

Vastgesteld d.d.

21 november 2019

**Openbaar verslag van de 937^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 26 september 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-12-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
19-11-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.d, 7.g, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i, 10.j, 10.k, 10.l, 13.7.a en 13.7.b. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 4.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 930^e Collegevergadering d.d. 6 juni 2019
 - 5.b Conceptverslag 931^e Collegevergadering d.d. 19 juni 2019
 - 5.c Conceptverslag 932^e Collegevergadering d.d. 4 juli 2019
 - 5.d Conceptverslag 933^e Collegevergadering d.d. 17 juli 2019
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Amlodipine AmaroX
amlodipinebesilaat
Cardiovasculair
 - 7.b Colchicine Tiofarma
colchicine
Reumatische aandoeningen
 - 7.c Darunavir Vivant/MSN
darunavir
Infectieziekten
 - 7.d Dysport



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

www.cbg-meb.nl

	botulinum toxine Neurologie
7.e	Evenity romosozumab Orthopedie
7.f	Levonorgestrel/Ethinylestradiol Chemical Farma levonorgestrel en ethinylestradiol Anticonceptie
7.g	Pulmicort Respules budesonide Luchtwegen
7.h	Agendapunt vervallen
7.i	Agendapunt vervallen
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
9.a	<i>Draft Guideline ICH E19 - Optimisation of safety data collection</i>
9.b	Aanpassing beleidsdocumenten voor etikettering en naamgeving n.a.v. Collegebesluit van 29 augustus 2019
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Discussie over een aantal specifieke geneesmiddelen met <i>pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab of durvalumab</i> als werkzaam bestanddeel.
10.b	Crizanlizumab Novartis Europharm crizanlizumab Hematologie
10.c	Duressa levofloxacin en dexamethason Oogheelkunde
10.d	Harvoni ledipasvir en sofosbuvir Hepatologie
10.e	Lynparza olaparib Oncologie
10.f	Obiltoximab SFL anthrax Infectieziekten
10.g	Otezla apremilast Ziekte van Behçet
10.h	Puldysa idebenone Spierziekten
10.i	Sovaldi sofosbuvir Infectieziekten
10.j	Tybost Cobicistat Infectieziekten

10.k	Xenleta lefamulin Infectieziekten
10.l	Zercepac trastuzumab Oncologie
11	<i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i>
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC – agenda 30 september - 3 oktober 2019
13	Zaken ter informatie
13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld
13.2	Actiepuntenlijst
13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken
13.3.a	Juridisch Overzicht
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.7.a	Givlaari givosiran Hepatologie
13.7.b	Insulin aspart Sanofi insulin aspart Diabetes mellitus
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
14	Rondvraag
15	Sluiting

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 937^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Van De L'Isle Arias, mevr. Van 't Ende, mevr. Günes, mevr. Nguyen en mevr. Sikkens die voor het eerst deelnemen aan de Collegevergadering. Mevr. Van De L'Isle Arias werkt als projectmedewerker binnen het Programma Goed Gebruik van het aCBG. Mevr. Van 't Ende is implementatiemedewerker bij de afdeling Regulatorisch Informatie Centrum (RIC) van het aCBG. Mevr. Günes is juridisch medewerker bij de afdeling Bestuurlijke Regulatorische en Internationale zaken (BRI) van het aCBG. Mevr. Nguyen is stagiaire bij de afdeling Farmacologie, Toxicologie, Kinetiek (FTK) van het aCBG. Mevr. Sikkens is als farmacistudent bezig met een onderzoeksproject binnen het aCBG. Verder is er een speciaal welkom voor dhr. Korevaar, lid van het Jong College.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.l dat hij betrokken is bij studies met een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitsbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen agendapunten 12, 10.h, 10.b, 7.d, 7.e, 7.g, 9.a en 9.g. Hierna volgende agendapunten 10.a, 10.e, 10.l, 10.c, 10.i, 10.d, 10.f, 10.k, 10.g, 5, 7.a, 7.b, 7.c, 7.f, 10.j, en 13 t/m 15. 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**
Collegelid Van Marum is verhinderd.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 930^e Collegevergadering d.d. 6 juni 2019**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 931^e Collegevergadering d.d. 19 juni 2019**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.
- Agendapunt 5.c** **Conceptverslag 932^e Collegevergadering d.d. 4 juli 2019**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 5.d

Conceptverslag 933^e Collegevergadering d.d. 17 juli 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

-
- 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 geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

Agendapunt 7.a Amlodipine Amarox

Productnamen	Amlodipine Amarox
Werkzame bestanddelen	amlodipinebesilaat
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 5 mg en 10 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C08CA01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124013, 124014
Zaaknummer	693197

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: "*Hypertension. Chronic stable angina pectoris. Vasospastic (Prinzmetal's) angina.*"

Dit is een generieke aanvraag met Norvasc als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de dissolutielimieten die niet in lijn zijn met de *Reflection paper* (EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031 /2017). Tevens is in een *major objection* geformuleerd dat *compliance* met de nieuwe dissolutielimiet aangetoond dient te worden in de stabiliteitsonderzoeken om een houdbaarheid toe te kennen. Deze *major objections* zijn tot op heden niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.b

Colchicine Tiofarma

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

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag 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 urate lowering 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.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 930^e Collegevergadering (d.d. 6 juni 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Inmiddels heeft de firma de *benefit/risk* balans bediscussieerd op basis van de werkzaamheids- en veiligheidsdata. Op basis hiervan wordt de voorgestelde aanpassing aan de indicatie acceptabel bevonden. De beschikbare data wijzen uit dat colchicine ook veilig werkzaam is in de voorgestelde eerstelijnssetting.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de voorgestelde indicatiewijziging. De beschikbare data wijzen uit dat dit geneesmiddel veilig en werkzaam is in de voorgestelde eerstelijnssetting.

Agendapunt 7.c

Darunavir Vivant/MSN

Productnaam	Darunavir Vivant/MSN
Werkzaam bestanddeel	darunavir
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 400 mg 600 mg en 800 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AE10
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	123729, 123730, 123731, 123732, 123733, 123734
Zaaknummer	681766

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicaties:

400 mg en 800 mg - *<Product Name>, co-administered with low dose ritonavir is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of patients with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection.*

<Product Name>, co-administered with cobicistat is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adult patients (see section 4.2).

<Product Name> 400 mg and 800 mg tablets may be used to provide suitable dose regimens for the treatment of HIV-1 infection in adult and paediatric patients from the age of 3 years and at least 40 kg body weight who are:

- *antiretroviral therapy (ART)-naïve (see section 4.2).*
- *ART-experienced with no darunavir resistance associated mutations (DRV-RAMs) and who have plasma HIV-1 RNA < 100,000 copies/ml and CD4+ cell count ≥ 100 cells x 10⁶/l. In deciding to initiate treatment with darunavir in such ART-experienced patients, genotypic testing should guide the use of darunavir (see sections 4.2, 4.3, 4.4 and 5.1).*

600 mg - *<PRODUCT NAME>, co-administered with low dose ritonavir is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of patients with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection (see section 4.2).*

<PRODUCT NAME> 600 mg tablets may be used to provide suitable dose regimens (see section 4.2):

- *For the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment (ART)-experienced adult patients, including those that have been highly pre-treated.*
- *For the treatment of HIV-1 infection in paediatric patients from the age of 3 years and at least 15 kg body weight.*

In deciding to initiate treatment with <PRODUCT NAME> co-administered with low dose ritonavir, careful consideration should be given to the treatment history of the individual patient and the patterns of mutations associated with different agents. Genotypic or phenotypic testing (when available) and treatment history should guide the use of <PRODUCT NAME> (see sections 4.2, 4.4 and 5.1)."

Dit is een generieke aanvraag met Prezista als referentiegeneesmiddel.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

De biowaiver voor de 600 mg sterkte is niet acceptabel, aangezien de wijze waarop de dissolutieprofielen van de verschillende sterktes met elkaar vergeleken zijn niet acceptabel is. Eerder in de procedure is de firma verzocht een nieuwe vergelijking uit te voeren. Deze *major objection* is tot op heden niet opgelost.

Verder is de firma eerder in de procedure gevraagd de dissolutietestmethode aan te passen. Dit is inmiddels gedaan, alleen zijn de benodigde verdere gegevens (zoals methode validatie, dissolutie profielen, vaststelling van nieuwe limieten) niet aangeleverd waardoor nog geen specificaties voor het eindproduct en houdbaarheid kunnen worden vastgesteld. Zonder deze informatie kan een geneesmiddel niet worden goedgekeurd.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

Agendapunt 7.d

Dysport

Productnaam	Dysport
Werkzaam bestanddeel	botulinum toxine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 300 E
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	M03AX01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	17505, 110868
Zaaknummer	737679

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *"In children aged \geq 2 years:*

- *symptomatic treatment of dynamic equinus foot formation due to spasticity in ambulant children with cerebral palse*
- *symptomatic treatment of focal spasticity of upper limbs in cerebral palsy patients, 2 years of age or older.*

In children aged \geq 12 years and adults:

- *treatment of blefarospasm and hemifacial spasm*
- *treatment of spasmodic torticollis*
- *symptomatic treatment of hyperhidrosis of the axillae*

In adults:

- *treatment of upper limb spasticity due to Cerebro Vascular Accident."*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie. De studie is uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 17 jaar met Cerebrale Palse (CP) en een verhoogde spierspanning / spasticiteit in ten minste één bovenste ledemaat.

De studieresultaten wijzen op een consistent maar klein effect op spasticiteit (verbetering in *Modified Ashworth Scale [MAS]* score). Er worden vraagtekens gezet bij de klinische relevantie van dit effect, aangezien er geen sprake is van een verbetering in functioneren. Tot op heden heeft het College dit soort geneesmiddelen niet goedgekeurd wanneer er geen sprake was van een aangetoond klinisch voordeel. Deze consistente lijn wordt ook hier gehanteerd. Besloten wordt een *major objection* te formuleren over het ontbreken van een klinisch relevant effect.

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. Er is een klein effect aangetoond op de MAS score. Dit lijkt zich echter niet te vertalen naar een klinisch relevante verbetering.

Agendapunt 7.e

Evenity

Productnaam	Evenity
Werkzaam bestanddeel	romosozumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde pen/spuit: 105 mg
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	M05BX06
Procedure	Re-examination: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Verenigd Koninkrijk In de oorspronkelijke aanvraag waren Zweden en Oostenrijk de Rapporteurs.
RVG-nummer	122268, 122269
Zaaknummer	628084

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure. De 4^e ronde van de oorspronkelijke centrale procedure is besproken in de 929^e Collegevergadering (d.d. 22 mei 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief."

De centrale procedure eindigde negatief in de CHMP, waarop door de firma *een re-examination* is aangevraagd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In het kader van de *re-examination* zijn de beschikbare data opnieuw beoordeeld.

- Het lijkt aannemelijk dat romosozumab zowel vertebrale als niet-vertebrale fracturen kan voorkomen. Toch is werkzaamheid formeel niet aangetoond, omdat geen statistische significantie is bereikt op de door de richtlijn aangegeven eindpunten. Verder blijven er zorgen bestaan over veiligheid van romosozumab tijdens de één jaar durende kuur. Behandeling zou kunnen leiden tot oversterfte en/of extra cardiovasculaire bijwerkingen. Deze observatie berust op één van de twee ingediende studies. Bovendien lijken kwetsbare patiënten (ouder dan 75 jaar) meer risico te lopen. Als de resultaten van deze follow-up worden meegewogen, zijn de verschillen in sterfte en cardiovasculaire bijwerkingen kleiner. Bovendien is het veiligheidsprofiel gunstiger wanneer alleen patiënten met hoog fractuurrisico worden geïndiceerd, en patiënten met een hoog cardiovasculair risico worden gecontra-indiceerd. Daar wordt tegenin gebracht dat de follow-up geen primaire analyse is voor de placebogecontroleerde studie, noch voor de actief gecontroleerde studie. Dit maakt dat deze data *exploratory* zijn, en minder geschikt voor een *benefit/risk* balans analyse. Volgens het College moet de *benefit/risk* balans worden gebaseerd op alleen de eerstejaars data.
- Volgens de firma kan de verhoogde incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen, zoals gezien in de controle-arm van één van de studies, een toevalsbevinding zijn. In reactie hierop wordt opgemerkt dat deze redenering ook kan worden omgekeerd;

de waargenomen werkzaamheid in de controlegroep zou ook een toevalsbevinding kunnen zijn.

- Opgemerkt wordt dat op basis van de huidige beschikbare data het cardiovasculaire risico beschouwd zou moeten worden als een potentieel risico en niet als een geïdentificeerd risico. Tevens wordt erop gewezen dat er een medische noodzaak is voor dit geneesmiddel bij de patiëntengroep die therapieresistent is. Bij die specifiek groep is de werkzaamheid en veiligheid van romosozumab echter niet onderzocht.
- Gewezen wordt op een recente aanvraagprocedure voor het vergelijkbare geneesmiddel Eladynos (abaloparatide) waarvoor ook een osteoporose-indicatie werd aangevraagd. Die aanvraag is afgewezen door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), mede door de negatieve cardiovasculaire effecten die werden gezien (verhoogde hartslag en hartkloppingen).

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

Conclusie

Gelet op de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat er nog veel onzekerheden zijn omtrent de *benefit/risk* balans. Deze zaak wordt binnenkort besproken in een *Ad Hoc Expert Group* (AHEG). Het College besluit de zienswijze van deze experts af te wachten, zodat deze kan worden meegenomen in de beoordeling van de *benefit/risk* balans.

Agendapunt 7.f

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Chemical Farma

Productnaam	Levonorgestrel/Ethinylestradiol Chemical Farma
Werkzame bestanddelen	levonorgestrel en ethinylestradiol
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150/30 microgram
Indicatiegebied	Anticonceptie
ATC-code	G03AA07
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	111875
Zaaknummer	701300, 725350

De handelsvergunninghouder van dit geneesmiddel (Laboratoires Chemical Farma) blijkt failliet te zijn waardoor niet kan worden voldaan aan de verplichtingen op gebied van geneesmiddelenbewaking zoals gesteld bij of krachtens artikel 76a van de Geneesmiddelenwet. Dit heeft Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) in een brief aan het aCBG laten weten. Vervolgens heeft het aCBG op 17 juli 2019 een voornemen tot schorsing van de handelsvergunning uitgestuurd. De handelsvergunninghouder is in de gelegenheid gesteld om binnen 15 werkdagen te reageren op dit voornemen. Tot op heden is hierop geen reactie ontvangen. Daarom wordt nu overgegaan tot definitieve schorsing van dit geneesmiddel. Wanneer binnen 3 maanden na de definitieve schorsing de vergunninghouder geen contact heeft opgenomen, kan de schorsing worden omgezet in een definitieve intrekking van de handelsvergunning.

Conclusie

Het College **besluit** de handelsvergunning van dit geneesmiddel te schorsen, aangezien niet wordt voldaan aan de verplichtingen op gebied van geneesmiddelenbewaking zoals gesteld bij of krachtens artikel 76a van de Geneesmiddelenwet.

Agendapunt 7.g

Pulmicort Respules

Productnaam	Pulmicort Respules
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	vernevelsuspensie: 250 microgram /2 ml, 500 microgram /2 ml, 1000 microgram /2 ml
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03BA02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	15730, 14195, 14197
Zaaknummer	735563

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de nationale procedure voor een aanpassing van de huidige goedgekeurde indicatie. De aanpassing betreft de toevoeging van een COPD indicatie, en een aangepaste bewoording van de astma indicatie en de pseudokroep indicatie. Dit leidt tot het volgende indicatievoorstel:

“Pulmicort Respules is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met:

- astma bronchiale, die onderhoudsbehandeling met glucocorticosteroïden nodig hebben om de onderliggende luchtwegontsteking onder controle te houden.
- exacerbaties van chronische obstructieve longziekte (COPD).
- Behandeling van zeer ernstige kroep bij zuigelingen en kinderen (acute virale infectie van de bovenste luchtwegen, ook bekend als pseudokroep).”

Klinische onderzoeken

- De COPD-indicatie wordt onderbouwd met een verwijzing naar de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* richtlijn, literatuur en door de firma uitgevoerde farmacokinetiek (PK) studies. In principe biedt de overlegde data voldoende onderbouwing voor deze indicatie, maar de PK-studierapporten ontbreken waardoor extrapolatie vanuit de literatuur naar het aangevraagde onvoldoende onderbouwd is. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Ook dient de indicatie te worden beperkt tot patiënten waarvoor het gebruik van glucocorticoiden is geïndiceerd, en dient in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) te worden opgenomen dat de budesonide vernevelsuspensie niet is onderzocht bij patiënten met exacerbaties veroorzaakt door pneumonie.
- Ten aanzien van de nieuwe bewoording van de astma indicatie wordt opgemerkt dat hier de twee huidige goedgekeurde astma-indicaties zijn samengenomen. Het College is het niet eens met de voorgestelde samenvoeging. In het indicatievoorstel is niet opgenomen dat de toepassing van corticosteroïden in vernevelsuspensie beperkt moet zijn tot patiënten waarbij andere toedieningsvormen niet kunnen worden toegepast. Ook is er geen afkappunt voor leeftijd opgenomen, en kan bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 4 jaar de diagnose astma moeilijk worden gesteld. Daarom dient de indicatie te worden beperkt tot kinderen met een verdenking op astma.
- De voorgestelde bewoording voor de kroepindicatie is verwarrend, aangezien de termen ‘kroep’ en ‘pseudokroep’ in één zin worden gebruikt. Dit zijn echter twee verschillende aandoeningen. Voorgesteld wordt de term acute ‘laryngitis subglottica’ op te nemen in de indicatie. Verder is niet onderbouwd waarom het zinsdeel “voor wie ziekenhuis opname is geïndiceerd” is weggelaten uit de voorgestelde indicatie.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde indicatiewijziging. Het College zou positief kunnen zijn wanneer het indicatievoorstel wordt aangepast in lijn met het Collegecommentaar en de andere zwaarwegende bedenking wat betreft extrapolatie vanuit de literatuur opgelost wordt.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 9.a

Draft Guideline ICH E19 - Optimisation of safety data collection

Veel van de veiligheidsdata die gedurende klinische studies worden verzameld leiden niet tot nieuwe inzichten. Het doel van het onderhavige richtsnoer is tot een internationaal geharmoniseerde en geoptimaliseerde aanpak te komen voor het verzamelen van veiligheidsdata in een laat stadium voorafgaand aan goedkeuring of na goedkeuring. Het gaat dan om geneesmiddelen waarvan het veiligheidsprofiel al goed in kaart is gebracht.

Het College staat in principe positief tegenover een optimalisatie omtrent de verzameling van veiligheidsdata, maar er worden een aantal belangrijke kanttekeningen geplaatst.

- Een optimalisatie kan alleen van toepassing zijn op geneesmiddelen waarvan het veiligheidsprofiel goed is gekarakteriseerd, maar ook bij deze geneesmiddelen zal *case by case* moeten beoordeeld of een optimalisatie (= minder veiligheidsdata vereist) acceptabel is. De firma dient hiervoor een rechtvaardiging te geven, en deze dient ook in het studieprotocol te worden opgenomen.
- Het valt moeilijk te definiëren in welke mate het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel moet zijn gekarakteriseerd om in aanmerking te komen voor een optimalisatie.
- Eén van de genoemde doelen van de beoogde optimalisatie is een vermindering van de patiëntbelasting. Uit het richtsnoer wordt echter niet duidelijk hoe een optimalisatie leidt tot een verminderde belasting van patiënten. Opgemerkt wordt dat patiënten een opvolging van een bijwerking in de meeste gevallen juist als prettig ervaren. Een uitzondering hierop zijn de *Quality of Life* (QoL) vragenlijsten die soms te lang zijn.
- Opgemerkt wordt dat vanuit de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) enigszins terughouden wordt gereageerd op dit richtsnoer, omdat de ervaring in de PRAC is dat er vaker te weinig veiligheidsdata zijn dan te veel. Deze punten worden meegenomen in het uitgaande commentaar op dit richtsnoer.

Agendapunt 9.b**Aanpassing beleidsdocumenten voor etikettering en naamgeving n.a.v. Collegebesluit van 29 augustus 2019**

De firma Brocacef heeft via een variatie aangegeven de uiting 'apotheekmerk' te willen toevoegen aan hun verpakkingen. Dit betreft middelen die in principe alleen in de apotheek verkocht zullen worden. In eerste instantie is deze wijziging afgekeurd, maar na een bezwaarprocedure (besproken in de 935^e Collegevergadering d.d. 29 augustus 2019) is de uiting 'apotheekmerk' op de verpakking van één geneesmiddel goedgekeurd om te voorkomen dat er inbreuk zou worden gedaan op het gelijkheids-, rechtszekerheids- en vertrouwensbeginsel. Dit aangezien in het verleden vergelijkbare uitingen onder het huidige beleid ook zijn goedgekeurd voor Samenwerkende Apothekers en de Service Apotheek.

Nu is het zo dat het College een aantal jaar geleden tot de overtuiging is gekomen dat termen als 'apotheek', 'apotheker' of zoals nu 'apotheekmerk' niet meer toegestaan zouden moeten worden. Maar deze beleidswijziging is niet schriftelijk vastgelegd en niet naar buiten toe bekend gemaakt. Het is een interne gedragslijn waar het College geen beroep op kan doen. Daarom is op verzoek van het College nu een voorstel voor aanpassing van de tekst van de betreffende beleidsdocumenten 'Etikettering van farmaceutische producten' en 'Naamgeving van farmaceutische producten' gedaan waardoor dergelijke uitingen in de toekomst wel geweigerd kunnen worden. Benadrukt wordt dat dit geen beleidswijziging betreft, maar slechts een verduidelijking is van bestaand beleid.

Het College gaat akkoord met de voorgestelde aanpassingen. Opgemerkt wordt dat nog wel benadrukt moet worden dat het hier niet om magistraal bereide geneesmiddelen gaat. Daarvoor gelden namelijk de interne richtlijn etikettering van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP). Besloten wordt de gewijzigde teksten op de CBG-website open te zetten voor publieke consultatie. Dit zal worden aangekondigd in de Contact Commissie Registratie (CCR), een overleg tussen het aCBG en koepelorganisaties van de farmaceutische industrie.

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

Agendapunt 10.a Dit agendapunt blijft vertrouwelijk. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen t.b.v. intern beraad.

Agendapunt 10.b

Crizanlizumab Novartis Europharm

Productnaam	Crizanlizumab Novartis Europharm
Werkzaam bestanddeel	crizanlizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B06A
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co – Rapporteur = Finland
RVG-nummer	125132
Zaaknummer	738607

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Crizanlizumab is indicated for the prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease (SCD) patients aged 16 years and over.”*

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

Kwaliteit, Non-klinische & Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van crizanlizumab gedurende 52 weken is onderzocht bij SCD patiënten in de leeftijd van 16 tot 65 jaar. De follow-up van deze studie loopt nog. De batches in de klinische studie verschillen van de commerciële batches. De vergelijkbaarheid van deze batches is onderzocht in een fase I studie met gezonde vrijwilligers. Verder loopt er nog een fase II studie waarin de farmacokinetiek (PK) /farmacodynamiek (PD) en veiligheid worden onderzocht, en zal er nog een fase III studie worden uitgevoerd waarin de veiligheid, werkzaamheid en PK/PD worden onderzocht.

Het College heeft een aantal bezwaren.

- Hoewel de resultaten wijzen op een klinisch voordeel voor crizanlizumab ten opzichte van placebo, is de daadwerkelijke grootte en relevantie van het klinische voordeel moeilijk te beoordelen, gelet op onzekerheden omtrent de statistische methodologie.
- De studie waarin de klinische batches en de commerciële batches met elkaar zijn vergeleken biedt onvoldoende basis voor een adequate beoordeling van de mogelijke verschillen tussen deze batches.
- De aangevraagde indicatie is niet acceptabel, aangezien er geen data beschikbaar zijn voor patiënten in de leeftijd van 16 tot 18 jaar.

Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Gelet op deze *major objections* is een CMA op dit moment niet aan de orde. Tot slot wordt opgemerkt dat de overkoepelende klinische/non-klinische *major objection* van de Rapporteur niet wordt ondersteund. Daarin wordt opgemerkt dat er grote onzekerheden zijn omtrent het werkingsmechanisme en de gekozen PD marker. Het College erkent dat er geen non-klinisch, functioneel bewijs is geleverd voor werkzaamheid bij vaso-occlusieve crisis, maar wijst erop dat er geen *in vivo* SCD modellen beschikbaar zijn. Verder worden de voorgestelde *other concerns* betreffende de vraag naar subgroepanalyses (verschillen in werkzaamheid tussen mannen en vrouwen en tussen verschillende etnische groepen) niet ondersteund. De klinische studie is niet gepowered om dit soort vragen te kunnen beantwoorden.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid, de veiligheid en de voorgestelde indicatie.

Agendapunt 10.c

Ducessa

Productnaam	Ducessa
Werkzame bestanddelen	levofloxacin en dexamethason
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing; 5,0 mg/ml + 1,0 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01CA01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	124826
Zaaknummer	728130

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Ducessa eye drops solution is indicated for prevention and treatment of inflammation, and prevention of infection associated with cataract surgery in adults. Considerations should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.”*

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie (*Fixed Dose Combination*, FDC) van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In een gerandomiseerde klinische studie is de werkzaamheid en veiligheid van levofloxacin + dexamethason vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van tobramycine + dexamethason. De resultaten wijzen uit dat levofloxacin + dexamethason op alle eindpunten vergelijkbaar is met levofloxacin + dexamethason. De RMS pleit voor het toevoegen van een restrictie aan de indicatie (*‘insufficiently responsive to first line therapy; intolerant or contra-indicated to first line therapy’*) omdat sprake zou zijn van een risico op resistentievorming.

Het College is het niet eens met deze zienswijze. Volgens het College is de kans op resistentievorming klein, aangezien het een kortdurende behandeling betreft. Ook wordt erop gewezen dat de indicaties van soortgelijke FDC's met een langere behandelduur ook geen restrictie bevatten.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is voldoende aangetoond dat dit geneesmiddel veilig en werkzaam is bij de voorgestelde indicatie.

Agendapunt 10.d

Harvoni

Productnaam	Harvoni
Werkzame bestanddelen	ledipasvir en sofosbuvir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 90 mg / 400 mg Aangevraagd - filmomhulde tabletten: 45 mg/ 200 mg granules: 33,75 mg/150 mg en 45 mg/ 200 mg
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	J05AP51
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	115273
Zaaknummer	739750

Het betreft de 1^e ronde van een *line-extension* via de centrale procedure voor drie nieuwe sterktes/formuleringen met nieuwe (kinder)indicaties. Ook wordt een nieuwe indicatie aangevraagd voor de reeds geregistreerde 90 mg / 400 mg sterkte. Op basis hiervan wordt voorgesteld de huidige goedgekeurde indicatie als volgt aan te passen: *“Harvoni 90 mg/400 mg film-coated tablets are indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults and in adolescents aged 12 to < 18 years (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).*

Harvoni 90 mg/400 mg tablets are also indicated for the treatment of CHC in paediatric patients aged 3 to < 12 years who weigh greater than or equal to 35 kg (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Harvoni 45 mg/200 mg film-coated tablets are indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in patients aged 3 to < 12 years (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Harvoni 33.75 mg/150 mg and 45 mg/200 mg oral granules are indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in patients aged 3 to < 12 years (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Een bio-equivalentiestudie is uitgevoerd waarin het granulaat is vergeleken met de 90 mg/400 mg filmomhulde tabletten. Op basis hiervan is bio-equivalentie aangetoond.
- Een fase II studie is uitgevoerd waarin de farmacokinetiek (PK), werkzaamheid en veiligheid bij kinderen is bepaald. Tevens is op basis van farmacokinetiek (PK) modellering aangetoond dat de dosering bij kinderen vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen.
- Voor 45 mg/200 mg sterkte van de filmomhulde tabletten wordt een biowaiver aangevraagd. In een *other concern* wordt de firma verzocht aan te tonen dat is voldaan aan de criteria voor een biowaiver. Verder resteert een vraag met betrekking tot de dissolutieprofielen.
- In rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) staat vermeld dat één patiënt de behandeling staakte door een bijwerking. Opgemerkt wordt dat deze passage moet worden aangepast, zodat

duidelijk wordt dat de smaak van het geneesmiddel aanleiding was voor het staken van de inname.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de nieuwe sterktes en indicaties, mits de resterende *other concerns* met betrekking tot de 200 mg filmomhulde tabletten voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 10.e

Lynparza

Productnaam	Lynparza
Werkzaam bestanddeel	olaparib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX46
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114336, 121003, 121004
Zaaknummer	746284

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: 100 en 150 mg: “Adenocarcinoma of the pancreas - Lynparza is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutated metastatic adenocarcinoma of the pancreas whose disease has not progressed on first-line platinum-based chemotherapy. 50, 100 en 150 mg: “Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of ovarian cancer and breast cancer.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van olaparib onderhoudsbehandeling vergeleken met placebo bij *germline BRCA1/2-mutated* (gBRCAm) patiënten met gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom, waarbij geen sprake was van ziekteprogressie na behandeling met eerstelijns chemotherapie. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival* (PFS) met *Overall Survival* (OS) als secundaire eindpunt. De resultaten wijzen op een 3,6 maanden mediane PFS winst ten opzichte van placebo. De OS data zijn immatuur en op *Quality of Life* (QoL) wordt geen verbetering gezien. Volgens het College is de *benefit/risk* balans op dit moment negatief.

- OS had hier het primaire eindpunt moeten zijn. Ook is geen effect op QoL aangetoond. In een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussieren wat de klinische relevantie is van de aangetoonde PFS winst, in afwezigheid van OS data. De firma wordt tevens verzocht binnen deze procedure een geüpdatete OS analyse te overleggen.
- De studiepopulatie is erg heterogeen in termen van mate van respons op eerstelijns therapie en redenen voor staken van eerstelijns therapie. Uit de huidige beschikbare data valt niet op te maken hoeveel patiënten tot de genoemde categorieën behoren, en hoe de werkzaamheid varieert tussen deze categorieën. Hierover wordt een *other concern* geformuleerd.
- In een *other concern* wordt de firma verzocht of de studieresultaten die zijn behaald bij de gBRCAm patiënten kunnen worden geëxtrapoleerd naar patiënten met een somatische BRCA mutatie.

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. Bediscussieerd moet worden wat de klinische relevantie is van de aangetoonde PFS winst, in afwezigheid van OS data. Tevens dient de firma een geüpdatete OS analyse te overleggen.

Agendapunt 10.f

Obiltoxaximab SFL

Productnaam	Obiltoxaximab SFL
Werkzaam bestanddeel	anthrax
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J06BB22
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	12 7392945171
Zaaknummer	739294

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Obiltoxaximab SFL is indicated in adults and paediatric patients for treatment of inhalational anthrax due to Bacillus anthracis in combination with appropriate antibacterial drugs. Obiltoxaximab SFL is also indicated in adults and paediatric patients for the post-exposure prophylaxis of inhalation anthrax when alternative therapies are not appropriate or are not available.”*

Kwaliteit

Het voorgestelde fabricageproces van het werkzame bestanddeel wordt onvoldoende ondersteund door data. Hierover is een *major objection* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Om ethische redenen kan de werkzaamheid van Obiltoxaximab niet worden onderzocht in placebogecontroleerde klinische studies. De werkzaamheid van Obiltoxaximab in *pre- and post-exposure prophylaxis* is daarom onderzocht in twee diermodellen (konijnen en apen). Vervolgens zijn de studieresultaten op basis van blootstellingsdata gebridget naar mensen. In de dierstudies is Obiltoxaximab toegediend als monotherapie of in combinatie met antibiotica (ciprofloxacine en levofloxacine). De studieresultaten wijzen uit dat de combinatie Obiltoxaximab + antibiotica leidt tot een verhoogde overleving in vergelijking met placebo. De veiligheid is onderzocht bij gezonde volwassenen in een placebogecontroleerde setting. In principe is de *proof of principle* aangetoond. Er is een multidisciplinaire *major objection* geformuleerd. Aangezien de klinische data erg beperkt zijn wegen de non-klinische data zwaarder, en juist op dit gebied zijn er een aantal vragen die moeten worden beantwoord voordat kan worden vastgesteld of de bioanalytische methoden betrouwbare resultaten opleveren. Verder roept dit product bij het College vragen op omtrent de praktische uitvoerbaarheid van de behandeling in noodsituaties.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *proof of principle* is aangetoond, maar mede door een aantal onzekerheden omtrent de bioanalytische methodiek kan de werkzaamheid bij mensen nog onvoldoende worden beoordeeld. Daarnaast resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.g

Otezla

Productnaam	Otezla
Werkzaam bestanddeel	apremilast
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 10 mg, 20 mg en 30 mg
Indicatiegebied	Ziekte van Behçet
ATC-code	L04AA32
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	114857, 114859, 114860
Zaaknummer	740915

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Otezla, alone or in combination with Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior DMARD therapy (see section 5.1).*

Otezla is indicated for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in adult patients who failed to respond to or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or psoralen and ultraviolet-A light (PUVA).

Otezla is indicated for the treatment of adult patients with oral ulcers associated with Behçet’s disease who are candidates for systemic therapy.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De werkzaamheid en veiligheid bij de voorgesteld indicatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie en een ondersteunende gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase II studie. De resultaten wijzen op een significante mate van werkzaamheid. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van de goedgekeurde indicaties.

De firma vraagt een jaar extra marktbescherming aan. De Rapporteurs gaan hier niet mee akkoord omdat ze de onderbouwing hiervoor onvoldoende vinden. De firma heeft niet aangetoond dat het klinische voordeel van behandeling met Otezla significant groter is dan het klinische voordeel van de huidige beschikbare behandelopties bij deze indicatie. Het College deelt deze zienswijze.

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 voldoende aangetoond dat dit geneesmiddel veilig en werkzaam is bij deze indicatie.

Agendapunt 10.h

Puldysa

Productnaam	Puldysa
Werkzaam bestanddeel	idebenone
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150 mg
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	N06BX13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Tesjechië
RVG-nummer	125093
Zaaknummer	737095

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For the treatment of respiratory dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD) not using glucocorticoids.”*

Dit is een hybride aanvraag met Mnesis 45 mg tabletten als referentiegeneesmiddel. De indicatie die wordt aangevraagd voor Puldysa wijkt af van de huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel: *“Treatment of cognitive and behavioural deficits due to cerebral pathologies of vascular or degenerative origin.”* Ook de aangevraagde sterkte (150 g) wijkt af van de goedgekeurd sterkte van het referentiegeneesmiddel (45 mg).

Kwaliteit

De firma wordt verzocht te bediscussiëren of is voldaan aan de vereisten in het richtsnoer *pharmaceutical development of medicines for paediatric use*. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk waarom voor een orale toedieningsroute is gekozen, gelet op de lage biobeschikbaarheid, en de hoge inter-individuele variabiliteit en farmacokinetiek (PK) bij kinderen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van de DELPHI studie en de DELOS studie (prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met DMD patiënten), en de resultaten van de SYROS studie. De SYROS studies is een retrospectieve cohortstudie waarin de evolutie van lange termijn longfunctie gedurende behandeling met idebenone is vergeleken met idebenone-vrije perioden bij DMD patiënten die de DELOS studie hadden doorlopen.

- De Rapporteurs formuleren een aantal overkoepelende *major objections* over de studies. Het College steunt deze bezwaren. De DELOS studie en de DELPHI studie bevatten een aantal methodologische tekortkomingen die niet kunnen worden opgelost met heranalyses. Los van de tekortkomingen bieden de data van deze studies onvoldoende onderbouwing voor werkzaamheid, zowel op korte als op langere termijn.
- Een bevestigende studie (MILOS) staat op het punt te worden uitgevoerd. Ook deze studie bevat methodologische tekortkomingen. In deze studie kunnen echter nog wijzigingen worden doorgevoerd aangezien deze nog niet is gestart. De firma wordt

verzocht het studieontwerp aan te passen in lijn met een eerder afgegeven wetenschappelijk advies.

- De Rapporteur stelt een aantal gedetailleerde vragen over de DELOS studie, de DELPHI studie en de *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Deze vragen worden niet gesteund door het College.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aangetoond dat sprake is van werkzaamheid, zowel op korte als op langere termijn. De resultaten van de MILOS studie, waarvan de studieopzet nog dient te worden aangepast, zijn vereist om meer inzicht te krijgen in de werkzaamheid.

Agendapunt 10.i

Sovaldi

Productnaam	Sovaldi
Werkzaam bestanddeel	sofosbuvir
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmohulde tabletten: 400 mg Aangevraagd - filmomhulde tabletten: 200 mg granulaat: 150 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AP08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	125176, 125177, 125178, 113767
Zaaknummer	739379

Het betreft de 1^e ronde van een *line-extension* via de centrale procedure voor drie nieuwe sterktes/formuleringen met nieuwe (kinder)indicaties. Ook wordt een nieuwe indicatie aangevraagd voor de reeds geregistreerde 400 mg sterkte. Op basis hiervan wordt voorgesteld de huidige goedgekeurde indicatie als volgt aan te passen: "Sovaldi 400 mg film coated tablets are is indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults and in adolescents aged 12 to <18 years (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Sovaldi 400 mg tablets are also indicated in combination with other medicinal products for the treatment of CHC in paediatric patients aged 3 to < 12 years who weigh greater than or equal to 35 kg (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Sovaldi 150 mg and 200 mg oral granules, 200 mg film-coated tablets are indicated in combination with other medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in patients aged 3 to < 12 years (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

For hepatitis C virus (HCV) genotype specific activity, see sections 4.4 and 5.1."
Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Een bio-equivalentiestudie is uitgevoerd waarin het granulaat is vergeleken met de 400 mg filmomhulde tabletten. Op basis hiervan is bio-equivalentie aangetoond.
- Een fase II studie is uitgevoerd waarin de farmacokinetiek (PK), werkzaamheid en veiligheid bij kinderen is bepaald. Tevens is op basis van farmacokinetiek (PK) modellering aangetoond dat de dosering bij kinderen vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen.
- Voor 200 mg sterkte van de filmomhulde tabletten wordt een biowaiver aangevraagd. In een *other concern* wordt de firma verzocht aan te tonen dat is voldaan aan de criteria voor een biowaiver. Verder resteert een vraag met betrekking tot de dissolutieprofielen.
- In rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) staat vermeld dat één patiënt de behandeling staakte door een bijwerking. Opgemerkt wordt dat deze passage moet worden aangepast, zodat duidelijk wordt dat de smaak van het geneesmiddel aanleiding was voor het staken van de inname.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de nieuwe sterktes en indicaties, mits de resterende *other concerns* met betrekking tot de 200 mg filmomhulde tabletten voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 10.j

Tybost

Productnaam	Tybost
Werkzaam bestanddeel	cobicistat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 400 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	V03AX03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen
RVG-nummer	112218
Zaaknummer	746461

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Tybost is indicated as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir or darunavir as part of antiretroviral combination therapy in human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infected adults and adolescents aged 12 years and older, weighing at least 35 kg.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De belangrijkste studie die de uitbreiding van de indicatie ondersteunt, is een nog lopende open-label fase-II/III-multicohortstudie ter evaluatie van de farmacokinetiek (PK), veiligheid en effectiviteit.

PK-analyse toont een vergelijkbare blootstelling bij zowel adolescenten als volwassenen, wat verder wordt ondersteund door de aangeleverde effectiviteitsdata. Informatie omtrent de veiligheid uit deze studie is te beperkt (n=8) om conclusies uit te kunnen trekken. Voor het werkzame bestanddeel cobicistat is echter al eerder geconcludeerd dat het veiligheidsprofiel in adolescenten vergelijkbaar is met dat in volwassenen, dus er is geen reden aan te nemen dat dat anders zal zijn bij Tybost. Overall kan derhalve worden aangenomen dat Tybost geschikt is voor adolescenten van 12 jaar of ouder met een lichaamsgewicht van 35 kg of meer.

Enkele issues omtrent de studie moeten voor goedkeuring wel nog worden opgelost.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er is een positieve *benefit/risk* balans op basis van PK, werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten van minimaal 12 jaar met een gewicht van minstens 35 kg.

Agendapunt 10.k

Xenleta

Productnaam	Xenleta
Werkzaam bestanddeel	lefamulin
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 600 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01XX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	124996, 125013
Zaaknummer	733542

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in adults.”*

Kwaliteit

De *New Active Substance* (NAS) status wordt geclaimd, maar er is meer informatie nodig om te kunnen beoordelen of lefamulin hiervoor in aanmerking komt.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van 24 fase I studies, een fase II studie (bij patiënten met *Acute Bacterial Skin And Skin Structure Infections* (ABSSSI)) en twee fase III studies bij patiënten met CAP. Het doel van de twee fase III studies is het aantonen van non-inferioriteit ten opzichte van moxifloxacine.

- De beschikbare data wijzen in de richting van non-inferioriteit van lefamulin ten opzichte van moxifloxacine, maar op *‘clinical and microbiological success rates at Test of Cure (TOC)’* blijkt lefamulin numeriek inferieur te zijn aan moxifloxacine. Het College vindt dat de werkzaamheid onvoldoende is aangetoond. Opgemerkt wordt dat 25% van de patiënten in de fase III studies waren voorbehandeld met andere pneumoniebehandelingen, en dat in de studies geen patiënten met ernstige pneumonie waren geïncludeerd.
- Op basis van farmacokinetiek (PK) – farmacodynamiek (PD) (PK/PD) analyses is de voorgestelde dosering onvoldoende onderbouwd, met name voor de behandeling *Streptococcus pneumoniae* infecties.
- Lefamulin geeft cardiovasculaire en hepatische bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen van moxifloxacine. De firma wordt verzocht de indicatie op dezelfde wijze in te perken als voor moxifloxacine is gedaan (door toevoegen van *‘only when it is considered inappropriate to use antibacterial agents that are commonly recommended for the initial treatment of CAP’*).

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Werkzaamheid is onvoldoende onderbouwd (met name bij *Streptococcus pneumoniae* infecties), de dosering is onvoldoende onderbouwd en de indicatie moet in lijn worden gebracht met de huidige goedgekeurde indicatie van moxifloxacin.

Agendapunt 10.1

Zercepac

Productnaam	Zercepac
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 150 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	125134
Zaaknummer	738631

Het betreft de 1^e ronde van een biosimilar aanvraag via de centrale procedure met Herceptin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Herceptin zijn goedgekeurd: “*HER2 positive metastatic breast cancer (MBC), HER2 positive early breast cancer (EBC) and HER2 positive gastric cancer (GC).*” Dit is een verkorte weergave van de indicaties.

Kwaliteit

In de kwaliteitsonderzoeken zijn batches van het referentiegeneesmiddel gebruikt die waren ingevroren vóór de houdbaarheidsdatum, en zijn gebruikt ná de houdbaarheidsdatum. In de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) van het referentiegeneesmiddel staat specifiek vermeld dat dit geneesmiddel niet mag worden ingevroren. In een *major objection* wordt de firma verzocht te bediscussiëren in hoeverre de kwaliteit van de betreffende ingevroren batches representatief is voor de kwaliteit van het referentiegeneesmiddel. Opgemerkt wordt dat dit een belangrijk discussiepunt is dat ook speelt bij andere geneesmiddelen. Specifiek is het de vraag of het bewaaradvies in de SmPC leidend moet zijn, of dat het invriezen van een dergelijk geneesmiddel acceptabel is, wanneer middelen een validatie wordt aangetoond dat het geneesmiddel na ontdooien nog steeds van goede kwaliteit is. Verder is er een *major objection* geformuleerd met betrekking tot de karakterisering van de *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC)*, en is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van een *Good Manufacturing Practice (GMP)* certificaat voor een van de fabrikanten.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De resultaten van een fase III studie wijzen uit dat Zercepac en het referentiegeneesmiddel vergelijkbare werkzaamheid vertonen. De dataset op gebied van veiligheid en immunogeniciteit is echter incompleet en hierover is een *major objection* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is *biosimilarity* niet aangetoond.

- 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 30 september - 3 oktober 2019**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar 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**
Acht 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** **Givlaari**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Insuline**
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)

Dr. J.N. Belo

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. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar

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