

Vastgesteld d.d.
4 april 2019

**Openbaar verslag van de 920^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 10 januari 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
06-05-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
21-08-2020	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.d, 7.e, 7.f, 7.g, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i en 13.1.a.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag van 915^e Collegevergadering d.d. 25 oktober 2018
- 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 *Angiotensin-II-receptor antagonists (sartanen) containing a tetrazole group*
valsartan, candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan
Cardiovasculair
 - 7.b Consultatie voor een aanvraag van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
 - 7.c Livsane
xylometazoline
Keel, Neus en Oorheelkunde
 - 7.d Spravato
esketamine
Psychiatrie
 - 7.e Thiosix
tioguanine
Gastro-intestinaal



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

www.cbg-meb.nl

- 7.f Zemdri
plazomicin
Infectieziekten
- 7.g Zolgensma
nasemnogene abeparvovec
Spierziekten
- 8** **Bezwaarschriften**
- 8.a Beslissing op bezwaar Yufeng Ningxin tabletten
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Codeïnefosfaat Expharma
codeïne
Pijn / Luchtwegen / Gastro-intestinaal
- 10.b Dovato
dolutegravir en lamivudine
Infectieziekten
- 10.c Dupixent
dupimulab
Dermatologie
- 10.d Fostamatinib
fostamatinib
Hematologie
- 10.e Mayzent
siponimod
Neurologie
- 10.f Nualto
omadacycline
Infectieziekten
- 10.g Rhokiinsa
netarsudil
Oogheelkunde
- 10.h Symbicort
budesonide en formoterol
Luchtwegen
- 10.i Tecentriq
atezolizumab
Oncologie
- 10.j Xonvea
doxylamine en pyridoxine
Gastro-intestinaal
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC-agenda 14-17 januari 2019
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**

-
- 13.1.a Glovalto
 autologe CD34⁺ cellen getranduceerd met BB305 vector coderend voor beta-AT87Q-
 globine
 Stofwisselingsziekten
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
13.3.a Juridisch overzicht 10 januari 2019
- 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 920^e en heet alle aanwezigen welkom. Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: mevr. Belo. Mevr. Belo is huisarts in Valkenburg Zuid-Holland en heeft uitgebreide ervaring met de dagelijkse patiëntenzorg. Daarnaast werkt zij als Hoofd NHG Kaderopleiding Beleid en Beheer bij het LUMC - afdeling Public Health en Eerstelijns Geneeskunde. Ze heeft een duidelijke visie op de gevolgen van besluiten over medicijnen voor de praktijk en is daarmee een welkome aanwinst voor het College. De benoeming van mevr. Belo, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de belofte door mevr. Belo.

Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Lorenzi, mevr. Teeuwsen en mevr. Nakchedi die voor het eerst deelnemen aan de Collegevergadering. Mevr. Lorenzi is beoordelaar voor de afdeling Kwaliteit van het aCBG. Mevr. Teeuwsen en mevr. Nakchedi lopen beide stage bij de afdeling Programmabureau Wetenschap (PBW) van het aCBG.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.b dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van agendapunt 10.b is Collegelid De Graeff voorzitter.

Collegelid Boersma ten aanzien van agendapunt 7.c dat hij in het *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) lid was bij één van de studies. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Boersma mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 4 volgen agendapunten 7.a, 7.c, 7.e en 8.a. Hierna volgen agendapunten 7.f en 10.f. Vervolgens agendapunten 7.b, 7.d en 7.g. Dan volgen agendapunten 10.a t/m 10.e en 10.g t/m 10.j. De agenda zal worden afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Tijdens de bespreking van agendapunten 1 t/m 3, 7.a, 7.c, 7.e, 8.a en 7.f is dhr. De Boer voorzitter. Bij de bespreking van de overige agendapunten is Collegelid De Graeff de voorzitter, i.v.m. afwezigheid van Collegelid De Boer.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid Van Rensen is verhinderd.

Stand van zaken brexit

In de 919^e Collegevergadering (d.d. 20 december 2018) werd medegedeeld dat in voorbereiding op een mogelijke no-deal brexit het aCBG in kaart brengt voor welke in

Nederland gebruikte medicijnen de levering afhankelijk is van het Verenigd Koninkrijk. Inmiddels is op basis van de twee risicofactoren met de grootste impact (handelsvergunninghouder is gevestigd in het Verenigd Koninkrijk, of vrijgifte vindt plaats in het Verenigd Koninkrijk) een inventarisatie gedaan, waarbij is gekeken of er alternatieven beschikbaar zijn voor producten in deze risicocategorieën. Indien dit voor kritische producten niet het geval is dan wordt contact opgenomen met de betreffende firma om te inventariseren in welke staat van voorbereiding deze is met betrekking tot het vinden van een handelsvergunninghouder of vrijgiftelocatie in een andere EU-lidstaat.

Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvatting t.b.v. intern beraad.

aCBG verhuist naar Utrecht Science Park.

Het aCBG verhuist eind 2021 naar het Utrecht Science Park (USP). Medewerkers van het aCBG hebben zich in een meningspeiling uitgesproken voor behoud van een locatie in het centrum van Utrecht. Echter, de voorwaarde om niet naar het USP te hoeven verhuizen was om voor einde van 2018 een andere huurder te vinden voor het USP. Dat is tot op heden niet gelukt.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag van 915^e Collegevergadering d.d. 25 oktober 2018

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 6

Geneesmiddelenbewaking

Agendapunt 6.1

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

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 6.2

Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

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

Agendapunt 7.a *Angiotensin-II-receptor antagonists (sartanen) containing a tetrazole group*

Productnaam	<i>Angiotensin-II-receptor antagonists (sartanen) containing a tetrazole group</i>
Werkzaam bestanddeel	valsartan, candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C09CA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Italië (valsartan), Zweden (candesartan), Spanje (irbesartan), Nederland (losartan), Oostenrijk (olmesartan)
RVG-nummer	diversen
Zaaknummer	670454

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 919^e Collegevergadering (d.d. 20 december 2018).

Achtergrond

Op 5 juli 2018 is een artikel 31 arbitrageprocedure gestart voor valsartan bevattende geneesmiddelen. Aanleiding is de melding dat valsartan van grondstoffabrikant Zhejiang Huahai verontreinigd is met N- nitrosodimethylamine (NDMA). NDMA is door de *International Agency for Research on Cancer* (IARC) geclassificeerd als waarschijnlijk kankerverwekkend. Sinds deze eerste melding zijn diverse nieuwe meldingen ontvangen van verontreiniging met nitrosamines. Het betreft naast valsartan tevens meldingen voor losartan en irbesartan en naast Zhejiang Huahai diverse andere grondstoffabrikanten (Zhejiang Tianyu, Hetero Labs, Aurobindo Pharma, Mylan Laboratories, Divi's Laboratories en SUN Pharmaceuticals). Naast verontreiniging met NDMA is ook verontreiniging met N-nitrosodiethylamine (NDEA) aangetoond. NDEA is net als NDMA geclassificeerd als waarschijnlijk kankerverwekkend, maar ongeveer 3,6 keer zo toxisch. In september 2018 is de omvang van de arbitrageprocedure uitgebreid naar sartanen met een soortgelijke chemische structuur (sartanen met een tetrazolring: valsartan, losartan, candesartan, irbesartan en olmesartan). Telmisartan en eprosartan vallen vanwege ontbreken van de tetrazolring buiten de omvang van de arbitrageprocedure.

Oorzaak

Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar de oorzaak voor de contaminatie met NDMA/NDEA. Deze is multifactorieel. De belangrijkste route om N-nitrosoverbindingen te vormen is die waarbij een amine reageert met waterstofnitriet. De mogelijkheid voor de vorming van N-nitroso-amines moet worden overwogen bij iedere syntheseroute van ieder werkzaam bestanddeel waarbij gebruik wordt gemaakt van nitriet. Complicerende factor is dat gebleken is dat NDMA en NDEA via kruiscontaminatie (water, hergebruikte oplosmiddelen, apparatuur) soms terug te vinden zijn in grondstoffen waar men deze onzuiverheden op basis van de syntheseroute van deze grondstoffen niet verwacht aan te treffen. Dat maakt dat een

zuiver theoretische kader (waarbij afwezigheid niet getest hoeft te worden) geen optie is aangezien de praktijk heeft uitgewezen weerbarstiger te zijn.

Risicobeoordeling

Voor berekening van het additionele risico op kanker is gebruik gemaakt van de (zeer conservatieve) TD₅₀ benadering. Het additionele risico is als laag geïnclassificeerd: maximaal 1:5000 (0,02%). Deze berekening is gebaseerd op de Zhejiang Huahai casus en gaat uit van 7 jaar lang dagelijks gebruik van valsartan 320 mg gecontamineerd met 24,1 microgram NDMA (de maximaal gemeten verontreiniging in een tablet). De mate van vervuiling van de later aangetroffen verontreinigingen van andere sartanen / grondstoffabrikanten was lager, resulterend in een (nog) lager risico. Verder verschilt de mate van verontreiniging per product / batch en is het onwaarschijnlijk dat patiënten langdurig zijn blootgesteld aan de hoogste mate van verontreiniging. In de berekening van het risico is dus uitgegaan van een *worst case* scenario. Gezien het lage risico en het feit dat er geen uitspraak kan worden gedaan over het type kanker dat men kan ontwikkelen na blootstelling aan NDMA/NDEA worden geen aanbevelingen gedaan ten aanzien van de preventieve screening/monitoring van blootgestelde patiënten.

Mogelijke risicominimalisatiemaatregelen

Theoretisch gezien kan de vorming van nitrosamines in de synthese worden vermeden door passende maatregelen te nemen. Afwezigheid van NDMA/NDEA dient te worden bevestigd middels testen. Er is nog geen overeenstemming in Europa over het al dan niet verplicht stellen van aanpassing van de syntheseroute en over de limietstelling. Er zijn twee opties te onderscheiden:

1. De limiet wordt gesteld op basis van *Acceptable Daily Intake* (ADI), tevens gebruikt in het kader van het al dan niet uitvoeren van marktacties.
2. Er wordt een maximale *Limit Of Detection* (LOD) gesteld, of er wordt geëist dat de afwezigheid van onzuiverheden wordt aangetoond.

Collegestandpunt

- Het College heeft een sterke voorkeur voor optie 2. De voornaamste argumentatie tégen het stellen van een hogere limiet (optie 1; werklimieten gebaseerd op ADI zoals retrospectief gehanteerd in het kader van marktacties) is dat het hier om onzuiverheden gaat die uitermate schadelijk zijn en die in principe vermijdbaar zijn in het product door aanpassing van het syntheseproces. Verder zou het hanteren van een ADI suggereren dat er een veilige limiet is, maar die is er niet aangezien er altijd een (al dan niet verwaarloosbaar) risico is.
- Opnieuw wordt benadrukt dat moet worden gekeken naar de mogelijk bredere impact / maatregelen: naar niet-sartanen met een tetrazol ring (bijvoorbeeld alfentanil, cefazoline, tedizolide, cilostazol en pranlukast), maar tevens iedere syntheseroute van ieder werkzaam bestanddeel waarbij gebruik wordt gemaakt van nitriet. Dit onderzoek valt echter buiten de omvang van de huidige arbitrageprocedure.
- Tot slot wordt opgemerkt dat nog moet worden gesproken over een geschikte *sampling* strategie (aangezien het niet duidelijk is of de verontreiniging homogeen aanwezig is in batches) en over een realistische implementatieperiode.

Agendapunt 7.b

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.c

Livsane

Productnaam	Livsane
Werkzaam bestanddeel	xylometazoline
Farmaceutische vorm en sterkte	neusspray, oplossing: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Keel, Neus en Oorheelkunde
ATC-code	R01AA07
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	diversen
Zaaknummer	679808

Het betreft een aanvraag tot wijziging voor de huisstijl (en daarmee de geregistreerde geneesmiddelen) van Brocacef, namelijk het toevoegen van 'apotheekmerk' aan het logo 'Livsane'. Als voorbeeld zijn mock-ups ingediend van het geneesmiddel.

Brocacef stelt dat het toevoegen van 'apotheekmerk' aan het logo voldoet aan de eisen zoals vermeld in de Richtlijn 2001/83/EG, de Geneesmiddelenwet, en dat de toevoeging niet als wervend kan worden aangemerkt en geen promotionele boodschap heeft. In hierop is op 20 november 2018 is een voornemen tot weigering uitgestuurd door het College, waarin werd toegelicht dat de term 'apotheekmerk' niet relevant is voor patiënten en door het College als wervend wordt gezien. Het kan door patiënten als betrouwbaarder opgevat worden en daardoor afzetbevorderend werken. Op 27 november 2018 heeft Brocacef zijn zienswijze op het voornemen tot weigeren ingediend. Deze zienswijze heeft niet geleid tot een gewijzigd Collegestandpunt.

Conclusie

Het College **besluit** de aanvraag tot wijziging voor de huisstijl te weigeren. De term 'apotheekmerk' is niet relevant voor patiënten en wordt door het College als wervend gezien. Dit is niet acceptabel.

Agendapunt 7.d

Spravato

Productnaam	Spravato
Werkzaam bestanddeel	esketamine
Farmaceutische vorm en sterkte	neusspray: 28 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N06AX27
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	123940
Zaaknummer	690217

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment-resistant depression (Major Depressive Disorder in adults who have not responded to at least two different treatments with antidepressants in the current moderate to severe depressive episode).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van vier dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde add-on studies. In drie van deze studies is de werkzaamheid over een kortere termijn onderzocht. In de vierde studie is de werkzaamheid over een langere termijn onderzocht. Tevens is een gerandomiseerde *withdrawal* studie uitgevoerd. Alleen in de studie waarin een flexibele dosering werd gehanteerd wordt een statistisch significante verbetering gezien op primair eindpunt *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), voor de combinatie oraal antidepressivum + esketamine ten opzichte van de combinatie oraal antidepressivum + placebo. Verder wordt bij oudere patiënten geen statistisch significante werkzaamheid gezien. Het College merkt op dat er mogelijk een plaats is voor dit geneesmiddel omdat het sneller werkt dan de huidige beschikbare alternatieven. Op dit moment zijn er echter een aantal bezwaren.

- De opzet van de studies staat een adequate interpretatie van de studieresultaten in de weg. De studies werden uitgevoerd met esketamine of placebo, toegevoegd aan een nieuw gestart antidepressivum. De studies bevatten geen mono-arm met alleen placebo. Hierdoor kan niet worden beoordeeld of het aangetoonde effect daadwerkelijk wordt veroorzaakt door esketamine. Verder trad het effect relatief snel op na aanvang van behandeling, wat ertoe kon leiden dat patiënten merkten dat ze de actieve behandeling ondergingen in plaats van placebo. Deze ‘deblindering’ kan van invloed zijn geweest op de effectschatting.
- De voorgestelde indicatie moet beter worden onderbouwd, aangezien deze niet in lijn is met de beschikbare data. In de klinische studies was esketamine een add-on behandeling in aanvulling op een nieuw gestart oraal antidepressivum maar dit wordt niet duidelijk uit de voorgestelde indicatie. Ook is niet duidelijk of de resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar een setting met andere orale antidepressiva.
- De veiligheid is een punt van zorg. De huidige beschikbare data beperken zich tot een periode van een jaar. Met name op gebied van veiligheid is dit te kort,

aangezien esketamine een nieuwe behandeling is. Het is niet duidelijk of een kortdurende blootstelling aan esketamine (ongewenste) langdurige effecten teweegbrengt, met name op gebied van cognitie, suïcidaliteit, risico op misbruik en lagere-urinesymptomen.

- De voorgestelde doseerfrequentie voor de onderhoudsbehandeling is onvoldoende gerechtvaardigd.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de effectschatting en de hieruit voortvloeiende gevolgen voor de indicatie, de veiligheid en de dosering.

Agendapunt 7.e

Thiosix

Productnaam	Thiosix
Werkzaam bestanddeel	tioguanine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L01BB03
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	114680, 114681
Zaaknummer	530102

Het betreft de voortgang met betrekking het voldoen aan de voorwaarden die zijn gesteld ten tijde van afgifte van de voorwaardelijk handelsvergunning (op 2 april 2015) voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De stand van zaken omtrent dit onderwerp is eerder besproken in de 897^e Collegevergadering (d.d. 1 februari 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning opnieuw met een jaar te verlengen. De bepaling van het primaire eindpunt en de volledigheid van de dataverzameling zijn punten van zorg. Op dit moment kan nog geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt aangezien de eindrapportage nog niet beschikbaar is. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de volksgezondheid gevaar loopt."

De huidige stand van zaken wordt toegelicht.

- Na de vorige Collegebespreking is er een kort overleg met de firma geweest. De firma heeft vervolgens besloten het TS-001 register weer open te stellen voor inclusies om het gewenste aantal volgens protocol te kunnen behalen.
- 168 Thiosix-naïeve patiënten in remissie worden 1 jaar gevolgd voor de bepaling van het primaire eindpunt. Op het moment van data extractie (12 oktober 2018) waren er 97 patiënten in steroïde vrije remissie binnen het TS-001 register. Het minimale benodigde aantal om de statistische analyses uit te kunnen voeren is 95.
- Zowel in register TS-001 als register TS-002 is een geval van Nodulaire Regeneratieve Hyperplasie (NHR) gezien. In register TS-001 werd de behandeling bij de betreffende patiënt gestaakt. Bij de betreffende patiënt in register TS-002 was sprake van een onderliggende leverstoornis. Voor beide gevallen kan causaliteit niet worden uitgesloten. Opgemerkt wordt dat in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) reeds wordt aanbevolen de behandeling te staken bij patiënten met levertoxiciteit. Verdere acties worden niet noodzakelijk geacht.
- Afhankelijk van wanneer de laatste patiënt in TS-001 een jaar *follow-up* heeft doorlopen na bereiken van steroïde vrije remissie, kunnen beide registers worden gesloten. Verwachting is dat dit in het eerste kwartaal van 2020 zal zijn. Binnen 6 maanden na eind data collectie wordt er een finaal rapport met conclusies over de eindpunten verwacht.

Conclusie

Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning opnieuw met een jaar te

verlengen. Op dit moment kan nog geen definitieve *benefit/risk* balans worden opgemaakt aangezien de eindrapportage nog niet beschikbaar is. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de volksgezondheid gevaar loopt.

Agendapunt 7.f

Zemdri

Productnaam	Zemdri
Werkzaam bestanddeel	plazomicine
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01GB14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	123941
Zaaknummer	690239

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie:
"Zemdri is indicated for the treatment of the following infections in adults

- *Complicated urinary tract infection (cUTI), including pyelonephritis*
- *Bloodstream infection (BSI)*
- *Treatment of infections due to Enterobacteriaceae in adult patients with limited treatment options (LTO)."*

Kwaliteit

Twee *major objections* zijn geformuleerd over het uitgangsmateriaal en de specificaties van het werkzame bestanddeel. Verder zijn *major objections* geformuleerd over het sterilisatieproces, de procesvalidatie en de bewaarcondities van het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van o.a. zes fase I studies, een fase II studie en twee fase III studies. In de fase II studie en één van de fase III studies is de werkzaamheid van plazomicine onderzocht bij patiënten met een gecompliceerde urineweginfectie (cUTI). In de andere fase III studie is de werkzaamheid van plazomicin onderzocht bij patiënten met ernstige Carbapenem Resistente Enterobacteriace (CRE) infecties, inclusief bloedbaaninfecties (BSI) en *Hospital-Acquired pneumonia / Ventilatorassociated Pneumonia (HAP/VAP)*.

- Indicatie 'cUTI + pyelonephritis' – De studies wijzen uit dat plazomicine niet-inferieur is aan de comparator meropenem. De veiligheidsdata base is beperkt en er wordt een verhoogde kans op nefrotoxiciteit gezien bij patiënten die zijn behandeld met plazomicin. Dit maakt dat het College deze indicatie op dit moment niet acceptabel vindt voor deze patiëntenpopulatie die ook nog met andere antibiotica kan worden behandeld. Tevens zijn de farmacokinetiek (PK) / farmacodynamiek (PD) targets gebaseerd op het behalen van een PD bacteriostase doelstelling, maar bacteriostase is mogelijk niet voldoende bij meer complexe infecties of bij ernstig zieke patiënten. Over deze zaken is een *major objection* geformuleerd.

- Indicatie bloedbaaninfecties (BSI) – De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor deze indicatie. De onderbouwing is gebaseerd op een kleine klinische studie met een aantal methodologische tekortkomingen en zonder primaire focus. Bij patiënten die zijn behandeld met plazomicine ligt het sterftecijfer lager dan bij patiënten die zijn behandeld met colistine, maar het is niet duidelijk of dit verschil causaal gerelateerd is aan de behandeling. Verschillende factoren kunnen hierop van invloed zijn geweest. Op basis van deze overwegingen vindt het College deze indicatie op dit moment niet acceptabel.
- Indicatie ‘Enterobacteriaceae infecties’ – Deze indicatie is niet acceptabel, aangezien hiermee ten onrechte wordt gesuggereerd dat plazomicine geschikt is voor de behandeling van alle door *Enterobacteriaceae* veroorzaakte infecties, ongeacht resistentie en infectielocatie. Ook een overkoepelende ‘*patients with limited treatment options (LTO)*’ indicatie wordt niet acceptabel geacht, met name door de beperkte veiligheidsdatabase en de tekortkomingen op PK gebied. Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicaties. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Ook op gebied van kwaliteit resteren *major objections*.

Agendapunt 7.g

Zolgensma

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

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*For a single treatment of spinal muscular atrophy (SMA) Type 1.*”

De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) heeft op basis van een bestaande *medical need* voor dit geneesmiddel ingestemd met een *accelerated time table*, wat inhoudt dat er een versnelde beoordelingsprocedure wordt gevolgd. Echter, wanneer tijdens deze procedure een *major objection* wordt geformuleerd die niet binnen drie maanden kan worden opgelost dan wordt de *accelerated time table* omgezet in een reguliere *time table*.

Kwaliteit

De batch die is gebruikt in de klinische fase I studie is geproduceerd volgens een ander productieproces (proces A) dan de daaropvolgende batches (proces B). In proces B zijn veel wijzigingen doorgevoerd en het werkzame bestanddeel dat is geproduceerd met proces B is onvoldoende gekarakteriseerd. Verder is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende aangetoond dat de batches geproduceerd met proces A en de batches geproduceerd met proces B vergelijkbaar zijn. Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd. Naar verwachting kunnen deze *major objections* binnen drie maanden worden opgelost door de firma. Daarmee zijn deze *major objections* niet van invloed op de *accelerated time table*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label fase I studie waarin de werkzaamheid van onasemnogene abeparvovecis is onderzocht bij 15 patiënten met Type 1 SMA. Verder zijn ondersteunende, voorlopige data ingediend afkomstig van een lopende fase III studie. Het primaire eindpunt is overleving (de tijd van geboorte tot overlijden of tot permanente ventilatie) bij een leeftijd van 13,6 maanden. De primaire en secundaire uitkomsten zijn vergeleken met een historische controle gebaseerd op de *Pediatric Neuromuscular Clinical Research* (PNCR) database. De resultaten wijzen uit dat 13,6 maanden na geboorte alle patiënten die zijn behandeld met onasemnogene abeparvovec nog in leven zijn. Bij de historische controles werd een overlevingspercentage van 25% gezien. Tevens bereikte de patiënten die werden behandeld met onasemnogene abeparvovec *motor milestones* die nog nooit zijn behaald door de patiënten in de historische cohorten.

De aangetoonde mate van werkzaamheid is indrukwekkend te noemen, en is verklaarbaar op basis van het werkingsmechanisme. Het veiligheidsprofiel is acceptabel. De belangrijkste bijwerking zijn verhoogde waarden van de levertransaminasen. Dit is een bekende immuunrespons tegen de AAV vector, en deze is hanteerbaar door behandeling met prednisolon. Op basis van deze overwegingen is volgens het College sprake van een positieve *benefit/risk* balans. Wel dienen de openstaande *other concerns* te worden geadresseerd:

- Gezien de onzekerheden over lange termijn werkzaamheid dient de firma een update te geven van de lopende studies.
- De focus van de lange termijn *follow up* studies ligt voornamelijk op veiligheid. Deze studies bevatten geen adequate parameters om lange termijn werkzaamheid te bestuderen. De firma wordt verzocht aangepaste protocollen in te dienen waarin hierin voorzien wordt.
- Het is niet duidelijk bij welke patiënten het klinische voordeel het grootst is. De data suggereren dat de optimale "*window of opportunity*" voor behandeling afhankelijk is van de leeftijd van de patiënt ten tijde van diagnose en ten tijde van behandeling, en daarnaast van het motorische functioneren van de patiënt. De firma wordt verzocht dit verder te bediscussiëren.

Geneesmiddelenbewaking

Opgemerkt wordt dat er een adequaat *Risk Management Plan* (RMP) moet worden opgesteld.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de *major objections* op gebied van kwaliteit worden opgelost en de resterende *other concerns* voldoende worden geadresseerd.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a

Beslissing op bezwaar Yufeng Ningxin tabletten

De firma Beijing Tong Ren Tang Pudu Health Centre B.V heeft bezwaar aangetekend tegen de weigering van een handelsvergunning voor het product Yufeng Ningxin tabletten. Deze tabletten bevatten Kudzuwortel. De aanvraag betrof een nationale procedure voor een zogeheten traditioneel kruidengeneesmiddel voor toepassing bij hoofdpijn en nek- en schouder spierpijn.

Voor traditionele kruidengeneesmiddelen is een vereenvoudigde aanvraagprocedure vastgesteld. De aanvrager hoeft geen klinische en preklinische gegevens te overleggen indien aan bepaalde voorwaarden is voldaan. Zo moet het middel onder andere gedurende ten minste dertig jaren voor de datum van de aanvraag om een handelsvergunning in de medische praktijk zijn gebruikt, waarvan ten minste vijftien jaren in de Europese Unie (EU). Deze voorwaarden staan vermeld in art. 42, lid 8, Geneesmiddelenwet.

Bij afronding van de aanvraagprocedure werd niet aan alle vereisten voldaan.

Er was sprake van onvoldoende onderbouwing van het (traditionele) gebruik in de medische praktijk gedurende 15 jaar in de EU, en de onschadelijkheid van dit middel was onvoldoende onderbouwd.

Inmiddels heeft een hoorzitting plaatsgevonden. De firma heeft additionele data overlegd die bovengenoemde bezwaren voldoende heeft weggenomen. Er is aangetoond dat sprake is van traditioneel gebruik in de medische praktijk gedurende 15 jaar in de EU, en de veiligheid van dit middel is nu beter onderbouwd.

Het College neemt het voorstel van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar **gegrond**. Aan alle wettelijke voorwaarden voor traditioneel kruidengeneesmiddel is nu voldaan waardoor een dergelijke handelsvergunning verleend kan worden, op voorwaarde dat de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) nog op een aantal punten wordt aangepast.

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 Codeïnefosfaat Expharma

Productnaam	Codeïnefosfaat Expharma
Werkzaam bestanddeel	codeïne
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg, 15 mg, 20 mg en 30 mg
Indicatiegebied	Pijn / Luchtwegen / Gastro-intestinaal
ATC-code	R05DA04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Hongarije
RVG-nummer	123627, 123629, 123630, 123632
Zaaknummer	676265

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *"Codeine is indicated in children older than 12 years of age for the treatment of acute moderate pain which is not considered to be relieved by other analgesics such as paracetamol or ibuprofen (alone). For the symptomatic relief of unproductive cough and diarrhoea."* Dit is een generieke aanvraag met Codeine Phosphate BP tablets als referentiegeneesmiddel.

In Nederland is de indicatie diarree niet geregistreerd voor codeïne. In het Verenigd Koninkrijk (VK) is deze indicatie wel goedgekeurd voor codeïne.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In een bio-equivalentiestudie is aangetoond dat de 15 mg sterkte van Codeïnefosfaat Expharma bio-equivalent is aan de 15 mg sterkte van het referentiegeneesmiddel. Voor de overige sterktes wordt een biowaiver aangevraagd. Deze kan niet worden toegekend omdat op gebied van farmacokinetiek (PK) niet is aangetoond dat sprake is van dosis-lineariteit. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Ten aanzien van de diarree-indicatie wordt opgemerkt dat er beperkt bewijs is voor werkzaamheid bij deze indicatie. De bewijsvoering berust voornamelijk op literatuur waarnaar verwezen wordt. Op basis hiervan is nog onvoldoende bekend over de veiligheid en posologie. Daar staat tegenover dat codeïne in het VK al geregistreerd is voor deze indicatie. Op basis van de ervaringen daar zijn er geen aanwijzingen voor ernstige risico's. Het College kan deze indicatie acceptabel vinden, op voorwaarde dat deze in lijn wordt gebracht met de vigerende NICE behandelrichtlijn. Dit houdt in dat de diarree-indicatie moet worden beperkt tot patiënten die niet reageren op behandeling met loperamide of andere middelen tegen diarree.
- De voorgestelde dosering voor adolescenten is bij de hoest-indicatie tweemaal zo hoog als de huidige goedgekeurde dosering voor codeïne bij deze indicatie. Met name het veiligheidsaspect moet hier beter worden onderbouwd. Het College vindt dit echter geen *major objection* aangezien deze hogere dosering al wel is goedgekeurd voor de pijn-indicatie.

Bovenstaande overwegingen leiden tot de volgende indicatie, die het College acceptabel zou kunnen vinden indien de openstaande bezwaren voldoende worden geadresseerd.

"Codeine is indicated in ~~children~~ patients older than 12 years of age for:

- *the treatment of acute moderate pain which is not ~~considered to be~~ relieved by other analgesics such as paracetamol or ibuprofen (alone).*
- *for the symptomatic relief of unproductive cough*
- *symptomatic relief of and diarrhoea, after failure of loperamide.*"

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert over de biowaiver, die niet kan worden toegekend aangezien niet is aangetoond dat sprake is van dosis-lineariteit, waardoor de bio-equivalentie die is aangetoond voor de 15 mg niet kan worden geëxtrapoleerd naar de overige sterktes. Tevens dient de indicatie op een aantal punten te worden aangepast.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.b is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.b Dovato

Productnaam	Dovato
Werkzame bestanddelen	dolutegravir en lamivudine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 50 mg/300 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AR
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	123802
Zaaknummer	684184

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine (see sections 4.4 and 5.1).”* Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies met de monocomponenten, en de resultaten van een bio-equivalentiestudie waarin de blootstelling bij Dovato is vergeleken met de blootstelling bij de monocomponenten. De resultaten van beide fase III studies wijzen uit dat dolutegravir + lamivudine (duo therapie) non-inferior is aan dolutegravir + tenofovir + emtricitabine (triple therapie). De resultaten van de bio-equivalentiestudie laten zien dat de C_{max} voor onderhavige combinatiegeneesmiddel 32% hoger ligt dan die voor lamivudine monotherapie. Tevens ligt de $AUC_{(0-t)}$ voor onderhavige combinatiegeneesmiddel 16% hoger dan die voor dolutegravir monotherapie.
- In één van de fase III studies was de puntschatting ten gunste van de triple therapie. Verder wordt erop gewezen dat de geïncludeerde patiëntenpopulatie bestond uit therapietrouwe patiënten. Hierdoor is niet duidelijk of bij suboptimale therapietrouw de duo therapie net zo effectief is als triple therapie en dit is een *major objection*. Dit moet verder worden bediscussieerd door de firma. Verder moet in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) worden opgenomen dat er geen virologische uitkomstdata beschikbaar zijn voor patiënten met een suboptimale therapietrouw, en dat het niet duidelijk is of de onderhavige duo therapie bij deze patiënten even goed zal werken als de triple therapie.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk of bij suboptimale therapietrouw de duo therapie net zo effectief is als triple therapie en dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.c

Dupixent

Productnaam	Dupixent
Werkzaam bestanddeel	dupimulab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (PFS): 200 mg en 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (PFS): 200 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D11AH05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120230
Zaaknummer	692117

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Dupixent is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in ~~adults~~ patients aged 12 years and older who are candidates for systemic therapy.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Op basis van de huidige beschikbare data is werkzaamheid bij de voorgestelde patiëntenpopulatie voldoende aangetoond. Veiligheidsdata over een termijn langer dan 4 maanden moeten nog worden ingediend. Hierover is een *other concern* geformuleerd.
- Gewezen wordt op een lopende variatie voor onderhavige geneesmiddel. Met de variatie wordt een nieuwe indicatie (astma) en een nieuwe formulering (oplossing voor injectie in voorgevulde spuit/pen [PFS/PFP]: 200 mg en 300 mg) aangevraagd. De variatie is besproken in de 907^e Collegevergadering d.d. 5 juli 2018). Daar werd vastgesteld dat de PFS en de PFP niet bio-equivalent zijn, en dat er een verschil in werkzaamheid is tussen dupimulab toegediend met de PFS en dupimulab toegediend met de PFP. Deze *major objection* is in die procedure nog niet opgelost, en daarom wordt voor onderhavige aanvraag de PFP niet acceptabel bevonden.

Conclusie

- Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel in de PFS.
- Het College is **negatief** ten aanzien van de PFP. In een lopende variatie ter beoordeling van de PFP is een *major objection* geformuleerd omdat de PFP niet bio-equivalent blijkt te zijn met de PFS.

Agendapunt 10.d

Fostamatinib

Productnaam	Fostamatinib
Werkzaam bestanddeel	fostamatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Oostenrijk PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	123819, 123820
Zaaknummer	684882

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic or persistent immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee placebogecontroleerde fase III studies . Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.

- De resultaten wijzen op een ‘*rate of stable platelet response*’ van 18% na 24 weken. De klinische relevantie van deze bevinding is niet duidelijk. Ook is niet duidelijk of en hoe zich dit voordoet in bij de patiëntenpopulatie in de aangevraagde indicatie.
- In de context van de onzekerheden over de klinische relevantie van de aangetoonde effectgrootte wordt opgemerkt dat niet duidelijk is of de relatie tussen blootstelling en respons voldoende is bestudeerd, of dat in de klinische studies sprake was van suboptimale dosering.
- De veiligheid over langere termijn is onvoldoende in kaart gebracht. Dit is niet acceptabel, aangezien de aangevraagde indicatie een langdurige toepassing betreft. Over deze kwesties zijn *major objections* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinische relevantie van het aangetoonde effect, de dosering en de veiligheid over langere termijn.

Agendapunt 10.e

Mayzent

Productnaam	Mayzent
Werkzaam bestanddeel	siponimod
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 0,25 mg en 2 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123805-6
Zaaknummer	684191

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van o.a. een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin siponimod is vergeleken met placebo. De resultaten wijzen uit dat siponimod wat werkzaam is dan placebo. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De klinische relevantie en statistische significantie van het aangetoonde effect zijn twijfelachtig, en de werkzaamheid lijkt met name te worden gedreven door een effect op acute ontsteking. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Opgemerkt wordt dat dit geneesmiddel qua werkzaamheid en veiligheid lijkt op fingolimod (Gilenya). Fingolimod is goedgekeurd voor de behandeling van *relapsing-remitting* MS. Mede hierom wordt de nu voorgestelde indicatie voor siponimod te breed bevonden.
- Er bestaan twijfels over de integriteit van de klinische studie aangezien er aanwijzingen zijn dat er gedurende de studie een risico was op deblinding. Dit is aanleiding voor een *major objection*.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de effectgrootte, de betrouwbaarheid van de effectschatting en de brede indicatie.

Agendapunt 10.f

Nualto

Productnaam	Nualto
Werkzaam bestanddeel	omadacycline
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150 mg poeder voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Tjechië
RVG-nummer	123800
Zaaknummer	684198

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Omadacycline is indicated for the treatment of adults with the following infections*

- *Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)*
 - *Community-acquired bacterial pneumonia (CABP)*
- Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.”*

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De ABSSSI indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van twee gerandomiseerde, fase III non-inferioriteitsstudies waarin de werkzaamheid van omadacycline en linezolid zijn vergeleken bij volwassen patiënten met ABSSSI. De CABP indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde fase III non-inferioriteitsstudie waarin de werkzaamheid van omadacycline en moxifloxacin zijn vergeleken bij volwassen patiënten met CABP. In alle studies is non-inferioriteit ten opzichte van de comparators aangetoond.

- De ABSSSI indicatie is voldoende onderbouwd. Deze indicatie zou acceptabel kunnen zijn wanneer de nog openstaande vragen voldoende worden geadresseerd.
- Het College vindt de CABP indicatie op dit moment niet acceptabel en formuleert een *major objection*. Voor deze indicatie ontbreken adequate PK/PD analyses en het sterftecijfer ligt voor omadacycline hoger dan voor comparator moxifloxacin. Tevens wordt opgemerkt dat bij meer dan de helft van patiënten in de studie de infectie werd veroorzaakt door een atypisch pathogeen. Dit roept vragen op over de mate waarin deze studiepoulatie representatief is voor de patiënten met CABP in de klinische praktijk. Hierover is een *other concern* geformuleerd.

Conclusie

Het College zou **positief** kunnen zijn over de ABSSSI indicatie, mits de openstaande vragen voldoende worden beantwoord.

Het College is **negatief** ten aanzien van de CAPB indicatie. De uitgevoerde studie biedt hiervoor onvoldoende onderbouwing, PK/PD analyses ontbreken en het sterftcijfer ligt voor omadacycline hoger dan voor comparator moxifloxacin.

Agendapunt 10.g

Rhokiinsa

Productnaam	Rhokiinsa
Werkzaam bestanddeel	netarsudil
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 200 microgram/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01EX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	123797
Zaaknummer	684061

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.”*

Kwaliteit

De *New Active Substance* (NAS) claim is voldoende onderbouwd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van vijf actief gecontroleerde, gerandomiseerde non-inferioriteitsstudies. In één studie was de comparator latanoprost, in de overige vier studies is timolol gebruikt als comparator. De resultaten wijzen uit dat netarsudil inferieur is aan latanoprost, en dat netarsudil niet-inferieur is aan timolol bij patiënten met een intraoculaire druk < 25 mmHg. Volgens het College kan op basis van de huidige beschikbare data geen adequate *benefit/risk* balans worden opgemaakt. De huidige standaardbehandeling bij deze indicatie is latanoprost, en deze is maar in één van de vijf studies gebruikt als comparator. Latanoprost is effectiever dan timolol, de comparator in de overige vier studies. Verder worden in vergelijking met timolol meer bijwerkingen gezien bij patiënten die zijn behandeld met netarsudil. Tot slot wordt alleen werkzaamheid gezien bij patiënten met een relatief lage oogboldruk.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In vier van de vijf studies is niet een optimale comparator gebruikt, ten opzichte van de suboptimale comparator timolol wordt alleen non-inferioriteit gezien bij patiënten met een intraoculaire druk < 25 mmHg, en het bijwerkingenprofiel is ongunstig.

Agendapunt 10.h

Symbicort Turbuhaler

Productnaam	Symbicort Turbuhaler
Werkzame bestanddelen	budesonide en formoterol
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder: 200 microgram / 6 microgram per dosis
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AK07
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	25887
Zaaknummer	668280

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Symbicort Turbuhaler is indicated in adults and adolescents (12 years and older) for the regular treatment of asthma to achieve overall asthma control, including the prevention and relief of symptoms as well as the reduction of the risk of exacerbations, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β 2-adrenoceptor agonist) is appropriate:*

- ~~patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and “as needed” inhaled short-acting β 2-adrenoceptor agonists.~~

or

- ~~patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β 2-adrenoceptor agonists.~~

Symbicort Turbuhaler is suitable for any asthma severity, where the use of inhaled corticosteroids is appropriate.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Symbicort Turbuhaler is indicated in adults, aged 18 years and older, for the symptomatic treatment of patients with COPD with forced expiratory volume in 1 second (FEV1) <70% predicted normal (postbronchodilator) and an exacerbation history despite regular bronchodilator therapy (see also section 4.4).” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

Deze aanvraag betreft een nieuwe patiëntenpopulatie (patiënten met milde astma) en een nieuwe posologie: ‘as needed’ in plaats van de gebruikelijke onderhoudstherapie. Dit is de eerste keer dat een dergelijke posologie wordt aangevraagd voor een *Inhaled Corticosteroid (ICS) / Long-Acting Beta-Agonist (LABA)* combinatie.

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies bij patiënten met milde astma waarin de werkzaamheid van Symbicort “as needed”, terbutaline “as needed” en Pulmicort (budesonide) onderhoudsbehandeling + terbutaline “as needed” onderling is vergeleken.

- De resultaten wijzen uit dat Symbicort niet-inferieur is aan Pulmicort in termen van de *exacerbation rate*. De klinische relevantie hiervan is bedenkelijk, aangezien exacerbaties bij milde astma nauwelijks voorkomen. Verder wijst het totaal aan beschikbare data erop dat Symbicort minder werkzaam is dan comparator Pulmicort + terbutaline “as needed”.
- De studiepopulatie is onvoldoende representatief voor een patiëntenpopulatie met milde astma. De patiëntenpopulatie blijkt voornamelijk te bestaan uit patiënten met een meer ernstige vorm van astma. Opgemerkt wordt dat de firma ook een

indicatie voor patiënten met zeer milde astma lijkt aan te vragen (*Global Initiative for Asthma* [GINA] I). Dit wordt echter niet onderbouwd met data. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De studies bevatten geen patiënten die voldoende reageren op alleen een *Short-Acting Beta Agonist* (SABA).

- Het indicatiedeel “*to achieve overall asthma control, including the prevention and relief of symptoms as well as the reduction of the risk of exacerbations*” moet worden verwijderd uit de indicatie. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Het vermelden van klinische eindpunten in de indicatie is niet in lijn met het SmPC richtsnoer. De specifieke effecten op symptomen en exacerbaties mogen alleen worden vermeld in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen). Verder is de preventie-claim onvoldoende onderbouwd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie en voorgestelde posologie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de meerwaarde van dit geneesmiddel in combinatie met deze posologie (“*as needed*”) niet aangetoond bij de voorgestelde indicatie. Ook is de indicatie niet in lijn met het SmPC richtsnoer.

Agendapunt 10.i

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - concentraat voor oplossing voor infusie: 1200 mg Aangevraagd - concentraat voor oplossing voor infusie: 840 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123815
Zaaknummer	684753

Het betreft de 1^e ronde van een variatie en een *line-extension* via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (840 mg) met de indicatie: *“Tecentriq in combination with nab-paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumours have PD-L1 expression ≥ 1% and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease.”*

De huidige goedgekeurde indicatie voor de 1200 mg sterkte is: *“Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC). Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van atezolizumab + nab-paclitaxel is vergeleken met die van placebo + nab-paclitaxel bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde TNBC. Bij de PD-L1 positieve patiënten wijzen de resultaten op een statistisch significante verbetering in mediane *Progression Free Survival* (PFS) van 7,5 maanden, ten opzichte van een PFS winst van 5 maanden bij patiënten die waren behandeld met placebo + nab-paclitaxel. De *Overall Survival* (OS) data zijn nog immatuur. De toxiciteit van de combinatie atezolizumab + nab-paclitaxel blijkt hanteerbaar. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De toepassing van nab-paclitaxel als comparator is onvoldoende gerechtvaardigd. Nab-paclitaxel is in de Europese Unie (EU) niet goedgekeurd voor toepassing bij de voorgestelde eerstelijnsindicatie. Ook wordt het in de huidige klinische praktijk niet bij deze indicatie toegepast. Een goedkeuring van onderhavige variatie + *line-extension* zou gevolgen hebben voor de klinische praktijk en zou daarnaast regulatoire consequenties hebben voor het label van nab-paclitaxel. Deze moeten zorgvuldig worden afgewogen. Hierover is een *other concern* geformuleerd. Tevens wordt opgemerkt dat een eerder ingediende variatie voor nab-paclitaxel met twee verschillende doseringsregimes door de firma werd ingetrokken nadat de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) had aangegeven negatief te zijn omwille van de verminderde werkzaamheid van de 100 mg/m² dosering en

de verhoogde toxiciteit van de 150 mg/m² dosering ten opzichte van het goedgekeurde driewekelijkse doseringsschema. Op basis hiervan wordt vastgesteld dat in onderhavige studie mogelijk sprake is van onderdosering in de comparator-arm.

- De geïnccludeerde patiëntenpopulatie bevat een aantal subgroepen waarvoor nab-paclitaxel een sub-optimale behandeling is, in vergelijking met de huidige beschikbare behandelopties voor de betreffende subgroepen. De patiënten in de genoemde subgroepen vertegenwoordigen het merendeel van de patiënten in de klinische praktijk. Deze constatering draagt bij aan het beeld dat nab-paclitaxel een suboptimale comparator is.
- Onder de voorgestelde indicatie vallen ook mannelijke patiënten. Het College gaat hiermee akkoord, aangezien het moeilijk is om grote studies uit te voeren met mannelijke patiënten en er geen reden is om aan te nemen dat de werkzaamheid bij mannen anders zou zijn dan bij vrouwen. Wel wordt opgemerkt dat het opnemen van mannen in de indicatie niet consistent is met de zienswijzen die de CHMP eerder had bij soortgelijke geneesmiddelen tegen borstkanker. Besloten wordt dit op Europees niveau in te brengen.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze sterkte van dit geneesmiddel met deze indicatie. De toepassing van nab-paclitaxel als comparator in de studie is onvoldoende gerechtvaardigd. Voor het merendeel van de patiënten is nab-paclitaxel geen optimale behandeling bij deze indicatie.

Agendapunt 10.j

Xonvea

Productnaam	Xonvea
Werkzame bestanddelen	doxylamine en pyridoxine
Farmaceutische vorm en sterkte	gastro-tesistente tabletten: 10 mg/10 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	R06AA59
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Verenigd Koninkrijk
RVG-nummer	124170
Zaaknummer	700212

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: *“Treatment of nausea and vomiting of pregnancy in women who do not respond to conservative management.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Een klein effect ten opzichte van placebo is aangetoond. De klinische relevantie is twijfelachtig, maar het kleine effect resulteerde bij een aantal patiënten in een positieve impact op de ziektelast. Het veiligheidsprofiel is acceptabel. Gelet op het kleine effect is het College van mening dat routinematige behandeling van patiënten met hyperemesis gravidarum (ernstige misselijkheid) niet acceptabel is. Dit moet worden weergegeven in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Tevens dient er in de SmPC op te worden gewezen dat patiënten met hyperemesis gravidarum door een specialist moeten worden behandeld.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het aangetoonde effect is klein maar het veiligheidsprofiel is acceptabel. Voor patiënten met hyperemesis gravidarum is de werkzaamheid te gering voor routinematige behandeling met Xonvea, en dit moet worden weergegeven in de SmPC.

-
- 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 14-17 januari 2019**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.1.a** **Glovalto**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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 10 januari 2019**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. M.L. Bouvy

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. O.M. Dekkers

Prof. dr. P.A. de Graeff

Prof. dr. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Prof. dr. J.M.W. Hazes

Prof. dr. R.J. van Marum

Dr. C. van Nieuwkoop

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma