

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

- 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 (08-12-2021: *De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lonapegsomatropin Ascendis Pharma*)
lonapegsomatropin
Groei
 - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *lonafarnib* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
 - 7.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *ospemifeen* als werkzaam bestanddeel en ATC code G03XC05, waarmee deze valt onder de klasse *other sex hormones and modulators of the genital system*. Deze variatie verloopt via

- 7.e de centrale procedure.
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 Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *budesonide* als werkzaam bestanddeel en ATC code A07EA, waarmee deze valt onder de klasse *intestinal anti-inflammatory agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *omurtamab* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *palovarotene* als werkzaam bestanddeel en ATC code M09AX11, waarmee deze valt onder de klasse *other drugs for disorders of the musculoskeletal system*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *ranibizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01LA04, waarmee deze valt onder de klasse *ocular vascular disorder agents*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *transduced T-cells* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *dimethylfumaraat* als werkzaam bestanddeel en ATC code L04AX07, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 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 10, eerste lid, aanhef en onder d van de WOB 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 (08-12-2021: De productnaam is tussentijds gewijzigd in Lonapegsomatropin Ascendis Pharma)
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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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

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 aantoonde 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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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

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

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

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

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

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.
- De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- 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