

Vastgesteld d.d.  
26 september 2019

## Openbaar verslag van de 933<sup>e</sup> vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, woensdag 17 juli 2019 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
17-10-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
07-01-2020	Aanpassing betreft de agendapunten 10.e, 10.f en 10.g. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 10.b, 10.c, 10.d, 10.j en 13.7.a.	2
25-08-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 10.b, 10.c, 10.d, 10.j en 13.7.a.	definitief

- 1                    **Opening**
- 2                    **Belangenconflicten**
- 3                    **Vaststellen agenda**
- 4                    **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5                    **Collegeverslagen**
- 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**
- 8                    **Bezwaarschriften**
- 9                    **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10                  **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a                Agendapunt vervallen
- 10.b                Darzalex  
daratumumab  
Oncologie
- 10.c                Darzalex  
daratumumab  
Oncologie



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

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

- 10.d Empressine  
argipressine  
Cardiovasculair
- 10.e Osilodrostat  
osilodrostat  
Endocrinologie
- 10.f Sunosi  
solriamfetol  
Neurologie
- 10.g Symbicort Turbuhaler  
budesonide en formoterol  
Luchtwegen
- 10.h Trulicity  
dulaglutide  
Diabetes mellitus
- 10.i Agendapunt vervallen
- 10.j Zavicefta  
avibactam en ceftazidim  
Infectieziekten
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
12.c PRAC – verslag 8-11 juli 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 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**  
13.7.a Ninlaro  
ixazomib  
Oncologie
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 933<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 6 volgt agendapunt 12. Daarna volgen agendapunten 10.b, 10.c en 10.g. Hierna volgen agendapunten 10.d, 10.j 10.f, 10.e, 10.h en 13.7 a. Vervolgens wordt vanaf agendapunt 13.1 de reguliere agendavolgorde gevolgd.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**  
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- Agendapunt 5**      **Collegeverslagen**  
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

- 
- Agendapunt 6**                    **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**                **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie 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**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.
- Agendapunt 8**                    **Bezwaarschriften**  
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9**                    **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**  
Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.b Darzalex

Productnaam	Darzalex
Werkzaam bestanddeel	daratumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	118021
Zaaknummer	724458

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*DARZALEX is indicated:*

- *in combination with lenalidomide and dexamethasone or with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT).*
- *in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy*
- *as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.”*

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 fase III studie. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie daratumumab + lenalidomide + dexamethason (DRd) vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van combinatie lenalidomide + dexamethason (Rd), bij patiënten (>18 jaar) met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor hooggedoseerde chemotherapie en autologe stamceltransplantatie (ASCT). De resultaten wijzen op een statistisch significante *Progression Free Survival* (PFS) winst voor DRd ten opzichte van Rd. Dit wordt ondersteund door een effect op de secundaire eindpunten. Hier staat een kleine toename in toxiciteit tegenover.

- Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief. De PFS winst weegt op tegen de kleine toename in toxiciteit. PFS is een acceptabel primair eindpunt voor deze patiëntenpopulatie.
- Middels een *other concern* wordt de firma verzocht post-autorisatie de finale werkzaamheidsanalyse in te dienen, inclusief een *Overall Survival* (OS) analyse. Op basis hiervan kan o.a. worden bepaald of het PFS voordeel zich vertaalt in een OS

voordeel. In het verlengde hiervan is een *other concern* geformuleerd waarin de firma wordt verzocht additionele veiligheidsanalyses aan te leveren, specifiek voor de meer kwetsbare patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT.

- Opgemerkt wordt dat 92% van de patiënten Kaukasisch is. Toegelicht wordt dat de patiëntenpopulatie voldoende representatief is voor de Europese patiëntenpopulatie, en dat er in dit geval geen biologische redenen zijn om aan te nemen dat sprake is van effectmodificatie bij patiënten van een andere afkomst.

*Vertrouwelijke informatie is 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 basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 10.c

Darzalex

Productnaam	Darzalex
Werkzaam bestanddeel	daratumumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC24
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	118021
Zaaknummer	728834

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*DARZALEX is indicated:*

- *in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant (ASCT).*
- *in combination with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.*
- *in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.*
- *as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.”*

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 fase III studie. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van combinatie daratumumab + bortezomib + thalidomide + dexamethason vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van bortezomib + thalidomide + dexamethason (VTd) als consolidatie- en onderhoudsbehandeling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). De studie bestaat uit twee delen: deel 1 betreft de evaluatie van inductie/ASCT/consolidatiefase, deel 2 betreft observatie of evaluatie van onderhoudsbehandeling. Op dit moment zijn alleen de resultaten van deel 1 beschikbaar. De resultaten wijzen op een 9% verbetering in Complete Remissie (CR) voor daratumumab+ VTd ten opzichte van VTd. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief.

- De klinische relevantie van de 9% verbetering in CR is onduidelijk, en de *Progression Free Survival* (PFS) data zijn immatuur. Tevens valt de PFS moeilijk te beoordelen door het geïntegreerde studieontwerp. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

- De controle-arm (VTd) lijkt het in deze studie minder goed te doen dan in andere, gepubliceerde klinische studies. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de resultaten van de controle-arm te bediscussiëren in het licht van de resultaten van andere, gepubliceerde studies waarin VTd als controle werd gebruikt.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over een statistisch aspect van de klinische studie (controle van *multiplicity*). Het College vindt dit een *other concern*. Dit statistische aspect betreft met name de resultaten voor de onderhoudsfase van de studie. Deze resultaten zijn niet van invloed op de onderhavige indicatie-uitbreiding, waarin geen onderhoudsfase is opgenomen.
- Op gebied van *Minimal Residual Disease* (MRD) zijn de resultaten inconsistent. In een *other concern* wordt de firma verzocht het waargenomen verschil tussen CR rate en MRD-negativiteit te bediscussiëren.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de klinische relevantie van het aangetoonde effect niet goed te beoordelen, en de controle-arm lijkt minder goed te presteren dan in vergelijkbare studies.



Agendapunt 10.d

Empressine

Productnaam	Empressine
Werkzaam bestanddeel	argipressine
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 40 I.E./2 ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	H01BA01
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	120009
Zaaknummer	678460

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Empressin is indicated*

- *for the treatment of catecholamine refractory hypotension following septic shock in patients older than 18 years. A catecholamine refractory hypotension is present if the mean arterial blood pressure cannot be stabilised to target despite adequate volume substitution and application of catecholamines (see section 5.1).*
- *for the treatment of vasodilatory shock following cardiac surgery in patients older than 18 years, if the mean arterial blood pressure of the patient cannot be stabilized to target despite adequate volume substitution.”*

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 studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van argipressine is vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van norepinefrine bij 300 patiënten die die een hartoperatie ondergingen voor een Cardiopulmonale Bypass (CPB). Het primaire eindpunt is een combinatie van mortaliteit en ernstige postoperatieve complicaties. Van de patiënten behandeld met argipressine behaalde 32% het primaire eindpunt, versus 49% van de patiënten behandeld met norepinefrine. Het positieve, niet significante effect op het primaire eindpunt bij patiënten behandeld met argipressine lijkt te worden gedreven door het positieve effect dat argipressine heeft in de preventie van acuut nierfalen (laatste verschil is wel significant). Op de mortaliteit werd geen direct effect gezien. De secundaire eindpunten (minder infecties, minder atriumfibrilleren, korter ziekenhuisverblijf) wijzen in de richting van positief effect ten faveure van argipressine.

- Op basis van de huidige beschikbare data is geen non-inferioriteit of superioriteit aangetoond opzichte van norepinefrine. Daarmee biedt deze studie onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde eerstelijnsindicatie. Dit is een *major objection*.
- De voorgestelde indicatie is breder dan de patiëntenpopulatie die is onderzocht in de klinische studie. In een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie te beperken tot de onderzochte patiëntenpopulatie, of te onderbouwen waarom extrapolatie van de resultaten vanuit de beperkte studiepopulatie naar een bredere patiëntenpopulatie acceptabel zou zijn. Verder wordt erop gewezen dat het

vergelijkbare vasopressine een indicatie heeft die is beperkt tot *last-resort*. Een dergelijke indicatie zou ook voor argipressine acceptabel kunnen zijn.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De aangevraagde indicatie is breder dan de patiëntenpopulatie in de klinische studie, en de klinische studie biedt onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde eerstelijnsindicatie.

Agendapunt 10.e

Osilodrostat

Productnaam	Osilodrostat
Werkzaam bestanddeel	osilodrostat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 1 mg, 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	CYP11B1
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	124110, 124111, 124112
Zaaknummer	697245

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“The treatment of endogenous Cushing’s syndrome in adults.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 924<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 maart 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Non-klinische onderzoeken**

In de vorige ronde resteerden vragen omtrent de beperkte toxicokinetiek van een specifieke metaboliet, en over een limiet voor een specifieke onzuiverheid. Inmiddels zijn deze vragen voldoende beantwoord door de firma.

**Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College blijft **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.f

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 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“To improve wakefulness and reduce excessive daytime sleepiness in adult patients with narcolepsy (with or without cataplexy) ~~or obstructive sleep apnoea (OSA)~~. To improve wakefulness and reduce excessive daytime sleepiness in adult patients with obstructive sleep apnoea (OSA) who use or have attempted to use a primary OSA therapy, such as continuous positive airway pressure (CPAP), to treat the underlying airway obstruction.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 924<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 maart 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Het College behoudt zijn positieve standpunt ten aanzien van de narcolepsie-indicatie.
- De OSA indicatie is opnieuw aanleiding voor uitvoerige discussie in het College. Uit het aangepaste indicatievoorstel wordt nog steeds onvoldoende duidelijk dat solriamfetol bedoeld is voor de behandeling van de symptomen, en niet van de onderliggende aandoeningen. Verder weegt het additionele risico op cardiovasculaire bijwerkingen nog steeds niet op tegen de aangetoonde vermindering in overmatige slaperigheid bij patiënten met OSA. Toegelicht wordt dat dit een minderheidsstandpunt is in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Daarom wordt in dit geval besloten maximaal in te zetten op een contra-indicatie voor patiënten met een verhoogd risico op *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE), en in het bijzonder patiënten met ongecontroleerde hypertensie of met een reeds bestaande cardiovasculaire aandoening. Deze contra-indicatie is van toepassing op beide indicaties. Verder dient de OSA indicatie te worden beperkt tot patiënten die onvoldoende reageren op primaire OSA behandelopties.

- Het College is het eens met het voorstel van de Rapporteurs om de voorgestelde maximale dosering bij OSA te verlagen van 300 mg naar 150 mg per dag. Aanleiding hiervoor zijn de cardiovasculaire bijwerkingen. Omdat deze bijwerkingen ook van toepassing zijn op de narcolepsie-indicatie stelt het College voor ook bij deze indicatie de maximale dosering te beperken tot 150 mg.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **positief** ten aanzien van de narcolepsie-indicatie voor de geneesmiddel, op voorwaarde dat een contra-indicatie wordt opgenomen voor patiënten met een verhoogd risico op MACE. Voorgesteld wordt tevens de maximale dagelijkse dosering te beperken tot 150 mg.

In principe blijft het College **negatief** ten aanzien van de OSA indicatie. Het College is zich echter ook bewust van zijn minderheidsstandpunt op Europees niveau. Wanneer de indicatie wordt goedgekeurd dan dient de OSA indicatie te worden beperkt tot patiënten die onvoldoende reageren op primaire OSA behandelopties. Verder moet een contra-indicatie worden opgenomen voor patiënten met een verhoogd risico op MACE, en dient de maximale dagelijkse dosering te worden beperkt tot 150 mg.

Agendapunt 10.g

Symbicort Turbuhaler

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

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Symbicort Turbuhaler is indicated in adults and adolescents (12 years and older) for the ~~regular~~ treatment of asthma ~~to achieve overall asthma control, including the prevention and relief of symptoms as well as the (for control of symptoms and reduction of the risk of exacerbations, see section 5.1), where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β2 adrenoceptor agonist) is appropriate:~~*

• ~~patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and “as needed” inhaled short-acting β2 adrenoceptor agonists.~~

or

• ~~patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and long-acting β2 adrenoceptor agonists.~~

*Symbicort Turbuhaler is suitable for any asthma severity, where the use of inhaled corticosteroids is appropriate (see section 4.2).*

In blauw weergegeven zijn de aanpassingen ten opzichte van het indicatievoorstel uit de vorige ronde. Alleen het gewijzigde deel van de huidige goedgekeurde indicatie is weergegeven.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 920<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie en voorgestelde posologie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de meerwaarde van dit geneesmiddel in combinatie met deze posologie (“as needed”) niet aangetoond bij de voorgestelde indicatie. Ook is de indicatie niet in lijn met het SmPC richtsnoer.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de onderhavige ronde behoudt het College zijn standpunt uit de vorige ronde, waarbij geconcludeerd werd dat er in de onderzochte patiënten geen klinisch voordeel is voor Symbicort in vergelijking met Pulmicort + SABA *as needed*. In onderhavige ronde is er een discussie met betrekking tot het toch goedkeuren in patiënten gecategoriseerd als *Global Initiative for Asthma* (GINA) 1. Hierover werd in de vorige ronde opgemerkt dat voor deze mildere patiëntenpopulatie onvoldoende/geen data beschikbaar zijn. Dit is nog steeds zo, maar daar wordt nu een kanttekening bij geplaatst. Toegelicht wordt dat uit de klinische praktijk blijkt dat bij veel patiënten de astma onvoldoende onder controle is, en dat deze patiënten te vaak kortwerkende

middelen gebruiken en te weinig inhalatiecorticosteroiden (ICS). Vanuit dit oogpunt zou de onderhavige, ICS bevattende combinatie een logische behandeloptie zijn voor deze mildere (GINA 1) patiënten. Gelet op de huidige stand van zaken (een negatieve *benefit/risk* balans voor GINA 2 ‘*as needed*’) zou hiermee de situatie ontstaan dat GINA 1 patiënten wel behandeld mogen worden met Symbicort, maar bij overgang naar stadium 2 zou dan de behandeling met Symbicort moeten worden stopgezet. Dit is niet logisch en in de praktijk zal het lastig zijn het omslagpunt te bepalen. Het College besluit zich in deze ronde opnieuw aan te sluiten bij het standpunt van de RMS dat regulator gezien de *benefit/risk* balans negatief is voor zowel de GINA 1 (geen data) als GINA 2 (geen klinisch voordeel).

In de vorige ronde werd de firma verzocht het indicatiedeel “*to achieve overall asthma control, including the prevention and relief of symptoms as well as the reduction of the risk of exacerbations*” te verwijderen uit de indicatie, aangezien het vermelden van klinische eindpunten in de indicatie niet in lijn is met het SmPC richtsnoer. In de onderhavige ronde heeft de firma dit indicatiedeel vervangen voor een verwijzing naar rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de SmPC. In deze verwijzing worden echter nog steeds eindpunten benoemd, en wordt er afgeweken van de indicatie van andere astma middelen. Dit is niet acceptabel.

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie en voorgestelde posologie (‘*as needed*’) voor dit geneesmiddel. Voor de GINA 2 populatie is de *benefit/risk* balans negatief, aangezien hier op basis van de huidige beschikbare data geen voordeel bij is aangetoond, en er bij deze populatie geen non-inferioriteit is aangetoond ten opzichte van laaggedoseerde ICS onderhoudsbehandeling.

Regulator gezien is de *benefit/risk* balans ook negatief voor de GINA 1 populatie omdat deze patiënten in de huidige klinische studie niet zijn onderzocht.

Agendapunt 10.h

Trulicity

Productnaam	Trulicity
Werkzaam bestanddeel	dulaglutide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 0,75 mg en 1,5 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10BJ05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	116629, 116630
Zaaknummer	728071

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Trulicity is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise improve glycaemic control as:*

- *as monotherapy when diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes (see section 5.1).*

*Add-on therapy*

*In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see section 5.1 for data with respect to different combinations).*

*Trulicity is indicated to reduce the risk of major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke)*

- *in adults with type 2 diabetes mellitus who have multiple cardiovascular risk factors without established cardiovascular disease*
- *in adults with type 2 diabetes mellitus with established cardiovascular disease (see section 5.1).”*

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, dubbelblinde fase III studie waarin dulaglutide is vergeleken met placebo in relatie tot het optreden van *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) bij patiënten met type 2 diabetes mellitus. De resultaten wijzen uit dat dulaglutide superieur is aan placebo. Op gebied van veiligheid zijn geen nieuwe signalen gezien. De voorgestelde MACE indicatie is aanleiding voor een *major objection*. Dit is in lijn met besluitvorming in eerdere procedures voor glucose verlagende middelen waar een dergelijke indicatie ook niet werd toegestaan op basis van data afkomstig van een cardiovasculaire uitkomststudie (canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, semaglutide). In lijn met deze eerdere besluitvorming wordt de firma in de *major objection* verzocht een beschrijving van de studie met uitkomsten op te nemen in



---

rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

**Conclusie**

Het College is in principe **positief** ten aanzien van een aanpassing van de SmPC, met uitzondering van de wijze waarop de MACE indicatie is geformuleerd. De bewoording is aanleiding voor een *major objection*, omdat de resultaten van de cardiovasculaire uitkomststudie niet thuishoren in de indicatie. Deze moeten worden verplaatst naar rubriek 5.1 van de SmPC.

Agendapunt 10.j

Zavicefta

Productnaam	Zavicefta
Werkzame bestanddelen	avibactam en ceftazidim
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 2 g/0,5 g
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DD52
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co-Rapporteur = Litouwen
RVG-nummer	117232
Zaaknummer	726708

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Zavicefta is indicated in adults, infants (aged 3 months and older), children and adolescents for the treatment of the following infections ~~in adults~~ (see sections 4.4 and 5.1):*

- *Complicated intra-abdominal infection (cIAI) (in combination with metronidazole)*
  - *Complicated urinary tract infection (cUTI), including pyelonephritis*
- Zavicefta is indicated in adults for the treatment of the following infections:*
- *Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator associated pneumonia (VAP) (see sections 4.4 and 5.1).”*

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 farmacokinetiek / farmacodynamiek (PK/PD) modellering, en de resultaten van een fase I studie + twee fase II studies.

Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief, behalve voor de groep patiënten in leeftijd van 3 maanden tot 2 jaar. Voor patiënten jonger dan 6 jaar zijn er onzekerheden op gebied van PK en PK/PD. Hierover zijn verschillende *other concerns* geformuleerd. Voor deze groep zijn er beperkte klinische data beschikbaar, met uitzondering van de groep jonger dan 2 jaar. Bij deze groep patiënten is de afwezigheid van klinische data samen met de onzekerheden op gebied van PK en PK/PD aanleiding voor een *major objection*.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie voor kinderen van 2 tot 6 jaar oud, op voorwaarde dat de openstaande *other concerns* voldoende worden beantwoord. Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie voor kinderen jonger dan 2 jaar oud. Bij deze groep zorgen de onzekerheden op gebied van PK en PK/PD en een gebrek aan klinische data op dit moment voor een negatieve *benefit/risk* balans.

- 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 – verslag 8-11 juli 2019**  
Het College heeft kennisgenomen van het 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**  
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**  
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**  
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Ninlaro**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

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

**Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. H.J. Guchelaar

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

Prof. dr. R.J. van Marum

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma