

Vastgesteld d.d.

26 september 2019

**Openbaar verslag van de 930^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 6 juni 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
25-08-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 6.1.a, 7.b, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.g, 10.h, 13.7.a en 13.7.c. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.d en 10.f.	2
25-08-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten 7.d en 10.f.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 924^e Collegevergadering d.d. 7 maart 2019
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Idefirix
imlifidase
Immunologie
 - 6.1.b Lareb signaal – Tioguanine (Thiosix) en alopecia
 - 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Lixim Vector Pleister
etofenamaat
Pijn
 - 7.b Colchicine Tiofarma
colchicine
Orthopedie
 - 7.c Fluad Tetra
adjuvanted influenzastrains

ISO 9001:2015



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

www.cbg-meb.nl

- 7.d Infectieziekten
Melphalan Adienne (25-08-2021: de productnaam is tussentijds gewijzigd in Phelinun)
melfalan hydrochloride
Oncologie
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (note for guidance)**
- 9.a *Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations*
- 9.b *Note for Guidance – Draft guideline on quality and equivalence of topical products*
- 9.c *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Brolucizumab
brolucizumab
Oogheelkunde
- 10.b Dupixent
dupimulab
Dermatologie
- 10.c Emgality
galcanezumab
Neurologie
- 10.d Ervebo
ebola Zaïre vaccin, rVSVΔG-ZEBOV-GP, levend, verzwakt
Infectieziekten
- 10.e Fetroja
cefiderocol
Infectieziekten
- 10.f Methylthioninium chloride MMX (25-08-2021: de productnaam is tussentijds gewijzigd in Lumeblue)
methylthioninium chloride
Diagnostiek
- 10.g Methylthioninium chloride MMX
methylthioninium chloride
Diagnostiek
- 10.h Suliqua
insuline glargine en lixisenatide
Diabetes mellitus
- 11 Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC – agenda 11-14 juni 2019
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**

-
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.7.a Nexletol en Nexlizet
 bempedoïnezuur, bempedoïnezuur + ezetimibe
 Cardiovasculair
- 13.7.b Gewijzigd benoemingsbesluit leden Bezwaarschriftencommissie
- 13.7.c Trepulmix
 teprostinil natrium
 Cardiovasculair
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 930^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Diemer, mevr. Moen, dhr. Savinek en mevr. Sadik. Mevr. Diemer mevr. Moen zijn werkzaam bij Zorginstituut Nederland (ZiN). Dhr. Savinek is werkzaam bij het Sloveense geneesmiddelenagentschap (JAZMP). Mevr. Sadik is stagiaire bij het Programmabureau Wetenschap (PBW) van het aCBG. Verder is er een speciaal welkom voor mevr. De Kanter en mevr. Versmissen, beide lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

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

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen agendapunten 12.a t/m 12.e. Vervolgens wordt de agenda voortgezet met de agendapunten 6.1.b, 7.a, 7.b, 10.c, 10.g, 10.d en 7.c. Hierna volgen 9.a, 9.b, 9.c en 10.b, 10.a 10.e, 7.d, 6.1.a, 10.f, 10.h en 5.a. Vervolgens wordt de reguliere agendavolgorde gevolgd vanaf agendapunt 13. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Belo, Groothuis en Guchelaar zijn verhinderd.

aCBG Collegedag 2019: Vertrouwen in medicijnen

Vertrouwen in hun eigen medicijnen krijgt van Nederlanders een rapportcijfer van een 7,9. Dit blijkt uit het Nivel-rapport 'Vertrouwen in medicijnen'. Maar is dat goed, of moet dat beter? Over deze vraag en andere onderwerpen rond het vertrouwen in medicijnen, is op de CBG Collegedag van 5 juni 2019 gediscussieerd. Het was een geslaagde Collegedag. Vanuit het College worden complimenten gemaakt voor de organisatie.

Strategisch Business Plan (SBP) – stand van zaken

Momenteel wordt bekeken of de grote en kleinere zaken die vallen onder de verschillende strategieën beter van elkaar kunnen worden onderscheiden. Daartoe zal worden gezocht naar een (digitale) presentatievorm waarbij de hoofdstrategieën op de beginpagina worden weergegeven. Door op een hoofdstrategie te klikken zal de uitwerking zichtbaar worden. Wanneer er uitsluitel is over de presentatievorm, gaat de tekst naar het directeurenoverleg van de geneesmiddelenketen. Daar wordt de concepttekst besproken met de ketenpartners. Hierna volgen nog bestuurlijke overleggen met de ministeries van VWS en LNV, waarna de tekst kan worden vastgesteld. Naar verwachting is dit proces begin juli afgerond.

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Van 1 tot 5 juli jl. vond in Amsterdam een bijeenkomst van de ICH plaats. Namens de Nederlandse overheid heeft de directeur van het aCBG een welkomstwoord gesproken. Opgemerkt wordt dat steeds meer landen zich aansluiten bij de ICH. Dat is goed nieuws, maar het vergt ook aandacht voor het voorkomen dat discussies die al langere tijd lopen in ICH-werkgroepen opnieuw worden gevoerd. In de ICH komen wereldwijd regulatoire autoriteiten en de farmaceutische industrie bijeen om wetenschappelijke en technische aspecten van de ontwikkeling en registratie van farmaceutische producten te bespreken en om richtlijnen op te stellen. De Europese Commissie is op dit moment voorzitter van de ICH.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 924^e Collegevergadering d.d. 7 maart 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 6 Geneesmiddelenbewaking

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

Agendapunt 6.1.a Idefirix

Productnaam	Idefirix
Werkzaam bestanddeel	imlifidase
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 11 mg
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	L04AA41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124521
Zaaknummer	713966

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Idefirix (imlifidase) is indicated for desensitization treatment of highly sensitized adult kidney transplant patients with positive crossmatch against an available deceased donor.*”

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA).

Kwaliteit

De klinische studie is uitgevoerd met batches die zijn geproduceerd volgens een ander fabricageproces dan de batches bedoeld voor commercieel gebruik. De vergelijkbaarheid van deze batches is onvoldoende gewaarborgd. Hierover is een multidisciplinaire *major objection* geformuleerd met kwaliteitsaspecten, non-klinische en klinische aspecten.

Non-klinische onderzoeken

Over het non-klinische aspect van bovengenoemde multidisciplinaire *major objection* wordt opgemerkt dat de oplossing ervan niet ligt in een *in vivo bridging* studie. De problemen omtrent de vergelijkbaarheid van de batches afkomstig van de verschillende fabricageprocessen kunnen naar mening van het College ook worden geadresseerd zonder dierstudies uit te voeren.

Klinische onderzoeken

De huidige beschikbare data geven onvoldoende inzicht in de *benefit/risk* balans. De studie is uitgevoerd met een relatief kleine, heterogene patiëntenpopulatie in een ongecontroleerde setting.

- Het is niet duidelijk bij welke specifieke patiëntenpopulatie de behandeling met imlifidase onmisbaar is voor een niertransplantatie. Het is belangrijk dat duidelijk wordt welke *assays* het meest geschikt zijn voor het bepalen van de sensitisatiestatus van de patiënt, en voor de kruisproef met de donor.
- Het belangrijkste behandeldoel is het bereiken van een substantiële overlevingstijd van het transplantaat. Om hier meer inzicht in te krijgen zijn data nodig die

indicatief zijn voor de lange termijn transplantaatfunctie bij de bovengenoemde doelpopulatie.

- Additionele, bevestigende klinische data zijn vereist, ook wanneer de gevraagde analyses in de richting wijzen van een positieve *benefit/risk* balans. Voorgesteld wordt een observationele studie en een *Post Approval Efficacy Study* (PAES) uit te voeren. Er is echter nog te weinig bekend over de opzet van deze studies.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd. Opgemerkt wordt dat het niet duidelijk is of de firma de resterende onzekerheden voldoende kan wegnemen. Volgens het College is een CMA op dit moment nog niet aan de orde.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De vergelijkbaarheid van de batches waarmee de klinische studie is uitgevoerd en de batches bedoeld voor commercieel gebruik is onvoldoende gewaarborgd. Verder geven de huidige beschikbare klinische data onvoldoende inzicht in met name de *benefit/risk* balans over langere termijn. Tevens is niet duidelijk welke specifieke patiënten het meeste baat hebben bij behandeling met imlifidase voorafgaand aan niertransplantatie.

Agendapunt 6.1.b

Lareb signaal – Tioguanine (Thiosix) en alopecia

In de periode van december 2004 tot februari 2019 zijn bij Bijwerkingencentrum Lareb 20 meldingen van alopecia (haaruitval) binnengekomen die worden geassocieerd met tioguanine. Het betreft 19 vrouwen en 1 man. De leeftijd varieert van 18 tot 58 jaar. In alle gevallen betrof het toepassing bij de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Hoewel alopecia ook gerelateerd kan zijn aan het ziektebeeld, of aan gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen, was de korte latentietijd voor Lareb aanleiding om hier een signaal van te maken. Volgens Lareb valt het optreden van alopecia ook te verklaren op basis van het werkingsmechanisme van tioguanine. Opgemerkt wordt dat in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van Lanvis (tioguanine, 40 mg) al wordt gewaarschuwd voor een verhoogd risico op alopecia.

Het College deelt de zienswijze van Lareb en vindt dit een relevant signaal. De firma wordt gevraagd om een gedetailleerde *case review* en literatuurdiscussie, gevolgd door een SmPC tekstvoorstel ten aanzien van alopecia.

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 Lixim Vector Pleister

Productnamen	Lixim Vector Pleister
Werkzame bestanddelen	etofenamaat
Farmaceutische vorm en sterkte	pleister: 70 mg
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	M02AA06
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	122323
Zaaknummer	630175

Dit geneesmiddel is goedgekeurd via de decentrale procedure. Het betreft hier de vaststelling van de afleverstatus via de nationale procedure. De 1^e ronde van de decentrale procedure is besproken in de 905^e Collegevergadering (d.d. 7 juni 2018). De huidige goedgekeurde indicatie is: *“For the short-term symptomatic treatment of local pain in acute uncomplicated ankle sprains in adults.”*

Etofenamaat was tot op heden niet in Nederland geregistreerd. Dit is de eerste keer dat de kanalisatiestatus van etofenamaat wordt beoordeeld voor de Nederlandse situatie.

De firma heeft onderbouwing ingediend voor een *Over The Counter* (OTC) afleverstatus. In Nederland zijn er voor de OTC afleverstatus drie subcategorieën: Uitsluitend Apotheek (UA), Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) of Algemene Verkoop (AV). De beslisboom is gevolgd en deze leidt tot de UAD afleverstatus. Het gebruik van de pleister in een setting zonder medische supervisie leidt niet tot een direct of indirect gevaar. In de klinische studie werden geen grote veiligheidsproblemen gezien, en de pleister werd goed verdragen door de patiënten. De systemische blootstelling is laag, waardoor het risico op systemische bijwerkingen beperkt blijft. Verder is de beoogde gebruikersduur kort (maximaal 7 dagen), en is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van andere *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs)

Conclusie

Het College **besluit** het geneesmiddel de UAD-afleverstatus toe te kennen. Ook gaat het College akkoord met de verpakkingsgroottes van 2, 5, en 7 pleisters per verpakking.

Agendapunt 7.b

Colchicine Tiofarma

Productnaam	Colchicine Tiofarma
Werkzaam bestanddeel	colchicine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 0,5 mg en 1,0 mg
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	M04AC01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	21347, 115060
Zaaknummer	722575

Het betreft de 1e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Adults: Colchicine is indicated for the treatment of acute gout when NSAIDs are contraindicated or are not tolerated by the patient.. Colchicine is indicated for the prophylaxis of a gout attack during initiation of uratelowering therapy when NSAIDs are contraindicated or are not tolerated by the patient. Adults and paediatric patients: Colchicine is indicated in Familial Mediterranean Fever for prophylaxis of attacks and prevention of amyloidosis.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma heeft Europese richtlijnen, waaronder de Europese EULAR (*European League against Rheumatism*) richtlijn opgevoerd als onderbouwing voor zowel de acute jicht als de onderhoudsbehandeling. Volgens het College kunnen richtlijnen op zichzelf niet dienen als onderbouwing voor een indicatie-uitbreiding. Voor een adequate beoordeling van de *benefit/risk* balans is een discussie op basis van werkzaamheids- en veiligheidsdata vereist.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde uitbreiding van de huidige indicatie voor dit geneesmiddel. Ter onderbouwing wordt verwezen naar diverse Europese richtlijnen, maar dit is onvoldoende.

Agendapunt 7.c

Fluad Tetra

Productnaam	Fluad Tetra
Werkzaam bestanddeel	<i>adjuvanted influenzastrains</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in voorgevulde spuit: 0,25 ml; 0,50 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	124573, 124575
Zaaknummer	716213

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Active immunisation against influenza in the elderly (65 years of age and older). Active immunisation against influenza in children 6 months to less than 6 years of age.*”

Kwaliteit

Het product dat is gebruikt in de klinische studies is op een andere locatie geproduceerd dan het product bedoeld voor commercieel gebruik. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de batches voor commercieel gebruik vergelijkbaar zijn met de batches die zijn gebruikt in de klinische studies. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Zowel bij ouderen (≥65 jaar) als bij kinderen (6-72 maanden) is de effectiviteit van Fluad Tetra vergeleken met de effectiviteit van de niet-geadjuveerde variant. Bij ouderen is aangetoond dat Fluad Tetra non-inferieur is aan de niet-geadjuveerde variant. Bij kinderen is dit niet het geval. Dit is niet acceptabel, aangezien de CHMP *Note for Guidance for Influenza vaccines* stelt dat voor een geadjuveerd vaccin moet worden aangetoond dat deze een immunologisch voordeel geeft ten opzichte van de niet-geadjuveerde variant. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Opgemerkt wordt dat er een grote *medical need* is voor een griepvaccin bij deze kwetsbare jonge kinderen. Vanuit dit oogpunt is het onfortuinlijk dat de firma er niet in is geslaagd werkzaamheid aan te tonen bij deze doelgroep, mede gelet op het feit dat het falen van de studie niet inhoudt dat het vaccin niet werkzaam is. Besloten wordt met de Rapporteur, de overige lidstaten en vaccin-experts (*Scientific Advisory Group* [SAG]) in overleg te treden over behoefte en de ruimte die er is om dit vaccin te registreren voor toepassing bij kinderen. De firma zou bijvoorbeeld in Canada, waar dit vaccin is goedgekeurd voor toepassing bij kinderen, data over de werkzaamheid kunnen vergaren.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie voor ouderen (≥ 65 jaar). Bij deze groep is op basis van de huidige beschikbare data voldoende aangetoond dat de *benefit/risk* balans positief is. Een belangrijke voorwaarde is dat de *major objection* op gebied van kwaliteit voor afronding van de procedure wordt opgelost.

Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie voor kinderen (in de leeftijd van 6-72 maanden). Bij deze groep is niet aangetoond dat Fludad Tetra non-inferieur is aan de niet-geadjuveerde variant.

Agendapunt 7.d

Melphalan Adienne

Productnaam	Melphalan Adienne (25-08-2021: de productnaam is tussentijds gewijzigd in Phelinun)
Werkzaam bestanddeel	melfalan hydrochloride
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01AA03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	124657, 124658
Zaaknummer	721471

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“High-dose of <Product Name> used alone or in combination with other cytotoxic drugs and/or total body irradiation is indicated in the treatment of multiple myeloma, malignant lymphoma (Hodgkin, non-Hodgkin lymphoma), acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia, childhood neuroblastoma, ovarian adenocarcinoma, mammary adenocarcinoma.*

<Product Name> in combination with other cytotoxic drugs and/or total body irradiation, in adult and pediatric population, is indicated as conditioning treatment prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in haematological diseases”.

Dit is een hybride aanvraag met Alkeran als referentiegeneesmiddel. De firma kiest voor een hybride aanvraag omdat naast de huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel ook een nieuwe indicatie (onderstreept) en een nieuwe sterkte (200 mg) wordt aangevraagd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De nieuwe indicatie wordt onderbouwd met literatuurdata.

- De patiëntenpopulatie in de studies met volwassenen bestond uit slechts vijf patiënten met een niet-maligne hematologische aandoening. Bij niet-maligne hematologische aandoeningen is het risico op *graft failure* na allogene Hematopoietische Stamceltransplantatie (HSCT) hoger dan bij maligne hematologische aandoeningen. Dit komt door het immuunsysteem van patiënten met niet-maligne hematologische aandoeningen, dat meer competent is dan het immuunsysteem van patiënten met maligne hematologische aandoeningen. Ook is er bij niet-maligne hematologische aandoeningen geen noodzaak voor een *graft vs. tumor effect*, en *graft-vs.-host-disease* moet worden vermeden. Op basis van deze overwegingen kan de beschikbare data over volwassenen met maligne hematologische aandoeningen niet worden geëxtrapoleerd naar de niet-maligne patiëntenpopulatie. De firma dient te bediscussiëren waarom de *benefit/risk* balans positief zou zijn bij de niet-maligne patiëntenpopulatie
- Bij kinderen wijzen de literatuurdata op een positief effect bij Acute Myeloïde Leukemie (AML), en er is al een melfalan bevattend schema opgenomen in de vigerende behandelrichtlijn. De data bij Acute Lymfatische Leukemie (ALL) is echter

niet overtuigend en moeilijk te interpreteren door het gebrek aan een adequate controlegroep. Ook de data over kinderen met niet-maligne hematologische aandoeningen kunnen niet goed worden geïnterpreteerd door diverse onzekerheden omtrent de methodologie van de studies waaraan wordt gerefereerd. Voor deze patiëntenpopulaties wordt de firma verzocht te bediscussiëren waarom de *benefit/risk* balans positief zou zijn. Deze kwesties zijn geformuleerd als *major objections*.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De indicatie is te breed. Zowel voor volwassenen als kinderen is bij niet-maligne hematologische aandoeningen (en voor kinderen ook bij ALL) onvoldoende aangetoond dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Hierover zijn *major objections* geformuleerd.

- Agendapunt 8** **Bezwaarschriften**
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- Agendapunt 9.a** ***Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations***
Het betreft een publieke consultatieprocedure voor een nieuw ontwikkeld discussiedocument ten aanzien van de methodologische en operationele aspecten van registers. Het document is opgesteld door het *patient registry initiative* en is bedoeld om het gebruik van registers voor regulatoire doeleinden te faciliteren. Registers krijgen een steeds grotere rol bij de verzameling van data in geneesmiddelenonderzoek. Registers met een hoge datakwaliteit kunnen bijdragen aan de kennis over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen. Tot op heden zijn registers gebruikt voor de verzameling van data omtrent veiligheid, toepassing bij zwangere vrouwen of lange termijn werkzaamheid. In de *Scientific Advice Working Party (SAWP)* wordt bij wetenschappelijke adviezen, met name bij weesgeneesmiddelen, vaker voorgesteld gegevens te verzamelen via een register. In het document wordt toegelicht wat het onderscheid is tussen een productregister en een patiëntregister, en wat het verschil is tussen een register en een registerstudie. Tevens wordt een aantal aspecten (o.a. patiëntenpopulatie, *core data elements*, datakwaliteit, *governance*) meer gedetailleerd beschreven.
- Het College steunt grotendeels het voorgestelde uitgaande commentaar op dit document. Verder wordt nog opgemerkt dat de positie omtrent het gebruik van *estimands* niet geheel duidelijk is, dat er mogelijk nog een checklist met vereisten voor een register kan worden opgesteld, en dat moet worden gewaarborgd dat patiënten in een register representatief zijn voor de klinische praktijk. Dit wordt meegenomen in het uitgaande commentaar.
- Agendapunt 9.b** ***Note for Guidance – Draft guideline on quality and equivalence of topical products***
Het betreft een aanvulling op het huidige LALA richtsnoer "*Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents CPMP/EWP/239/95 Final*". Onderhavige conceptrichtsnoer gaat specifiek in op de kwaliteitsvereisten en beschrijft op welke wijze equivalentie aangetoond zou kunnen worden zonder klinische studies.
- Tot nog toe is het Nederlandse standpunt heel strikt te zijn in het eisen van klinische studies voor aanvragen van generieken of wijzigingen van een LALA product, aangezien maar in enkele gevallen *in vitro* studies zijn gevalideerd voor klinische equivalentie. Dit is een belangrijk uitgangspunt in het voorgestelde uitgaande commentaar. Ook is Nederland kritisch vanwege de onduidelijke positie die dit conceptrichtsnoer lijkt te hebben ten opzichte van het huidige LALA richtsnoer. Samengevat leiden o.a. deze overwegingen tot het volgende commentaar.
- De positie van dit conceptrichtsnoer ten opzichte van het vigerende LALA richtsnoer moet ondubbelzinnig worden beschreven.
 - De voorgestelde titel dekt de inhoud van het conceptrichtsnoer niet goed. In de titel en elders in het conceptrichtsnoer moet vermeld worden dat het om topicaal toegediende en lokaal werkende producten gaat.

- Het uitgangspunt “klinische studies tenzij” lijkt te zijn ingewisseld voor “*in vitro* studies tenzij”. Dit is onwenselijk en onvoldoende gefundeerd.
- In afwezigheid van klinische validatie van *in vitro* en *in vivo* testen, zoals deze in het conceptrichtsnoer worden besproken, wordt er een verkeerde verwachting geschept.
- Nederland vindt het belangrijk om Europese multidisciplinaire consensus te bereiken over de validiteit van specifieke testen. Echter doordat de in het conceptrichtsnoer besproken testen niet klinisch zijn gevalideerd wordt geadviseerd het huidige conceptrichtsnoer te splitsen in een kwaliteitsrichtsnoer voor topicale LALA producten en multidisciplinaire equivalentierichtsnoeren.

Het College ondersteunt het voorgestelde uitgaande commentaar.

Agendapunt 9.c

Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections

Het betreft de derde revisie van dit richtsnoer, dat dient ter vervanging van de tweede revisie en het bijbehorende “*Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections*”. De onderhavige, herziene richtlijn is relevant voor middelen die een directe werking hebben op bacteriën, resulterend in remming van reproductie en/of bacteriële celdood.

In het kader van toenemende resistentie van bacteriën tegen antibacteriële middelen, is er behoefte aan een verbreding van het huidige arsenaal aan antibiotica. Om de ontwikkeling van nieuwe antibacteriële middelen te stimuleren is het van belang dat de regulatoire eisen aan klinische studies helder zijn vastgelegd. De huidige guideline is tot stand gekomen na overleg tussen Europese, Amerikaanse (FDA) en Japanse autoriteiten (PMDA) en is meerdere keren besproken binnen de *Infectious Diseases Working Party* (IDWP) van de *European Medicines Agency* (EMA). Er is rekening gehouden met de wetenschappelijke adviezen die de EMA de afgelopen jaren heeft gegeven voor antibacteriële middelen. In het richtsnoer worden aanbevelingen gedaan met betrekking tot primaire eindpunten, *targeted study populations* en marges voor non-inferioriteit die de voorkeur hebben in klinische studies voor de verschillende indicaties.

In de herziene versie van de het richtsnoer wordt aandacht besteed aan onderwerpen zoals *unmet medical need*, de combinatie van (bekende) beta-lactam antibiotica met een beta-lactamase remmer en klinische studies voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties en gonorrhoeae. Er worden voorbeelden gegeven wanneer één pivotal studie zou kunnen volstaan en er wordt toegelicht op welke wijze microbiologische gegevens en klinische effectiviteit in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) vermeld moeten worden.

Het College ondersteunt het voorgestelde uitgaande commentaar op dit herziene richtsnoer.

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

Agendapunt 10.a Brolucizumab

Productnaam	Brolucizumab
Werkzaam bestanddeel	brlucizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 120 mg/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 120 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	124542
Zaaknummer	714509

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Indicated in adults for the treatment of neovascular (wet) age related macular degeneration (AMD).*”

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Volgens de Rapporteur is de 6 mg dosering vanuit non-klinisch oogpunt onvoldoende onderbouwd. Een dosering van 6 mg voor beide ogen resulteert in een totale dosering van 12 mg, terwijl in de non-klinische studies alleen de 6 mg dosering in één oog is onderzocht. Het College deelt de zienswijze van de Rapporteur niet, en wijst erop dat de lokale oculaire blootstelling en veiligheid voor beide ogen vergelijkbaar zal zijn.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van brolucizumab (3 mg en 6 mg) is vergeleken met comparator Eyla (aflibercept, 2 mg). Het primaire eindpunt is de verandering in *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) tot week 48. De resultaten laten zien dat 6 mg brolucizumab non-inferieur is aan de 2 mg dosering van de comparator. Ook is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar.

- Het verschil in numerieke werkzaamheid tussen de 3 mg en 6 mg dosering is gering. Volgens het College is de toegevoegde waarde van de 6 mg dosering onvoldoende onderbouwd. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De Rapporteur werpt op dat de tijd tussen de laatste behandeling en de beoordeling van het effect voordelig uitvalt voor brolucizumab, en formuleert een *major objection* over de validiteit van de studieresultaten. Het College vindt dit geen *major objection*, aangezien het een chronische behandeling betreft waarbij de lange termijn werkzaamheid en *steady state* gedurende twee jaar zijn aangetoond.
- De gehanteerde non-inferioriteitsmarge is een punt van discussie. De aangetoonde 4 punten verandering in BCVA ligt dicht aan tegen het vooraf gedefinieerde *clinical minimal important difference* van 5 punten. In dit geval is dit niet bezwaarlijk gelet op de aangetoonde ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval. Deze

argumentatie moet worden opgenomen in de *European Public Assessment Report* (EPAR), aangezien er geen precedent mag uitgaan van de goedkeuring van onderhavige non-inferioriteitsmarge.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel. Het geneesmiddel blijkt werkzaam en veilig te zijn bij de voorgestelde indicatie, maar de toegevoegde waarde van de 6 mg dosering ten opzichte van de 3 mg dosering is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende aangetoond.

Agendapunt 10.b

Dupixent

Productnaam	Dupixent
Werkzaam bestanddeel	dupimulab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 300 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120230
Zaaknummer	722139

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Atopic Dermatitis - Dupixent is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.*

Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) - Dupixent is indicated as an add-on maintenance treatment in adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) who previously failed or are intolerant or contraindicated to systemic corticosteroids and/or surgery.

Dupixent is indicated to reduce the need for surgery and systemic corticosteroid use in adult patients with inadequately controlled severe CRSwNP.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In twee dubbelblinde fase III studies is de werkzaamheid en veiligheid van dupilumab vergeleken met placebo bij een achtergrondtherapie van mometason nasale spray. De studiepopulatie betrof patiënten van 18 jaar en ouder met CRSwNP en symptomen van nasale congestie/obstructie en reukverlies of rinorroe gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan randomisatie. De resultaten laten zien dat dupilumab een statistisch significante verbetering geeft in *Nasal Polyp Score* (NPS) ten opzichte van placebo. Op gebied van veiligheid wijzen de studieresultaten niet op nieuwe signalen.

Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief, maar het tweede deel van de aangevraagde indicatie (hierboven in **blauw**) moet worden verplaatst naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiting voor arts en apotheker (SmPC). Klinische eindpunten horen volgens het College niet thuis in de indicatie.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat het deel *“dupixent is indicated to reduce the need for surgery and*

systemic corticosteroid use in adult patients with inadequately controlled severe CRSwNP” wordt verplaatst naar rubriek 5.1 van de SmPC.

Agendapunt 10.c

Emgality

Productnaam	Emgality
Werkzaam bestanddeel	galcanezumab
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – oplossing voor injectie in voorgevulde spuit 120 mg/ml Aangevraagd - oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N02CX08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Sweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	715168

Het betreft de 1^e ronde van een variatie en een *line-extension* via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (100 mg) met de indicatie: “*EMGALITY is indicated for the prevention of attacks throughout a cluster period in adults with episodic cluster headache.*”

De huidige goedgekeurde indicatie van de 120 mg/ml sterkte is: “*Prophylaxis of migraine in adults.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van drie studies; een placebogecontroleerde studie met patiënten met episodische clusterhoofdpijn, een placebogecontroleerde studie met patiënten met chronische clusterhoofdpijn en een open-label, *roll-over* studie met patiënten met episodische en chronische clusterhoofdpijn. Alleen bij de patiënten met episodische clusterhoofdpijn is een statistisch significante mate van werkzaamheid aangetoond.

Het College is het eens met de Rapporteurs dat op dit moment sprake is van een negatieve *benefit/risk* balans bij de nieuwe indicatie. De geformuleerde *major objection* wordt ondersteund. De studie waarin het effect bij episodische clusterhoofdpijn is aangetoond is klein in opzet. Het is opmerkelijk dat in een dergelijk kleine studie wel een effect wordt gezien, terwijl in de grotere studie bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn geen werkzaamheid is aangetoond. Hoogstwaarschijnlijk is de werkzaamheid bij episodische clusterhoofdpijn een toevalsbevinding. Verder is het effect bij episodische clusterhoofdpijn borderline significant. Het is de vraag of dit effect klinische significantie heeft.

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

Conclusie

Het College is **negatief** voor dit geneesmiddel met deze sterkte en deze indicatie. Alleen bij episodische clusterhoofdpijn is statistische significante werkzaamheid aangetoond, maar dit is mogelijk een toevalsbevinding. De klinische significantie van het effect is niet duidelijk.

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

Agendapunt 10.d Ervebo

Productnaam	Ervebo
Werkzaam bestanddeel	ebola Zaïre vaccin, rVSVΔG-ZEBOV-GP, levend, verzwakt
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 1 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124647
Zaaknummer	721330

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For active immunization of at-risk individuals 18 years and older to protect against Ebola Virus Disease (EVD) caused by Zaire Ebola virus.”*

Kwaliteit

Er resteert een aantal *major objections*. *Good Manufacturing Practice (GMP)* certificaten ontbreken voor een aantal productielocaties, procesvalidatiedata ontbreken en er is nog niet voldaan aan de formaliteiten omtrent de vestiging van een beoogde nieuwe productielocatie. In eerste instantie leek de firma dit binnen de huidige, versnelde (*accelerated*) procedure op te kunnen lossen, maar inmiddels is vertraging ontstaan. De impact hiervan op de procedure wordt nog bekeken. Mogelijk is dat de *accelerated time table* wordt omgezet naar een reguliere *time table*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Hoewel er onzekerheden resteren omtrent de effectgrootte, is het College er op basis van de huidige beschikbare data voldoende van overtuigd dat vaccinatie met Ervebo leidt tot bescherming tegen het Ebolavirus. Gelet op de ernst van de ziekte, en op de afwezigheid van effectieve behandelopties wordt de resterende onzekerheid in dit geval acceptabel geacht. Ook is het veiligheidsprofiel acceptabel.
- In een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie aan te passen. Het indicatiedeel ‘*at-risk individuals*’ dient te worden verduidelijkt, aangezien voor de Europese situatie een te vage omschrijving is. Er moet beter worden gespecificeerd welke patiënten in aanmerking komen voor vaccinatie.

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

Conclusie

Het College is er op basis van de huidige beschikbare data voldoende van overtuigd dat vaccinatie met Ervebo leidt tot bescherming tegen het Ebolavirus en kan dus positief

zijn, mits de indicatie wordt aangepast en de resterende *major objections* op gebied van kwaliteit worden opgelost.

Agendapunt 10.e

Fetroja

Productnaam	Fetroja
Werkzaam bestanddeel	cefiderocol
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1 gram
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01D
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	124643
Zaaknummer	721280

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of infections due to aerobic Gram-negative bacteria in adult patients with limited treatment options.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met o.a. een open-label gerandomiseerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van cefiderocol is vergeleken met *best available therapy* bij patiënten met een infectie die werd veroorzaakt door een carbapenem-resistente, Gram-negatieve pathogeen. Interimresultaten wijzen op een genezingspercentage van 60% bij patiënten behandeld met cefiderocol, versus 38,9% bij patiënten behandeld met *best available therapy*.

- Bij de patiënten die zijn behandeld met cefiderocol is sprake van een verhoogde mortaliteit ten opzichte van de patiënten die zijn behandeld met *best available therapy*. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De huidige beschikbare farmacodynamiek (PD) en farmacokinetiek (PK) data bieden onvoldoende onderbouwing voor de voorgestelde dosering bij ziekenhuis verworven pneumonie (HAP) en beademingspneumonie (VAP). Dit is een *major objection*. Tevens wordt een vraag gesteld over de keuze voor een specifiek PD-target.
- De resultaten van een ondersteunende fase II studie roepen vragen op. De resultaten suggereren dat bij de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties (cUTI) cefiderocol een responspercentage geeft van 72,6% versus een responspercentage van 54,6% bij imipenem/cilastatin. Het faalpercentage van beide behandelingen is echter vergelijkbaar. De firma wordt verzocht te bediscussiëren waarom de resultaten wijzen op een onverwacht verschil in werkzaamheid tussen cefiderocol en imipenem/cilastatin.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Ten opzichte van de comparator wordt verhoogde mortaliteit gezien. Tevens is de dosering bij HAP/VAP op

basis van de huidige beschikbare data onvoldoende onderbouwd. Dit zijn *major objections*.

Agendapunt 10.f **Methylthioninium chloride MMX**

Productnaam	Methylthioninium chloride MMX (25-08-2021: de productnaam is tussentijds gewijzigd in Lumeblue)
Werkzaam bestanddeel	methylthioninium chloride
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 25 mg
Indicatiegebied	Diagnostiek
ATC-code	Nog niet toegekend (25-08-2021: de ATC-code is tussentijds gewijzigd in V04CX)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Letland
RVG-nummer	124538
Zaaknummer	714313

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *Methylthioninium chloride-MMX is indicated as an aid for the enhanced visualization and detection of colorectal lesions in adult patients undergoing screening/surveillance colonoscopy for colorectal cancer. An increased detection of colorectal translates into an increase in the adenoma detection rate (ADR)."*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde studie waarin de werkzaamheid van Methylene Blue MMX 200 mg en 100 mg is vergeleken met placebo bij 498 patiënten die in aanmerking komen voor een algemene screening voor colorectale kanker. Het primaire eindpunt is de *Adenoma Detection Rate* (ADR). Het primaire eindpunt is gedurende de studie door de firma aangepast. Aanvankelijk werden patiënten met *Traditional Serrated Adenoma* (TSA) en patiënten met *Sessile Serrated Adenoma* (SSA) niet geïnccludeerd, maar dit is gedurende de studie gewijzigd, waardoor deze patiënten uiteindelijk wel zijn geïnccludeerd. De resultaten wijzen bij Methylene Blue MMX 200 mg op een significant grotere ADR dan bij placebo.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de aanpassing van het primaire eindpunt gedurende de studie, omdat dit van invloed zou zijn op de robuustheid van resultaten. Het College is het met de Rapporteur eens dat een dergelijke aanpassing methodologisch gezien ongewenst is, maar in dit geval vindt het College de aanpassing acceptabel. Het is onwaarschijnlijk dat de aanpassing van invloed is op de uitkomst van de studie, aangezien het primaire eindpunt gebaseerd is op histologisch bewijs dat werd vastgesteld onder geblindeerde omstandigheden.
- De klinische relevantie van de aangetoonde toename in de ADR is een punt van discussie. De studieresultaten geven geen inzicht in de *diagnostic performance* en klinische uitkomst van de toepassing van Methylene Blue. Dit betekent dat niet wordt voldaan aan de vereisten in de *guideline on clinical evaluation of diagnostic agent*. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Ook de voorgestelde indicatie is aanleiding voor een *major objection*. De zin '*an increased detection of colorectal translates into an increase in the adenoma detection rate (ADR)*' hoort niet thuis in de indicatie en moet worden verplaatst naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en

apotheker (SmPC). In die rubriek moet ook worden vermeld dat de kleuring niet laesie-specifiek is.

- Methylene Blue is gecontra-indiceerd bij patiënten met G6PD-deficiëntie, gelet op het risico op hemolytische anemie. Gelet op de relatief hoge prevalentie van G6PD-deficiëntie in Europa is het de vraag hoe Methylthioninium chloride MMX in de klinische praktijk geïmplementeerd gaat worden in de context van grootschalige populatiescreening. Men kan zich afvragen of dit vereist dat elke patiënt die een colonscopie ondergaat eerst moet worden onderzocht op mogelijke G6PD-deficiëntie. Hierover is een *other concern* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit diagnosticum. De studieresultaten wijzen op een toename in de ADR ten opzichte van placebo, maar de klinische relevantie van deze bevinding is niet evident. Ook is de huidige voorgestelde indicatie niet acceptabel.

Agendapunt 10.g

Pentrox

Productnaam	Pentrox
Werkzaam bestanddeel	methoxyfluraan
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiedamp, vloeistof: 3 ml
Indicatiegebied	Pijn
ATC-code	N02BG09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Ierland
RVG-nummer	124386
Zaaknummer	706323

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Emergency relief of moderate to severe pain in conscious adult patients with trauma and associated pain.”*

In Nederland is methoxyfluraan nog niet geregistreerd als geneesmiddel.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van methoxyfluraan is vergeleken met placebo bij patiënten met acute pijn die zich melden bij de afdeling spoedeisende hulp van een ziekenhuis. De resultaten, op basis van de geschatte gemiddelde verandering in *Visual Analogue Scale (VAS)* score, wijzen op werkzaamheid van methoxyfluraan. Daar staan een aantal veiligheidsrisico's tegenover, waaronder nefrotoxiciteit, hepatotoxiciteit, maligne hyperthermie en cardiorespiratoire depressie.

Dit geneesmiddel is sinds 2017 in meerdere lidstaten reeds goedgekeurd voor de nu aangevraagde indicatie. Een aantal belangrijke risicominimaliserende maatregelen maakte deel uit van de voorwaarden voor goedkeuring, waaronder een *Post Authorisation Safety* Studie (PASS) waarin het risico op hepatotoxiciteit en nefrotoxiciteit wordt geëvalueerd, en *Educational Material (EM)* waarmee veilig gebruik wordt gewaarborgd en waarin de behandelaar wordt gewezen op het risico op nier- en leverschade. Op basis van deze overwegingen, en gelet op de aangetoonde werkzaamheid, is het College het met de RMS eens dat de *benefit/risk* balans positief is.

Twee additionele *other concerns* worden geformuleerd over het ontbreken van een doseringsadvies voor ouderen, en over de contra-indicatie '*Clinical significant renal impairment*' die verduidelijking behoeft.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond, en de veiligheid is op basis van de risicominimaliserende maatregelen en het EM voldoende gewaarborgd in deze setting.

Agendapunt 10.h

Suliqua

Productnaam	Suliqua
Werkzame bestanddelen	insuline glargine en lixisenatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 100 eenheden/ml + 50 microgram/ml en 100 eenheden/ml + 33 microgram/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AE54
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	119011, 119016
Zaaknummer	722143

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Suliqua is indicated ~~in combination with metformin~~ for the treatment of adults insufficiently controlled with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control ~~when this has not been provided by metformin alone or metformin combined with another oral glucose lowering medicinal product or with basal insulin~~ as an adjunct to diet and exercise in addition to other oral medicinal products for the treatment of diabetes. (For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control, and the populations studied, (see section 4.4 and 5.1 ~~for available data on the different combinations~~)).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie insuline glargine + lixisenatide is onderzocht bij 514 patiënten met type II diabetes mellitus die onvoldoende onder controle kwamen met een GLP-1 receptoragonist en metformine (alleen, of met pioglitazon en/of SGLT2-remmers). Ongeveer 16% van de patiënten in de studie gebruikten orale antidiabetica anders dan metformine. Deze subgroep vormt de onderbouwing voor onderhavige indicatie-uitbreiding. Centraal staat de vraag of onderhavige combinatiegeneesmiddel naast metformine ook kan worden toegepast met andere orale antidiabetica.

- Volgens de Rapporteurs biedt de beschikbare data (16% van de patiënten) te weinig onderbouwing voor de aangevraagde indicatie-uitbreiding. Zij formuleren een *major objection*. Het College vindt de onderbouwing ook mager, maar is van mening dat er geen wetenschappelijke rationale is om aan te nemen dat Suliqua niet zou werken in combinatie met andere orale antidiabetica dan metformine. Beide monocomponenten (insuline glargine en lixisenatide) zijn separaat goedgekeurd voor toepassing in combinatie met andere orale antidiabetica. Tevens is dezelfde indicatie goedgekeurd voor Xultophy (insuline degludec + liraglutide).
- Volgens het College moet in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) worden bediscussieerd of in algemene zin meer data vereist is voor een combinatietherapie in dit indicatiegebied, en zo ja, wat voor additionele data vereist zou zijn. Daarbij moet rekening worden gehouden met de

wetenschappelijke rationale, en de ethische consequenties van de mogelijke noodzaak voor extra klinische studies.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De aangeleverde onderbouwing is mager, maar er is geen wetenschappelijke rationale om aan te nemen dat Suliqua niet zou werken in combinatie met andere orale antidiabetica dan metformine.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke zaken geagendeerd.
- 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 11-14 juni 2019**
Het College heeft kennisgenomen van de verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.
- 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**
Vijf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Nexletol en Nexlizet**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Gewijzigd benoemingsbesluit leden Bezwaarschriftencommissie**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.c** **Trepulmix**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

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

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
Prof. dr. ir. H. Boersma
Dr. A.M. Bosch
Prof. dr. M.L. Bouvy
Prof. dr. O.M. Dekkers
Mw. dr. V. Deneer
Prof. dr. P.A. de Graeff
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. Russel
Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma