

Openbaar verslag van de **744^e vergadering** van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag **12 oktober 2011** te Den Haag

DATUM	AANPASSING	VERSIE
6-12-2011	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1.1** **Opening**
- 1.1.a Conflicts of Interest
- 1.2.** **Vaststellen agenda**
- 1.3** **Collegesverslagen en actiepunten**
- 1.4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 2** **Bezwaarschriftencommissie**
- 3** **Producten**
- 3.1** **Producten Europees (NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS)**
- 3.1.a Arbitrageprocedure met betrekking tot een product met met ATC¹ G03A = hormonal contraceptives for systemic use via de centrale procedure
- 3.1.b Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met ATC J07A = bacterial vaccines via de centrale procedure
- 3.1.c Arbitrageprocedure met betrekking tot een product met ATC J06B = immunoglobulins via de centrale procedure
- 3.1.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met ATC J07A = bacterial vaccines via de centrale procedure
- 3.1.e DX-88 (voorheen 'Kalbitor')
ecallantide
Treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE)
- 3.2** **Producten Europees (overigen)**
- 3.2.a Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met ATC V08C = magnetic resonance imaging contrast media via de wederzijdse erkenningsprocedure
- 3.2.b Glybera
alipogene tiparvovec
Cardiovasculair
- 3.2.c Bronchitol
mannitol
Cystische fibrose
- 3.2.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met ATC H01A = anterior pituitary lobe hormones and analogues via de centrale procedure
- 3.2.e Arbitrageprocedure met betrekking tot een product met ATC J06B =

¹ ATC = Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie Systeem (ATC-code) van de Wereldgezondheidszorg WHO



- 3.2.f immunoglobulins via de centrale procedure
Erbitux
cetuximab
Oncologie
- 3.2.g Priligy
dapoxetine hydrochloride
Urologie (premature ejaculatie)
- 3.2.h Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met ATC A10B = blood
glucose lowering drugs, excl. insulins via de centrale procedure
- 3.2.i Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met ATC L04A
= immunosuppressants via de centrale procedure
- 3.2.j Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met ATC J07A = bacterial
vaccines via de centrale procedure
- 3.2.k Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met ATC J01D = other beta-
lactam antibacterials via de centrale procedure
- 3.2.l Arbitrageprocedure met betrekking tot een product met ATC C01E = other cardiac
preparations via de centrale procedure

- 3.3**
- 3.3.a **Producten Nationaal**
Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met ATC H01C
= hypothalamic hormones via de nationale procedure

- 4**
- 4.1**
- 4.1.a **Geneesmiddelenbewaking**
PhVWP-agenda 16-19 oktober 2011

- 4.2**
- Overige zaken in het kader van geneesmiddelenbewaking**

- 5**
- Agenda's voor intern gebruik**

- 6**
- Adviezen, Wetenschappelijke zaken en Beleidszaken**

- 6.1**
- Wetenschappelijke Adviezen**

- 6.2**
- Note for Guidances (draft) besprekingen**

- 6.3**
- Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**

- 6.4**
- Beleidszaken (niet-productgebonden)**

- 7**
- Rondvraag**

- 8**
- Sluiting**

- 9**
- Ter kennisneming**

- Agendapunt 1.1** **Opening**
De voorzitter opent de 744e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is voor twee Tsjechische collega's, de heer Deml en mevrouw Vokrouhlicka, beiden werkzaam bij SÚkl (de Tsjechische geneesmiddelenautoriteit).
- Agendapunt 1.1.a** **Conflicts of Interest**
Er zijn geen meldingen van Conflicts of Interest.
- Agendapunt 1.2** **Vaststelling agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Agendapunt 3.3.a wordt na 1.4 behandeld. Vervolgens 3.1.a, en dan drie vaccins (3.1.b, 3.1.d en 3.2.j). Daarna wordt de agenda weer gevolgd met agendapunt 3.1.c, 3.1.e, 3.2.a en 3.2.h. Hierna worden de resterende agendapunten (3.2.a en verder) in volgorde afgehandeld. Met inachtneming van deze wijziging(en) wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 1.3** **Collegeverslagen en actiepunten**
Er zijn geen Collegeverslagen en/of actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 1.4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
Er zijn geen mededelingen gedaan en/of er hebben zich geen actuele zaken aangediend.
- Agendapunt 2** **Bezwaarschriftencommissie**
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 3 **Producten**
Agendapunt 3.1 **Producten Europees (NL = (Co)-Rapporteur of NL = RMS)**

Agendapunt 3.1.a Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 3.1.b Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 3.1.c Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 3.1.d Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 3.1.e DX-88 (voorheen 'Kalbitor')

Productnaam	DX-88 (voorheen 'Kalbitor')
Werkzaam bestanddeel	ecallantide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie, 10 mg
Indicatiegebied	<i>Treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE)</i>
ATC-code	C01EB
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Verenigd Koninkrijk, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	107660
Zaaknummer	159004

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure.

Module 3, chemisch – farmaceutisch

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Module 4, experimenteel – farmacologisch – toxicologisch

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Module 5, klinisch – farmacologisch

Door de procedure heen staan twee vragen centraal.

- Is er voldoende werkzaamheid aangetoond voor alle typen aanvallen?
- Hoe ernstig zijn de *Hyper Sensitivity Reactions* (HSR)?

De firma is gevraagd in meer detail naar de werkzaamheid bij verschillende typen aanvallen te kijken. Hier komt uit naar voren dat voor laryngeale aanvallen de mediane tijd die verstrijkt tot het middel verlichting begint te geven ongeveer één tot anderhalf uur is. De mediane tijd tot *significant improvement* is wat meer dan twee uur. Op basis van deze gegevens kan geconcludeerd worden dat er werkzaamheid is aangetoond in het geval van laryngeale aanvallen.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die voor soortgelijke producten zoals Firazyr. Er zijn echter nooit vergelijkende studies gedaan en het is moeilijk om studieresultaten van verschillende geneesmiddelen te vergelijken omdat patiënten in de studies op andere tijden na aanvang van de aanval worden behandeld, en de geneesmiddelen niet allemaal op dezelfde wijze worden toegediend.

Het College ondersteunt de beoordeling. Vanuit het College wordt opgemerkt dat in het rapport duidelijker naar voren moet komen dat er voor dit geneesmiddel in vergelijking met andere geneesmiddelen aanzienlijk meer onzekerheden zijn met betrekking tot veiligheid. De beoordelaar licht toe dat de analyses die door de firma zijn uitgevoerd op het gebied van veiligheid inderdaad geen onzekerheden kunnen wegnemen. Er zijn een aantal gevallen van HSR en anafylactische shock geweest, die bij vergelijkbare geneesmiddelen niet voorkomen.

Verder wordt opgemerkt dat dit geneesmiddel door de patiënt zelf toegediend kan worden als deze een aanval op voelt komen, wat een groot voordeel is. Dit voordeel gaat verloren nu de firma voorstelt het geneesmiddel alleen in het ziekenhuis toe te passen. Daarnaast is het voor een patiënt moeilijk om onderscheid te maken tussen de indicatie zelf en een HSR, omdat het middel wordt toegediend bij een opkomende aanval.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Ondanks dat een zekere werkzaamheid is aangetoond, is de effectgrootte klein en geeft dit geneesmiddel bijwerkingen die niet optreden bij vergelijkbare geneesmiddelen.

Agendapunt 3.2 Producten Europees (overigen)

Agendapunt 3.2.a Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 3.2.b Glybera

Productnaam	Glybera
Werkzaam bestanddeel	alipogene tiparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie, 3 x 10(12) gc/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C10 AX10
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	107048
Zaaknummer	143625

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de CHMP opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure.

Module 5, klinisch – farmacologisch

De triglyceriden worden wel enigszins verlaagd, maar het is onbekend of het effect op de lange termijn aanhoudt. Vanwege de antilichaamvorming, kan dit geneesmiddel geen tweede keer toegediend worden. Verder kan op basis van huidige data kan geen uitspraak worden gedaan over het belangrijkste klinische eindpunt, namelijk vermindering van pancreatitis. De firma wil nu een studie gaan uitvoeren waarbij de chylomicronen worden gemeten.

Het College ondersteunt de beoordeling. Benadrukt moet worden dat niet is aangetoond dat het klinische effect behouden blijft.

Conclusie

Het principe van dit geneesmiddel is interessant, maar de klinische werkzaamheid is onvoldoende aangetoond. Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De gebruikte vector is immunogeen, waardoor het geneesmiddel maar eenmalig kan worden toegediend en het is onbekend of het effect op lange termijn aanhoudt.

Agendapunt 3.2.c Bronchitol

Productnaam	Bronchitol
Werkzaam bestanddeel	mannitol
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder in harde capsules, 40 mg
Indicatiegebied	Cystic fibrose
ATC-code	B05BC01
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	106651
Zaaknummer	132737

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de CHMP opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure

Module 5, klinisch – farmacologisch

Er zijn twee *pivotal* studies ingediend. De resultaten van de eerste studie zijn niet robuust. Er is een uitvalpercentage van 30 procent, en dit roept de vraag op of de studie wel goed is uitgevoerd. In deze studie wordt het effect vooral gedreven door de volwassenen. De tweede studie is negatief. In deze studie wordt het effect vooral door de kinderen gedreven. Verder blijven er problemen bestaan met de veiligheid van dit geneesmiddel, en is het *proof of concept* niet uitgewerkt. Er is nooit een scintigrafie gedaan om te laten zien hoe het geneesmiddel zich verdeelt en wat de mucociliaire klaring is. Er is wel een historische studie beschikbaar, maar deze zegt niets over hoe mannitol in de longen komt.

De firma stelt nu voor de indicatie te beperken tot volwassenen, maar de firma heeft niet aangetoond in welke patiëntengroep dit geneesmiddel werkzaam is.

De werkzaamheid is niet aangetoond, en in combinatie met de veiligheidsproblemen zorgt dit voor een negatieve *benefit/risk* balans.

Bij eerdere discussies in het College werden vraagtekens gezet bij de geschiktheid van FEV1 (de mate van longobstructie) als klinisch eindpunt in een studie. Nu wordt vanuit het College opgemerkt dat dit in het huidige rapport nauwelijks ter sprake komt. De beoordelaar licht toe dat FEV1 een resultante van meerdere factoren is waardoor het moeilijk is vast te stellen waardoor de FEV1 precies beter of slechter wordt. Afname in exacerbatie zou een beter eindpunt zijn in klinische studies voor deze indicatie. Het College ondersteunt deze opmerking.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is onvoldoende aangetoond.

Agendapunt 3.2.d Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 3.2.e Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 3.2.f Erbitux

Productnaam	Erbitux
Werkzaam bestanddeel	cetuximab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie, 2.0 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	H01CB02
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	71866, 73201
Zaaknummer	208553

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure. Het betreft een uitbreiding van de indicatie met: *“Erbitux in combination with platinumbased chemotherapy is indicated for the first-line treatment of patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer with high EGFR expression”*.

Module 5, klinisch – farmacologisch

De Rapporteur is positief omdat de firma heeft toegezegd een additionele studie te gaan uitvoeren ná goedkeuring. Deze studie heeft als primair eindpunt de *overall response rate* na twaalf weken. De beoordelaar vindt dit geen goed eindpunt voor deze situatie. Daarnaast zou de beoordelaar graag de data zien vóór goedkeuring, en niet erna. Als de data pas ná goedkeuring worden ingediend en negatief blijken te zijn, kan de goedkeuring niet meer worden teruggedraaid. De Co-Rapporteur maakt deze kanttekening ook.

Het College steunt de beoordeling. Er wordt opgemerkt dat de *cut-off* waarde die nu gekozen is (EGFR IHC score = 200) elke validatie mist. Daarom moet voor goedkeuring bevestigd worden dat dit geneesmiddel in deze populatie werkzaam is.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie. De indicatie kan pas worden goedgekeurd als de *cut-off* waarde (EGFR IHC score = 200) gevalideerd is middels een klinische studie.

Agendapunt 3.2.g Priligy

Productnaam	Priligy
Werkzaam bestanddeel	dapoxetine hydrochloride
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet, 30 mg en 60 mg
Indicatiegebied	Urologie (premature ejaculatie)
ATC-code	G04BX14
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Verenigd Koninkrijk
RVG-nummer	108199, 108200
Zaaknummer	170495, 215081

Het betreft de 2^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 29 via de centrale Procedure.

Module 5, klinisch – farmacologisch

In de 1^e ronde leidde *post-marketing* data tot vragen over de bijwerking syncope voor de 60 mg dosering. Inmiddels zijn meer data beschikbaar. Deze data laten een lage incidentie zien van syncope bij gebruik van de 60 mg tabletten, namelijk dertien *cases* bij 1,3 miljoen *courses*. Met inachtneming van het *Risk Management Plan* (RMP) is daarom niet langer sprake van een negatieve *benefit/risk* balans. Bij de 30 mg sterkte komt deze bijwerking ook een aantal maal voor. Een *dose-response* effect is hiervoor niet uit te sluiten. In de productinformatie wordt vermeld dat de startdosering 30 mg is. Pas als de 30 mg dosering niet werkt en er geen bijwerkingen zijn mag er worden overgegaan tot gebruik van de 60 mg dosering.

Er volgt een discussie waarin vanuit het College de volgende punten naar voren worden gebracht:

- Het is belangrijk dat patiënten worden gewezen op het risico, ook al gaat het om een klein risico.
- Er wordt gevraagd of de 60 mg sterkte effectiever is dan de 30 mg sterkte. De beoordelaar licht toe dat tien tot vijftien procent van de patiënten baat heeft bij de hogere dosering van 60 mg. Zeventig procent van de patiënten is geholpen met de dosering van 30 mg in de eerste periode van gebruik. Later neemt dit af.
- Voor optitreren van 30 mg naar 60 mg zijn nauwelijks data beschikbaar. Wel zijn er meer risico's voor de hogere dosering.
- Als de 60 mg sterkte zou worden toegelaten dan zou dit moeten gebeuren op basis van de indicatie, incidentie, en patiëntenpopulatie, en niet op basis van maatregelen die in de productinformatie worden vermeld.

Het College ondersteunt de beoordeling, op voorwaarde dat er in het rapport goed wordt beargumenteerd welke inzichten er toe hebben geleid dat de 60 mg nu wél wordt goedgekeurd.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de 60 mg sterkte van dit geneesmiddel. De incidentie van syncope is uitgerekend en blijkt laag te zijn. In combinatie met het *Risk Management Plan* (RMP) zorgt dit voor een positieve *benefit/risk* balans voor deze sterkte.

- Agendapunt 3.2.h** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 3.2.i** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 3.2.j** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 3.2.k** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 3.2.l** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 3.3** **Producten Nationaal**
- Agendapunt 3.3.a** Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 4** **Geneesmiddelenbewaking**
Agendapunt 4.1 **Producten in het kader van geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 4.1.a** **PhVWP-agenda 16-19 oktober 2011**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de PhVWP en een aantal punten daaruit besproken.
- Citalopram en QT verlenging**
Uit een studie die werd verricht om het effect van 20 mg en 60 mg citalopram op het QT-interval van gezonde volwassenen te bepalen, als uit postmarketing meldingen, blijkt dat citalopram is geassocieerd met een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie. De firma stelt voor de maximale dagdosering te verlagen. Hiervoor zijn meer data gevraagd, omdat dit niet onderbouwd was.
- Advagraf**
Er is een kwaliteitsdefect geconstateerd bij tacrolimus (Advagraf) 0,5 mg capsules met verlengde afgifte. Gebruikers van dit geneesmiddel lopen hierdoor mogelijk een risico op een ongelijkmatige dosering.
- Risk minimisation via websites**
Vanuit het College wordt gevraagd hoe het staat met het onderwerp *risk minimisation* via websites. Er wordt toegelicht dat de mogelijkheden voor *web-based educational material* vorige maand zijn besproken. Veel landen hebben laten weten dat *guidance* gewenst is. In november zal er een voorstel voor een dergelijke *guidance* worden besproken in de PhVWP.
- Agendapunt 4.2** **Overige zaken in het kader van geneesmiddelenbewaking**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 5** **Agenda's voor intern gebruik**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 6** **Adviezen, Wetenschappelijke zaken en Beleidszaken**
Agendapunt 6.1 **Wetenschappelijke Adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.

- Agendapunt 6.2** **Note for Guidances (draft) besprekingen**
Er zijn geen besprekingen geagendeerd.
- Agendapunt 6.3** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 6.4** **Beleidszaken (niet-productgebonden)**
Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.
- Agendapunt 7** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 8** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Presentielijst

Collegeleden

Prof. dr. H.G.M. Leufkens
Prof. dr. Y.A. Hekster
Prof. dr. A.W. Hoes
Prof. dr. G.J. Mulder

Prof. dr. H. Schellekens
Prof. dr. J.H.M. Schellens
Mw. dr. B.J. van Zwieten-Boot

Directie / Secretariaat

Drs. ing. A. Bergsma
Mw. drs. K.H. Doorduyn-van der Stoep

Prof. dr. P.A. de Graeff
Mw. drs. A.G. Kruger-Peters

Farmacotherapeutische groep I

M.A. Ketwaru
Mw. dr. E.J. Rook

Dr. M. van Teijlingen

Farmacotherapeutische groep II

Drs. W.J. van Brussel
Mw. drs. H. de Coninck-Verhoef

Mw. dr. A.J. de Vries-van der Weij

Farmacotherapeutische groep III

Mw. drs. P.M. Prent
Dr. A.H.G.J. Schrijvers

Mw. I.B.B. Walsh
Mw. dr. H.J. van der Woude

Farmacotherapeutische groep IV

Mw. drs. Y.Y.T. Calmes-Jansen
Mw. drs. C.J. Jonker
Dr. J.P.T. Span

L. Vollaard
Mw. E. Wijnans
Dr. J. van Wijngaarden

Geneesmiddelenbewaking

Mw. drs. J.C. Brandt-Dominicus
Mw. drs. H.J.M.J. Crijns

Dr. M.E. van der Elst
Mw. dr. S.M.J.M. Straus

CFB

Mw. drs. O.A. Lake

FTBB

Mw. dr. H.A.M. Nibbeling
Mw. dr. C.L.E. Siezen

Ondersteuning

Mw. D. Knoester

Mw. M. Velema

Auteurs verslag

Drs. Ing. A. Bergsma

Mw. drs. A.G. Kruger-Peters