

Vastgesteld d.d.
24 oktober 2019

**Openbaar verslag van de 934^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 1 augustus 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
06-11-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
05-10-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 6.1.a, 7.a, 7.b, 7.c, 7.e en 10.b. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 3 en 10.a.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
5.a Conceptverslag 928^e Collegevergadering d.d. 9 mei 2019
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
6.1.a Xeljanz
 tofacitinib
 Reumatologie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
- 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
7.a Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV)
 A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus (X-275)
 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus (IVR-186)
 B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria lineage)
 B/Phuket/3073/2013-like virus (B Yamagata lineage)
 Infectieziekten
- 7.b Rybelsus
 semaglutide
 Diabetes mellitus
- 7.c Sarclisa

	isatuximab
	Oncologie
7.d	Agendapunt vervallen
7.e	Pedippi
	omeprazol
	Gastro-intestinaal
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
9.a	<i>Guideline on the quality requirements for Drug-Device Combinations (DDC)</i>
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met <i>efedrine</i> als werkzaam bestanddeel en ATC code C01CA26, waarmee deze valt onder de klasse <i>cardiac stimulants excl. cardiac glycosides</i> . Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
10.b	Magnesium sulfaat Kalceks magnesium sulfaat Magnesiumdeficiëntie
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC – verslag 8-11 juli 2019
12.d	Agendapunt vervallen
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
13.7.a	Conceptverslag Raad van Advies d.d. 28 maart 2019
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
14	Rondvraag
15	Sluiting

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 934^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Weinreich, mevr. Sweegers en dhr. Olde Engberink. Mevr. Weinreich en mevr. Sweegers zijn werkzaam bij Zorginstituut Nederland (ZIN). Dhr. Olde Engberink is stagiair bij de afdeling Programmabureau Wetenschap van het aCBG.
Verder is er een speciaal welkom voor mevr. De Kanter. Zij is lid van het Jong College.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen agendapunten 12, 6.1.a, 7.b, 7.c, 7.a, 7.e, 10.a, 10.b, 9a en 5. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Afmeldingen**
De Collegeleden Russel, Bosch, Guchelaar en Van Nieuwkoop zijn verhinderd.
- Strategisch Business Plan (SBP) – stand van zaken**
In de 930^e Collegevergadering (d.d. 6 juni 2019) werd medegedeeld dat de concepttekst naar verwachting begin juli zou worden vastgesteld. Inmiddels is gebleken dat het wenselijk is om meer tijd te nemen voor dit proces, wat inhoudt dat de ingangsdatum van het SBP is verplaatst naar januari 2020. Dit procedurevoorstel is aanvaard door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV).
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 928^e Collegevergadering d.d. 9 mei 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 Xeljanz

Productnaam	Xeljanz
Werkzaam bestanddeel	tofacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Reumatologie / Dermatologie / Gastro-intestinaal
ATC-code	L04AA29
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	122930
Zaaknummer	735400

Het betreft de 1^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 20 via de centrale procedure. Een artikel 20 arbitrageprocedure wordt gestart als er voor een centraal geregistreerd geneesmiddel mogelijke problemen zijn op gebied van fabricage of veiligheid. Xeljanz is goedgekeurd voor de behandeling van Reumatoïde Artiritis (RA), Psoriatische Artiritis (PA) en Ulceratieve Colitis (UC).

Aanleiding voor onderhavige arbitrageprocedure is de uitkomst van de beoordeling van een *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) signaal. Het signaal betreft een verhoogde incidentie van longembolie en Diepe Veneuze Trombose (DVT) en verhoogde mortaliteit in een lopende *Post-Approval Safety Study* (PASS) met Xeljanz. In deze studie wordt de werkzaamheid en veiligheid van 5 mg tofacitinib tweemaal daags en 10 mg tofacitinib tweemaal daags vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van een Tumor Necrose Factor (TNF) remmer, bij patiënten ouder dan 50 jaar met RA en één of meer cardiovasculaire risicofactoren. De 2^e ronde van de PRAC-signaalprocedure is besproken in de 928^e Collegevergadering (d.d. 9 mei 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College vindt dit een zorgelijk signaal, met name voor de indicatie waarbij patiënten worden behandeld met de tweemaal daagse 10 mg dosering (Ulceratieve colitis). Volgens het College moet de *benefit/risk* balans van zowel de 10 mg als de 5 mg doseringen opnieuw moet worden beoordeeld voor alle indicaties. In rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) dient te worden gewaarschuwd voor het risico op longembolie en DVT."

De signaalprocedure leidde tot tijdelijke maatregelen, welke bestaan uit het opnemen van een contra-indicatie voor de tweemaal daagse 10 mg dosering bij patiënten met een bekend risico op Pulmonale Embolie (PE), en een waarschuwing voor gebruik bij patiënten met risicofactoren voor PE. Ook is een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) uitgestuurd. Uiteindelijk is naar aanleiding van dit signaal besloten dat de *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie opnieuw moet worden beoordeeld in een artikel 20 arbitrageprocedure.

In de 1^e ronde van de arbitrageprocedure wordt o.a. het volgende beoordeeld:

- De huidige beschikbare data over het mogelijke werkingsmechanisme.

- De huidige beschikbare klinische en *postmarketing* data omtrent het risico op Veneuze Trombo-Embolie (VTE) en mortaliteit voor alle indicaties.
 - De impact op de *benefit/risk* balans van alle indicaties.
- Verder wordt gekeken naar mogelijke risicominimaliserende maatregelen.
- Ten aanzien van het trombogene werkingsmechanisme wordt opgemerkt dat hierover nog veel onduidelijkheid bestaat. Het is bekend dat Olumiant (baricitinib, een JAK 1/2 remmer) een effect heeft op de bloedcoagulatie. Bij tofacitinib (JAK 1/3 remmer) wordt dit niet duidelijk gezien. Mogelijk is er sprake van een rebound-effect op de bloedplaatjes.
 - Met betrekking tot het risico op Veneuze Trombo-Embolie (VTE) en mortaliteit wordt opnieuw verwezen naar de lopende *Post-Approval Safety Study (PASS)*, die wijst op een verhoogde incidentie van PE en DVT bij patiënten behandeld met Xeljanz (ten opzichte van een TNF-remmer). Hierbij is ook sprake van dosisafhankelijkheid; bij de tweemaal daagse 10 mg dosering worden meer gevallen gezien dan bij de tweemaal daagse 5 mg dosering. Verder laten subgroepanalyses bij patiënten met risicofactoren voor trombose (o.a. hoge leeftijd en obesitas) zien dat de meeste gevallen van PE en DVT optreden in deze subgroepen.
 - Ook de incidentie van mortaliteit blijkt hoger te zijn bij patiënten die zijn behandeld met Xeljanz. Uit een recente, additionele analyse van de firma blijkt dat de incidentie nog hoger ligt dan de data van de lopende PASS studie aanvankelijk uitwezen. Over de mogelijke oorzaken van deze verhoogde mortaliteit kunnen nog geen uitspraken worden gedaan, maar infecties lijken hierin een rol te spelen. Op dit gebied zijn meer data nodig.
 - Bovenstaande constatering hebben met name betrekking op de artritis-indicaties, aangezien het overgrote deel van de data deze patiëntenpopulatie betreft. Voor de CU indicatie zijn slechts beperkte data beschikbaar. Wanneer ervan uit wordt gegaan dat extrapolatie vanuit de data voor artritis naar UC acceptabel is, dan kan de tweemaal daagse 10 mg bij deze indicatie acceptabel blijven, indien de indicatie wordt beperkt tot last-resort patiënten. Reden hiervoor is dat er voor UC patiënten minder behandelalternatieven zijn dan voor RA patiënten.

Toegelicht wordt dat er een aantal risicominimaliserende maatregelen wordt voorgesteld. Alvorens uitspraken te doen over deze maatregelen, hoort het College graag eerst welke risicominimaliserende maatregelen de *Scientific Advisory Group (SAG)* nodig acht. Belangrijk hierbij is de vraag of het verhoogde risico op trombose en mortaliteit bij verschillende subgroepen een waarschuwing of contra-indicatie zou moeten zijn.

Tot slot wordt opgemerkt dat de firma kritisch bevestigd dient te worden over de mogelijkheden omtrent de identificatie van de patiënten met een hoog risico op trombose of mortaliteit.

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

Conclusie

- Vooralnog blijft de *benefit/risk* balans **positief** voor de artritis-indicaties, indien adequate maatregelen worden geïmplementeerd om het risico op trombose en mortaliteit te minimaliseren. De aard van deze maatregelen is nog onderwerp van discussie, en additionele mortaliteitsdata zijn vereist om de impact van het

verhoogde risico op mortaliteit beter te kunnen beoordelen. Op basis van de huidige beschikbare data is met name het risico bij ouderen en bij cardiovasculair gecompromitteerde patiënten zorgelijk

- Ook de *benefit/risk* balans voor de CU indicatie blijft **positief**, mits deze wordt beperkt tot een last-resort indicatie.

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

Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV)

Productnamen	Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV) (05-10-2020: <i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Efluelda</i>)
Werkzame bestanddelen	A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus (X-275) A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus (IVR-186) B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013-like virus (B Yamagata lineage)
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124920
Zaaknummer	731117

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor een hooggedoseerd vaccin met de indicatie: *“Active immunisation in adults 65 years of age and older for the prevention of influenza disease and the associated complication of pneumonia-related hospitalization”*.

QIV-HD Sanofi is een hooggedoseerd quadrivalent vaccin (QIV-HD) dat 60 microgram Hemagglutinine (HA) bevat per *strain*. Een standaardgedoseerd trivalent (TIV-SD) bevat 15 microgram HA per *strain*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van twee klinische studies. In één studie is de superioriteit aangetoond van TIV-HD ten opzichte van TIV-SD bij patiënten van 65 jaar en ouder met influenza. In een tweede studie wordt een brug geslagen tussen het geregistreerde TIV-HD vaccin en het nu aangevraagde QIV-HD vaccin. Deze studie laat zien dat bij patiënten ouder dan 65 jaar de immunogeniciteit van QIV-HD niet-inferieur is aan de immunogeniciteit van TIV-HD. Ook is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar. Verder zijn er gerandomiseerde data beschikbaar die uitwijzen dat een verhoogde bescherming tegen influenza gepaard gaat met een verbeterde bescherming tegen hospitalisatie door influenza-gerelateerde complicaties, zoals longontsteking.

Volgens het College biedt de beschikbare data voldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicatie, alleen hoort het deel *“for the prevention of influenza disease and the associated complication of pneumonia-related hospitalization”* niet in de indicatie thuis. Het is aannemelijk dat bescherming tegen influenza leidt tot een verbeterde bescherming tegen hospitalisatie door influenza-gerelateerde complicaties, maar dit wordt beschouwd als manifestatie van influenza en behoort conform richtlijnen niet in de indicatie. Dit standpunt wordt door de *European Medicines Agency* (EMA) uitgedragen. Dit standpunt is ook ingenomen bij vergelijkbare aanvraagprocedures.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin, mits de indicatie wordt aanpast zoals voorgesteld.

Agendapunt 7.b

Rybelsus

Productnaam	Rybelsus
Werkzame bestanddelen	semaglutide
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 3 mg, 7 mg en 14 mg
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10BJ06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	124951, 124952, 124953
Zaaknummer	731959

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Rybelsus is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise*

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications*
- *in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes. For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.”*

In 2018 is een subcutane toedieningsvorm van dit werkzame bestanddeel geregistreerd.

Kwaliteit

Dit geneesmiddel bevat een nieuwe hulpstof, *salcaprozate sodium* (SNAC). Volgens de firma verhoogt deze hulpstof de biobeschikbaarheid van semaglutide. De uitgangsmaterialen voor deze hulpstof bevatten onzuiverheden die mogelijk mutageen zijn. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid wordt onderbouwd met de resultaten van 23 fase I studies en zes fase III studies. De resultaten wijzen op werkzaamheid. De veiligheid wordt onderbouwd met de resultaten van achttien farmacologische studies, een fase II *dose-finding* studie en tien fase IIIa studies.

- De claim dat SNAC de biobeschikbaarheid van semaglutide verhoogd is, is onvoldoende onderbouwd. De farmacokinetiek (PK) data zijn erg variabel en er zijn geen studies uitgevoerd met semaglutide waaraan geen SNAC was toegevoegd. Hierdoor kan niet worden beoordeeld of de toevoeging van SNAC leidt tot betere absorptie van semaglutide. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht dit alsnog aan te tonen. Ook wordt de firma gevraagd te onderbouwen waarom de voorgestelde dosering van 300 mg voor SNAC de optimale dosering is. Het is opmerkelijk dat de waargenomen variatie op PK gebied zich niet lijkt te vertalen naar een variabiliteit in klinisch effect.
- In de aangevraagde indicatie wordt een effect op cardiovasculaire events geclaimd. De cardiovasculaire uitkomststudies wijzen echter niet op een statistisch significante risicoreductie. Wel is het cardiovasculaire veiligheidsprofiel gunstig te

noemen. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de zin “*for study results with respect to combinations, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1*” te verwijderen. De informatie over het cardiovasculaire veiligheidsprofiel moet worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Over een ingeperkte indicatie zou het College positief kunnen zijn wanneer de resterende *major objections* worden opgelost.

- De bijwerkingen zijn voornamelijk gastro-intestinaal van aard. Met name oudere patiënten lijken dit geneesmiddel minder goed te verdragen door de bijwerkingen. Uitgezocht moet worden hoe de bijwerkingen zich verhouden tot de verschillende doseringen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond maar *major objections* resteren over de toegevoegde waarde van de nieuwe hulpstof SNAC, over mogelijke onzuiverheden in de uitgangsmaterialen voor deze hulpstof en over de indicatie.

Agendapunt 7.c

Sarclisa

Productnaam	Sarclisa
Werkzaam bestanddeel	isatuximab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	124978
Zaaknummer	733428

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“SARCLISA is indicated, in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of patients with multiple myeloma (MM) who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor (PI).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met o.a. de resultaten van een gerandomiseerde, open-label fase III studie. In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van isatuximab + pomalidomide + dexamethason vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie zonder isatuximab bij patiënten met recidiverend/refractair MM die voorafgaand aan de studie minstens twee andere behandelingen hadden ondergaan, inclusief lenalidomide en bortezomib, en die ziekteprogressie vertoonden na de laatste behandeling.

De resultaten wijzen op een statistisch significante, vijf maanden *Progression Free Survival* (PFS) winst voor de combinatie met isatuximab ten opzichte van de combinatie zonder isatuximab. Met de toevoeging van isatuximab wordt de combinatie meer toxisch, maar het veiligheidsprofiel blijkt hanteerbaar. Tevens wijzen interim *Overall Survival* (OS) resultaten op een positieve trend voor de combinatie met isatuximab.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid voldoende aangetoond. De *benefit/risk* balans is positief indien de indicatie als volgt wordt aangepast: *“SARCLISA is indicated, in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor (PI).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Hiermee wordt de indicatie in lijn gebracht met de onderzochte patiëntenpopulatie.
- Ten aanzien van de immaturiteit van de OS data wordt opgemerkt dat dit in principe geen struikelblok hoeft te zijn. Verwezen wordt naar het recent goedgekeurde Empliciti (elotuzumab), waarvoor ten tijde van de goedkeuring ook nog geen mature OS data beschikbaar waren. Bij aanvraagprocedures met een indicatie voor MM is het gebruikelijk dat dergelijke data pas na de aanvraagprocedure beschikbaar komen, aangezien de overleving relatief lang is.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, mits de indicatie in lijn wordt gebracht met de onderzochte patiëntenpopulatie, en de mature OS data worden overlegd zodra deze beschikbaar komen. Dit kan ook na afronding van de aanvraagprocedure zijn.

Agendapunt 7.e

Pedippi

Productnaam	Pedippi
Werkzaam bestanddeel	omeprazol
Farmaceutische vorm en sterkte	oraal poeder: 2 mg/ml en 4 mg/ml
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BC01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	123563, 123787
Zaaknummer	675590

Het betreft de 3^e ronde van een hybride aanvraag met Losec 20 mg gastro resistente capsules als referentiegeneesmiddel via de decentrale procedure. De firma vraagt grotendeels dezelfde indicaties aan als voor Losec zijn goedgekeurd: *“Adults - Treatment of duodenal ulcers; Prevention of relapse of duodenal ulcers; Treatment of gastric ulcers; Prevention of relapse of gastric ulcers; In combination with appropriate antibiotics, Helicobacter pylori (H. pylori) eradication in peptic ulcer disease; Treatment of NSAID-associated gastric and duodenal ulcers; Prevention of NSAID-associated gastric and duodenal ulcers in patients at risk; Treatment of reflux esophagitis; Long-term management of patients with healed reflux esophagitis; Treatment of symptomatic gastro-esophageal reflux disease.*

Children over 1 month of age - Treatment of reflux esophagitis; Symptomatic treatment of heartburn and acid regurgitation in gastro-esophageal reflux disease.”

De aangevraagde indicatie verschilt in twee opzichten van die van het referentiegeneesmiddel:

- De indicatie Zollinger-Ellison syndroom van het referentiegeneesmiddel is niet aangevraagd voor Pedippi.
- De kinderindicaties voor het referentiegeneesmiddel gaan over kinderen in de leeftijd van >1 jaar, terwijl de kinderindicaties van Pedippi zijn aangevraagd voor kinderen in de leeftijd van >1 maand.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 917^e Collegevergadering (d.d. 22 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Major objections* reteren op gebied van kwaliteit, en bediscussieerd moet worden of de hogere C_{max} voor het orale poeder van invloed is op de farmacodynamische en klinische effecten bij de verschillende leeftijdsgroepen.”

Kwaliteit

Omeprazol vertoont polymorfisme. De specificaties voor het werkzame bestanddeel bevatten geen test ter bepaling van de polymorfe vorm. Eerder in de procedure is de firma verzocht een dergelijke test op te nemen maar tot op heden heeft de firma dit niet gedaan. Dit is niet acceptabel, aangezien op basis van de huidige beschikbare data niet duidelijk is of de polymorfe vorm van invloed is op de functionaliteit van het eindproduct. De eerder in de procedure geformuleerde *major objection* blijft daarom van kracht.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Guideline on the quality requirements for Drug-Device Combinations (DDC)

Dit richtsnoer is opgesteld door de *European Medicines Agency* (EMA) en staat nu gedurende een periode van drie maanden open ter consultatie. Het richtsnoer heeft betrekking op *devices* die vereist zijn voor de toediening, dosering, of gebruik van een geneesmiddel. Deze *devices* kunnen integraal zijn, bij het geneesmiddel in de verpakking zitten, of er kan naar worden verwezen in de productinformatie van het geneesmiddel zonder dat het met het geneesmiddel wordt meegeleverd. Het richtsnoer specificeert welke informatie over een device moet worden ingediend bij een handelsvergunningaanvraag voor een DDC, en gedurende de levenscyclus van een DDC. Ook wordt uitgelegd welke instanties verantwoordelijk zijn voor de beoordeling. Het doel van het richtsnoer is het vergroten van de transparantie en consistentie van de informatie die in regulatoire context moet worden ingediend, alsmede het verminderen van de werklast voor de stakeholders. Uiteindelijk leidt dit tot een verbetering van de patiëntveiligheid.

Het College steunt het voorgestelde commentaar op dit richtsnoer. Verder wordt o.a. opgemerkt dat:

- Het wenselijk is dat de toegevoegde waarde van het *device* wordt aangetoond.
- Er aandacht moet zijn voor de bruikbaarheid van het *device*.
- Patiëntorganisaties moeten worden geconsulteerd over dit soort richtsnoeren (was in dit geval niet mogelijk door korte tijdslijnen).
- Het *device* voor beoordeling ter beschikking moet worden gesteld aan de beoordelaars.

Deze punten worden meegenomen in het uitgaande commentaar.

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

Agendapunt 10.a Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.b

Magnesium sulfaat Kalceks

Productnaam	Magnesium sulfaat Kalceks
Werkzaam bestanddeel	magnesium sulfaat
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie/infusie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Magnesiumdeficiëntie
ATC-code	A12CC02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Tsjechië
RVG-nummer	123558
Zaaknummer	675467

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *"Magnesium sulfate Kalceks 100 mg/ml and 200 mg/ml solution for injection/infusion is indicated in*

- *the treatment of magnesium deficiency in proven hypomagnesaemia (e.g. children with primary congenital hypomagnesaemia, adults with malabsorption syndrome after persistent diarrhoea, chronic alcoholism or long-term parenteral nutrition);*
- *the prevention and treatment of hypomagnesaemia in patients receiving total parenteral nutrition;*
- *torsade de pointes;*
- *the control and prevention of seizures in severe pre-eclampsia;*
- *the control and prevention of recurrent seizures in eclampsia.*

The product is intended for use in adults, adolescents and children."

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use, WEU*); de firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de eerste ronde waren de indicatiedelen *"adjunctive treatment of tetanus"*, *"tocolytic therapy"* en *"torsade de pointes"* aanleiding voor een *major objection*. In onderhavige ronde heeft de firma de indicatiedelen *"adjunctive treatment of tetanus"*, en *"tocolytic therapy"* verwijderd. De discussie richt zich nu op de *torsade de pointes* (TdP) indicatie. Magnesium sulfaat is in Nederland nog niet goedgekeurd voor deze indicatie, maar voor de overige aangevraagde indicaties wel. Voor de indicatie TdP heeft de firma onderbouwing geleverd in de vorm van twee literatuurverwijzingen. Opgemerkt wordt dat de ingediende literatuur betreffende in totaal 12 patiënten erg beperkt is, zeker vanuit het oogpunt van WEU. Daar staat tegenover dat de betreffende studie, uitgevoerd met het product Tzivoni, bij elf van de twaalf patiënten werkzaam blijkt. Ook is dit de enige patiëntenstudie in het publieke domein, en in de diverse richtlijnen wordt magnesiumsulfaat aanbevolen voor de behandeling van TdP. Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat deze indicatie nu voldoende is onderbouwd.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Hoewel de beschikbare literatuurdata voor de TdP indicatie beperkt is, is WEU voor deze indicatie voldoende onderbouwd.

- 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**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- 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**
Negen 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 **Conceptverslag Raad van Advies d.d. 28 maart 2019**

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

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Mw. dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

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

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

Prof. dr. R.J. Van Marum

Mw. dr. J.M.L. Van Rensen

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma