemde kwaliteitsverschillen een rol.

---

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is biosimilarity niet aangetoond.

Agendapunt 10.e

Invokana/Vokanamet

Productnaam	Invokana/Vokanamet,
Werkzame bestanddelen	canagliflozine, canagliflozine + metformine
Farmaceutische vorm en sterkte	Invokana - filmomhulde tabletten: 100 mg en 300 mg Vokanamet - filmomhulde tabletten: 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg, 150 mg/850 mg en 150 mg/1000 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10B
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	752093, 752156

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Invokana is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise:*

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.*

*Invokana is indicated for the treatment of stage 2 or 3 chronic kidney disease and albuminuria, as an adjunct to standard of care, in adults with type 2 diabetes mellitus. For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control, ~~and cardiovascular events~~ and renal events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.”* 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 een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin de effecten van canagliflozine zijn vergeleken met placebo bij patiënten met type 2 diabetes, stadium 2 of 3 chronische nierziekte en albuminuria. Het primaire eindpunt is de verdubbeling van serumcreatinine. De resultaten wijzen uit dat canagliflozine het risico op het primaire eindpunt 30% verminderd, in vergelijking met placebo.

Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid voldoende aangetoond. De firma heeft echter niet onderbouwd waarom de voorgestelde doelpopulatie anders is dan de patiëntenpopulatie die onder de huidige goedgekeurde indicatie valt. In lijn met eerdere besluitvorming wordt de voorgestelde indicatie-uitbreiding daarom niet acceptabel geacht. De studieresultaten moeten worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Toen een separate cardiovasculaire indicatie werd aangevraagd voor SGLT2-remmers en GLP-1 agonisten, was de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ook negatief, aangezien de preventie van cardiovasculaire aandoeningen inherent is aan de behandeling van diabetes en een separate cardiovasculaire indicatie dus niet gerechtvaardigd is.

---

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie-uitbreiding voor dit geneesmiddel. Bij diabetespatiënten met chronische nierziekte is werkzaamheid aangetoond, maar deze patiëntenpopulatie valt al onder de huidige goedgekeurde indicatie aangezien het vertragen van de progressie van nierfalen een van de effecten is van de behandeling van diabetes.

Agendapunt 10.f

Gamunex 10%

Productnaam	Gamunex 10%
Werkzaam bestanddeel	humaan immunoglobuline
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	J06BA02
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	33687
Zaaknummer	729296

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor Een uitbreiding dan de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Immunomodulation in adults aged ≥18 years in myasthenia gravis exacerbations.”* Gamunex is reeds goedgekeurd als antistoffen vervangings therapie en voor immunomodulatie bij diverse aandoeningen.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 932<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 juli 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data zijn de werkzaamheid en veiligheid onvoldoende onderbouwd.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In onderhavige ronde heeft de firma twee additionele publicaties opgevoerd ter bewijsvoering. Het betreft twee studies, die wijzen op een borderline significant effect ten opzichte van placebo. Verder wijst de firma op de verschillende therapeutische richtsnoeren, waarin humaan immunoglobuline wordt aanbevolen bij de voorgestelde indicatie. Het College erkent opnieuw dat de toepassing van humaan immunoglobuline bij MG als *well-established* wordt beschouwd, maar blijft ook van mening dat ondersteunende bewijs in de wetenschappelijke literatuur mager is. Volgens het College is de klinische bewijsvoering doorslaggevend, en niet de richtlijnen waarnaar wordt verwezen. De werkzaamheid en veiligheid bij MG exacerbaties moet beter worden onderbouwd.

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data zijn de werkzaamheid en veiligheid onvoldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.g

Ofalyd

Productnaam	Ofalyd
Werkzaam bestanddeel	lidocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Pijn en anesthesie
ATC-code	N01BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	125414
Zaaknummer	750414

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Ofalyd is indicated in adult patients:*

- *For use in infiltration anaesthesia, intravenous regional anaesthesia, nerve blocks and epidural anaesthesia,*
- *To prevent postoperative pain by intravenous administration,*
- *To accelerate the resumption of intestinal transit after abdominal surgery by IV administration.”*

In Nederland is lidocaïne nog niet goedgekeurd voor de indicaties achter de tweede en de derde bullet.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma heeft zelf geen klinische studies uitgevoerd, maar onderbouwd de aangevraagde indicaties met literatuur. Het College is het met de RMS eens dat sprake is van een negatieve *benefit/risk* balans voor de nog niet in Nederland goedgekeurde indicaties, maar stelt voor de *major objection* van de RMS op te splitsen.

- De werkzaamheid bij de preventie van postoperatieve pijn is onvoldoende onderbouwd. De klinische relevantie van het pijnstillende effect moet beter worden onderbouwd op basis van secundaire eindpunten (verminderd gebruik van opioïden, rescue medicatie, ziekenhuisverblijf en herstelpercentage). Verder wordt met name werkzaamheid gezien bij abdominale chirurgie, en het effect is niet consistent tussen verschillende chirurgische settings en behandelcentra.
- De farmacodynamische (PD) effecten van lidocaïne met betrekking tot verbetering van *intestinal transit* zijn op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende duidelijk
- De veiligheid van lidocaïne (in deze toedieningsvorm) bij de voor Nederland nieuwe indicaties is onvoldoende in kaart gebracht. Dit is niet acceptabel, mede gelet op de cardiovasculaire en neurotoxische bijwerkingen die worden geassocieerd met intraveneus toegediende lidocaïne.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is onvoldoende onderbouwd en de veiligheid is onvoldoende gekarakteriseerd.

Agendapunt 10.h

**Palforzia**

Productnaam	Palforzia
Werkzaam bestanddeel	<i>peanut (Arachis hypogaea) allergens</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	oraal poeder: 0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg, 100 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	V01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	125319, 125320, 125321, 125322, 125323, 125324
Zaaknummer	746053

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Palforiza is indicated as oral immunotherapy (OIT) for patients aged 4 to 17 years with a confirmed diagnosis of peanut allergy to reduce the incidence and severity of allergic reactions, including anaphylaxis, after exposure to peanut. Palforzia is also indicated for maintenance of efficacy in peanut-allergic patients who turn 18 years during therapy.”*

**Kwaliteit**

- Het fabricageproces valt nu onder voedsel – *Good Manufacturing Practice (GMP)* in plaats van farmaceutische GMP. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Ook over de tests en acceptatiecriteria met betrekking tot de procescontrole is een *major objection* geformuleerd.
- De specificatie voor *potency* is breder (50-150%) dan de opeenvolgende dosis escalatie stappen. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection*. Het College vindt dit geen *major objection*, aangezien de gehanteerde specificatie in lijn is met de vereisten in de farmacopee. Een belangrijke voorwaarde is wel dat er wordt bereid vanuit dezelfde batch grondstof. Verder wijzen de tests met de gehanteerde specificaties uit dat de huidige *potency* buiten de specificatie valt (46-159%). Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.
- De *potency assays* van de individuele *major allergens* zijn nog niet gevalideerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studies bij patiënten met een pinda-allergie. Op basis van de resultaten is werkzaamheid aangetoond maar de *benefit/risk* balans is negatief. Het is niet duidelijk welke gevolgen levenslange behandeling met deze immunotherapie kan hebben. Dit is niet acceptabel, aangezien deze onzekerheid niet van toepassing is bij het alternatief (het vermijden van pinda's). Verder horen de toedieningsroute en de klinische uitkomsten niet thuis in de indicatie. Over deze kwesties is een groot aantal *major objections* geformuleerd door de Rapporteurs. Voorgesteld wordt een aantal van deze *major objections* samen te voegen.



**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, en over de indicatie en de *benefit/risk* balans.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 12.c** **PRAC – agenda 28-31 oktober 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 aanvullende opmerkingen.
- 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**  
*Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.*
- 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)

Mw. dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Dr. A.M. Bosch

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. De Graeff

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

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Prof. dr. R.J. Van Marum

Dr. C. Van Nieuwkoop

Mw. dr. J.M.L. Van Rensen

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma