

Vastgesteld d.d.

21 oktober 2021

**Openbaar verslag van de 985^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 26 augustus 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
17-12-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
15-04-2022	Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 10.a en 10.h. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.c, 7.d, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g en 12.c.	2
14-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.c, 7.d, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g en 12.c.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Egotux
sunitinib
Oncologie
 - 7.b Groveckly (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Lonapegsomatropin Ascendis Pharma*)
lonapegsomatropin
Groei
 - 7.c Lonafarnib (*Productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy*)
lonafarnib
Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome
 - 7.d Senshio
ospemifeen



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

www.cbg-meb.nl

- 7.e Gynaecologie
Sitagliptine/Metformine hydrochloride STADA
sitagliptine en metformine
Type II diabetes mellitus
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Carvykti
ciltacabtagene autoleuce
Oncologie
- 10.b Kinpeygo
budesonide
Nefrologie
- 10.c Omblastys
31I-omburtamab (radioactief gelabeld omburtamab)
Oncologie
- 10.d Sohonos
palovarotene
Orthopedie
- 10.e Susvimo
ranibizumab
Oogheelkunde
- 10.f Tecartus
autologous T-cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor
dispersie voor infusie: $0,4-2 \times 10^8$ cellen
Oncologie
- 10.g Tecfidera
dimethylfumaraat
Multipele sclerose
- 10.h Truvelog Mix
insuline aspart
Diabetes mellitus
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a Agendapunt vervallen
- 12.b Agendapunt vervallen
- 12.c PRAC-agenda 30 augustus – 2 september 2021
- 12.d Agendapunt vervallen
- 12.e Agendapunt vervallen
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**

-
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
13.3.a Juridisch overzicht 26 augustus 2021
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a Regulatory science maandbericht – juli 2021
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
13.8.a CAT-verslag 11-13 augustus 2021
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 985^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.

Verder is er een speciaal welkom voor mevr. De Kanter en mevr. Crombag, beiden lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 10.c, 7.b, 7.c, 10.b, 10.d, 7.d, 10.h, 10.e, 10.g, 10.a, 10.f, 7.a en 7.e. Hierna wordt vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde gevolgd.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Belo en Dekkers zijn verhinderd.

COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins

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

Moderna-vaccin (Spikevax) – hiervoor loopt een renewal procedure. De beoordelingsrapporten van de Rapporteurs worden momenteel gerouleerd onder de lidstaten. De Rapporteurs geven aan dat de benefit/risk balans voor dit vaccin nog steeds positief is.

Pfizer/BioNTech-vaccin (Comirnaty) – hiervoor is een type II variatie ingediend, waarin data worden overlegd op basis waarvan een 3^e prik bij immunocompromitteerde patiënten wordt onderbouwd.

Sputnik-vaccin – in de interactieve beoordelingsprocedure (rolling review) zijn inmiddels de antwoorden van de firma op de (eerste ronde) vragen over het non-klinische dossierdeel beoordeeld.

Post-markering signalen COVID-19 vaccins

- *Pfizer/BioNTech (Comirnaty) – hiervoor is een nieuw signaal gestart. Het betreft een melding vanuit Denemarken betreffende een 17-jarige jongen die het multisystem inflammatory syndrome ontwikkelde na de tweede vaccinatie met Comirnaty. Opgemerkt wordt dat een COVID-infectie ook kan leiden tot dit syndroom.*
- *Janssen-vaccin – tinnitus is als bijwerking opgenomen in de productinformatie. Dit is gedaan op basis van klinische studiedata en postmarketing data waaruit bleek dat bij een aantal leeftijdsgroepen de observed vs. expected ratio boven de 1 ligt. Op*

basis van eenzelfde redenering is tevens voorgesteld om Veneuze Trombo-Embolie (VTE) als waarschuwing en bijwerking toe te voegen aan de productinformatie.

- Tot slot loopt er voor alle COVID-19 vaccins een beoordeling van '*menstrual cycle disorders and postmenopausal haemorrhage following vaccination*'.

Laatste Collegevergadering dhr. Hurts

Dit is de laatste Collegevergadering die dhr. Hurts bijwoont. Dhr. Hurts gaat per 7 september 2021 met pensioen en is opgevolgd door mevr. Loekemeijer, die met ingang van 1 mei 2021 officieel de nieuwe directeur/secretaris is van het aCBG. Dhr. Hurts werd in 2014 directeur van het agentschap CBG en secretaris van het College. Daarvoor werkte hij in diverse functies bij het ministerie van VWS, waaronder als directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie.

Dhr. Hurts wordt toegesproken door Collegevoorzitter De Boer, die hem namens het College bedankt voor zijn grote inzet gedurende de afgelopen jaren. Dhr. Hurts bedankt op zijn beurt dhr. De Boer en het College voor de mooie woorden, en voor de prettige samenwerking.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

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

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

Agendapunt 7.a Egotux

Productnaam	Egotux
Werkzaam bestanddeel	sunitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 12,5 mg; 25 mg, 37,5 mg en 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127169, 127170, 127171, 127172
Zaaknummer	825496

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Sutent als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Sutent zijn goedgekeurd: *“Gastrointestinal stromal tumour (GIST) - [Product Name] is indicated for the treatment of unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumour (GIST) in adults after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance. Metastatic renal cell carcinoma (MRCC) - [Product Name] is indicated for the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (MRCC) in adults. Pancreatic neuroendocrine tumours (pNET) - [Product Name] is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (pNET) with disease progression in adults.”*

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

Egotux heeft een andere zoutvorm (base i.p.v. maleaat) dan het referentiegeneesmiddel. Ook de oplosbaarheid van Egotux verschilt van die van het referentiegeneesmiddel. Aangezien voedsel een pH-verhogende werking heeft en van invloed is op de absorptie, dient er (in lijn met de desbetreffende richtlijn) een bio-ivalentiestudie onder *fed conditions* te worden uitgevoerd. Tot op heden is dit niet gedaan. Verwacht wordt dat het de firma niet gaat lukken om voor einde van de procedure een dergelijke studie te doen. Het ontbreken van deze studie vormt een weigeringsgrond.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van dit geneesmiddel.

Agendapunt 7.b

Groveckly

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

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Growth failure in children and adolescents aged ~~6 months~~ 3 up to 18 years due to insufficient endogenous growth hormone secretion, (growth hormone deficiency, (GHD)).*” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept. De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 978^e Collegevergadering (d.d. 12 mei 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel voor toepassing bij kinderen <12 jaar. De vacuolisering in het brein die bij dierproeven wordt gezien blijft een punt van zorg, mede gelet op het beoogde langdurige gebruik. Verder is de posologie onvoldoende beschreven en er resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Kwaliteit

In de vorige ronde resteerde een *major objection* m.b.t. *orphan similarity*. Inmiddels heeft de firma het gevraagde *similarity* rapport ingediend. Hieruit blijkt dat Groveckly niet *similar* is aan het recent goedgekeurde langwerkende groeihormoon Sogroyamet (met nagenoeg dezelfde indicatie).

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

- De non-klinische data wijzen niet op lange termijn veiligheidsrisico's gerelateerd aan mPEG. Tot op heden is het echter onvoldoende duidelijk in hoeverre de non-klinische data over de mPEG gehalten in de plexus choroideus kunnen worden geëxtrapoleerd naar de klinische situatie in mensen, met name GHD patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. Ter verdere onderbouwing van deze extrapolatie heeft de firma een populatie farmacokinetiek (popPK) model opgesteld. Dit model zat al in het dossier, maar is tot op heden niet prominent aan de orde gekomen in de beoordeling. Met dit model wil de firma aannemelijker maken dat de blootstelling aan mPEG in het serum en in de plexus choroideus bij kinderen dusdanig laag is dat de kans op vacuolisering als onwaarschijnlijk te classificeren valt. Uit overleg met de *Food And Drug Administration* (die dit geneesmiddel al heeft goedgekeurd) werd duidelijk dat zij positief zijn over dit model. De FDA gaf aan dit model een belangrijke rol speelde in de overwegingen om dit geneesmiddel in de Verenigde Staten goed te keuren. In de onderhavige ronde heeft de firma een aantal stappen ondernomen om de validiteit van dit popPK model verder te bestendigen. Na overleg met de MSWP is

het College van mening dat er nog een aantal aanpassingen moeten worden doorgevoerd aan dit model, alvorens het kan worden geaccepteerd als brug tussen de non-klinische data en de humane situatie. De belangrijkste aanpassing betreft de modellering, die nu per species is gedaan maar die moet worden teruggebracht tot één passend model voor alle species tezamen. Wanneer deze aanpassingen worden doorgevoerd, dan kan meer waarde worden toegedicht aan de voorspellingen die dit model doet. Daarbij wordt wel opgemerkt dat de aannames en onzekerheden inherent blijven aan dit model. Deze worden echter wel verder geminimaliseerd wanneer de aanpassingen worden doorgevoerd. Alles bijeengenomen blijft op dit moment de eerder geformuleerde *major objection* over de lange termijn veiligheid bij kinderen in de leeftijd 3 tot 12 jaar nog van kracht. Benadrukt wordt dat deze *major objection* een weigeringsgrond vormt wanneer deze niet wordt opgelost.

- De voorgestelde *Post Approval Safety Study* (PASS) zal op een later moment nog worden bediscussieerd. In dit kader wordt al wel opgemerkt dat het monitoren van mogelijke langere termijn effect moeilijk is, aangezien er geen adequate biomarkers zijn.
- Opgemerkt wordt dat het wenselijk zou zijn informatie over de resterende onzekerheden met betrekking tot de vacuolisering op te nemen in de productinformatie, zodat ouders en behandelaars dit kunnen meewegen. In reactie hierop wordt toegelicht dat de *European Assessment Report* (EPAR) meer geschikt is om dergelijke onzekerheden op nemen.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel voor toepassing bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. Er moeten een aantal aanpassingen worden gedaan aan het popPK model die de brug vormt tussen de non-klinische resultaten en de klinische situatie bij deze kinderen. Wanneer de voorgestelde aanpassingen worden doorgevoerd dan kan meer waarde worden toegedicht aan de voorspellingen die dit model doet. Vooralsnog blijft de *major objection* over de lange termijn veiligheid echter nog van kracht.

Agendapunt 7.c

Lonafarnib

Productnaam	Lonafarnib (<i>Productnaam is tussentijds gewijzigd in Zokinvy</i>)
Werkzaam bestanddeel	lonafarnib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg, 75 mg
Indicatiegebied	<i>Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome</i>
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126495, 126499
Zaaknummer	796085

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of patients 12 months of age and older with a genetically confirmed diagnosis of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome or a processing-deficient progeroid laminopathy associated with either a heterozygous LMNA mutation with progerin-like protein accumulation or a homozygous or compound heterozygous ZMPSTE24 mutation.”*

De 2^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 970^e Collegevergadering (d.d. 20 januari 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit en werkzaamheid.

Kwaliteit

In de vorige ronde werden *major objections* geformuleerd over het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel, de dissolutiespecificatie en de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Over de herdefinitie van het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel wordt opgemerkt dat daar volgens de firma tijd voor nodig is, en daarom wordt dit als *post approval commitment* geaccepteerd. Verder is de dissolutielimiet inmiddels aangepast conform data van batches, en is de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden uitgevoerd. Daarmee zijn de *major objections* op gebied van kwaliteit opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd de *benefit/risk* balans negatief geacht, aangezien de twee studies (Prolon 1 en 2) gepoold zijn en het niet duidelijk is of dit mogelijk is gezien verschillen tussen de twee groepen. Ook werd opgemerkt dat de overleving in de *pooled* data voornamelijk gedreven wordt door de gegevens uit Prolon 1. In de onderhavige ronde is de *efficacy pool* door de firma vergroot met ‘*treatment naive patients*’ (n=18). Het effect wordt hiermee vergroot naar een 6 maanden overlevingswinst met een spreiding van 3 jaar. De Co-Rapporteur stelt dat er vanuit statistisch perspectief geen reden is om de resultaten niet samen te voegen. Dit geldt ook vanuit klinisch perspectief vanwege gebrek aan kennis over de ziekte en pathofysiologie. Het College deelt die zienswijze maar merkt nog wel op dat in de analyse per patiënt moet worden meegenomen uit welk cohort deze afkomstig is.

Verder wordt opgemerkt dat weinig bekend is over de *Quality of Life* (QoL) gedurende de aangetoonde periode (6 maanden) overlevingswinst. Dit wordt als een gemis beschouwd.

- Er is onvoldoende robuuste data om het effect te extrapoleren naar kinderen onder de 10 jaar. De firma dient hiervoor de data verder uit te splitsen naar kinderen onder de 10 jaar. Hierover is een nieuwe *major objection* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* op gebied van kwaliteit zijn opgelost. Ook heeft de firma aannemelijk gemaakt dat het poolen van de twee studies acceptabel is, alleen biedt de huidige beschikbare data onvoldoende basis om het effect te extrapoleren naar kinderen onder de 10 jaar. Hierover is een nieuwe *major objection* geformuleerd.

Agendapunt 7.d

Senshio

Productnaam	Senshio
Werkzaam bestanddeel	ospemifeen
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 60 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	G03XC05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	113459
Zaaknummer	893426

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Senshio is indicated for the treatment of moderate to severe symptomatic vulvar and vaginal atrophy (VVA) in post-menopausal women who are not candidates for local vaginal oestrogen therapy.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Ten tijde van de initiële registratieaanvraag is dit geneesmiddel niet voor de eerste lijn maar voor de tweede lijn goedgekeurd aangezien er bedenkingen waren ten aanzien van het mogelijke verhoogde risico op Veneuze trombo-embolie (VTE). Als voorwaarde aan de handelsvergunning werd een *Post-Authorisation Safety Study* (PASS) opgelegd. Hierin moest o.a. het risico op VTE bij behandeling met ospemifene worden onderzocht. De resultaten van deze studie zijn nu beschikbaar gekomen. Daarnaast is op basis van een Spaanse en een Italiaanse database het off-label gebruik van ospemifene geëvalueerd, en er zijn cumulatieve postmarketing veiligheidsdata overlegd. Op basis van dit datapakket vraag de firma nu een wijzing van de indicatie (naar eerstelijns) aan.

- De Rapporteur stelt dat op basis van de PASS data voldoende is bewezen dat patiënten op dit middel geen verhoogd risico hebben op VTE in vergelijking met andere oestrogenreceptormodulatoren (SERM) en met onbehandelde VVA-patiënten. Het College deelt deze zienswijze. Wel wordt opgemerkt dat het College in de toekomst graag meer betrokken wil worden bij de opzet van dergelijke PASS studies.
- De *Incidence Rate* (IR) voor *Cerebrovascular Event* (CVE) bij patiënten behandeld met ospemifene ligt lager dan bij patiënten behandeld met andere SERMs en bij onbehandelde patiënten. De firma stelt voor de zin *‘the risk of CVE associated with ospemifene cannot be excluded’* te verwijderen uit rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Middels een *other concern* wordt de firma verzocht relatieve risicocalculaties te doen om het verwijderen van deze zin beter te rechtvaardigen. Verder is er een *other concern* geformuleerd waarin de firma wordt verzocht in de voorgestelde omschrijving van de PASS in rubriek 4.4 meer informatie op te nemen over de cohorten waarmee het VTE risico van ospemifene is vergeleken.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de PASS data is voldoende aangetoond dat patiënten op dit middel geen verhoogd risico hebben op VTE.

Agendapunt 7.e

Sitagliptine/Metformine hydrochloride STADA

Productnaam	Sitagliptine/Metformine hydrochloride STADA
Werkzame bestanddelen	sitagliptine en metformine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg/850 mg en 50 mg/1000 mg
Indicatiegebied	Type II diabetes mellitus
ATC-code	A10BD07
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125707, 125708, 125709, 125710, 125711, 125712
Zaaknummer	763444

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Janumet als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Janumet zijn goedgekeurd: "For adult patients with type 2 diabetes mellitus:

<Product name> is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin

<Product name> is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea

<Product name> is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR γ agonist

<Product name> is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control."

Kwaliteit

In de 1^e ronde is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Tot op heden is geen risico-evaluatie aangeleverd. Wanneer deze *major objection* niet wordt opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van dit geneesmiddel.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a Carvykti

Productnaam	Carvykti
Werkzaam bestanddeel	ciltacabtagene autoleucel
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 0,15 -1 × 10 ⁸ cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	128360
Zaaknummer	880503

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MM) who have received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 antibody.”*

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren *major objections* over een ontbrekend *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaat, over de vergelijkbaarheid van klinische en commerciële batches, en over de test voor biologische activiteit die verschilt tussen klinische en commerciële batches waardoor geen limieten voor *potency* kunnen worden gesteld voor de commerciële batches. Deze *major objections* worden gesteund door het College.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een fase Ib/II studie. In deel Ib wordt de veiligheid en dosering in kaart gebracht, en in deel II wordt de werkzaamheid geëvalueerd. De studie is uitgevoerd bij patiënten met MM. Deze patiënten hadden meetbare ziekte bij baseline; waren behandeld met ten minste drie voorafgaande behandellijnen of waren dubbel refractair op een proteasoomremmer (PI) en een *Immunomodulatory Drug* (IMiD); waren behandeld met een PI, een IMiD en een anti-CD38 antilichaam; en hadden ziekteprogressie gedurende of binnen 12 maanden van behandeling met de meest recent ondergane anti-myeloomtherapie. De resultaten wijzen op een *Overall Response Rate* (ORR) van 97,9% in de *All Treated Population* en een ORR van 84,1% in de *All Enrolled Population*.

- Ondanks de hoge ORR en de klinische relevantie van de aangetoonde respons biedt de huidige beschikbare data onvoldoende basis voor een *full approval*. De studiepopulatie is klein en de studie is eenarmig. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection* en stelt dat op basis van de huidige beschikbare data een goedkeuring op basis van *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) passender is. Het College deelt deze zienswijze. De resultaten van de lopende fase III dienen als *Specific Obligation* (SOB) in het kader van de CMA, waarbij nog wel

moet worden vastgesteld hoe lang de resterende looptijd van deze studie is. Deze studie moet met name meer inzicht geven in de werkzaamheid bij de groep minder refractaire patiënten.

- De indicatie is geen goede weergave van de patiënten die zijn opgenomen in de klinische studie. Het College steunt de *major objection* die de Co-Rapporteur hierover formuleert.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Hoewel de resultaten wijzen op een klinisch relevante, hoge ORR, zijn de huidige beschikbare data te beperkt om een *full approval* te rechtvaardigen. Dit is een *major objection*. Een CMA behoort wel tot de mogelijkheden, met als SOB de resultaten van de lopende fase III studie. Verder zijn er *major objections* geformuleerd over de indicatie en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.b

Kinpeygo

Productnaam	Kinpeygo
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules met gereguleerde afgifte: 4 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	A07EA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	128481
Zaaknummer	885876

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of primary immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) in adults.”*

Dit is een hybride aanvraag met Entocort als referentiegeneesmiddel. Een hybride aanvraag bestaat in principe uit twee delen: een bridging deel en een hybride deel. In het bridging deel dient de firma data te overleggen waaruit blijkt dat kan worden gebridget van het aangevraagde geneesmiddel naar het Europese referentiegeneesmiddel. Indien dit het geval is dan zijn de non-klinische en klinische data van het referentiegeneesmiddel ook van toepassing op het aangevraagde geneesmiddel. In het hybride deel dienen data te worden overlegd waarmee verschillen tussen het aangevraagde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel worden onderbouwd.

In dit geval wijken zowel de aangevraagde indicatie als de farmaceutische vorm af van die van het referentiegeneesmiddel.

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een lopende gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie die uit twee delen bestaat, en een ondersteunende, gerandomiseerde, dubbelblinde fase IIb studie. In het eerste deel (A) van de fase III studie wordt gedurende 9 maanden de werkzaamheid en veiligheid van Kinpeygo vergeleken met placebo bij patiënten met primaire igAN tegen een achtergrondtherapie met geoptimaliseerde RAS-remmers. In het tweede deel (B) van de studie worden de patiënten gedurende een jaar opgevolgd zonder behandeling. De voorlopige resultaten van deel A zijn overlegd. Deze wijzen op een 27% verbetering in *Urine Protein/Creatinine Ratio* (UPCR) ten opzichte van placebo. Op het secundaire eindpunt *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) wordt een 7% verbetering gezien ten opzichte van placebo. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is.

- UPCR wordt opgevoerd als een surrogaateindpunt voor nierfunctie. Op basis hiervan is over een perioden van 9 maanden een effect aangetoond. Het College is het met de Rapporteur eens dat onvoldoende duidelijk is hoe bestendig dit effect is over langere termijn, en hoe de lange termijn behandeling vorm moet krijgen. Het is belangrijk om dit inzichtelijk te krijgen aangezien het gelet op de pathofysiologie aannemelijk is dat levenslange behandeling noodzakelijk is. Het College steunt de

major objection die de Rapporteur hierover formuleert. In die *major objection* stelt de Rapporteur tevens dat de indicatie beter in lijn moet worden gebracht met de inclusiecriteria van de klinische studie. Dit moet volgens het College worden geformuleerd als een op zichzelf staande *major objection*.

- In een ander deel van de *major objection* stelt de Rapporteur o.a. dat onvoldoende duidelijk is welke patiënten o.b.v. proteïnuriegehaltes in aanmerking komen voor deze behandeling. Het College wijst erop dat dit in de inclusiecriteria is opgenomen en steunt dit deel van de *major objection* daarom niet.
- Het College besluit een additionele *major objection* te formuleren over de moeilijkheden rondom de interpretatie van de eGFR data. In dit opzicht wordt de proteïnurie data opgevoerd als surrogaat voor gunstig langetermijneffect. Dit vermeende gunstige langetermijneffect op eGFR wordt niet geheel duidelijk uit de gepresenteerde data. Aanvullende type analyses worden gevraagd om dit beter inzichtelijk te maken en te kunnen bevestigen in het kader van de beoogde CMA.
- Over het werkingsmechanisme wordt opgemerkt dat budesonide een lokale werking heeft in de darmen, waardoor de systemische blootstelling aan IgA in de nieren verminderd wordt. De data suggereren echter dat er ook een systemisch effect is. Dit zorgt ervoor dat vraagtekens worden gezet bij het vermeende voordeel van deze formulering.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een effect op UPCR aangetoond, maar op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk of dit effect zich vertaalt in een verbeterde nierfunctie. Dit moet worden met additionele data (*Specific Obligation*, SOB). Hierover is een *major objection*. Ook zijn er *major objections* geformuleerd over het lange termijn effect en de indicatie.

Agendapunt 10.c

Omblastys

Productnaam	Omblastys
Werkzaam bestanddeel	31I-omburtamab (radioactief gelabeld omburtamab)
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 1850 MBq
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in V10XA</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	879168

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of neuroblastoma with central nervous system(CNS)/leptomeningeal (LM) metastasis.”*

131I-omburtomab is een radioactief gelabeld antilichaam (IgG1MoAb) dat zich richt op B7-H3, een lid van de B7/CD28-immunoglobuline-superfamilie, die T-celfuncties reguleert bij ‘tumorsurveillance’, infecties en auto-immuunziekten.

Kwaliteit

De Rapporteur formuleert acht *major objections*. Twee van deze *major objections* worden ondersteund door het College, de overige *major objections* kunnen volgens het College ten dele worden samengevoegd en een aantal kan worden gedowngraded naar *other concerns*. Verder worden twee additionele *major objections* voorgesteld. De eerste gaat over het feit dat 31I-omburtamab een biologisch actief bestanddeel is, wat betekent dat hier niet de *Active Substance Master File (ASMF)* procedure kan worden gevolgd. De tweede gaat over de *New Active Substance (NAS)*-claim, waarover de Rapporteur een *other concern* formuleert. Volgens het College moet dit formeel een *major objection* zijn.

Over één van de *major objections* waarvan wordt voorgesteld deze te downgraden wordt nog wel getwijfeld of deze toch niet als *major objection* ingezet zou moeten worden. Het gaat om de bindingstesten (tussen het antilichaam en verschillende receptoren) die niet essentieel zouden zijn, maar die wel meer inzicht kunnen opleveren in de mogelijke toxiciteit. In reactie hierop wordt opgemerkt dat verdere karakterisering van het antilichaam inderdaad interessante informatie kan opleveren, maar in dit geval is het antilichaam een vehikel voor de radioactieve stof die de target in het lichaam lokaliseert. Het wordt daarom niet noodzakelijk geacht om de effectorfuncties van het antilichaam gekarakteriseerd te krijgen. Belangrijker is dat aangetoond is dat het antilichaam ervoor zorgt dat de radioactieve stof in op de juiste plaats in het lichaam terechtkomt.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee studies. De eerste is een open-label, eenarmige fase I studie waarin de veiligheid van Omblastys is onderzocht bij 109 kinderen met neuroblastoom met uitzaaiingen in het centrale zenuwstelsel of met leptomeningeale uitzaaiingen. De tweede studie is een lopende, open-label, niet-

gerandomiseerde fase II/III studie bij patiënten met histologisch bevestigde neuroblastoom. Het primaire eindpunt is CNS/LN *Progression Free Survival* (PFS) na zes maanden.

Dit dossierdeel kent veel tekortkomingen. Er zijn een aantal *major objections* geformuleerd door de Rapporteur.

- Het is niet duidelijk op welke data de rationale het voorgestelde doseringsregime is gebaseerd. Dit moet verder worden opgehelderd.
- De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid. Het grootste probleem is het isoleren van het *drug-effect*, dat o.a. bemoeilijkt wordt door de wijze waarop de patiënten in de studies waren gediagnosticeerd.
- De aangevraagde indicatie komt niet overeen met de kenmerken van de onderzochte studiepopulatie.
- De beperkte data bemoeilijken een goede beoordeling van de veiligheid. De wijze waarop de data is geanalyseerd en gepresenteerd draagt daar ook aan bij, en er ontbreekt gedetailleerde informatie over bijwerkingen die in de studies zijn gezien.

Het College steunt deze *major objections* en voegt daaraan een *major objection* toe over de sensitiviteit van de diagnostische methode. Ook de twee *major objections* die de Rapporteur formuleert over de farmacokinetiek (PK) worden gesteund.

Tot slot wordt opgemerkt dat de Co-Rapporteur een *major objection* formuleert waarin wordt gesteld dat een specifieke contra-indicatie die van toepassing is op het ommaya *device* ook van toepassing moet zijn op Omblastys. Het College deelt deze zienswijze niet. Er wordt op gewezen dat dit in het verleden ook niet is gedaan bij andere geneesmiddelen die met een ommaya *device* werden toegediend.

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 verschillende dossierdelen kennen grote tekortkomingen. Hierover is een groot aantal *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.d

Sohonos

Productnaam	Sohonos
Werkzaam bestanddeel	palovarotene
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 1 mg, 1,5 mg; 2,5 mg; 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	M09AX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	128351, 128355, 128357, 128358, 128359
Zaaknummer	880458

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*For the prevention of heterotopic ossification in adults and children (aged 8 years and above for females and 10 years and above for males) with fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva (FOP).*”

Kwaliteit

Er zijn een aantal *major objections* geformuleerd. Twee uitgangsmaterialen voor het werkzame bestanddeel zijn niet acceptabel, de risico-inventarisatie voor vorming van nitrosamines is onvoldoende gedetailleerd en de *New Active Substance* (NAS) claim is onvoldoende onderbouwd.

Non-klinische onderzoeken

De beoordeling van de Rapporteur wordt gesteund. Middels een *other concern* wordt om carcinogeniciteitsstudies gevraagd. Het gebrek aan deze studies vormt geen weigeringsgrond, aangezien deze ook *post-approval* kunnen worden uitgevoerd (in geval van goedkeuring).

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een eenarmige, open-label fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van palovarotene onderzocht bij 107 volwassenen en kinderen met FOP. De resultaten worden vervolgens vergeleken met de data van een *Natural History Study (NHS)*. De resultaten wijzen op een marginaal verschil in *heterotopic bone* (HO) volume tussen de patiënten behandeld met palovarotene en de patiënten in de NHS. Op secundaire en *exploratory* eindpunten wordt geen effect gezien. In een post-hoc gedefinieerde analyse van het primaire eindpunt wordt een statistisch significante reductie in HO volume gezien bij de patiënten behandeld met palovarotene ten opzichte van de patiënten in de NHS. Een grote zorg op gebied van veiligheid is het risico op *Premature Physal Closure* (PPC). Voor patiënten met een nog groeiend skelet is dit een ernstige bijwerking.

Het College is het met de Rapporteur eens dat op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans negatief is. Over de werkzaamheid en veiligheid zijn *major objections* geformuleerd.

- De statistische analyse en de constatering dat op geen van de secundaire of *exploratory* eindpunten een effect is aangetoond zorgen ervoor dat geen uitspraken kunnen worden gedaan over het behandel-effect. Tezamen met het risico op de ernstige bijwerking PPC zorgt dit voor een negatieve *benefit/risk* balans. Om de gevolgen van een mogelijk PPC te beperken stelt de firma voor de indicatie te

beperken tot meisjes/vrouwen >8 jaar en jongens/mannen >10 jaar, aangezien op deze leeftijden 80% van de maximale lichaamslengte zou zijn bereikt. Vanaf dan zou het risico op sluiting van de groeischijf acceptabel zijn. Het College is het met de Rapporteur eens dat een sluiting van de groeischijf op/vanaf de genoemde leeftijden nog steeds onacceptabel is. Aanvullend wordt opgemerkt dat het, gelet op de ernst van deze aandoening, belangrijk is om de klinische relevantie te bediscussiëren, en niet zozeer alleen de statistische significantie.

- Op gebied van farmacokinetiek (PK) steunt het College de *major objection* over de dosering zoals geformuleerd door de Rapporteur. De therapeutische breedte, t.a.v. blootstelling na correctie voor gewicht, is niet goed in kaart gebracht en dient verder te worden onderzocht.
- De indicatie dient te worden aangepast, aangezien de huidige studie-opzet zodanig is dat op basis daarvan geen uitspraken kunnen worden gedaan over een preventiesetting.

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 kunnen geen uitspraken worden gedaan over de mogelijke omvang van het behandel-effect, en een ernstige bijwerking zorgt voor een ongunstig veiligheidsprofiel. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Ook zijn er *major objections* geformuleerd over de dosering en op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.e

Susvimo

Productnaam	Susvimo
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	128246
Zaaknummer	877200

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Susvimo is indicated in adult patients for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD).*”

Ranibizumab is een recombinant monoklonaal antilichaam gericht tegen human *Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A)*. Susvimo is een *Port Delivery System (PDS)* dat ranibizumab bevat. Deze *medical device* wordt in het oog geïmplant. Hierdoor hoeft minder vaak in het oog geprikt te worden dan bij bestaande behandelingen. Het *device* moet eens per zes maanden worden bijgevuld.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin is de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) van Susvimo (Q24W) vergeleken met intravitreaal toegediende ranibizumab (Q4W). De studie is uitgevoerd bij 418 patiënten met nAMD. De resultaten wijzen uit dat PDS- ranibizumab non-inferieur is aan intravitreaal toegediende ranibizumab. Wel worden bij Susvimo meer oculaire bijwerkingen gezien (96.4 % vs. 49.1%). Bijna al deze gevallen traden op voor week 40 en zijn hoogstwaarschijnlijk gerelateerd aan de implantatieprocedure of de eerste bijvulprocedure. Na deze post-operatieve periode waren de bijwerkingen vergelijkbaar tussen beide behandelarmen.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. Deze wordt gesteund door het College. De indicatie moet in lijn worden gebracht met de patiëntenpopulatie in de studie. De indicatie moet worden beperkt tot patiënten die reageerden op voorafgaande anti-VEGF behandeling.
- Volgens het College zou de *benefit/risk* balans positief kunnen zijn, indien wordt aangetoond dat het voordeel van minder injecties opweegt tegen het ongunstigere veiligheidsprofiel van Susvimo. Bij goedkeuring moet de veiligheid van Susvimo over langere termijn worden gemonitord.
- Het College heeft nog een aantal vragen over o.a. de lange termijn veiligheid van de PDS, en de risico's bij plaatsing, bijvullen en mogelijk verwijdering. De *Notified Body (NB)* is echter verantwoordelijk voor het beoordelen en de goedkeuring van *medical devices*. Besloten wordt de vragen die leven bij het College onder de aandacht te brengen van de NB. In dit kader wordt nog opgemerkt dat Susvimo pas kan worden goedgekeurd wanneer voor de PDS een CE markering is afgegeven.

- Vanuit het College nog wordt opgemerkt dat de voorkeur van patiënten (PDS vs. intravitreaal) prominenter zou moeten worden meegewogen.

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 *benefit/risk* balans zou positief kunnen zijn indien wordt aangetoond dat het voordeel van minder injecties opweegt tegen het ongunstigere veiligheidsprofiel van Susvimo. Er resteert echter een *major objection* over de indicatie.

Agendapunt 10.f

Tecartus

Productnaam	Tecartus
Werkzaam bestanddeel	<i>autologous T-cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: $0,4-2 \times 10^8$ cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01X</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	126203
Zaaknummer	887203

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Mantle Cell Lymphoma - Tecartus is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after two or more lines of systemic therapy including a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor.

Acute Lymphoblastic Leukaemia - Tecartus is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL)."

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een eenarmige, open-label fase I/II studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Tecartus onderzocht bij volwassen patiënten met *relapsing/remitting* ALL. Het primaire eindpunt is *Overall Complete Remission* (OCR). De resultaten wijzen op een OCR die hoger ligt bij patiënten behandeld met Tecartus (70,9%) dan de vooraf gespecificeerde controle van 40%. Ook de *Minimal Residual Disease* (MRD) ratio is met 76% hoger dan de vooraf gespecificeerde controle van 30%. De toxiciteit van deze behandeling is substantieel. Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. De resultaten wijzen op activiteit bij de *overall* studiepopulatie, maar een adequate effectschatting wordt bemoeilijkt door de kleine en heterogene studiepopulatie. Subgroepanalyses laten een heterogeen beeld zien voor anti-tumoractiviteit, afhankelijk van bijvoorbeeld het percentage lymfoblasten en voorafgaande therapie. Mede door de kleine studieopzet kan niet worden ontrafeld wat ten grondslag ligt aan deze heterogene resultaten, en dit maakt dat de interne validiteit van deze studie niet is geborgd. Verder zijn zowel in de indicatie als in de studiepopulatie patiënten opgenomen die nog niet waren behandeld met blinatumomab en/of inotuzumab. Op basis van de huidige beschikbare, ongecontroleerde data kan de werkzaamheid van Tecartus niet in de context worden geplaatst van deze twee behandelingen. Voor deze beide producten is wel *Overall Survival* (OS) voordeel aangetoond in gerandomiseerde, gecontroleerde studies.

Op basis van deze overwegingen wordt een *major objection* voorgesteld waarin de firma wordt verzocht de *benefit/risk* balans te bediscussiëren voor zowel de algehele patiëntenpopulatie als voor de verschillende subgroepen.

Opgemerkt wordt dat de verwachting is dat er in de nabije toekomst meerdere aanvragen voor CD19-targeting CAR T-cel producten (voor ALL) volgen. Met dit in het achterhoofd wordt voorgesteld de *Scientific Advisory Group – Oncology* (SAG-O) te raadplegen, waarbij de kernvraag is of de in de studie aangetoonde werkzaamheid bij zowel de algehele patiëntenpopulatie als bij de verschillende subgroepen zich vertalen naar een klinisch relevant effect, mede gelet op de substantiële toxiciteit en op de beschikbare behandelalternatieven.

Tot slot dient de indicatie in lijn te worden gebracht met de kenmerken van de studiepopulatie.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De firma wordt verzocht *benefit/risk* balans te bediscussiëren voor zowel de algehele patiëntenpopulatie als voor de verschillende subgroepen. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Op basis van de huidige beschikbare data is de robuustheid van het aangetoonde klinische voordeel niet evident, en mede door de opzet van de klinische studie kan de werkzaamheid niet in de context worden geplaatst van de huidige goedgekeurde behandelalternatieven. Ook is de toxiciteit van deze behandeling substantieel. Verder dient de indicatie in lijn te worden gebracht met de kenmerken van de studiepopulatie.

Agendapunt 10.g

Tecfidera

Productnaam	Tecfidera
Werkzaam bestanddeel	dimethylfumaraat
Farmaceutische vorm en sterkte	maagsapresistente capsules:20 mg/240mg
Indicatiegebied	Multipele sclerose
ATC-code	L04AX07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	112136, 112137
Zaaknummer	887373

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tecfidera is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 10 years and older with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) (see section 5.1 for important information on the populations for which efficacy has been established).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit

Er worden vragen gesteld met betrekking tot de geschiktheid van deze formulering voor kinderen.

Non-klinische & Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van dimethylfumaraat gedurende 96 weken vergeleken met die van interferon β -1a. De studie is uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 10-18 jaar met *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)*. Het primaire eindpunt is *“proportion of subjects free of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions on brain MRI scans at week 96”*.

Op basis van de resultaten is de werkzaamheid voldoende aangetoond. Er kan worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen (op basis van MRI-data). De Rapporteur formuleert een *major objection* over het gebrek aan farmacokinetiek (PK en veiligheidsdata in *prepubertal* kinderen, en volgens de Rapporteur staat dat op dit moment een goedkeuring voor kinderen in de leeftijd van 10 tot 17 jaar in de weg. Aanvankelijk neigt het College ernaar om dit een *other concern* te vinden, gelet de werkzaamheid die met name bij deze ernstig zieke jonge patiënten waarschijnlijk opweegt tegen de bijwerkingen. Echter, in dierstudies met jonge ratten is een effect gezien op botgroei. Dit is iets dat verder moet worden opgehelderd en daarom wordt besloten toch de *major objection* van de Rapporteur te ondersteunen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid bij deze groep kinderen is aangetoond, maar er resteert een *major objection* over de veiligheid bij de groep in de leeftijd van 10 tot 17 jaar. Met name de boteffecten die in de dierstudies worden gezien moeten worden opgehelderd.

Agendapunt 10.h

Truvelog Mix

Productnaam	Truvelog Mix
Werkzaam bestanddeel	insuline aspart
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: 100 eenheden/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AD05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	128342, 128356
Zaaknummer	880453

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een *biosimilar* aanvraag met Novomix 30 als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Novomix 30 is goedgekeurd: “*Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 10 years and above.*”

Kwaliteit

Er is sprake van een verschil in kristallengte en deeltjesgrootte tussen Truvelog Mix en het referentiegeneesmiddel. De Rapporteur formuleert hierover een *major objection*, die wordt gesteund door het College. De Rapporteur stelt dat de firma moet bediscussiëren of deze verschillen van invloed zijn op de analytische vergelijkbaarheid van Truvelog Mix en het referentiegeneesmiddel. Het College is echter van mening dat niet de impact op de analytische vergelijkbaarheid, maar de impact op de *biosimilarity* claim moet worden bediscussieerd.

De Co-Rapporteur stelt een additionele *major objection* voor met betrekking tot *subvisible particles*. Dit komt voort uit een recente wijziging in de Ph. Eur. voor parenterale geneesmiddelen. Het College vindt dit een *other concern* aangezien het een suspensie betreft. In een suspensie zijn altijd deeltjes aanwezig.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Op gebied van farmacokinetiek (PK) lijkt bio-equivalentie te zijn aangetoond tussen Truvelog Mix en het referentiegeneesmiddel. De AUC_{0-tau} is echter niet als parameter meegenomen in deze analyse maar AUC_{last} , terwijl AUC_{0-tau} in het vigerende richtsnoer als pivotal parameter wordt aangemerkt. De Rapporteur formuleert hierover een *other concern*. Volgens het College moet dit een *major objection* zijn. Verwacht wordt dat ook met AUC_{0-tau} bio-equivalentie kan worden aangetoond, maar het ontbreken van deze parameter is formeel gezien een *major objection*.
- Klinisch wordt de aanvraag onderbouwd met een fase III studie bij patiënten met type I of type II diabetes mellitus, waarbij de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Truvelog Mix en het referentiegeneesmiddel met elkaar zijn vergeleken. De resultaten van deze studie worden louter als ondersteunend beschouwd. De resultaten wijzen op een verschil in effectiviteit (o.a. HbA1c) bij de subgroep patiënten met type I diabetes. Ook de uitgevoerde farmacodynamiek (PD) studie bij patiënten met type I diabetes mellitus wijst op een mogelijk verschil in

effectiviteit/activiteit tussen Truvelog Mix en het referentiegeneesmiddel. Op basis van deze overwegingen wordt voorgesteld een *other concern* te formuleren over de werkzaamheid bij patiënten met type I diabetes mellitus. Dit is geen *major objection* aangezien ook de PD data louter als ondersteunend worden beschouwd. Ook wordt dit type insuline met name bij patiënten met type II diabetes ingezet. Intern wordt nog gecheckt of deze benadering in lijn is met de gekozen insteek bij vergelijkbare biosimilar aanvragen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* is niet aangetoond. Op kwaliteitsniveau zijn er verschillen tussen Truvelog Mix en het referentiegeneesmiddel, en dit is een *major objection*. Daarnaast is een formele *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een belangrijke PK parameter.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 30 augustus – 2 september 2021**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de agenda van de PRAC op de website van de PRAC.
- Periodic Safety Update Report (PSUR) single assessment (PSUSA) voor Amitriptyline**
In deze PSUSA-procedure is een signaal voor een mogelijk risico op dementie naar voren gekomen. Gedurende de PSUSA-periode zijn de resultaten van twee observationele studies gepubliceerd, die wijzen op een associatie tussen amitriptyline en een risico op dementie. Op basis hiervan stelt de *Lead Member State* (LMS) voor een waarschuwing op te nemen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) die stelt dat amitriptyline niet mag worden gebruikt bij patiënten met dementie en dat voorzichtigheid geboden is bij het voorgeschreven voor oudere patiënten. Het College steunt echter het standpunt dat op basis van de huidige beschikbare bewijsvoering een dergelijke waarschuwing onvoldoende gerechtvaardigd is.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- 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 26 augustus 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Regulatory science maandbericht – juli 2021**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag 11-13 augustus 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van de CAT.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.
- Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. dr. M.T Nurmohamed (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma