

Vastgesteld d.d.
6 februari 2020

Openbaar verslag van de 941^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 21 november 2019 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
28-02-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
29-01-2021	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.b, 7.i, 7.k, 10.a, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 13.7.a en 13.7.b. Voor de volgende agendapunten is nog een definitief besluit genomen: 10.b en 10.i	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 935^e Collegevergadering d.d. 29 augustus 2019
 - 5.b Conceptverslag 936^e Collegevergadering d.d. 11 september 2019
 - 5.c Conceptverslag 937^e Collegevergadering d.d. 26 september 2019
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Lareb signaal – bupropion en alopecia
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Atazanavir Lupin
 atazanavir
 Infectieziekten
 - 7.b Duphalac
 lactulose
 Gastro-intestinaal
 - 7.c Gabapentine Strides
 gabapentine
 Neurologie / Pijn



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

www.cbg-meb.nl

- 7.d Gabapentine Strides
gabapentine
Neurologie / Pijn
- 7.e Cefuroxim Stravencon, Imipenem/Cilastatine Stravencon en Piperacilline/Tazobactam Stravencon
cefuroxim, imipenem, cilastatine, piperacilline, tazobactam
Infectieziekten
- 7.f Givlaari
givosiran
Hepatologie
- 7.g LOXO-292
selpercatinib
Oncologie
- 7.h Aanvraag voor wijziging betreffende een medisch hulpmiddel met *paclitaxel* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
- 7.i Ranitidine
ranitidine
Gastro-intestinaal
- 7.j Trepulmix
treprostinil
Cardiovasculair
- 7.k Zolgensma
onasemnogene abeparvovec
Spierziekten
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Cosentyx
secukinumab
Auto-immuunziekten
- 10.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *satralizumab* als werkzaam bestanddeel en ATC code L04AA, waarmee deze valt onder de klasse *immunosuppressants*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.c Filgotinib Gilead
filgotinib
Reumatologie
- 10.d Fortacin
lidocaïne en prilocaïne
Premature ejaculatie
- 10.e Jorveza
budesonide
Gastro-intestinaal
- 10.f Novistig
glycopyrronium en neostigmine
Neurologie
- 10.g Taltz
ixekizumab

10.h	Auto-immuunziekten Votubia everolimus Oncologie
10.i	Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met <i>ceftaroline fosamil</i> als werkzaam bestanddeel en ATC code J01DI02, waarmee deze valt onder de klasse <i>other beta-lactam antibacterials</i> . Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC – agenda 25-28 november 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	Rekambys rilpivirine Infectieziekten
13.7.b	Vocabria cabotegravir Infectieziekten
13.7.c	Verslag van de 19 ^e vergadering van de Raad van Advies
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
14	Rondvraag
15	Sluiting

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 941^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor dhr. Van Holsteijn, mevr. Van Ee, mevr. Gilberts en mevr. Martial, die voor het eerst deelnemen aan de Collegevergadering. Dhr. Van Holsteijn en mevr. Van Ee lopen stage bij Programma Goed Gebruik van het aCBG. Mevr. Gilberts is *Regulatory Project Leader* (RPL) bij Farmacotherapeutische (FT) groep 3 van het aCBG. Mevr. Martial is ziekenhuisapotheker in opleiding. Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Crombag, lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 6.1.a dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van één van de betreffende firma's. Op basis van het integriteitbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over deze agendapunten. Gedurende de bespreking van het betreffende agendapunt is Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunt 4 volgen de agendapunten 6 en 12. Vervolgens agendapunten 7.i, 7.k, 7.b, 7.f 7.j, 10.a, 10.g, 10.h, 10.i en 10.b tot en met 10.f. Hierna volgen de agendapunten 7.h, 7.g, 7.c, 7.d, 7.a en 7.e. en agendapunten 5, 9 en 11, waarna vanaf agendapunt 13 de reguliere agendavolgorde wordt gevolgd. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Internationale bijwerkingenweek - meld voor veiliger medicijngebruik

25 november start de bijwerkingenweek, een jaarlijkse internationale campagne waar het aCBG en Bijwerkingencentrum Lareb ook aan meedoen. Doel van deze week is medicijngebruikers én zorgverleners bewust te maken van het belang van het melden van bijwerkingen, zeker als iemand meerdere medicijnen tegelijk gebruikt. Met deze meldingen ontstaat een completer beeld van de veiligheid van medicijnen.

Jaarplan en begroting 2020

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft aangegeven akkoord te kunnen gaan met het Jaarplan en de begroting voor 2020. De formele goedkeuring volgt in december.

Strategisch Business Plan (SBP)

Het ministerie van VWS heeft aangegeven het *Strategisch Business Plan* (SBP) voor het eind van dit jaar te goed te kunnen keuren. Er is ook overleg geweest met het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV). Ook zij waren positief.

Boek over de geneesmiddelenzorg

Op 18 november verschijnt 'Zó werkt de geneesmiddelenzorg'. Dit boek van het Platform Zó werkt de Zorg brengt het systeem van de Nederlandse geneesmiddelenzorg in beeld: van ontwikkeling tot beoordeling, vergoeding en

verstrekking. Veel partijen die een rol spelen in de geneesmiddelenzorg werkten mee aan dit boek, ook het aCBG.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 935^e Collegevergadering d.d. 29 augustus 2019

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 936^e Collegevergadering d.d. 11 september 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 5.c

Conceptverslag 937^e Collegevergadering d.d. 26 september 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 6 **Geneesmiddelenbewaking**

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

Gedurende de bespreking van agendapunt 6.1.a is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 6.1a **Lareb signaal – bupropion en alopecia**

Bijwerkingencentrum Lareb ontving dertien meldingen van haaruitval bij patiënten die bupropion gebruiken. Zowel mannen als vrouwen hadden hier last van. Bij de meeste patiënten begon haaruitval binnen drie maanden na het starten van bupropion. Bupropion wordt gebruikt bij de behandeling van een depressie (Wellbutrin) of als hulpmiddel bij het stoppen met roken (Zyban). De leeftijd van de patiënten die haaruitval meldden varieerde van 23 tot 58 jaar. Bij de helft van de patiënten herstelde de haaruitval na het stoppen van bupropion. Eén patiënt kreeg opnieuw last van haaruitval nadat hij na een periode opnieuw begon met bupropion. Een aantal patiënten bleef bupropion doorgebruiken en was op het moment van melden niet hersteld.

Deze vermeende associatie wordt ook gezien in een retrospectieve cohortstudie (Etminan *et al*), en is statistisch significant disproportioneel aanwezig in de *World Health Organisation (WHO)* database. Verder heeft de *Food and Drug Administration (FDA)* alopecia al opgenomen in het label van bupropion.

Volgens de meest recente bupropion-PSUSA (*Periodic Safety Update Single Assessment*) uit 2018 zijn er cumulatief 1,170 alopecia cases gerapporteerd. Deze cases hebben niet tot een signaal geleid omdat haaruitval ook vaak in deze populatie voorkomt. Ook is er geen bewijs van disproportionele aanwezigheid in de EudraVigillance database.

Het College vindt dit een mogelijk relevant signaal. Haaruitval is een vaak voorkomend probleem, zeker in de wat oudere populatie die dit middel gebruikt, maar er zijn vele onderliggende oorzaken mogelijk. Volgens het College bieden de Lareb meldingen op dit moment onvoldoende bewijs voor een causaal verband tussen bupropion en haaruitval. De eerstvolgende PSUSA wordt echter pas in maart 2022 verwacht. Aangezien Nederland *Reference Member State (RMS)* is van Wellbutrin en Zyban besluit het College de firma te verzoeken een cumulatieve review in te dienen van cases en literatuur m.b.t. haaruitval. Dit kan leiden tot een voorstel voor een aanpassing van de productinformatie, indien nodig.

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 Atazanavir Lupin

Productnamen	Atazanavir Lupin
Werkzame bestanddelen	atazanavir
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 200 mg en 300 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AE08
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	123329, 123330
Zaaknummer	664343

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Reyataz[®] als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Reyataz[®] is goedgekeurd: *“Treatment of HIV-1 infected adults and paediatric patients 6 years of age and older, co-administered with low dose ritonavir, in combination with other antiretroviral medicinal products.”*

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

Eerder in de procedure werd vastgesteld dat op basis van de huidige beschikbare data geen bio-equivalentie is aangetoond ten opzichte van het referentiegeneesmiddel. Als gevolg daarvan kan de *biowaiver of strength* niet worden toegekend en kan geen dissolutielimiet en houdbaarheid worden vastgesteld. Hierover zijn *major objections* geformuleerd die tot op heden niet zijn opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving van dit geneesmiddel.

Agendapunt 7.b

Duphalac

Productnaam	Duphalac
Werkzame bestanddelen	lactulose
Farmaceutische vorm en sterkte	stroop: 667 mg/ml
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A06AD11
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	01467
Zaaknummer	760624

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

- “Obstipatie, ter regulering van het fysiologische ritme van het colon.
- Wanneer zachte ontlasting gewenst is (bijvoorbeeld bij aambeien, na een operatie aan colon of anus).
- Hepatische encefalopathie (HE): ter behandeling en preventie van hepatisch coma of precoma.
- Darmreiniging als voorbereiding op colonoscopie bij volwassenen.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma heeft zelf geen studies uitgevoerd. De indicatie wordt onderbouwd met negen publicaties. De Coelho (*et al* 2013) studie wordt als pivotal opgevoerd. In deze studie is lactulose + bisacodyl vergeleken met PEG4000 + bisacodyl bij 200 patiënten. Volgens de auteur is *bowel preparation* het primaire eindpunt. De auteur concludeert op basis van de studieresultaten dat lactulose als voorbereiding op colonoscopie even effectief is als PEG4000. De firma heeft een eigen post-hoc statistische analyse op de data uitgevoerd, en concludeert op basis daarvan dat lactulose + bisacodyl non-inferieur is aan PEG4000 + bisacodyl.

- Opgemerkt wordt dat het finale studierapport, het studieprotocol en het statistische analyseplan van de Coelho studie niet beschikbaar zijn, waardoor niet kan worden vastgesteld hoe de studie was gepland en uitgevoerd. Hierdoor zijn er veel onzekerheden. Zo is bijvoorbeeld niet duidelijk of non-inferioriteit vooraf was gespecificeerd. Ook kan de robuustheid van de studieresultaten niet worden beoordeeld. De firma wordt verzocht de ontbrekende data te overleggen. Zonder deze data kan geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Tevens wordt de firma verzocht aanvullende data aan te leveren uit een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek.
- Met betrekking tot de overige publicaties waarnaar verwezen wordt, wordt opgemerkt dat in de betreffende studies een andere schaal voor darmreiniging is gebruikt. Hierdoor is niet duidelijk hoe deze resultaten moet worden geïnterpreteerd.

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 overlegde publicaties bieden onvoldoende onderbouwing voor deze indicatie.

Agendapunt 7.c

Gabapentine Strides

Productnaam	Gabapentine Strides
Werkzaam bestanddeel	gabapentine
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 100 mg, 300 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Neurologie / Pijn
ATC-code	N03AX12
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124063, 124067, 124068
Zaaknummer	697107

Het betreft de 3^e ronde van een generieke aanvraag via de decentrale procedure met Neurontin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Neurontin zijn goedgekeurd: "Epilepsie - Gabapentine Strides is geïndiceerd als aanvullende therapie bij de behandeling van partiële aanvallen met en zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Gabapentine Strides is geïndiceerd als monotherapie bij de behandeling van partiële aanvallen met en zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Behandeling van perifere neuropathische pijn - Gabapentine Strides is geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, bij volwassenen."

Kwaliteit

Eerder in de procedure werd vastgesteld dat er verschillende verpakkingsgroottes waren waarvoor geen adequate stabiliteitsstudies en *in-use* studies waren ingediend. Inmiddels zijn de betreffende verpakkingsgroottes ingetrokken.

Verder ontbrak een *Qualified Person* (QP) verklaring voor een specifieke vrijgiftefabrikant. Deze is inmiddels aangeleverd.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren die eerder in de procedure werden geformuleerd zijn opgelost.

Agendapunt 7.d

Gabapentine Strides

Productnaam	Gabapentine Strides
Werkzaam bestanddeel	gabapentine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 600 mg en 800 mg
Indicatiegebied	Neurologie / Pijn
ATC-code	N03AX12
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124059, 124062
Zaaknummer	696306

Het betreft de 3^e ronde van een generieke aanvraag via de decentrale procedure met Neurontin als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Neurontin zijn goedgekeurd: "Epilepsie - Gabapentine Strides is geïndiceerd als aanvullende therapie bij de behandeling van partiële aanvallen met en zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Gabapentine Strides is geïndiceerd als monotherapie bij de behandeling van partiële aanvallen met en zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Behandeling van perifere neuropathische pijn - Gabapentine Strides is geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, bij volwassenen."

Kwaliteit & Klinische onderzoeken

Eerder in de procedure is vastgesteld dat op basis van de huidige beschikbare data de biowaiver voor de 600 mg niet kan worden toegekend. Ook kan voor beide sterktes de dissolutielimiet (en daarmee de houdbaarheid) niet adequaat worden vastgesteld. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Deze *major objections* zijn tot op heden niet opgelost.

Non-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.e

Cefuroxim Stravencon, Imipenem/Cilastatine Stravencon en Piperacilline/Tazobactam Stravencon

Productnamen	Cefuroxim Stravencon, Imipenem/Cilastatine Stravencon en Piperacilline/Tazobactam Stravencon
Werkzame bestanddelen	cefuroxim, imipenem, cilastatine, piperacilline, tazobactam
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01C (piperacilline, tazobactam) J01D (cefuroxim, imipenem, cilastatine)
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummers	117162, 117167, 117168, 114780, 114781, 114973
Zaaknummer	757642

Het betreft een voorgestelde intrekking van de handelsvergunning van een zestal producten van de firma Stravencon Limited, op grond van de onbereikbaarheid van de firma en het niet voldoen aan de verplichtingen genoemd in Artikel 51 van de geneesmiddelenwet.

- Brieven worden teruggestuurd, omdat de firma niet gevestigd zou zijn op het bekende adres
- De *Qualified Person* (QP) heeft gemeld dat de firma 'into receivership' is gegaan.
- De firma betaalt geen jaarvergoeding; ook niet in andere lidstaten.
- De producten zijn niet beschikbaar op de Nederlandse markt.

Conclusie

Het College **besluit** de handelsvergunning voor deze geneesmiddelen in te trekken. Besloten is dat geen voornemen uitgestuurd wordt, aangezien de firma voldoende mogelijkheden heeft gehad om te reageren. Dit is in lijn met een principebesluit van het College van een aantal jaar geleden.

Agendapunt 7.f

Givlaari

Productnaam	Givlaari
Werkzaam bestanddeel	givosiran
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 189 mg/ml
Indicatiegebied	Hepatologie
ATC-code	A16AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	125269
Zaaknummer	744971

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults and adolescents aged 12 years and older.”*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 936^e Collegevergadering (d.d. 11 september 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is vooralsnog **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is in principe positief, maar er resteert een *major objection* ten aanzien van de indicatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De firma heeft additionele data overlegd. Hieruit blijkt dat givosiran niet alleen leidt tot een vermindering in frequentie van aanvallen, maar ook tot een vermindering in ernst van de aanvallen en een verbeterd welbevinden van de patiënt tussen twee aanvallen. De beschikbare data van niet-Acute Intermittierende Porfyrie (AIP)-patiënten is nog steeds beperkt, maar gelet de sterke biologische rationale en op basis van de onderliggende pathofysiologie bij de verschillende typen kan de effectiviteit van givosiran worden geëxtrapoleerd naar de niet-AIP-populatie. Wel dient de resterende onzekerheid over de werkzaamheid bij de niet-AIP-populatie te worden omschreven in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Op basis van deze overwegingen wordt de aangevraagde brede indicatie nu aanvaardbaar geacht.
- De strategie voor dosisaanpassingen, zoals deze nu door de firma wordt voorgesteld, is nog niet acceptabel. De werkzaamheid en veiligheid van de voorgestelde laagste dosering kunnen op basis van de huidige beschikbare data niet worden beoordeeld. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht de onzekerheden omtrent de laagste dosering op te nemen in rubriek 4.4 van de SmPC.
- Tot slot dient in rubriek 4.4. van de SmPC te worden opgenomen dat er weinig data beschikbaar is over de werkzaamheid en veiligheid van givosiran bij patiënten met ernstige leverstoornissen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde zijn voldoende opgelost, mits de SmPC op de genoemde punten worden aangepast.

Agendapunt 7.g

LOXO-292

Productnaam	LOXO-292
Werkzaam bestanddeel	selpercatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	---
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	---
Zaaknummer	748623

Het betreft de 2^e ronde van een zienswijzeprocedure die in dit geval volgt op een aanvraag voor een *compassionate use* programma (CUP). Middels een CUP kunnen bij uitzondering niet geregistreerde geneesmiddelen voor worden geschreven. Het gaat dan om een specifieke situatie, waarin beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor meerdere patiënten (cohort) noodzakelijk wordt gevonden, voordat een handelsvergunning wordt toegekend.

Voor het uitvoeren van een CUP dient door de firma een verzoek ingediend te worden bij het aCBG. Dit verzoek moet aangeven hoe de cohort van patiënten zal worden gedefinieerd. In dit geval betreft het patiënten die voldoen aan de volgende indicatie: *“Advanced solid tumours, including rearranged during transfection (RET) fusion-positive solid tumours (e.g., non-small cell lung cancer [NSCLC], thyroid, pancreas, colorectal), RET mutant medullary thyroid cancer (MTC), and other tumours with RET activation (e.g., mutations in other tumour types or other evidence of RET activation).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De op dit moment beschikbare data voor LOXO-292 zijn onvoldoende om een cohort te definiëren waarvoor dit product als onmisbaar gezien kan worden. Dit geldt dus ook voor het cohort gedefinieerd door de bovengenoemde indicatie. Daarnaast zijn er voor een subset van deze indicatie andere geneesmiddelen geregistreerd en is het onduidelijk of de *benefit/risk* balans van dit middel (LOXO-292) beter is. Inmiddels heeft de firma een schriftelijke zienswijze gegeven. Hierbij zijn geen nieuwe inzichten opgedaan. Het College ziet geen aanleiding om zijn eerder ingenomen negatieve standpunt te wijzigen.

Conclusie

Het College **besluit** de CUP aanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren.

Agendapunt 7.h

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.i

Ranitidine

Productnaam	Ranitidine
Werkzaam bestanddeel	ranitidine
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A02BA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	09265, 11141, 18864, 09265; 28386, 119027, 22359, 22360, 21969, 21970, 31479, 31480
Zaaknummer	761217

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 939^e Collegevergadering (d.d. 24 oktober 2019). Het betreft de 1^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 31 via de centrale procedure. Een artikel 31 arbitrageprocedure wordt gestart wanneer de belangen van de Gemeenschap in het geding zijn (*Community Interest*) door problemen met de veiligheid of werkzaamheid van een geneesmiddel of een klasse geneesmiddelen.

In juli 2019 werd in bepaalde batches ontdekt dat de maagzuurremmer ranitidine vervuild was met N-Nitrosodimethylamine (NDMA). NDMA behoort tot de chemische groep van nitrosaminen en zijn geclassificeerd als waarschijnlijk kankerverwekkend. Naar aanleiding hiervan is de onderhavige arbitrageprocedure gestart, waarin de mogelijke risico's van de verontreiniging worden beoordeeld.

In september 2019 is in het kader van deze arbitrageprocedure een lijst met vragen gestuurd naar de handelsvergunninghouders van ranitidine bevattende geneesmiddelen. De vragen gingen o.a. over analyses met betrekking tot de hoeveelheid NDMA en de mogelijke *root cause*. Tevens zijn non-klinische en klinische vragen gesteld over het carcinogene potentieel van ranitidine en over de *mogelijke in vivo* formatie van NDMA. Inmiddels heeft 65 – 70% van de handelsvergunninghouders gereageerd op één of meerdere vragen.

- Kwaliteit/hoeveelheid NDMA - in bijna alle geteste eindproducten is NDMA aangetroffen in hoeveelheden die boven de acceptabele limiet van 0,16 ppm uitkomen. Gebleken is dat het gehalte NDMA in het werkzame bestanddeel toeneemt met de tijd. Het is niet duidelijk of dit ook het geval is voor de eindproducten.
- Mogelijke oorzaken – De oorzaak voor de vorming van NDMA is nog niet duidelijk. Mogelijk ontstaat NDMA door autodegradatie al binnen de houdbaarheidstermijn van ranitidine.
- Non-klinisch – Conventionele carcinogeniteitsstudies in dieren wijzen uit dat ranitidine op zichzelf niet carcinogeen is. Dit zegt niets over de risico's van de NDMA verontreiniging. De NDMA niveaus in de ranitidine zijn te laag om dit risico in die studies te kunnen meten. Rattenstudies met puur NDMA laten dit tumorrisico wel zien, op basis waarvan geëxtrapoleerd kan worden. Een ander belangrijk discussiepunt hier is de vraag of NDMA-vorming in het menselijk lichaam (*in vivo*) plaats kan vinden. Een recente publicatie suggereert dat dit kan. Wat onderzoek hiernaar bemoeilijkt is het feit dat in het menselijk lichaam achtergrondgehalten aan NDMA aanwezig kunnen zijn. Hierdoor valt moeilijk vast

te stellen of in het lichaam aangetroffen NDMA afkomstig is van ranitidine. Verder was in de publicatie niet duidelijk of NDMA al in het ranitidine aanwezig was bij inname. De huidige beschikbare data wijzen erop dat NDMA-vorming in de maag alleen optreedt bij nitrietconcentraties die dusdanig hoog zijn dat deze onder fysiologische omstandigheden niet te verwachten zijn. Op dit moment is het onbekend of ranitidine in de darmen kan leiden tot NDMA-vorming. Op stofwisselingsniveau is aangetoond dat DMA een minor metaboliet kan zijn van ranitidine. DMA zou een precursor kunnen zijn voor de vorming van NDMA. Het is onbekend of dit daadwerkelijk het geval is. Met betrekking tot de NDMA in de urine wordt verwezen naar de eerdergenoemde publicatie. Opgemerkt wordt dat de urinegehalten NDMA die in de betreffende publicatie worden beschreven dusdanig hoog zijn dat er mogelijk sprake is van een meetfout.

Op basis van deze overwegingen wordt geconcludeerd dat er nog geen uitsluitel kan worden gegeven over de mogelijke *in vivo* vorming van NDMA in het menselijk lichaam. Opgemerkt wordt dat dit verder moet worden uitgezocht in een studie met isotopen gelabelde ranitidine. Met deze labelling kan worden vastgesteld of in het lichaam aangetroffen NDMA afkomstig is van ranitidine.

- Klinische veiligheidsdata –De beperkte beschikbare klinische veiligheidsdata wijzen uit dat er geen bewijs is dat ranitidine de unieke oorzaak is in het ontstaan van kanker bij patiënten. Ook de epidemiologische data wijzen niet op een causaal verband voor het ontstaan van kanker. Een *Drug Utilisation Study* (DUS) geeft mogelijk meer inzicht op dit gebied. Momenteel loopt een tender voor een DUS.

Duidelijk wordt dat de antwoorden van de firma's op dit moment onvoldoende duidelijkheid bieden omtrent de mogelijke oorzaak voor de NDMA vorming. Inmiddels is een nieuwe lijst met vragen opgesteld die moet leiden tot meer inzicht in de formatie van NDMA, in de mogelijke vorming van NDMA (vanuit ranitidine) in het menselijk lichaam, en in de mogelijke toename in het gehalte NDMA in het eindproduct (binnen de houdbaarheidstermijn).

Dit onderwerp leidt tot een uitvoerige Collegediscussie. Centraal staat de vraag of de handelsvergunningen van ranitidine bevattende geneesmiddelen geschorst zouden moeten worden.

- Op dit moment is het nog zo dat (oude) batches waarvan het gehalte NDMA onder de gestelde limiet valt, weer toegelaten mogen worden op de Nederlandse markt. Opgemerkt wordt dat er geen nieuwe batches meer op de markt komen aangezien de *Certificate of Suitability* (CEPs) zijn ingetrokken door de EDQM. Het is echter niet uitgesloten dat het gehalte NDMA in het eindproduct nog toeneemt nadat een batch is getest. Dit is zorgelijk en hier moet opheldering over komen. Samen met de resterende onduidelijkheid omtrent de mogelijke *in vivo* vorming van NDMA rechtvaardigt dit een schorsing van de handelsvergunningen. Batches waarin het gehalte NDMA de gestelde limiet overschrijden voldoen immers niet meer aan de toelatingsvoorwaarden.
- Het College ondersteunt de vraag om een mechanistische studie met gelabelde ranitidine, om meer inzicht te krijgen in mogelijke *in vivo* vorming van NDMA. Benadrukt wordt dat een dergelijke studie met mensen moet worden uitgevoerd, aangezien dierstudies problemen op gebied van interspecies extrapolaties met zich meebrengen.

Conclusie

De resterende vragen kunnen alleen worden opgelost met nieuwe studies, en daarom wordt verwacht dat de bedenkingen ten aanzien van de *benefit/risk* niet opgelost kunnen worden binnen de huidige artikel 31 procedure. Gezien de onzekerheden en de duidelijke impact op de *benefit/risk* acht het College een voornemen tot schorsing voor alle handelsvergunningen voor ranitidine noodzakelijk en besluit dit op Europees niveau te adviseren. Schorsing zal inhouden dat er in Europa geen geldige ranitidine handelsvergunning meer bestaat, totdat de firma's hebben voldaan aan de regulatoire voorwaarden die aan de schorsing zijn verbonden (het overleggen van de benodigde studies waaruit duidelijk moet worden dat het risico afwezig is of ten hoogstens ingeperkt tot een acceptabel niveau). Indien aan de voorwaarden is voldaan wordt de geschorste handelsvergunning weer omgezet in een 'normale' handelsvergunning.

Agendapunt 7.j

Trepulmix

Productnaam	Trepulmix
Werkzaam bestanddeel	treprostinil
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml en 10 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AC21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	124552, 124554, 124555, 124556
Zaaknummer	715315

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Trepulmix is indicated for the treatment of adult patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), or persistent or recurrent CTEPH after surgical treatment (severity classified WHO Functional Class (FC) II, III or IV), to improve exercise capacity and symptoms of the disease.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1^e ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 928^e Collegevergadering (d.d. 9 mei 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Verwezen wordt naar het Collegestandpunt ten aanzien van dit geneesmiddel in de 909^e Collegevergadering.”

Kwaliteit

Een aantal *other concerns* resteren, maar het merendeel is opgelost.

Non-klinische onderzoeken

De *Environmental Risk Assessment* (ERA) is nog niet volledig. Hierover resteert een *other concern*.

Klinische onderzoeken

De klinische *major objections* zijn opgelost. In onderhavige ronde is de indicatie beperkt tot WHO klasse III of IV. Ook het indicatiedeel *‘to improve symptoms of the disease’* is uit de indicatie verwijderd. Nu maken de patiëntengroepen waarbij twijfel was over de werkzaamheid geen deel meer uit van de indicatie. De indicatie wordt nu acceptabel geacht. Verder is de maximale infusiesnelheid nu beter 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. De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

Agendapunt 7.k

Zolgensma

Productnaam	Zolgensma
Werkzame bestanddelen	onasemnogene abeparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2 x 10 ¹³ vg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	M09AX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123942
Zaaknummer	690362

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Zolgensma is indicated for the treatment of 5q-patients with either 2 or 3 SMN2 copies, or a clinical diagnosis of type 1 SMA less than 2 years. The benefit/risk profile of onasemnogene abeparvovec in patients with advanced SMA and irreversible motor neuron loss and kept alive through permanent ventilation is not established.”*

De 3^e ronde van de aanvraag is eerder besproken in o.a. de 939^e Collegevergadering (d.d. 24 oktober 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“Het College blijft **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de overkoepelende *major objection* wordt opgelost en de firma de commitment aangaat om in de komende jaren data te blijven aanleveren, zodat de behandelde patiënten langdurig kunnen worden gemonitord. Verder dient de indicatie worden aangepast zoals voorgesteld.”*

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Deze procedure is opnieuw geagendeerd omdat er nieuwe non-klinische veiligheidsdata beschikbaar zijn gekomen. Het betreft data afkomstig van een biodistributie- en veiligheidsstudie waarin onasemnogene abeparvovec intrathecaal werd toegediend bij cynomolgus apen. De resultaten wijzen uit dat er sprake is van een toxisch effect op de dorsale wortelganglia (DRG). De mogelijke klinische consequenties van deze bevinding zijn op dit moment niet bekend, en daarom wordt een nieuwe *major objection* geformuleerd over de veiligheid. De firma wordt verzocht updated veiligheidsdata aan te leveren, waarbij kritisch moet worden gekeken naar mogelijke signalen voor negatieve effecten op de DRG. Opgemerkt wordt dat het moeilijk zal zijn om bij deze jonge patiënten, die nog niet kunnen lopen, vast te stellen of er een sprake is van een negatief effect op de DRG.

Het College vindt het zorgwekkend dat deze data nu pas beschikbaar komen. Samen met de data-integriteitskwestie die eerder in de procedure speelde wekt dit sterk de indruk dat de firma zijn zaken niet op orde heeft.

Conclusie

De beschikbaar gekomen non-klinische veiligheidsdata zijn aanleiding voor een *major objection*, aangezien niet bekend is wat de mogelijke klinische implicaties zijn van de non-klinische bevindingen.

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.a Cosentyx

Productnaam	Cosentyx
Werkzame bestanddelen	secukinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 150 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AC10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	114626, 114627
Zaaknummer	753019

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van een deel van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Axial spondyloarthritis (axSpA) with or without radiographic damage.*

Ankylosing spondylitis (AS) / axSpA with radiographic damage - Cosentyx is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy.

Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) / axSpA without radiographic damage - Cosentyx is indicated for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) evidence in adults who have responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)."

Toe te voegen tekst is onderstreept. Cosentyx is daarnaast goedgekeurd voor de behandeling van plaque psoriasis en artritis psoriatica.

Klinische onderzoeken

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is werkzaamheid en veiligheid van Secukinumab vergeleken met placebo. De studieresultaten wijzen op een positief effect voor secukinumab ten opzichte van de placebogroep. Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Volgens het College is de indicatie-uitbreiding voldoende onderbouwd. Wel worden er een aantal kanttekeningen geplaatst.

- Voor het geneesmiddel Taltz (agendapunt 10.g) wordt een vergelijkbare indicatie aangevraagd. Het College steunt het initiatief van de Rapporteurs om tot een (zo veel mogelijk) geharmoniseerde indicatie te komen.
- In de klinische studie zijn bijna geen patiënten van 65 jaar of ouder opgenomen. De firma wordt verzocht te bediscussieren of bij ouderen mogelijk sprake is van verminderde werkzaamheid. Hierover is een *other concern* geformuleerd.
- De Rapporteur stelt aan de firma voor een stopstudie uit te voeren. Het College steunt dit voorstel, aangezien het niet wenselijk is dat patiënten deze onderhoudsbehandeling eindeloos blijven gebruiken.
- Bij een ander geneesmiddel uit deze klasse (brodalumab) was er sprake van een risico op suïcidale gedachten. Opgemerkt wordt dat dit wordt gemonitord in de *Periodic Safety Update Report* (PSUR).

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. De huidige beschikbare data bieden voldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie.

Agendapunt 10.b

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.c

Filgotinib Gilead

Productnaam	Filgotinib Gilead
Werkzaam bestanddeel	filgotinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 200 mg
Indicatiegebied	Reumatologie
ATC-code	L04AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	125422, 125423
Zaaknummer	750736

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “[Tradename] is indicated as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) or other conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to, or who are intolerant to, one or more DMARDs.

[Tradename] is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have highly active and early progressive (erosive) disease, were not previously treated with MTX, and for whom treatment with MTX is inappropriate.”

Kwaliteit

Op basis van de huidige beschikbare data is de *New Active Substance* (NAS) claim onvoldoende onderbouwd.

Non-klinische onderzoeken

In dierstudies worden verschillende effecten gezien op de mannelijke voortplantingsorganen. De mogelijke klinische implicaties van deze bevindingen zijn onbekend. Dit is een *major objection*. De firma dient te bediscussieren welk mechanisme hieraan ten grondslag ligt, wat de mogelijke consequenties zijn en of dit moet leiden tot een contra-indicatie voor mannen, of tot andere risicominimalisatiemaatregelen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met drie placebo/actief gecontroleerde fase III studies bij patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis, en vier fase II studies. De resultaten wijzen uit dat filgotinib statistisch significant effectiever is dan placebo en dat de effectiviteit vergelijkbaar is met die van de actieve comparator. Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.

- De eerstelijnsindicatie (‘...who were not previously treated with MTX...’) is op basis van de huidige beschikbare data nog onvoldoende onderbouwd. Hierover is een *major objection* geformuleerd. De *benefit/risk* balans moet worden bediscussieerd mede aan de hand van lange termijn data, waarbij met name de vergelijking van de veiligheid van methotrexaat en filgotinib belangrijk is. Deze data zijn nog niet beschikbaar omdat de betreffende studies nog lopen.
- Uit de tweede/derdelijnsindicatie (‘...who have had an inadequate response to, or who are intolerant to, one or more DMARDs’) moet de zin ‘or other conventional

synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) worden verwijderd, tenzij de combinatie met andere DMARDs beter wordt gerechtvaardigd. Dit aangezien het veiligheidsprofiel en het werkingsmechanisme verschilt per DMARD. Ook is de monotherapie voor deze indicatie nog onvoldoende onderbouwd. De data voor de monotherapie zijn nog te beperkt. Het College is het echter niet eens met de Co-Rapporteur dat methotrexaat en methotrexaat + filgotinib direct met elkaar moeten worden vergeleken in een studie met patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met methotrexaat. Volgens het College kan deze vergelijking ook indirect worden gemaakt op basis van reeds beschikbare data.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Voor een adequate afweging van de *benefit/risk* balans zijn data over een langere termijn vereist. Deze zijn op dit moment nog niet beschikbaar. Verder resteert een *major objection* over non-klinische bevindingen waarvan de klinische impact onduidelijk is.

Agendapunt 10.d

Fortacin

Productnaam	Fortacin
Werkzame bestanddelen	lidocaïne en prilocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	huidspray, oplossing: 150 mg/ml lidocaïne, 50 mg /ml prilocaïne
Indicatiegebied	Premature ejaculatie
ATC-code	N01BB20
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	112328
Zaaknummer	762876

Dit geneesmiddel is goedgekeurd via de centrale procedure. Het betreft hier een aanvraag voor een wijziging van de afleverstatus (van Uitsluitend Recept [UR] naar Niet Receptplichtig [NR]) via de centrale procedure.

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Treatment of primary premature ejaculation (PE) in adult men.”*

Opgemerkt wordt dat er geen aanwijzingen zijn dat het gebruik van Fortacin zonder medische supervisie zal leiden tot problemen. Tevens wordt gewezen op de beschikbaarheid van geneesmiddelen met dezelfde werkzame bestanddelen die reeds zonder recept verkrijgbaar zijn voor andere indicaties.

Wel worden er een aantal aanpassingen aan de productinformatie voorgesteld die het correcte gebruik van dit geneesmiddel beter waarborgen.

Conclusie

Het College gaat akkoord met de voorgestelde NR-afleverstatus voor dit geneesmiddel.

Agendapunt 10.e

Jorveza

Productnaam	Jorveza
Werkzaam bestanddeel	budesonide
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - orodispergeerbare tabletten: 1 mg Aangevraagd - orodispergeerbare tabletten: 0,5 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A07EA06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	125390, 121151
Zaaknummer	748804

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor de uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie naar ‘*maintenance of remission*’, als onderdeel van de behandeling van eosinofiele oesofagitis (EoE). Er wordt geen wijziging in de indicatie in rubriek 4.1 van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) voorgesteld, maar alleen een aangepast advies ten aanzien van de dosering. Verder wordt een nieuwe sterkte (0,5 mg) aangevraagd.

De huidige goedgekeurde indicatie voor de 1 mg sterkte is: “*Jorveza is indicated for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE) in adults (older than 18 years of age).*” De huidige maximale behandelduur is 6 tot 12 weken.

Klinische onderzoeken

De aangevraagde onderhoudsbehandeling wordt onderbouwd met de resultaten van de BUL-2/EER studie. Dit is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met patiënten die remissie hadden bereikt in de BUL-1/EEA studie (de studie waarmee de huidige goedgekeurde indicatie werd onderbouwd). Studie BUL-2/EER bevat ook een open-label inductiefase waarin patiënten vergelijkbaar met patiënten in de BUL-1/EEA studie zijn geïncludeerd. Beide groepen werden vervolgens gedurende zes weken behandeld met 1 mg Jorveza. Vervolgens werden deze patiënten gerandomiseerd, en gedurende een periode van 48 weken (onderhoudsfase) behandeld met 0,5 mg budesonide BID, 1 mg budesonide BID of placebo BID.

- De resultaten voor de inductiefase zijn nog niet beschikbaar. De resultaten voor de onderhoudsfase wijzen uit dat voor zowel de 0,5 mg als de 1 mg sterkte 75% van de patiënten gedurende de onderhoudsfase remissie-vrij bleven, versus 4% van de patiënten in de placebogroep.
- De onderhoudsbehandeling en de 0,5 mg sterkte zijn voldoende onderbouwd. Over de dosisaanbevelingen voor de onderhoudsbehandeling resteren een aantal *other concerns*. De klinische effecten van onderhoudsbehandeling met 0,5 mg BID en 1 mg BID zijn vergelijkbaar. De 0,5 mg sterkte heeft daarom de voorkeur, aangezien er geen bewijs is dat de 1 mg sterkte BID leidt tot een beter effect. Uit de nog te overleggen data van de inductiefase zal blijken of er een plaats is voor de 1 mg sterkte in de onderhoudsfase.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van toevoeging van de onderhoudsbehandeling aan de indicatie, en ten aanzien van de 0,5 mg sterkte. Wel dienen de resterende *other concern* voldoende te worden geadresseerd. Deze betreffen met name de dosisaanbevelingen in de onderhoudsfase voor de 1 mg.

Agendapunt 10.f

Novistig

Productnaam	Novistig
Werkzame bestanddelen	glycopyrronium en neostigmine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 0,5mg / 2,5mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	A03AB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Oostenrijk
RVG-nummer	125311
Zaaknummer	745473

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met *Glycopyrronium Bromide and Neostigmine Metilsulfate* als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor *Glycopyrronium Bromide and Neostigmine Metilsulfate* is goedgekeurd: "Reversal of residual non-depolarising (competitive) neuromuscular block."

Dit is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen. Deze combinatie van werkzame bestanddelen is nog niet in Nederland geregistreerd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De firma wijst erop dat de combinatie van intraveneus toegediende glycopyrronium en neostigmine veelvuldig wordt toegepast voor het opheffen van neuromusculaire blokkades. Deze twee werkzame bestanddelen worden gelijktijdig toegediend omdat glycopyrronium de muscarinerge werking, die optreedt wanneer alleen neostigmine wordt toegediend, kan voorkomen.

Aangezien dit een generieke aanvraag betreft heeft de firma zelf geen klinische studies uitgevoerd. Verwezen wordt naar het Europese referentiegeneesmiddel en naar literatuur. In een klinisch overzicht bediscussieert de firma de beschikbare literatuur over de farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), werkzaamheid en veiligheid van de onderhavige combinatie. Volgens het College is de rationale van dit combinatiegeneesmiddel voldoende onderbouwd, en is de voorgestelde indicatie in lijn met de huidige goedgekeurde Nederlandse indicatie van neostigmine.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De rationale van dit combinatiegeneesmiddel is voldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.g

Taltz

Productnaam	Taltz
Werkzaam bestanddeel	ixekizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit/ voorgevulde pen: 80 mg
Indicatiegebied	Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AC13
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	117503
Zaaknummer	757105

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Ixekizumab is indicated for the treatment of adult patients with active axial spondyloarthritis.*

Radiographic Axial Spondyloarthritis (r-axSpA): Adult patients with active radiographic axial spondyloarthritis. Nonradiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Adult patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation.”

Ixekizumab is al goedgekeurd voor de behandeling van plaque psoriasis en artritis psoriatica.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van drie gerandomiseerde, dubbelblinde studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van ixekizumab is vergeleken met placebo en met comparator adalimumab (Humira), bij patiënten met r-axSpA en patiënten met nr-axSpA. De studieresultaten wijzen op superioriteit van ixekizumab ten opzichte van placebo. Er zijn geen nieuwe veiligheidssignalen aan het licht gekomen. Volgens het College zijn de werkzaamheid en veiligheid voldoende aangetoond, maar er zijn een aantal bezwaren.

- De aangevraagde indicatie is niet in lijn met de goedgekeurde indicaties van vergelijkbare geneesmiddelen. Ook is de indicatie niet in lijn met de onderzochte patiëntenpopulatie. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Voor het geneesmiddel Cosentyx (agendapunt 10.a) wordt een vergelijkbare indicatie aangevraagd. Het College steunt het initiatief van de Rapporteurs om tot een (zo veel mogelijk) geharmoniseerde indicatie te komen.
- In twee van de studies wordt bij patiënten ouder dan 65 jaar verminderde werkzaamheid gezien. Dit dient verder te worden bediscussieerd door de firma. Mogelijk moet in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) een waarschuwing worden opgenomen.
- De Rapporteurs stellen aan de firma voor een stopstudie uit te voeren. Het College steunt dit voorstel, aangezien het niet wenselijk is dat patiënten deze onderhoudsbehandeling eindeloos blijven gebruiken.
- Er is geen additioneel klinisch voordeel aangetoond ten opzichte van bestaande therapieën voor deze indicatie. Volgens het College kan de firma daarom geen aanspraak maken op een extra jaar marktexclusiviteit.
- Tot slot resteren er een aantal *other concerns* over de voorgestelde doseringen.

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. In principe zijn de werkzaamheid en veiligheid voldoende onderbouwd, maar een *major objection* resteert ten aanzien van de indicatie.

Agendapunt 10.h

Votubia

Productnaam	Votubia
Werkzaam bestanddeel	everolimus
Farmaceutische vorm en sterkte	dispergeerbare tabletten: 1 mg, 2 mg, 3 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	121526, 116515, 116516, 116517
Zaaknummer	757035

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) - Votubia is indicated as adjunctive treatment of adult and paediatric patients aged 2 years and older whose refractory partial-onset seizures, with or without secondary generalisation, are associated with tuberous sclerosis complex (TSC).*

Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC) - Votubia is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC) who require therapeutic intervention but are not amenable to surgery”. Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op modellering en simulaties (*Physiologically Based Pharmacokinetic* [PBPK] models) op basis waarvan wordt geëxtrapolerd vanuit data van eerder uitgevoerde studies naar de studiepopulatie die nu in de indicatie is opgenomen. Dit is in lijn met de wijzigingen die in 2017 zijn aangebracht in de *Paediatric Investigation Plan* (PIP). Ook is vanuit de PIP een waiver goedgekeurd voor patiënten tot een leeftijd van zes maanden, omdat everolimus bij deze patiënten geen significante therapeutische bijdrage zal leveren aan de behandeling van infantiele spasmen bovenop bestaande behandelingen.

Er zijn drie verschillende modellen gebruikt voor het aantonen van werkzaamheid bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar. Er zijn echter geen data beschikbaar voor patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 1 jaar, en de beschikbare data over patiënten in de leeftijd van 1 tot 2 jaar zijn afkomstig van een studie naar een andere indicatie.

Volgens het College is de extrapoleerbaarheid vanuit data van eerder uitgevoerde studies op basis van PBPK onvoldoende onderbouwd. Voor extrapolatie van de werkzaamheid via het PK/PD-model zijn meer gegevens vereist. Het gehanteerde model is onvoldoende adequaat om farmacokinetiek (PK) parameters te genereren voor patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 1 jaar. Mede door het gebrek aan data voor deze groep kan niet worden beoordeeld of de patiënten <2 jaar voldoende vergelijkbaar zijn (in termen van o.a. de pathofysiologie en het werkingsmechanisme van everolimus) met de patiënten >2 jaar.

Bediscussieerd moet worden welke gevolgen het gebrek aan data voor patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 1 jaar heeft voor de vermelding van deze specifieke groep in de indicatie. Over deze kwesties 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 deze indicatie voor dit geneesmiddel. De extrapolatie van de werkzaamheid bij patiënten >2 jaar naar patiënten <2 jaar is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende gerechtvaardigd.

Agendapunt 10.i

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

- 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 25-28 november 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**
Zes 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** **Rekambys**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Vocabria**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.c** **Verslag van de 19^e vergadering van de Raad van Advies**
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 t.b.v. intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**

Onrust over vitamine D druppels
RTL-nieuws besteedt volgende week aandacht aan de aanwezigheid van propylgallaat in vitamine D druppels, omdat het onbekend zou zijn of deze stof veilig is voor kinderen onder de 1 jaar.
- 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

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

Prof. dr. R.J. Van Marum

Dr. C. Van Nieuwkoop

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

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma