Vastgesteld d.d.

19 oktober 2023

Openbaar verslag van de **1035e vergadering** van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, **donderdag 24 augustus 2023** te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
29-11-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
27-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 4, 7.d, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i en 10.j.	definitief

1 **Opening**

2 **Belangenconflicten**

3 **Vaststellen agenda**

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

5 **Collegeverslagen**
5.a Conceptverslag van 1032e Collegevergadering d.d. 10 juli 2023
5.b Conceptverslag van 1033e Collegevergadering d.d. 27 juli 2023

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 Doxorubicine gepegyleerd liposomaal SUN
doxorubicine
Oncologie
7.b Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
7.c Melatonine Glenmark
melatonine
Slaap
7.d Rapibloc
landiolol
Cardiovasculair

8	**Bezwaarschriften**
9	**Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
10	**Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
10.a	Awiqli insulin icodec Diabetes mellitus
10.b	Beqvez (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Durveqtix*) fidanacogene elaparvovec Hematologie
10.c	Capivasertib (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Truqap*) capivasertib Oncologie
10.d	Ituxredi rituximab Oncologie en Auto-immuunziekten
10.e	Jubbonti/ Wyost denosumab Oncologie
10.f	Rozlytrek entrectinib Oncologie
10.g	SB17 (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Pyzchiva*) ustekinumab Auto-immuunziekten
10.h	Vibegron Pierre Fabre (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Obgemsa*) vibegron Urologie
10.i	Wezenla ustekinumab Auto-immuunziekten
10.j	Iptacopan (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Fabhalta*) iptacopan Hematologie
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 28-31 augustus 2023
13	**Zaken ter informatie**
13.1	**Zaken door voorzitter afgehandeld**
13.2	**Actiepuntenlijst**
13.3	**Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
13.3.a	Juridisch overzicht 24 augustus 2023

13.4	**Overzicht perscontacten**
13.5	**Wetenschappelijke adviezen**
13.6	**Pediatrische 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 1035e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: mevr. Walenkamp. Mevr. Walenkamp heeft geneeskunde gestudeerd aan de Universiteit van Utrecht. Ze specialiseerde zich in de medische oncologie aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht en focuste zich op nieuwe behandelmethoden van kanker. Ze brengt haar kennis sinds 2007 in de praktijk als medisch oncoloog bij het Universitair Medisch Centrum Groningen. Haar belangrijkste aandachtsgebieden zijn de neuro-oncologie en neuro-endocriene tumoren. Daarnaast is ze hoofd van het *European Neuroendocrine Tumor Society Center of Excellence* in Groningen. Ook is ze universitair hoofddocent medische oncologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Vanaf vandaag is zij ook Collegelid met oncologie als expertise.
De benoeming van mevr. Walenkamp, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de belofte door mevr. Walenkamp.
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.

Agendapunt 2 **Belangenconflicten**

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3 **Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 3 volgen agendapunten 10.f, 10.d en 4. Hierna volgen 12.c, 10.c, 10.g, 10.i, 10.h, 7.b, 7.d, 10.a, 10.b, 10.j, 7.a, 7.c, en 10.e. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

Afmeldingen

De Collegeleden Belo, Deneer, Van Marum en Russel zijn verhinderd.

Brief EMA aan HMA

Vier weken geleden stuurde het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een brief naar de *Heads of Medicines Agencies* (HMA) en *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) . Deze brief gaat over de capaciteitsproblemen in het netwerk van Europese geneesmiddelenautoriteiten, waardoor een aantal Rapporteurschappen niet kon worden geplaatst. In de brief stelt het EMA een aantal maatregelen voor die de capaciteitsproblemen zouden moeten verlichten. Vanuit de HMA en de CMDh wordt gewerkt aan een reactie op deze brief. Nederland en Duitsland hebben hierin het voortouw genomen. Een eerste opzet wordt besproken in de HMA-bijeenkomst van september.

Reputatieonderzoek CBG
Binnenkort wordt er een reputatieonderzoek gedaan. Hierin wordt onderzocht welk beeld mensen hebben van het CBG en of men bekend is met de kerntaken van het CBG. Het gaat om een herhaalmeting. In 2017 is een eerste (nul)meting gedaan. Het onderzoek wordt gedaan onder artsen, patiënten en consumenten.

Aantal klinische dossierdelen niet beoordeeld
Opgemerkt wordt dat voor een aantal agendapunten (10.a/b/e/j) in deze vergadering het klinische dossierdeel niet is beoordeeld. Aanleiding hiervoor zijn capaciteitsproblemen.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a **Conceptverslag van 1032e Collegevergadering d.d. 10 juli 2023**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.b **Conceptverslag van 1033e Collegevergadering d.d. 27 juli 2023**
Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 6 **Geneesmiddelenbewaking**

Agendapunt 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

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

Agendapunt 7.a **Doxorubicine gepegyleerd liposomaal SUN**

Productnaam	Doxorubicine gepegyleerd liposomaal SUN
Werkzaam bestanddeel	doxorubicine
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 2 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01DB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129969
Zaaknummer	951205

Het betreft de 3e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure.
Dit is een hybride aanvraag met Caelyx als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Caelyx is goedgekeurd:

- "Als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom bij wie er een verhoogd risico op hartaandoeningen is.
- Voor de behandeling van een gevorderd ovariumcarcinoom bij vrouwen bij wie een eerstelijnsbehandeling met een chemotherapie op basis van platina gefaald heeft.
- In combinatie met bortezomib voor de behandeling van progressief multipel myeloom bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen en die reeds een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of hiervoor niet in aanmerking komen.
- Voor de behandeling van het met AIDS geassocieerde Kaposi-sarcoom (KS) bij patiënten met een lage CD4-telling (< 200 CD4-lymfocyten/mm³) en een uitgebreide mucocutane of viscerale ziekte.

[merknaam] kan worden gebruikt als systemische eerstelijnschemotherapie, of als tweedelijnschemotherapie bij AIDS-KS-patiënten bij wie de ziekte al gevorderd is ondanks, of bij patiënten die intolerant geworden zijn voor, de eerder toegepaste systemische combinatiechemotherapie met tenminste twee van de volgende stoffen: een vinca-alkaloïde, bleomycine en standaard doxorubicine (of een ander antracycline)."

Kwaliteit
Eerder in de procedure zijn *major objections* geformuleerd over de *in-vitro* vergelijkbaarheid van het voorgestelde eindproduct en het referentiegeneesmiddel, over een aantal aspecten van het fabricageproces, de procesvalidatiedata en de stabiliteitsdata. Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost.
Elk van deze *major objections* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgronden, die van toepassing worden wanneer de resterende *major objection(s)* niet wordt(en) opgelost.

Agendapunt 7.b *Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.*

Agendapunt 7.c **Melatonine Glenmark**

Productnaam	Melatonine Glenmark
Werkzaam bestanddeel	melatonine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 3 mg
Indicatiegebied	Slaap
ATC-code	N05CH01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	128909
Zaaknummer	906436

Het betreft de 4e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: "*Short-term treatment of jet-lag in adults*."
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.

Kwaliteit
Eerder in de procedure zijn *major objections* geformuleerd over de gehanteerde methode voor de analyse van *Potential Genotoxic Impurities* (PGI), over de controlestrategie voor PGI's en over de controlestrategie voor een specifieke metaboliet. Tot op heden zijn deze *major objections* niet opgelost. Elk van deze *major objections* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie
Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgronden, die van toepassing worden wanneer de resterende *major objection(s)* niet wordt(en) opgelost.

Agendapunt 7.d **Rapibloc**

Productnaam	Rapibloc
Werkzaam bestanddeel	landiolol
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C07AB14
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	116682
Zaaknummer	1016274

Het betreft de 1e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

- "*Supraventricular tachycardia and for the rapid control of ventricular rate in patients with atrial fibrillation or atrial flutter in perioperative, postoperative, or other circumstances where short-term control of the ventricular rate with a short acting agent is desirable.*
- *Non-compensatory sinus tachycardia where, in the physician's judgment the rapid heart rate requires specific intervention.*
- *Treatment of recurrent refractory ventricular tachycardia (VT)/fibrillation (VF) including electrical storm (ES).*"

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De firma heeft geen eigen klinische data overlegd. Verwezen wordt naar drie gepubliceerde studies (Ikeda *et al* 2019, Wada *et al* 2016, en Miwa *et al* 2010). Dit zijn niet gerandomiseerde, ongecontroleerde studies. De resultaten zijn als volgt.

- Ikeda *et al* 2019 – het primaire eindpunt is de fractie patiënten die geen terugkerende VT hadden tot 49 uur na behandeling met landiolol. Op basis van dit eindpunt is de effect-rate in deze studie 77.4%.
- Wada *et al* 2016 - het primaire eindpunt is de fractie patiënten die geen VT meer hebben tot 24 uur na behandeling met landiolol. Op basis van dit eindpunt is de effectrate in deze studie 79%.
- Miwa *et al* 2010 – het primaire eindpunt is de fractie patiënten die ES-inhibitie bereiken, wat inhoudt dat de VT opgelost was gedurende 12 uur na behandeling met landiolol. Op basis van dit eindpunt is de effectrate in deze studie 58%.

Het veiligheidsprofiel dat wordt gezien in deze studies is grotendeels in lijn met het veiligheidsprofiel van de huidige goedgekeurde indicaties.
Er zijn een aantal bezwaren.

- De onderbouwing heeft een aantal beperkingen die nadere bediscussiëring behoeven. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De studies zijn niet-gerandomiseerd, en door het ontbreken van comparators kan de werkzaamheid niet in de context worden geplaats van de huidige beschikbare behandelingen. Hierdoor kan het effect niet adequaat worden beoordeeld. Ook kan door het gebrek aan controlegroepen niet worden beoordeeld wat het beloop is wanneer de

patiënten niet zouden zijn behandeld met landiolol. Verder is het aantal geïncludeerde patiënten laag, zeker gelet op de hoge prevalentie van deze aandoening.

- Over de indicatiebewoording is een *major objection* geformuleerd. In de indicatie is opgenomen dat landiolol bedoeld is voor behandeling van refractaire VT, maar het is onduidelijk wat de definitie daarvan is. In de studies werd landiolol ingezet na defibrillatie en na toediening van klasse III-antiaritmische behandelingen. De indicatie dient hiermee in overeenstemming te worden gebracht. Vanuit het College wordt opgemerkt dat ook moet worden bediscussieerd wat de plaats van dit middel is en er is opheldering nodig over setting waarin deze behandeling moet plaatsvinden.
- De huidige beschikbare data bieden onvoldoende rechtvaardiging voor de posologie. In de voorgestelde posologie wordt gesteld dat de dosis kan worden verhoogd tot 40 microgram/kg/min. In de studies werd echter veel lager gedoseerd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Tot slot is de veiligheid een punt van zorg. Landiolol wordt gegeven bovenop bètablokkers bij patiënten met hartfalen. Mogelijk is deze combinatie te sterk negatief inotroop.

Al met al komt men tot de conclusie dat de huidige beschikbare data onvoldoende basis bieden voor een adequate beoordeling van de *benefit/risk* balans.

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 studies waarnaar verwezen wordt zijn te beperkt om tot een adequate weging van de *benefit/risk* balans te komen, de indicatie komt niet overeen met de studiepopulatie en de posologie is onvoldoende gerechtvaardigd.

Agendapunt 8 **Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a **Awiqli**

Productnaam	Awiqli
Werkzaam bestanddeel	insulin icodec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 700 units/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AE
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	131405
Zaaknummer	1012914

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Treatment of diabetes mellitus in adults*."

Kwaliteit
De beoordeling van de Rapporteur wordt ondersteund.

Non-klinische onderzoeken
Besloten wordt een additionele *other concern* op te voeren over het opnemen van een advies in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC), over het gebruik van Awiqli tijdens borstvoeding.

Klinische onderzoeken
De Rapporteur voert *major objection* op over werkzaamheid en veiligheid.
Het klinische dossierdeel van deze aanvraag is door Nederland niet beoordeeld en daarom ook niet besproken.

Conclusie
De beoordeling van dossierdelen kwaliteit en non-klinisch wordt gesteund. Het klinisch dossierdeel is niet beoordeeld.

Agendapunt 10.b **Beqvez**

Productnaam	Beqvez (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Durveqtix*)
Werkzaam bestanddeel	fidanacogene elaparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie, 0.8-1.2 × 10^{13} vector genomes/mL
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	131466
Zaaknummer	1015312

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Treatment of severe and moderately severe haemophilia B (congenital factor IX deficiency) in adult patients without a history of factor IX inhibitors and without detectable antibodies to variant AAV serotype Rh74*."

Kwaliteit

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over *de Good Manufacturing Practice* (GMP) *compliance* van de fabrikanten van het werkzame bestanddeel. Er zijn GMP-certificaten beschikbaar, maar deze zijn onvoldoende voor gentherapie-producten als de onderhavige. Deze *major objection* wordt dan ook gesteund.
- Verder stelt de Rapporteur in een *major objection* dat de vrijgiftespecificaties in lijn moeten worden gebracht met de vereisten in de Europese Farmacopee. Het College is het met de Co-Rapporteur dat dit een *other concern* is, aangezien de onzekerheden bij vrijgifte ook zijn geaccepteerd voor andere producten.
- De firma geeft aan te willen opteren voor een vrijstelling van hertesten bij importeren in EU. Dit is echter niet acceptabel voor dit type geneesmiddel. De Rapporteur formuleert hierover een *other concern*. Het College vindt dit een *major objection*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het klinische dossierdeel van deze aanvraag is door Nederland niet beoordeeld en daarom ook niet besproken.
Volgens de Rapporteur kan de *benefit/risk* balans op dit moment nog niet worden opgemaakt. Data bijgewerkt naar de laatste cutoff datum zijn vereist, inclusief het aantal patiënten bij wie opnieuw tot profylaxebehandeling werd overgegaan. Ook zijn de *patient level data* voor veiligheids- en werkzaamheidsparameters vereist voor de groep patiënten met een *Body Mass Index* (BMI) boven de 30 kg/m². Op basis hiervan dienen de BMI-afhankelijke dosisaanpassingen beter te worden onderbouwd. Over deze kwesties formuleert de Rapporteur een *major objection*.

Conclusie

Het klinische dossierdeel van deze aanvraag is door Nederland niet beoordeeld en daarom ook niet besproken.

Voor dossierdeel kwaliteit wordt de beoordeling van de Rapporteurs ondersteund, met uitzondering van de *major objection* over de vrijgiftespecificaties (vindt College een *other concern*) en de *other concern* over de vrijstelling van hertesten bij import (vindt het College een *major objection*).

Agendapunt 10.c **Capivasertib**

Productnaam	Capivasertib (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Truqap*)
Werkzaam bestanddeel	capivasertib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 160 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend (*De ATC-code is tussentijds gewijzigd in L01EX27*)
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	131460, 131461
Zaaknummer	1015291

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Capivasertib is indicated in combination with fulvestrant for the treatment of adult patients with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative (defined as IHC 0 or 1+, or IHC 2+/ISH-) locally advanced or metastatic breast cancer following recurrence or progression on or after an endocrine based regimen*."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
De aanvraag wordt onderbouwd met een pivotal studie en een ondersteunende studie. De pivotal studie is een dubbelblinde, gerandomiseerde fase-III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van capivasertib + fulvestrant (C+F) zijn vergeleken met die van placebo + fulvestrant (P+F). De studie is uitgevoerd bij 708 patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of uitgezaaide borstkanker, bij wie de ziekte terugkwam of progressie vertoonde tijdens of na behandeling met een aromataseremmer, met of zonder een CDK4/6 remmer. De primaire eindpunten zijn *investigator-assessed Progression Free Survival* (PFS) in de algehele studiepopulatie, en PFS in de PIK3CA/AKT1/PTEN *altered* subgroep. Eén van de secundaire eindpunten is *Overall Survival* (OS). Beide primaire eindpunten zijn behaald. In de algehele studiepopulatie is de mediane PFS 7.2 maanden in de C+F arm versus 3.6 maanden in de P+F arm. In de *altered* populatie is dit respectievelijk 7.3 maanden en 3.1 maanden.

- Het effect dat wordt gezien lijkt met name gedreven te worden door de PIK3CA/AKT1/PTEN *altered* groep. De daadwerkelijke effectgrootte bij patiënten die niet onder deze groep vallen is onzeker. Dit is aanleiding voor een *major objection*. De firma wordt verzocht de werkzaamheid bij de *non-altered* PIK3CA/AKT1/PTEN groep beter te onderbouwen. Vanuit het College wordt opgemerkt dat er voorbeelden zijn van geneesmiddelen waarbij een dergelijke onderbouwing voor werkzaamheid bij de niet-gemuteerde patiëntenpopulatie niet werd gevraagd. Als specifiek voorbeeld worden *Programmed Death-Ligand* 1 (PD-L1) remmers genoemd, waarvan de indicatie niet altijd beperkt is tot alleen patiënten met PD-L1 -expressie. In reactie hierop wordt opgemerkt dat de reden dat dit in dit geval wel wordt gevraagd is dat het primaire eindpunt specifiek is opgesplitst in de algehele populatie en de *altered* populatie. Ook is het PFS-voordeel in de *non-altered* groep mager te noemen.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt verzocht de indicatiebewoording aan te passen. De nu aangevraagde indicatie is geen goede weergave van de onderzochte patiëntenpopulatie.
- Capivasertib is een toxisch middel en dit heeft tot gevolg dat in de studie *informative censoring* optreedt, aangezien patiënten in de behandelde groep vaker de behandeling staken (door bijwerkingen) dan de patiënten in de onbehandelde groep. Dit is van invloed op de effectschatting. Patiënten in de behandelde groep die uitvallen door bijwerkingen kunnen immers niet meer worden aangemerkt als patiënten die progressie vertonen, waardoor de PFS in deze groep groter lijkt dan deze daadwerkelijk is. Aangeraden wordt de firma te vragen om een analyse zodat kan worden beoordeeld hoe reëel de aangetoonde winst in de behandelde groep is.

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

Conclusie
Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het effect in de *non-altered* PIK3CA/AKT1/PTEN groep is niet duidelijk, en de indicatiebewoording is onvoldoende in lijn met de studiepopulatie. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

Agendapunt 10.d **Ituxredi**

Productnaam	Ituxredi
Werkzaam bestanddeel	rituximab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 100 en 500 mg
Indicatiegebied	Oncologie en Auto-immuunziekten
ATC-code	L01FA01
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	131483, 131484
Zaaknummer	1015799

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met MabThera als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: "*Non-Hodgkin's lymphoma (NHL); Chronic Lymphocytic leuaemia (CLL); Rheumatoid arthritis (RA); Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis; Pemphigus vulgaris*." Dit is een verkorte weergave van de indicaties.

Kwaliteit

- Voor één specifiek productielocatie is de *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificering niet in orde. Het College steunt de *major objection* die hierover is geformuleerd door de Rapporteur. Een GMP inspectie is vereist.
- In het kwaliteitsdossier ontbreken een aantal passages over de controlestrategie voor het werkzame bestanddeel. De Rapporteur vindt dit een *major objection*. De Co-Rapporteur vindt dit een *other concern*. Het College deelt de zienswijze van de Co-Rapporteur, die voorstelt dit aspect op te nemen in een *major objection* van de Rapporteur over de controlestrategie. De Co-Rapporteur stelt tevens voor een aantal additionele punten in deze *major objection* op te nemen. Deze betreffende de in-proces controlestrategie die onvoldoende is beschreven, de *manufacturing process parameters* en acceptatiecriteria die onvoldoende gerechtvaardigd zijn, en er wordt niet voorzien in een vergelijkende beoordeling van de verschillen tussen batches van opeenvolgende processen. Het College steunt deze *major objection* met additionele punten van de Co-Rapporteur.
- Het College steunt de door de Co-Rapporteur geformuleerde *major objections* over de onvoldoende beschreven *manufacturing process development* van het eindproduct, en over de beperkte informatie met betrekking tot het mogelijk risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden.
- De Rapporteur formuleert een drietal *major objections* die betrekking hebben op een vermeend dan wel daadwerkelijk verschil in eiwitgehalte tussen Ituxredi en het referentiegeneesmiddel. Het College vindt dit geen *major objections*. Het eiwitgehalte valt binnen de 5% *range* van de *target*. Dit is aanvaardbaar. Dit neemt niet weg dat het College het wel belangrijk vindt dat de resterende vragen op dit gebied beantwoord worden.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken
Op klinisch gebied zijn er geen bezwaren. Er zijn twee klinische studies gedaan bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) en een studie bij patiënten met folliculair lymfoom. In deze studies zijn Ituxredi en het referentiegeneesmiddel met elkaar vergeleken. De resultaten wijzen uit dat klinisch gezien Ituxredi en het referentiegeneesmiddel voldoende vergelijkbaar zijn.

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

Conclusie
Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Biosimilarity* kan op dit moment niet worden geconcludeerd. Op dossierdeel kwaliteit resteren een aantal *major objections*.

Agendapunt 10.e **Jubbonti/Wyost**

Productnamen	Jubbonti/ Wyost
Werkzaam bestanddeel	denosumab
Farmaceutische vorm en sterkte	Jubbonti - oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 60 mg Wyost - oplossing voor injectie: 120 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	M05BX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	131485, 131486
Zaaknummer	1015812, 1015823

Het betreft de 1e ronde van twee aanvragen via de centrale procedure. Dit zijn biosimilar-aanvragen. Jubbonti heeft Prolia als referentiegeneesmiddel, en Wyost heeft Xgeva als referentiegeneesmiddel. De volgende indicaties worden aangevraagd.
Jubbonti:

- "*Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fractures. In postmenopausal women Jubbonti significantly reduces the risk of vertebral, non-vertebral and hip fractures.*
- *Treatment of bone loss associated with hormone ablation in men with prostate cancer at increased risk of fractures (see section 5.1). In men with prostate cancer receiving hormone ablation, Jubbonti significantly reduces the risk of vertebral fractures.*
- *Treatment of bone loss associated with long-term systemic glucocorticoid therapy in adult patients at increased risk of fracture (see section 5.1).*"

Wyost:

- "*Prevention of skeletal related events (SREs) (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with advanced malignancies involving bone (see section 5.1).*
- *Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity*."

Kwaliteit, Non-klinische & Klinische onderzoeken
De beoordeling van de Rapporteur met betrekking tot deze dossierdelen, en de geformuleerde *major objection* en *other concerns* worden zonder aanvullende opmerkingen ondersteund. Voor Jubbonti is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een *Notified Body Opinion* voor het meegeleverde *medical device*. Indien deze *major objection* wordt opgelost dan is op basis van de huidige beschikbare data *biosimilarity* voldoende aangetoond.

Conclusie
Het College is **positief** ten aanzien van deze geneesmiddelen. De boordeling van de Rapporteur wordt gevolgd. Voor beide geneesmiddelen is de *biosimilarity* ten opzichte van de respectievelijke referentiegeneesmiddelen voldoende aangetoond, op voorwaarde dat de *major objection* voor Jubbonti wordt opgelost.

Agendapunt 10.f **Rozlytrek**

Productnaam	Rozlytrek
Werkzaam bestanddeel	entrectinib
Farmaceutische vorm en sterkte	*Geregistreerd* - harde capsules 100 mg en 200 mg *Aangevraagd* - granulaat voor drank: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EX14
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Italië
RVG-nummer	124436, 126928, 131497
Zaaknummer	1016172

Het betreft de 1e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion - Rozlytrek as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients ~~12 years of age and older~~ with solid tumours that have a ~~expressing a neurotrophic tyrosine receptor kinase (~~NTRK~~)~~ gene fusion,*

- *who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and*
- *who have not received a prior NTRK inhibitor*
- *who have no satisfactory treatment options (see sections 4.4 and 5.1).*

ROS1 gene fusion - Rozlytrek as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ROS1 positive, advanced non small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with ROS1 inhibitors.
Rozlytrek as monotherapy is indicated for the treatment of paediatric patients with solid tumours that have a ROS1 gene fusion,

- *who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and*
- *who have not received a prior ROS1 inhibitor*
- *who have no satisfactory treatment options (see sections 4.4 and 5.1).*"

Toe te voegen tekst is onderstreept.
Verder wil de firma middels deze variatie een nieuwe formulering registreren (voor patiënten >6 maanden), en voor de reeds geregistreerde capsules wordt een nieuwe toedieningswijze aangevraagd (*oral syringe or nasogastric/gastric tube use*) voor patiënten <6 maanden en patiënten die niet kunnen slikken.
In 2019 werd het vergelijkbare geneesmiddel Vitrakvi (larotrectinib) goedgekeurd in het kader van een *Conditional Marketing Authorization* (CMA). Vitrakvi heeft een indicatie voor de behandeling van solide tumoren met een NTRK gen-fusie bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden.
In juli 2020 werden de huidige NTRK en ROS1 indicaties voor Rozlytrek goedgekeurd in het kader van een CMA. Die procedure is besproken in o.a. de 942e Collegevergadering (d.d. 4 december 2019). Nederland deelde de positieve opinie van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) niet, en stelde een divergente opinie op.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op twee gepoolde analyses, bestaande uit 33 pediatrische patiënten voor de NTRK-indicatie, en 16 pediatrische patiënten voor de ROS1-indicatie. De gepoolde data zijn afkomstig uit drie klinische studies, de STARTRK-NG studie (hoofdstudie, fase I/II) en de STARTRK-2 en TAPISTRY studies (beide ondersteunend, fase-II). Er zijn een aantal bezwaren.

NTRK-indicatie:

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de *benefit/risk* balans die niet kan worden vastgesteld, aangezien voor de groep <6 maanden het aangevraagde granulaat voor drank niet bio-equivalent blijkt te zijn aan de harde capsules. Verder is de dosisaanbeveling voor patiënten jonger dan 1 maand louter gebaseerd op *Physiologically Based Pharmacokinetic* (PBPK) modellering en dit is niet acceptabel. Voorts wijzen populatie farmacokinetiek (popPK) analyses uit dat de aanbevolen dosering voor de groep 1-<6 maanden oud resulteert in een blootstelling die lager ligt dan bij oudere kinderen en volwassenen. Het College steunt deze *major objection* van de Rapporteur.
- Voor de groep in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar formuleert de Rapporteur ook een *major objection*. De gesimuleerde blootstellingen bij kinderen met *Body Surface Area* (BSA) klasse I laten zien dat deze 70% lager ligt dan bij volwassenen. Voor kinderen met BSA klasse II is dit 42%. Ook zijn voor deze groep geen veiligheidsdata overlegd. Deze twee aspecten van de *major objection* worden gesteund door het College. De Rapporteur voert tevens op dat het aantal patiënten uit deze leeftijdscategorie geïncludeerd in de studie te laag ligt (5 patiënten).
- Benadrukt wordt dat het College ten tijde van de (conditionele) goedkeuring van Rozlytrek (voor de toepassing bij volwassenen en kinderen) ook al negatief was. Het College gaf toen al aan dat er dermate veel onzekerheid is over de waargenomen activiteit dat niet kan worden gesproken van een positieve *benefit/risk* balans in de context van een CMA. Het College is daarom ook zeer kritisch op de nu aangevraagde indicatie-uitbreiding naar jongere kinderen. Enerzijds is het College zich ervan bewust dat er met het goedkeuren van de huidige goedgekeurde indicatie door CHMP een nieuwe werkelijkheid is ontstaan, waarbij men zich kan afvragen in hoeverre het nuttig is om vast te houden aan het eerder ingenomen divergente standpunt. Ook het vergelijkbare geneesmiddel Vitrakvi heeft deze indicatie al, zonder leeftijdsrestricties. Toch besluit het College hier wel voor te kiezen, omdat men het belangrijk vindt dat er een ondergrens wordt gehanteerd voor het accepteren van de onzekerheden die gepaard gaan met zeer beperkte klinische data.

ROS1-indicatie:

- De voorgestelde indicatie is histologie-onafhankelijk, maar dit concept is onvoldoende onderbouwd. Verder zijn de data voor werkzaamheid met 16 patiënten zeer beperkt te noemen. Daarbij is de indicatie niet representatief voor de patiëntenpopulatie in de klinische studie, die voornamelijk bestaat uit patiënten met lokaal gevorderde solide tumoren die voorafgaand aan de studie geen systemische behandeling hadden ondergaan. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over deze aspecten.
- De firma stelt dat een orale suspensie kan worden bereid door de harde capsules te openen. Het openen van harde capsules met daarin een poeder leidt er echter vaak toe dat degene die dit doet onbedoeld wordt blootgesteld aan de inhoud van de capsules. Gelet op de aard van dit geneesmiddel leidt dit tot ongewenste risico's. Opgemerkt wordt dat dit risico kan worden voorkomen door de orale suspensie te bereiden vanuit gecoate granules, of door de capsules op te lossen in warm water.

In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) dienen adequate instructies te worden opgenomen om het risico voor de bereider te mitigeren. Hierover wordt een additionele *other concern* geformuleerd. De firma wordt tevens gevraagd op te helderen waarom het gebruik van de 50 mg sachets (voor bereiding van de orale suspensie) niet *feasible* zou zijn, zoals de firma beweert.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel.
De uitbreiding van de NTRK-indicatie wordt niet acceptabel geacht. Het College blijft van mening dat er net als bij volwassenen dermate veel onzekerheid is over de waargenomen activiteit dat niet kan worden gesproken van een positieve *benefit/risk* balans. Ook zijn er *major objections* geformuleerd over de verschillen in blootstelling tussen de kinderen in deze indicatie en volwassenen, en over de niet aangetoonde bio-equivalentie tussen het granulaat voor drank en de harde capsules.
De histologie-onafhankelijke ROS1-indicatie is onvoldoende onderbouwd, de werkzaamheidsdata zijn beperkt en de indicatiebewoording komt niet overeen met de patiënten in de klinische studies.

Dit agendapunt is tegelijk besproken met agendapunt 10.i.

Agendapunt 10.g SB17

Productnaam	SB17 (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Pyzchiva*)
Werkzaam bestanddeel	ustekinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 45 mg en 90 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 130 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AC05
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	131463, 131464, 131465
Zaaknummer	1015305

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Stelara als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: "*Treatment of moderate to severe Plaque Psoriasis (PsO) in adults and children as from the age of six, and for the adult indications of moderate to severe Psoriatic Arthritis (PsA), and Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC).*

Kwaliteit

Vanuit kwaliteitsoogpunt is *biosimilarity* voldoende aangetoond. Wel resteert er een formele *major objection* over het ontbreken van een *Notified Body* (NB) opinie voor de voorgevulde spuit.

Non-klinische onderzoeken

De non-klinische data wijzen op *biosimilarity*. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er zijn twee klinische studies overlegd waarin de farmacokinetiek (PK), werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van SB17 zijn vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel. De resultaten laten geen significante verschillen zien. Verder is bio-equivalentie aangetoond op C_{max} en $AUC_{0\text{-}inf}$.
In eerder afgegeven wetenschappelijk advies is de firma aanbevolen de partiële AUCs te evalueren ter ondersteuning van de extrapolatie naar de intraveneuze toedieningsvorm. Deze partiële data zijn niet aangeleverd en hierover is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In principe is *biosimilarity* voldoende aangetoond, maar een formele *major objection* op dossierdeel kwaliteit en een *major objection* op gebied van PK verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.h **Vibegron Pierre Fabre**

Productnaam	Vibegron Pierre Fabre (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Obgemsa*)
Werkzaam bestanddeel	vibegron
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 75 mg
Indicatiegebied	Urologie
ATC-code	Nog niet toegekend (*De ATC-code is tussentijds gewijzigd in G04BD15*)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	131459
Zaaknummer	1015233

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Symptomatic treatment of urgency, increased micturition frequency and/or urgency incontinence as may occur in adult patients with overactive bladder (OAB) syndrome*."

Kwaliteit

De Rapporteur formuleert *major objections* met betrekking tot de noodzaak voor additionele informatie over de validatie van een specifieke analytische procedure voor het werkzame bestanddeel, en over het routinematige testen van het eindproduct op een specifieke onzuiverheid. Daarnaast formuleert de Rapporteur een *major objection* over de *New Active Substance* (NAS) die beter moet worden onderbouwd.
De beoordeling van de Rapporteur wordt zonder aanvullende opmerkingen gevolgd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn twee specifieke nitrosamine-onzuiverheden geïdentificeerd die kunnen ontstaan tijdens de synthese van het werkzame bestanddeel, tijdens de formulering van het eindproduct of in de periode dat het eindproduct in opslag is. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht een *Acceptable Intake* (AI) te berekenen op basis van de informatie in de "*Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products*". Het College steunt deze *major objection*.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van vibegron gedurende 12 weken vergeleken met die van een actieve controle (tolterodine) en met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met OAB, met symptomen van *urgency* en *urinary frequency* met of zonder *Urge Urinary Incontinence* (UUI). In de studie zijn zowel behandelnaïeve patiënten opgenomen als patiënten die eerder zijn behandeld voor OAB. Het co-primaire eindpunt is de verandering vanaf baseline in het gemiddelde aantal micties en het gemiddelde dagelijkse aantal UUI episodes (op week 12 van de studie).
De werkzaamheid en veiligheid over langere termijn (52 weken) zijn onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III extensiestudie bij 505 patiënten die de hierboven genoemde 12-weekse fase-III hadden doorlopen.

De resultaten wijzen op een statistisch significant effect op het co-primaire eindpunt. Het effect is vergelijkbaar met dat van comparator tolterodine en is daarmee klinisch relevant. De extensiestudie wijst uit dat het effect gedurende de gehele studieperiode van 52 weken aanhoudt. Geconcludeerd wordt dat de werkzaamheid en veiligheid voldoende zijn aangetoond.

- Blaasretentie is inherent aan het werkingsmechanisme van vibegron. Gevraagd wordt of hier aandacht voor is in het *Risk Management Plan* (RMP). In reactie hierop wordt opgemerkt dat intern nog wordt gekeken of dit en plaats krijgt in het RMP, of dat dit gemonitord gaat worden in de *Periodic Safety Update Report*s (PSUR).
- Het valt op dat er in de studie geen cardiovasculaire effecten worden gezien, terwijl dit wel het geval was bij het vergelijkbare geneesmiddel mirabegron (Betmiga). Bij mirabegron werd op basis hiervan besloten patiënten met hypertensie te contra-indiceren. Hierop wordt opgemerkt dat het niet duidelijk is waarom bij vibegron geen cardiovasculaire effecten zijn gezien. Mogelijk werkt vibegron selectiever dan mirabegron. Hier wordt intern nog naar gekeken.

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 en veiligheid zijn voldoende aangetoond, maar *major objections* op de dossierdelen kwaliteit en non-klinisch verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Dit agendapunt is tegelijk besproken met agendapunt 10.g.

Agendapunt 10.i Wezenla

Productnaam	Wezenla
Werkzaam bestanddeel	ustekinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 45 mg en 90 mg concentraat voor oplossing voor infusie: 130 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AC05
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	131454, 131621, 131622
Zaaknummer	1014685, 1020626, 1020628

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Stelara als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: "*Treatment of moderate to severe Plaque Psoriasis (PsO) in adults and children as from the age of six, and for the adult indications of moderate to severe Psoriatic Arthritis (PsA), and Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC).*

Kwaliteit

Vanuit kwaliteitsoogpunt is *biosimilarity* voldoende aangetoond.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er is een farmacokinetiekstudie en een klinische studie overlegd waarin de PK, werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Wezenla zijn vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel. De resultaten laten geen significante verschillen zien. Verder is bio-equivalentie aangetoond op C_{max} en AUC_{0-t} en AUC_{0-inf}.
In eerder afgegeven wetenschappelijk advies is de firma aanbevolen de partiële AUCs te evalueren ter ondersteuning van de extrapolatie naar de intraveneuze toedieningsvorm. Deze partiële data zijn niet aangeleverd en hierover is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In principe is *biosimilarity* voldoende aangetoond, maar een formele *major objection* op gebied van PK verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 10.j **Iptacopan**

Productnaam	Iptacopan (*De productnaam is tussentijds gewijzigd in Fabhalta*)
Werkzaam bestanddeel	iptacopan
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 200 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	1015322

Het betreft de 1e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH):*

- *who have haemolysis with clinical symptom(s), or*
- *who are anaemic after treatment with a complement inhibitor*."

Kwaliteit

Het dossierdeel kwaliteit van deze aanvraag is door Nederland niet beoordeeld en is daarom ook niet besproken.
De Rapporteur formuleert *major objections* over de *New Active Substance* (NAS) status en over de dissolutiemethode die wordt gehanteerd in de kwaliteitscontrole.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het klinische dossierdeel van deze aanvraag is door Nederland niet beoordeeld en is daarom ook niet besproken.
De Rapporteur formuleert een *major objection* over de werkzaamheid en komt tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans negatief is.

Conclusie

De dossierdelen klinisch en kwaliteit zijn door Nederland niet beoordeeld en daarom ook niet besproken.

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 28-31 augustus 2023**

Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

Paternaal gebruik van valproaat

Dit onderwerp is eerder besproken in de 1029e Collegevergadering (d.d. 1 juni 2023). Toen werd toegelicht dat studies laten zien dat het gebruik van valproaat door vaders rondom de bevruchtingsperiode het risico op autisme en andere neuro-ontwikkelingsstoornissen bij hun kinderen kan verhogen. Het College heeft hierop maatregelen voorgesteld om het gebruik van valproaat in mannen te beperken, maar bij een eerdere bespreking in de PRAC is besloten de firma toch eerst om aanvullende analyses te vragen. In het onderzoek zijn tekortkomingen gevonden. Zo is er onduidelijkheid over welk type epilepsie de mannen hebben. De PRAC heeft aan de firma's gevraagd om zo snel mogelijk de gecorrigeerde data en aanvullende informatie te geven.
Inmiddels hebben de firma's aangegeven de gevraagde informatie pas in 2025 te kunnen aanleveren. In reactie hierop heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een aantal brieven naar de firma's gestuurd met het verzoek om de gevraagde data zo snel mogelijk in te dienen. Verder is inmiddels duidelijk geworden dat de fouten in de Deense database niet van invloed zijn op de resultaten. In de Noorse database zitten echter nog steeds fouten. De gecorrigeerde dataset wordt in oktober aangeleverd.
Inmiddels heeft het CBG (in navolging van het EMA) een webbericht gepubliceerd waarin wordt uitgelegd dat dit risico momenteel onder beoordeling is. Daarin wordt tevens benadrukt dat gebruikers niet zomaar mogen stoppen met dit geneesmiddel.

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 Woo-verzoeken**

Agendapunt 13.3.a **Juridisch overzicht 24 augustus 2023**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Agendapunt 13.4 **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.

Agendapunt 13.5 **Wetenschappelijke adviezen**
Drie 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)
Prof. dr. ir. H. Boersma
Dr. A.M. Bosch
Prof. dr. M.L. Bouvy
Prof. dr. O.M. Dekkers
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Mw. dr. S. Kersting
Dr. C. van Nieuwkoop
Prof. dr. M.T Nurmohamed
Dr. G.S. Sonke
Mw. A. de Goede
Mw. C. Pittens
Mw. A. Walenkamp

Auteur verslag
Drs. Ing. A. Bergsma