

Vastgesteld d.d.  
6 juni 2019

## Openbaar verslag van de 924<sup>e</sup> vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 7 maart 2019 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
12-06-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
24-08-2020	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.c, 7.d, 7.e, 9.a, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.g, 10.h, 10.i, 10.j en de actiepuntenlijst.	definitief

- 1**                    **Opening**
- 2**                    **Belangenconflicten**
- 3**                    **Vaststellen agenda**
- 4**                    **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5**                    **Collegeverslagen**
- 5.a                  Conceptverslag 917<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 22 november 2018
- 5.b                  Conceptverslag 918<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 5 december 2018
- 5.c                  Conceptverslag 919<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 20 december 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                  Entocort  
budesonide  
Gastro-intestinaal
- 7.b                  Agendapunt vervallen
- 7.c                  Omega 3 vetzuren  
omega 3 *acid ethyl* esters  
Cardiovasculair
- 7.d                  Paracetamol Apotex  
paracetamol  
Pijn
- 7.e                  Emtricitabine-tenofovir Hetero  
emtricitabine tenofovirdisoproxil



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

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

- 7.f Infectieziekten  
Treximil en Methotrexaat Amneal  
methotrexaat  
Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
- 7.g Methotrexaat Mylan  
methotrexaat  
Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
- 8** **Bezwaarschriften**
- 8.a Beslissing op bezwaar Latanoprost Horus - Wob-verzoek
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Vermelding drogist in bijsluiters
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Akliëf  
trifarotene  
Dermatologie
- 10.b Akynzeo  
fosnetupitant en palonosetron  
Gastro-intestinaal
- 10.c Amsparity  
adalimumab  
Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
- 10.d Elvanse  
lysdexamfetamine  
Psychiatrie
- 10.e Imipenem/Cilastatin/Relebactam MSD  
imipenem, cilastatin, relebactam  
Infectieziekten
- 10.f Motilium  
domperidon  
Gastro-intestinaal
- 10.g Osilodrostat  
osilodrostat  
Endocrinologie
- 10.h Remsima  
infiximab  
Orthopedie / Dermatologie
- 10.i Sunosi  
solriamfetol  
Neurologie
- 10.j Iluvien  
fluocinolone  
Oogheelkunde
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC-agenda 12-15 maart 2019

- 
- 13** **Zaken ter informatie**
  - 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
  - 13.2** **Actiepuntenlijst**
  - 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
  - 13.3.a** **Juridisch overzicht**
  - 13.4** **Overzicht perscontacten**
  - 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
  - 13.6** **Pediatische 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 924<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Chevalier, die voor het eerst deelneemt aan de Collegevergadering. Mevr. Chevalier is communicatieadviseur bij de afdeling Communicatie van het aCBG.

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.e 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.e is Collegelid De Graeff voorzitter.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Daarna volgen agendapunten 7.a, 7.d, 10.a, 10.d, 10.j en 10.f. Hierna volgen de agendapunten 10.e, 10.g, 8.a, 9.a, 11.a 11. b, 7.c, 10.b , 10.i, 10.c, 10.h, 7.e, 7.f en 7.g. Daarna volgt agendapunt 5, waarna de agenda wordt voortgezet vanaf agendapunt 13. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

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

**Afmeldingen**

Collegelid Boersma is verhinderd.

**Jaarverslag aCBG 2018**

De conceptversie van het aCBG Jaarverslag wordt gepresenteerd aan het College. Het jaarverslag gaat "*back to basics*", met nadruk op productie- en financiële cijfers van het aCBG. Het jaarverslag bevat wel, zoals in eerdere jaren, een voorwoord door Collegevoorzitter De Boer en directeur Hurts, en een overzicht van CBG-nieuws in het jaar 2018. Nieuw bij de productiecijfers is een vergelijking met de andere Europese landen.

Vanuit het College worden complimenten gemaakt voor dit jaarverslag. Opgemerkt wordt dat ook nog opgenomen dient te worden dat Nederland bij centrale procedures niet altijd de enige Rapporteur is, maar ook deel kan uitmaken van *multinational assessment teams*.

**Update Valsartan**

Er zijn een aantal nieuwe verontreinigingen vastgesteld, grotendeels gesignaleerd door het *rapid alert network*.

- *Losartan en irbesartan* - voor deze producten, afkomstig van een specifieke Chinese grondstoffabrikant is een melding gedaan van een NDEA verontreiniging. De betreffende losartan is in Nederland niet op de markt. Voor irbesartan zijn in Nederland wel een aantal batches op de markt gebracht, waarvan de laatste in 2017 in handel werd gebracht. De kans dat dit product nog in het handelskanaal aanwezig is, is echter gering. Momenteel worden de gevolgen in kaart gebracht. In dit geval is communicatie extra belangrijk, aangezien tot nu toe werd

gecommuniceerd dat Nederlandse patiënten niet zijn blootgesteld aan verontreinigde irbesartan. Daar is met deze melding verandering in gekomen.

- *Losartan* – voor losartan afkomstig van grondstoffabrikant Heterolabs is een melding gedaan van een verontreiniging met NMBA. Dit is een nieuwe nitrosamine-onzuiverheid, waarvan vrijwel zeker is dat deze in Nederland zal leiden tot een nieuwe terugroepactie.
- *Pioglitazon* – Er is melding gedaan van aanwezigheid van de onzuiverheid NDMA in pioglitazon. Dit is de eerste melding van een nitrosamine-onzuiverheid in een niet-sartan product. Het betreffende product is niet in Nederland in de handel gebracht. Momenteel wordt uitgezocht wat het risico is bij pioglitazon afkomstig van andere grondstoffabrikanten.

Het College vindt het verontrustend dat deze problematiek zich lijkt uit te breiden. Benadrukt wordt dat dit onderwerp voortdurend de aandacht heeft. Inmiddels is op Europees niveau een werkgroep samengesteld die zich zal buigen over de leerpunten die uit de sartanen casus kunnen worden getrokken. Nederland is hierin vertegenwoordigd. Verder blijven er vragen van patiënten binnenkomen. Ook dit heeft voortdurend de aandacht.

*Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.*

#### **Stand van zaken brexit**

In de 922<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 februari 2019) werd o.a. toegelicht dat voor ongeveer 50 kritische geneesmiddelen de beschikbaarheid in het geding kan komen, mocht zich een no-deal brexit voordoen. Hierbij werd de kanttekening geplaatst dat het aantal producten de komende tijd nog bijgesteld kan worden, hetzij omdat fabrikanten hun vergunningen in orde brengen, hetzij omdat nieuwe informatie over de beschikbaarheid van alternatieve producten wordt ontvangen.

Tot slot is recent een communicatie van de Europese Commissie gepubliceerd die het tijdelijk (tot uiterlijk eind 2019) en onder strikte voorwaarden mogelijk maakt vrijstelling aan te vragen van EU *batch control testing*. Het doel van deze maatregel is het voorkomen van tekorten, omdat het voor bepaalde complexe producten moeilijk is de batch control tijdig over te zetten van het Verenigd Koninkrijk naar een EU-lidstaat. Het aCBG coördineert de beoordeling van de aanvragen voor deze vrijstelling.

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

#### **Agendapunt 5**

#### **Collegeverslagen**

##### **Agendapunt 5.a**

#### **Conceptverslag 917<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 22 november 2018**

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

##### **Agendapunt 5.b**

#### **Conceptverslag 918<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 5 december 2018**

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

##### **Agendapunt 5.c**

#### **Conceptverslag 919<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 20 december 2018**

Er is een wijziging voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerking 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

Entocort

Productnaam	Entocort
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	capsules: 3 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A07EA06
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	18765
Zaaknummer	667946

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “Behandeling van lichte tot matige Morbus Crohn, waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan.

Inductie van remissie bij patiënten met actieve collagene colitis.

Onderhoud van remissie bij patiënten met collagene colitis.”

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 913<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 27 september 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Het is niet duidelijk of er een noodzaak is voor onderhoudstherapie na inductie van remissie, en er is onvoldoende informatie beschikbaar over de methodologie en de uitvoer van de studies waarnaar wordt verwezen.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In onderhavige ronde wordt de firma middels een *major objection* verzocht de indicatie als volgt aan te passen: “Onderhoud van remissie bij patiënten met frequent recidiverende symptomen van collagene colitis.” Toe te voegen tekst is onderstreept. Bij deze indicatie zou de *benefit/risk* balans als positief kunnen worden beschouwd. Besloten wordt dit niet als ‘formele’ *major objection* te formuleren maar als een ‘SmPC beoordeling’.
- Aanvankelijk leidt het onderscheid in de indicatie (tussen inductie van remissie en onderhoud van remissie) tot een discussie over de noodzaak van deze splitsing. Uiteindelijk wordt geconcludeerd dat dit onderscheid wel gewenst is aangezien onderhoudsbehandeling niet voor alle patiënten noodzakelijk is. Door inductie en remissie gesplitst weer te geven in de indicatie kan overbehandeling worden voorkomen.
- Er resteren nog een aantal vragen over de geschiktheid van de voorgestelde dosering. Verder wordt ten aanzien van de bedenkingen over de methodologie van de onderliggende studies opgemerkt dat er nog steeds veel onzekerheden zijn over de uitvoering van de studies. Deze studies blijken echter wel een compleet beeld te geven van de huidige beschikbare kennis op dit gebied. Naar verwachting komen op korte termijn geen aanvullende studies beschikbaar.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze wordt beperkt tot patiënten met frequent recidiverende symptomen van collage colitis.



Agendapunt 7.c

Omega-3 vetzuren

Productnaam	Omega-3 vetzuren
Werkzaam bestanddeel	omega 3 <i>acid ethyl</i> esters
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 1000 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C10AX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Malta, Co-Rapporteur = Nederland In de oorspronkelijke aanvraag waren Zweden en Duitsland de Rapporteurs.
RVG-nummer	28822, 102708, 103081/28822, 108990, 109191, 115967/28822
Zaaknummer	648084

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure.

De oorspronkelijke artikel 31 arbitrageprocedure is eerder besproken in o.a. de 914<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 10 oktober 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College blijft **negatief** ten aanzien van de postmyocardinfarct indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans bij deze indicatie niet langer positief."

In de *grounds for re-examination* brengen de firma's grotendeels dezelfde argumenten naar voren als tijdens de arbitrageprocedure. Het enige nieuwe inzicht betreft het standpunt van de firma's dat een post-hoc analyse van de GISSI studie uitwijst dat gelijktijdige behandeling met plaatjesaggregatieremmers, bèta-blokkers, ACE-remmers en statines niet van invloed is op het klinische voordeel van behandeling met Omacor (het Europese referentiegeneesmiddel). Het College wijst erop dat de statinetherapie in de studie suboptimaal was, en niet representatief voor statinetherapie in de huidige klinische praktijk. Bovendien was de studie niet voldoende gepowered om een verschil aan te kunnen tonen in klinisch voordeel tussen wel of geen dagelijkse statinetherapie. De firma's geven aan de postmyocardinfarct indicatie te willen beperken tot hoogrisico patiënten, wanneer de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van mening blijft dat de *benefit/risk* balans voor de postmyocardinfarct indicatie negatief is. Het College zou ook een indicatie voor postmyocardinfarct beperkt tot hoogrisico patiënten niet acceptabel vinden. Dit voorstel van de firma's is gebaseerd op een post-hoc subgroepanalyse van de GISSI-P studie, waarin de patiënten niet zijn behandeld volgens de huidige *Standard of Care* (SoC).

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de postmyocardinfarct indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans bij deze indicatie negatief.

Agendapunt 7.d

Paracetamol Apotex

Productnaam	Paracetamol Apotex
Werkzaam bestanddeel	paracetamol
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 1000 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02BE01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	118955
Zaaknummer	518944

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: “Koorts en pijn bij griep en verkoudheid, Koorts en pijn na vaccinatie, Hoofdpijn, Kiespijn, Zenuwpijn, Spit, Spierpijn, Menstruatiepijn.”

De 2<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 907<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 5 juli 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van de UAD status voor dit geneesmiddel met deze sterkte. Het risico op overdosering is te groot aangezien patiënten gewend zijn één of twee tabletten paracetamol te slikken in plaats van een bepaalde hoeveelheid milligram paracetamol. Dit maakt tussenkomst van een apotheker noodzakelijk en dit is niet verenigbaar met de UAD-afleverstatus. Besloten wordt een voornemen tot weigering van de UAD-afleverstatus naar de firma te sturen.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma heeft de maximale verpakkingsgrootte voor UAD aangepast van 10 naar 20 stuks. Naar aanleiding hiervan is een zienswijzeprocedure gestart.

- Voor wat betreft de afleverstatus brengt de firma het argument van lagere kosten naar voren in geval van UAD. Dit zou met name relevant zijn omdat paracetamol niet langer vergoed wordt. Ten aanzien van de kans op verwisseling van de 500 mg en de 1000 mg sterkte, zoals door het College naar voren gebracht, stelt de firma dat dit risico beperkt wordt door het afwijkende uiterlijk van de 1000 mg tablet alsmede door een inscriptie op de tablet. Bovendien ziet het College kennelijk een dergelijk risico niet bij ibuprofen 200 mg versus 400 mg, welke volgens de firma veel meer op elkaar lijken. De firma stelt tevens dat volgens een tweetal documenten van het College het risicoprofiel van de 200 mg ibuprofen tabletten door het College vergelijkbaar werd geacht met dat van 500 mg paracetamol.
- In het voornemen tot weigeren heeft het College gesteld dat voor een goed en veilig gebruik tussenkomst van de apotheker noodzakelijk is. Naar aanleiding van de ingediende zienswijze en de toelichting tijdens de hoorzitting heeft het College met name naar het risicoprofiel gekeken. Een paracetamol intoxicatie is de meest gerapporteerde intoxicatie in Nederland. De toename van de toxiciteit na overschrijding van de maximale dagdosering van 3 gram is exponentieel met ernstige gevolgen (irreversibele leverschade). Een onbedoelde overdosering met 1000 mg tabletten, omdat patiënten gewend zijn meerdere tabletten paracetamol 500 mg tegelijk te slikken, valt niet uit te sluiten. Daarom acht het College bij de terhandstelling van paracetamol 1000 mg voorlichting noodzakelijk voor een goed

---

en veilig gebruik. Indien geen informatie wordt gegeven is het risico op overdosering te groot. Het College blijft derhalve van mening dat de afleverstatus UA moet zijn, ongeacht de verpakkingsgrootte.

**Conclusie**

Het College is negatief ten aanzien van de UAD status voor dit geneesmiddel met deze sterkte. Het College bij de terhandstelling van paracetamol 1000 mg voorlichting noodzakelijk voor een goed en veilig gebruik. afleverstatus dient daarom UA te zijn, ongeacht de verpakkingsgrootte.

Agendapunt 7.e

Emtricitabine-tenofovir Hetero

Productnaam	Emtricitabine-tenofovir Hetero
Werkzame bestanddelen	emtricitabine, tenofovirdisoproxil
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg/245mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AR03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	122433, 122434, 122436, 122437
Zaaknummer	634216

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Truvada als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Truvada zijn goedgekeurd: *“Treatment of HIV-1 infection - <Invented Name> is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of HIV-1 infected adults (see section 5.1). <Invented Name> is also indicated for the treatment of HIV-1 infected adolescents, with NRTI resistance or toxicities precluding the use of first line agents (see sections 4.2, 4.4 and 5.1). Pre-exposure prophylaxis (PrEP) - <Invented Name> is indicated in combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults and adolescents at high risk (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).”*

**Kwaliteit**

Bij het routinematig testen van de dissolutie wordt een hogere roersnelheid toegepast dan gebruikelijk. Dit is alleen toegestaan als is aangetoond dat dit noodzakelijk is. Tot op heden heeft de firma dit niet gedaan. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien dit geneesmiddel. Een *major objection* reesteert op gebied van kwaliteit. Wanneer deze *major objection* niet vóór afronding van de procedure wordt opgelost dan leidt dat tot een weigering van de aanvraag voor dit geneesmiddel.

Agendapunt 7.f

Treximil en Methotrexaat Amneal

Productnaam	Treximil en Methotrexaat Amneal
Werkzame bestanddeel	methotrexaat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg, 15 mg, 20 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AX03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	Treximil – 122102-5 Methotrexaat Amneal – 122144-7
Zaaknummer	Treximil – 622788 Methotrexaat Amneal - 623608

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van twee aanvragen via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Active rheumatoid arthritis in adult patients. Polyarthritic forms of severe, active juvenile idiopathic arthritis, when the response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been inadequate. Severe recalcitrant disabling psoriasis, which is not adequately responsive to other forms of therapy such as phototherapy, PUVA, and retinoids, and severe psoriatic arthritis in adult patients. Mild to moderate Crohn’s disease either alone or in combination with corticosteroids in adult patients refractory or intolerant to thiopurines. and recommendation for use (including a possible risk management strategy) and posology.”*

**Kwaliteit**

De specificaties van een specifieke stof in het sterilisatieproces zijn niet acceptabel. Hierover is eerder in de procedure een *major objection* geformuleerd. Deze *major objection* is tot op heden niet opgelost.

**Non-klinische en klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze geneesmiddelen. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit. Wanneer deze *major objection* niet vóór afronding van de procedure wordt opgelost dan leidt dat tot een weigering van de aanvraag voor deze geneesmiddelen.

Agendapunt 7.g

**Methotrexaat Mylan**

Productnaam	Methotrexaat Mylan
Werkzame bestanddeel	methotrexaat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 37,5 mg/ml
Indicatiegebied	Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AX03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	122745-54
Zaaknummer	644661

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Active rheumatoid arthritis in adult patients. Polyarthritic forms of severe, active juvenile idiopathic arthritis (JIA), when the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been inadequate. Severe recalcitrant disabling psoriasis vulgaris, which is not adequately responsive to therapy, and severe psoriatic arthritis in adult patients. Mild to moderate Crohn’s disease either alone or in combination with corticosteroids in adult patients refractory or intolerant to thiopurines.”*

**Kwaliteit**

Gedurende de procedure is het vulgewicht van een aantal sterktes aangepast, maar dit is onvoldoende gerechtvaardigd op basis van de huidige beschikbare data. Hierover is eerder in de procedure een *major objection* geformuleerd. Deze *major objection* is tot op heden niet opgelost.

**Non-klinische en klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddelen. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit. Wanneer deze *major objection* niet vóór afronding van de procedure wordt opgelost dan leidt dat tot een weigering van de aanvraag voor dit geneesmiddel.

**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

**Agendapunt 8.a**

**Beslissing op bezwaar Latanoprost Horus - Wob-verzoek**

Op 17 maart 2017 heeft Laboratoires Théa (hierna: Théa) een Wob-verzoek bij het College ingediend, waarin documenten werden opgevraagd uit het registratiedossier van Latanoprost Horus. Terzijde: Théa is handelsvergunninghouder van het eveneens latanoprost bevattende en conserveermiddelvrije product Monoprost.

Op 19 september 2017 heeft het College een besluit genomen op het Wob-verzoek, inhoudende dat de documenten, met weglating van de vertrouwelijke informatie, openbaar gemaakt zouden worden. De vergunninghouder van Latanoprost Horus (Horus Pharma), is in bezwaar gegaan tegen dit besluit, zich op het standpunt stellend dat er helemaal geen documenten openbaar gemaakt zouden mogen worden, omdat Théa misbruik zou maken van de Wob. Op 2 maart 2018 heeft het College, mede op grond van enkele nieuwe rechterlijke uitspraken, in de beslissing op bezwaar geoordeeld dat er inderdaad sprake was van misbruik van de Wob en dat er dus géén documenten aan Théa verstrekt zouden worden. Wob-verzoeker Théa kon zich niet met dit oordeel verenigen en is in beroep gegaan tegen de beslissing op bezwaar. Ook Horus Pharma heeft aan deze procedure bij de rechtbank deelgenomen. Op 17 december 2018 heeft de rechtbank, mede in het licht van nieuwe rechtspraak van de Raad van State, geoordeeld dat het College ten onrechte misbruik van de Wob had aangenomen. De rechter heeft de zaak terugverwezen naar het College: er moet een nieuwe beslissing op bezwaar worden genomen, met inachtneming van de uitspraak van de rechtbank. Dit betekent dat de documenten toch aan Théa moeten worden verstrekt, met weglating van vertrouwelijke gegevens.

Om tot een nieuwe beslissing op bezwaar te komen, moet opnieuw worden gekeken naar de bezwaren die in eerste instantie door Horus Pharma naar voren waren gebracht. Het standpunt dat Théa misbruik zou maken van de Wob, kan door het College na de uitspraak van de rechtbank niet meer worden gevolgd. Horus Pharma stelt verder dat er door het College te weinig/inconsistent informatie onleesbaar is gemaakt. In een Excel document heeft Horus Pharma per document aangegeven welke informatie nog meer onleesbaar zou moeten worden gemaakt. Daarop is inmiddels een reactie gegeven.

Het College neemt het voorstel van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar (gedeeltelijk) **gegrond**. Horus Pharma wordt gevolgd in de bezwaargrond dat er onvoldoende/inconsistent is gelakt. Waar nodig is extra informatie onleesbaar gemaakt.

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

**Agendapunt 9.a**      **Vermelding drogist in bijsluiter**

Vanuit het Centraal Bureau Drogisterijbedrijven (CBD) is gevraagd of het toegestaan is om in bepaalde rubrieken van de bijsluiter van UAD (Uitsluitend Apotheek Drogist) producten te vermelden dat bij vragen contact kan worden opgenomen met de drogist.

De afleverstatus UAD heeft betrekking op de aanschaf van een geneesmiddel. Op moment van aanschaf kan de patiënt op eigen verzoek advies/voorlichting krijgen van degene die het geneesmiddel verkoopt. Zo mogen in een drogisterij UAD geneesmiddelen verkocht worden en op verzoek van een patiënt dient de drogist advies te geven over deze geneesmiddelen.

De informatie in de bijsluiter is gerelateerd aan het gebruik van een geneesmiddel. Indien relevant worden in verschillende rubrieken in de bijsluiter mogelijke risicovolle situaties aangegeven om een goed en veilig gebruik van het geneesmiddel te bevorderen. Hierbij wordt aan gebruikers aangeraden om in risicovolle situaties advies te vragen aan een arts, apotheker of verpleegkundige. Specialistische kennis aanwezig bij deze primaire aanspreekpunten zal doorgaans nodig zijn als in individuele situaties zich onvoorziene werking, bijwerkingen of interacties voordoen. In dergelijke situaties zal een drogist doorgaans niet over voldoende kennis beschikken om goede informatie te geven aan de patiënt, en zal zelf daardoor alleen kunnen verwijzen naar de bijsluitertekst en/of doorverwijzen naar arts, apotheker of verpleegkundige. Een verwijzing naar de drogist is dan eerder een vertragende factor dan een toegevoegde waarde met betrekking tot risicominimalisatie. Het lijkt daarom niet zinnig om als standaard optie in de bijsluiter de drogist aan het rijtje beroepsgroepen toe te voegen om in dergelijke specifieke situaties te raadplegen.

***Conclusie***

Besloten wordt de verkrijgbaarheid (aanschaf) van een geneesmiddel niet te koppelen aan het verstrekken van informatie over dit geneesmiddel tijdens of na gebruik door een patiënt. De drogist heeft alleen een voorlichtingsfunctie bij de aanschaf van een zelfzorggeneesmiddel. Wanneer een patiënt aanvullende informatie nodig heeft tijdens/na het gebruik bijvoorbeeld door onvoorziene werking, bijwerkingen of interacties van een UAD-geneesmiddel, is het wenselijk dat direct contact wordt opgenomen met arts, apotheker of verpleegkundige en niet eerst met een drogist, aangezien dit een vorm van zorgverlening vraagt die de drogist niet kan en wettelijk gezien ook niet hoeft te bieden.

Dit voorstel is conform huidig vastgesteld beleid. De verwijzing naar de drogist in de bijsluiter van NorLevo en andere noodanticonceptie vormt hierop een uitzondering. Hiervan gaat geen precedentwerking uit voor alle UAD geneesmiddelen.



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

**Agendapunt 10.a Akliëf**

Productnaam	Akliëf
Werkzaam bestanddeel	trifarotene
Farmaceutische vorm en sterkte	crème: 50 microgram/g
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D10AD06
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	124058
Zaaknummer	696010

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Akliëf is indicated for the cutaneous treatment of Acne Vulgaris of the face and/or the trunk in patients from 9 years of age and older, when many comedones, papules and pustules are present.”*

**Kwaliteit**

De firma claimt dat trifarotene een *New Active Substance* (NAS) is, maar dit is onvoldoende onderbouwd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van trifarotene gedurende 12 weken is vergeleken met vehikel crème bij patiënten met matige acne vulgaris in het gezicht en op de romp. De werkzaamheid van trifarotene is statistisch significant beter dan die van vehikel. Dit gaat echter niet gepaard met een verbetering in *Quality of Life* (QoL), de QoL was zelfs beter in de vehikelgroep dan in de groep die was behandeld met trifarotene. De 10% verbetering in werkzaamheid van trifarotene ten opzichte van vehikel ligt lager dan de verbetering in werkzaamheid die andere topicale retinoiden laten zien ten opzichte van vehikel (rond de 20%). Volgens de firma wordt een 10% verbetering ten opzicht van vehikel door de *International Dermatology Consensus Group* gezien als klinisch relevant. Deze drempel van 10% voor klinische relevantie is echter niet klinisch onderbouwd. Mede gelet op het gebrek aan een verbetering in QoL dient wordt de firma verzocht de klinische relevantie van het aangetoonde effect te bediscussiëren.

**Geneesmiddelenbewaking**

De RMS vindt dat lokale huidreacties moeten worden opgenomen in de veiligheidsspecificatie van het Risk Management Plan (RMP). Het College deelt deze zienswijze niet, aangezien deze huidreacties niet ernstig zijn en informatie hierover al is opgenomen in rubrieken 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

**Conclusie**

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel. Een effect is aangetoond, maar de klinische relevantie ervan is twijfelachtig en het is niet duidelijk welke plaats dit geneesmiddel heeft in het huidige therapeutische arsenaal, aangezien de reeds beschikbare topicale retinoïden beter lijken te werken.

Agendapunt 10.b

Akynzeo

Productnaam	Akynzeo
Werkzame bestanddelen	fosnetupitant en palonosetron
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – harde capsules: 300 mg/0,5 mg Aangevraagd - poeder voor concentratie voor oplossing voor infusie: 235 mg/0,25 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A04AA55
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	124140
Zaaknummer	697823

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie voor een line-extension. Middels de line-extension wordt een nieuwe formulering met een nieuwe dosering aangevraagd (poeder voor concentratie voor oplossing voor infusie: 235 mg/0,25 mg).

De huidige goedgekeurde indicatie van dit geneesmiddel is: *“Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy.”*

De nieuwe formulering bevat fosnetupitant, een pro-drug van netupitant. De reeds geregistreerde harde capsules bevatten netupitant.

**Kwaliteit**

*Major objections* zijn geformuleerd over de beschrijving van de synthese, de uitgangsmaterialen voor fosnetupitant, en de controle van twee specifieke onzuiverheden

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- In een farmacokinetiek (PK) studie is de blootstelling van intraveneus toegediende fosnetupitant + palonosetron vergeleken met de blootstelling van oraal toegediende netupitant + palonosetron. De resultaten wijzen op een vergelijkbare blootstelling. Op basis hiervan kan de werkzaamheid van oraal toegediende netupitant + palonosetron worden geëxtrapoleerd naar intraveneus toegediende fosnetupitant + palonosetron.
- Er is geen fase III studie uitgevoerd waarin primair de werkzaamheid van intraveneus toegediende fosnetupitant + palonosetron is onderzocht. Het College vindt dit geen *major objection*, aangezien de werkzaamheid kan worden geëxtrapoleerd op basis van de aangetoonde vergelijkbare blootstelling. De veiligheid is wel onderzocht in een fase III studie. De resultaten wijzen uit dat de veiligheid van beide formuleringen vergelijkbaar is.
- In de veiligheidsstudie was werkzaamheid een secundair eindpunt. De Rapporteurs wijzen erop dat in de studie voor de intraveneuze formulering een numeriek lagere complete respons wordt gezien in de *delayed* fase van de studie. Volgens het College is de studie echter niet voldoende gepowered op werkzaamheidseindpunten om dergelijke conclusies te kunnen trekken.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze formulering voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid zijn voldoende aangetoond, maar er resteren *major objections* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.c

Amsparity

Productnaam	Amsparity
Werkzaam bestanddeel	adalimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 20 mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AB04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Roemenië
RVG-nummer	124104-7
Zaaknummer	697179

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met Humira als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor het referentiegeneesmiddel zijn goedgekeurd: “*Rheumatoid arthritis (RA), Juvenile idiopathic arthritis, Axial spondyloarthritis, Psoriatic arthritis, Psoriasis Paediatric plaque psoriasis, Hidradenitis suppurativa (HS), Crohn’s disease, Paediatric Crohn’s disease, Ulcerative colitis, Non-infectious Uveitis.*” Dit is een verkorte weergave van de indicatie.

**Kwaliteit**

Voor de meeste kwaliteitseigenschappen is vergelijkbaarheid aangetoond tussen Amsparity en het referentiegeneesmiddel, maar op gebied van analytische en functionele biosimilarity kunnen op basis van de huidige beschikbare data nog geen uitspraken worden gedaan. Hierover is een aantal *other concerns* geformuleerd.

**Non-klinische onderzoeken**

In een aantal assays zijn de relevante functionele aspecten van het werkingsmechanisme onderling vergeleken tussen Amsparity en het referentiegeneesmiddel. Dit is in lijn met de ‘*Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies*’. De Co-Rapporteur vraagt in een aantal *major objections* om specifieke additionele assays, met betrekking tot de werkzaamheid bij *Inflammatory Bowel Disease (IBD)* en psoriasis. Het College steunt deze *major objections* niet en wijst erop dat dit onderwerp al meermaals is bediscussieerd in vergelijkbare biosimileraanvragen (bijvoorbeeld Idacio).

**Klinische onderzoeken**

- Op klinisch gebied wordt de aanvraag onderbouwd met drie vergelijkende farmacokinetiek (PK) studies met gezonde vrijwilligers, en een gerandomiseerde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van Amsparity is onderzocht bij patiënten met Reumatoïde Artritis (RA).
- De resultaten van de vergelijkende PK studies wijzen op een iets hogere blootstelling bij Amsparity dan bij het referentiegeneesmiddel. Mogelijk speelt de vorming van *Anti-Drug Antibodies (ADA)* hierin een rol. ADA kunnen van invloed zijn op de PK. Om dit beter te kunnen beoordelen wordt de firma verzocht de een vergelijkende PK-analyse uit te voeren bij de ADA-negatieve subgroep patiënten.
- De resultaten van de klinische studie met RA patiënten wijzen uit dat op basis van het aangetoonde effect op het primaire eindpunt (ACR20) sprake is van

therapeutische equivalentie bij de RA indicatie. Over de extrapolatie van de resultaten bij RA naar IBD, HS en uveïtis is een *other concern* geformuleerd, aangezien deze extrapolatie onvoldoende is wetenschappelijk is bediscussieerd. Daarnaast is een *other concern* geformuleerd waarin de firma wordt gevraagd te bediscussiëren of de waargenomen PK-verschillen (mogelijk veroorzaakt door neutraliserende ADA) tussen Amsparity en het referentiegeneesmiddel van invloed zijn op de werkzaamheid en veiligheid bij de diverse indicaties.

### **Conclusie**

Het College is er nog **niet van overtuigd** dat biosimilarity voldoende is aangetoond. Er resteren vragen over analytische en functionele biosimilarity, en over klinische implicaties van het PK verschil tussen Amsparity en het referentiegeneesmiddel, en de rol die ADA hierin spelen.

Agendapunt 10.d

Elvanse

Productnaam	Elvanse
Werkzaam bestanddeel	lysdexamfetamine
Farmaceutische vorm en sterkte	capsules: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg en 70 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N06BA12
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	124489, 124496, 124497, 124498, 124499, 124500
Zaaknummer	712547

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: *“Tradename is indicated as part of a comprehensive treatment programme for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 6 years and over when response to previous methylphenidate treatment is considered clinically inadequate.”* Dit is een verkorte weergave van de aangevraagde indicatie. Lyisdexamfetamine is nog niet in Nederland geregistreerd.

**Kwaliteit**

Informatie ontbreekt omtrent de geschiktheid van dit product voor de beoogde leeftijdsgroep (kinderen >6 jaar). De firma wordt verzocht deze informatie aan te leveren.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In principe is op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief.

- Het risico op verslaving is door het College uitvoerig bediscussieerd in de aanvraagprocedure voor Amfexa (dexamfetamine). Tijdens de arbitrageprocedure bleef een meerderheid van de Europese lidstaten positief. Het College nam een divergente (negatieve) opinie in, in verband met het risico op misbruik (801<sup>e</sup> Collegevergadering, d.d. 27 februari 2014). Tevens is in oktober 2018 een *Periodic Safety Update Report (PSUR) single assessment (PSUSA)* afgerond, waaruit bleek dat het risico op misbruik vergelijkbaar is met het risico op misbruik bij methylfenidaat met verlengde afgifte. Op basis van deze overwegingen concludeert het College dat het risico op misbruik hanteerbaar is. Dit punt wordt daarom in onderhavige aanvraagprocedure niet opnieuw opgevoerd.
- De huidige goedgekeurde bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) voor geregistreerde dexamfetamine bevattende geneesmiddelen bevat meer contra-indicaties dan nu zijn voorgesteld voor lysdexamfetamine. Dit is opmerkelijk, aangezien het lysdexamfetamine en dexamfetamine nagenoeg identiek zijn. De firma wordt verzocht te onderbouwen waarom niet alle contra-indicaties van dexamfetamine van toepassing zouden zijn op lysdexamfetamine.

---

**Geneesmiddelenbewaking**

Het *Risk Management Plan* (RMP) moet worden bijgewerkt. De firma wordt verzocht het bijgewerkte RMP middels een variatie in te dienen.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de openstaande vragen voldoende worden geadresseerd.



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

**Agendapunt 10.e Imipenem/Cilastatin/Relebactam MSD**

Productnaam	Imipenem/Cilastatin/Relebactam MSD
Werkzame bestanddelen	imipenem, cilastatine, relebactam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 500 mg/500 mg/250 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DH56
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	124113
Zaaknummer	697248

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of bacterial infections due to gram-negative microorganisms (see sections 4.4 and 5.1) in patients 18 years of age and older with limited treatment options.”* Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen (imipenem en cilastatin) en één nieuw werkzaam bestanddeel (relebactam). Imipenem en cilastatine zijn sinds 1986 samen geregistreerd als Tienam.

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische & Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt primair onderbouwd met non-klinische farmacokinetiek (PK) / farmacodynamiek (PD) en *Probability of Target Attainment* (PTA) simulaties. Daarnaast zijn de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie overgelegd waarin de werkzaamheid van de combinatie IMI (imipenem+cilastatine) + REL (relebactam) is vergeleken met CMS (*colistine*) + IMI bij volwassenen met cUTI (*Complicated Urinary Tract Infection*), cIAI (*Complicated Intra-Abdominal Infection*) en HAP/VAP (*Hospital Acquired/Ventilator Associated Pneumonia*) veroorzaakt door IMI-resistente, gram-negatieve organismen.

- De klinische studie is beperkt. Door de (te) kleine studiepoulatie kunnen geen uitspraken worden gedaan over de werkzaamheid van REL, en kan ook niet worden beoordeeld of het toevoegen van REL aan IMI een toegevoegde waarde heeft. Volgens de Co-Rapporteur zijn er aanwijzingen dat IMI+REL inferieur is aan IMI, maar het College deelt deze zienswijze niet en wijst erop dat er *in vitro* geen sprake is van antagonisme tussen IMI en REL. De verschillen waarnaar de Co-Rapporteur verwijst kunnen mogelijk verklaard worden door randomisatie.
- Op klinisch – farmacologisch gebied is de gekozen dosering onvoldoende beargumenteerd en kunnen de non-klinische studies niet worden geïnterpreteerd door ontbrekende positieve controles.

Op basis van bovenstaande overwegingen is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de toevoeging van REL aan IMI leidt tot een klinisch voordeel.

Agendapunt 10.f

Motilium

Productnaam	Motilium
Werkzaam bestanddeel	domperidon
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg orodispergeerbare tabletten: 10 mg suspensie voor oraal gebruik: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A03FA03
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = België
RVG-nummer	07678, 07679
Zaaknummer	669935

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure. Middels deze variatie wil de firma o.a. de indicatie voor kinderen onder de 12 jaar, of kinderen ouder dan 12 jaar die minder dan 35 kg wegen, verwijderen. De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 916<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **positief** ten aanzien van de opgenomen informatie in rubriek 5.1 van de SmPC. Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde beperking van de indicatie tot pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder die >35 kg wegen, en de bijbehorende SmPC aanpassingen. De onderbouwing voor de voorgestelde inperking is afkomstig van één studie waarin alleen een specifieke kinderindicatie is onderzocht. Andere toepassingen van domperidon bij kinderen zijn niet onderzocht in deze studie. Daarmee bieden de studieresultaten onvoldoende rechtvaardiging voor de voorgestelde inperking."

In reactie op de bezwaren van het College in de vorige ronde heeft de firma aangegeven dat er geen sprake is van een *medical need* bij deze leeftijdsgroep. Tevens wijst de firma er opnieuw op dat het studieprotocol voldoet aan de vereisten die in het wetenschappelijk advies van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) werden gesteld, en dat de studie uitwijst dat bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar met misselijkheid of braken door acute gastro-enteritis geen verschil wordt gezien in werkzaamheid tussen domperidon en placebo. Het College blijft van mening dat de indicatie voor kinderen onder de 12 jaar, of kinderen ouder dan 12 jaar die minder dan 35 kg wegen, behouden zou moeten blijven, maar is zich er ook van bewust dat deze zienswijze op Europees niveau niet wordt gedeeld door de betrokken lidstaten. Ook is het zo dat er voor deze leeftijdsgroep voldoende alternatieven beschikbaar zijn en het middel kan op case-by-case basis nog steeds worden gebruikt conform nationale richtlijnen. Op basis van deze overwegingen gaat het College nu akkoord met het verwijderen van de indicatie en overeenkomstige informatie over deze doelpopulaties uit de SmPC. Er wordt nog gekeken wordt of de voorgestelde *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) nuancering behoeft.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de voorgestelde beperking van de indicatie tot pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder die >35 kg wegen, en de bijbehorende

SmPC aanpassingen. Hoewel het College van mening blijft dat de inperking van de indicatie onwenselijk is, is het College zich er ook van bewust dat dit op Europees niveau een minderheidsstandpunt is. Dit maakt dat een arbitrageprocedure hoogstwaarschijnlijk niet zal leiden tot de door het College gewenste uitkomst. Verder zijn er voor deze leeftijdsgroep voldoende alternatieven beschikbaar zijn, en het middel kan op case-by-case basis nog steeds worden gebruikt conform nationale richtlijnen.

Agendapunt 10.g

**Osilodrostat**

Productnaam	Osilodrostat
Werkzaam bestanddeel	osilodrostat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 1 mg, 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	H02CA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	124110, 124111, 124112
Zaaknummer	697245

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *"The treatment of endogenous Cushing's syndrome in adults."*

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

- De beschikbare data omtrent de toxicokinetiek van een specifieke metaboliet is beperkt. De reden hiervoor is een dilemma in de non-klinische studies; in de mens veroorzaakt osilodrostat met name cortisolinhibitie, maar bij dieren richt de inhibitie zich op aldosteron. De Co-Rapporteur vraagt middels een *major objection* om meer data over de toxicokinetische blootstelling aan de betreffende metaboliet, maar volgens het College gaan dergelijke data niet leiden tot een beter inzicht in de risico's van dit metaboliet. Voorgesteld wordt middels een klinische *other concern* om een analyse te vragen op basis van klinische data.
- De Co-Rapporteur vraagt in een *major objection* om een lagere limiet voor een specifieke onzuiverheid. Het College vindt dit een *other concern*.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met o.a. de resultaten van een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III withdrawalstudie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van osilodrostat is onderzocht bij 70 patiënten met de ziekte van Cushing (CD), die persistente of recidiverend hypercortisolisme hebben na hypofyseoperatie en / of bestraling, en patiënten met *de novo* CD die om medische redenen niet in aanmerking komen voor chirurgie of die chirurgie weigerden. De resultaten wijzen uit dat bij 75% van de patiënten die zijn behandeld met osilodrostat sprake is van een klinisch relevant effect, versus 30% van de patiënten in de placebogroep. Een belangrijke bijwerking is hypocortisolisme. Deze bijwerking is hanteerbaar middels monitoring. Volgens het College is sprake van een positieve *benefit/risk* balans, mede gelet op de *medical need*.

- Volgens de Co-Rapporteur kunnen de resultaten die zijn behaald bij patiënten met CD niet worden geëxtrapoleerd naar patiënten met syndroom van Cushing zonder CD. Het College deelt deze zienswijze niet. De geclaimde brede indicatie is niet alleen gebaseerd op de studieresultaten; ook het werkingsmechanisme biedt onderbouwing voor de extrapolatie naar de aangevraagde bredere patiëntenpopulatie.

- De Co-Rapporteur wil de indicatie beperkt zien tot *last-resort* behandeling. Het College vindt dit niet acceptabel, gelet op de studieresultaten die naar mening van het College kunnen worden geëxtrapolerd naar de gehele patiëntenpopulatie met Cushing (inclusief preoperatieve behandeling en behandeling in de periode na bestraling). Dit is in lijn met de beoordeling van het vergelijkbare ketoconazol.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans voor de aangevraagde brede indicatie positief.

Agendapunt 10.h

Remsima

Productnaam	Remsima
Werkzaam bestanddeel	Infliximab
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Aangevraagd - poeder voor concentratie voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Dermatologie
ATC-code	L04AB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	124151, 124152
Zaaknummer	698476

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag voor een nieuwe toedieningsvorm (*line extension*) via de centrale procedure. Remsima is een biosimilar geneesmiddel waarvan de intraveneuze toedieningsvorm al is goedgekeurd. Het referentiegeneesmiddel Remicade heeft alleen de intraveneuze (IV) toedieningsvorm. Nu wordt voor Remsima een subcutane (SC) toedieningsvorm aangevraagd met de indicaties: “*Rheumatoid arthritis, Ankylosing spondylitis, Psoriatic arthritis, Psoriasis.*” Dit is een verkorte weergave van de aangevraagde indicaties. Deze indicaties zijn identiek aan die van het referentiegeneesmiddel, met uitzondering van de indicaties Crohn en ulceratieve colitis, die wel zijn goedgekeurd voor het referentiegeneesmiddel maar die voor SC Remsima niet worden aangevraagd.

**Kwaliteit**

In een *comparability exercise* is de kwaliteit van Remsima (SC) vergeleken met de kwaliteit van de reeds goedgekeurde Remsima (IV). Deze vergelijking wijst op vergelijkbare kwaliteit. De SC formulering is niet vergeleken met de IV formulering van het referentiegeneesmiddel. Volgens de firma is dit acceptabel, en verwezen wordt naar het Europese standpunt dat een biosimilar geneesmiddel ná registratie ‘op eigen benen staat’. In de *similarity guideline* staat hierover het volgende: “*There is no regulatory requirement to repeat the demonstration of biosimilarity against the reference product, e.g. in the context of a change in the manufacturing process, once the Marketing Authorisation has been granted.*” Een (ruime) interpretatie is dat dit ook voor een *line extension* van IV naar SC zou gelden. Intern wordt uitgezocht of dit daadwerkelijk zo is. Dit is een actiepoint.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Klinische studies zijn uitgevoerd met Reumatoïde Artritis (RA) patiënten en met *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) patiënten.

- Over de RA indicatie is een *major objection* geformuleerd, aangezien de data nog immatuur zijn. Werkzaamheidsdata over een langere termijn ontbreken, waardoor niet kan worden vastgesteld of de werkzaamheid over langere termijn behouden blijft, mede gelet op de antilichamvorming. SC toedieningsvormen geven over het algemeen meer antilichamvorming.

- De *benefit/risk* balans voor de indicaties *axial spondylitis*, *psoriatic arthritis*, en psoriasis is op dit moment negatief, aangezien deze onvoldoende gerechtvaardigd zijn op basis van de huidige beschikbare data.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze *line extension* voor dit biosimilar geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief voor alle aangevraagde indicaties.



Agendapunt 10.i

Sunosi

Productnaam	Sunosi
Werkzaam bestanddeel	solriamfetol
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 75 mg, 150 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N06BA14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	124118, 124119, 124120
Zaaknummer	697258

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Sunosi is indicated to improve wakefulness and reduce excessive daytime sleepiness in adult patients with narcolepsy (with or without cataplexy) or obstructive sleep apnoea (OSA).”*

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van 4 studies, waaronder één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met narcolepsie patiënten, en één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met OSA patiënten. De resultaten wijzen uit dat behandeling met solriamfetol leidt tot een vermindering in overmatige slaperigheid overdag. Daar staat tegenover dat solriamfetol een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geeft.

- Vanuit het College wordt opgemerkt dat OSA en narcolepsie verschillende aandoeningen zijn, met andersoortige patiëntenpopulaties. De patiëntenpopulatie met OSA is veelal ouder en heeft meer comorbiditeit, waaronder cardiovasculaire problematiek. Volgens het College weegt de aangetoonde vermindering in overmatige slaperigheid bij deze patiëntenpopulatie niet op tegen het additionele risico op cardiovasculaire bijwerkingen dat gepaard gaat met solriamfetol. Bovendien zijn de patiënten in de studie met OSA patiënten niet representatief voor de patiëntenpopulatie in de klinische praktijk, die in tegenstelling tot de patiënten in de studie vaak ouder en cardiovasculair gecompromitteerd zijn. Tevens wordt er op gewezen dat in een recente arbitrageprocedure voor een vergelijkbaar geneesmiddel (modafinil) het cardiovasculaire veiligheidsprofiel ertoe leidde dat de OSA indicatie verwijderd moest worden.
- De indicatie moet worden aangepast, zodat duidelijk wordt dat solriamfetol bedoeld is voor de behandeling van de symptomen, en niet van de onderliggende aandoeningen (OSA en narcolepsie).

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van de OSA indicatie voor dit geneesmiddel. Het cardiovasculaire risico zorgt bij deze patiëntenpopulatie voor een negatieve *benefit/risk* balans.

---

Het College is **positief** ten aanzien van de narcolepsie indicatie voor dit geneesmiddel, mits de indicatie wordt aangepast in lijn met het commentaar van het College.

Agendapunt 10.j

Iluvien

Productnaam	Iluvien
Werkzaam bestanddeel	fluocinolone
Farmaceutische vorm en sterkte	intravitreaal implantaat in applicator: 190 microgram
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01BA15
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure RMS = Verenigd Koninkrijk
RVG-nummer	115058
Zaaknummer	632466

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Vision impairment associated with chronic diabetic macular oedema considered insufficiently responsive to available therapies. Treatment of recurrent and/or persistent non-infectious uveitis affecting the posterior segment (NIU-PS) of the eye.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. De tekst in blauw is een aanpassing die in onderhavige ronde is gedaan door de firma. De 1<sup>e</sup> ronde van de variatie is besproken in de 900<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 14 maart 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn.”

**Klinische onderzoeken**

De bezwaren uit de vorige ronde zijn in onderhavige ronde voldoende beantwoord door de firma.

- De bezwaren ten aanzien van het samengestelde eindpunt, en over de lange termijn veiligheids- en werkzaamheidsdata zijn op basis van additionele analyses en data niet meer van toepassing.
- In de vorige ronde werd vastgesteld dat de aanbeveling om na 12 maanden een tweede implantaat in te brengen niet is onderbouwd met data. De firma heeft dit inmiddels erkend en stelt voor deze aanbeveling uit de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te verwijderen.
- De tekst die in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) is opgenomen, over de mogelijkheid van herbehandeling na 36 maanden, moet worden verwijderd omdat deze tot verwarring kan leiden. De firma wordt verzocht in deze tekst duidelijker naar voren te laten komen of herbehandeling na 36 maanden wel of geen optie is.
- Het College is het eens met het voorstel van de RMS om in de indicatie ‘*treatment*’ te vervangen door ‘*prevention of*’.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat ‘*treatment*’ wordt vervangen door ‘*prevention of*’.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
*De bespreking van twee wetenschappelijke zaken blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.*
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 12-15 maart 2019**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**  
*Tien 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**  
*Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.*

**Agendapunt 14**      **Rondvraag**

**Aantal meldingen mogelijke leveringsproblemen medicijnen verder gestegen**

Het aantal meldingen van mogelijke leveringsproblemen voor medicijnen is in 2018 gestegen. In 2017 waren er 536 meldingen, afgelopen jaar 1.390. Deze gaan over ongeveer 1.000 verschillende medicijnen. Dit blijkt uit de jaarrapportage 2018 van het Meldpunt geneesmiddelentekorten en –defecten. Daarin werken medicijnautoriteit CBG en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) samen. De stijging komt vooral doordat bedrijven beter bekend zijn met het Meldpunt. Maar ook nemen medicijntekorten toe.

Een melding betekent niet dat er echt een tekort is of komt. Bedrijven wordt gevraagd zo vroeg mogelijk een eventueel medicijntekort door te geven. Alleen dan kan op tijd gezocht worden naar oplossingen. In 2018 is voor bijna alle tekorten een oplossing voor de patiënt gevonden. Denk dan aan behandeling met een ander medicijn, hetzelfde medicijn met een andere sterkte of een medicijn uit een ander land. De meest voorkomende oorzaak van gemelde leveringsproblemen was in 2018 een vertraging in de productie van een medicijn (52%). Leveringsproblemen door een toegenomen vraag wordt regelmatig gemeld (16%). Dit ontstaat vaak door een tekort aan een vergelijkbaar middel van een andere fabrikant. Daarnaast spelen problemen met planning en distributie een rol (14%). Bij 2% van de meldingen zijn bedrijfseconomische redenen oorzaak voor leveringsproblemen.

**Agendapunt 15**      **Sluiting**  
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Actiepuntenlijst**

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
924/01	10.h	Uitgezocht wordt of bij een <i>line extension</i> van IV naar SC een vergelijking moet worden gemaakt met de IV formulering van het referentiegeneesmiddel.

*Eén actiepunt blijft vertrouwelijk. Het betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Mw. prof. dr. J.M.W. Hazes

Prof. dr. R.J. van Marum

Dr. C. van Nieuwkoop

Mw. dr. J.M.L. van Rensen

Prof. dr. F.G.M. Russen

Dr. G.S. Sonke

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma