

Vastgesteld d.d.

5 maart 2020

**Openbaar verslag van de 943^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 19 december 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
23-03-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
02-02-2021	Aanpassing betreft de agendapunten 6.2.a, 7.a, 7.b en 7.e. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 4, 7.d en 7.f.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 938^e Collegevergadering d.d. 9 oktober 2019
 - 5.b Conceptverslag 939^e Collegevergadering d.d. 24 oktober 2019
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Bijwerkingen bij wisselen naar Amfexa (dexamfetamine)
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 6.2.a Diversen
 - ingenol mebutaat
 - Dermatologie
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Alfacalcidol ELC
 - alfacalcidol
 - Stofwisseling
 - 7.b Kaftrio
 - elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor
 - Taaislijmziekte
 - 7.c Rubicard
 - strontium en rubidium

- 7.d Diagnostiek
Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *sompacitan* als werkzaam bestanddeel en waarvoor nog geen ATC code is toegekend. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 7.e Velphoro
sucroferric oxyhydroxide
Nefrologie
- 7.f Discussie over producten met *humaan normaal immunoglobuline* als werkzaam bestanddeel en ATC codes J06BA01, J06BB04, J06BB01, J06BB02, J06BB03, waarmee deze vallen onder de klasse *immunoglobulins*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.c PRAC – agenda 13-16 januari 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 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
13.7.a Publicaties
13.7.b SBP
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 943^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor mevr. Meulenkamp, die voor het eerst deelneemt aan de Collegevergadering. Mevr. Meulenkamp loopt stage bij het aCBG. Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Fiebrich-Westra en dhr. Korevaar. Beiden zijn lid van het Jong College.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunt 4 volgen agendapunten 6, 12, 7.e, 7.b, 6.2.a, 7.a, 7.c, 7.d, 7.f, 9.a en 11.a. De agenda wordt afgesloten met agendapunt 5. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
Collegelid Russel is verhinderd.
- Update - nitrosamine verontreiniging in geneesmiddelen**
Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 942^e Collegevergadering (d.d. 4 december 2019). Naar aanleiding hiervan is besloten uit te zoeken hoe hier overkoepelend mee kan worden omgegaan. De recent gestarte artikel 5(3) arbitrageprocedure heeft als doel om tot duidelijk, overkoepelend beleid te komen voor de toekomst. De *European Medicines Agency* (EMA) heeft een voorstel gedaan voor een interim aanpak t.a.v. de limietstelling, die geldt tot afronding van de artikel 5(3) procedure. Tot nu toe werd bij het constateren van een nieuwe vervuiling overgegaan tot marktacties in geval de gevonden waarde boven de voorlopige limiet ligt. De voorlopige limieten zijn echter gebaseerd op levenslang gebruik. De interim aanpak maakt mogelijk om de limiet opnieuw te berekenen op basis van gebruiksduur. Dit houdt in dat voor geneesmiddelen die kortdurend gebruikt worden tijdelijk een hogere limiet kan worden gehanteerd. Het College is positief over de voorgestelde aanpak. Het is wenselijk dat er een overkoepelende aanpak komt op basis van duidelijk beleid, en de voorgestelde interim aanpak voorkomt acute ‘paniekacties’. Marktacties volgen alleen indien er een daadwerkelijk risico is voor de patiënt. De EMA zal deze aanpak communiceren in een *press release*. Opnieuw wordt opgemerkt dat communicatie erg belangrijk is. Toegelicht wordt dat momenteel ook wordt gewerkt aan een overkoepelend communicatieplan.
- Informatie vertrouwelijk tot definitief besluit is weggelaten.*
- Strategisch Business Plan (SBP)**
Het SBP is inmiddels aanvaard door zowel het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) als het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV). De formele vaststelling van het SBP door VWS zal naar verwachting plaatsvinden in januari 2020.

- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 938^e Collegevergadering d.d. 9 oktober 2019**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.
- Agendapunt 5.b** **Conceptverslag 939^e Collegevergadering d.d. 24 oktober 2019**
Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- Agendapunt 6.1.a** **Bijwerkingen bij wisselen naar Amfexa (dexamfetamine)**
Bijwerkingencentrum Lareb kreeg 65 meldingen van bijwerkingen nadat patiënten waren omgezet van merkloos dexamfetamine naar Amfexa. Het overgrote deel van de meldingen kwam in de tweede helft van 2019 bij Lareb binnen. De patiënten ervaren na de omzetting ontregeling van hun ADHD-klachten. Er zijn geen problemen met de kwaliteit van Amfexa gevonden. De meeste meldingen zijn bekende bijwerkingen van dexamfetamine. De grootschalige omzetting van een apotheekbereiding van dexamfetamine naar Amfexa is een mogelijke verklaring voor het aantal gemelde klachten. In juli 2019 heeft de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) aangegeven dat apothekers dexamfetamine alleen als apotheekbereiding mogen verstrekken als er geen geregistreerd alternatief is. Daardoor zijn er veel gebruikers omgezet van apotheekbereide dexamfetamine naar Amfexa.
- Opgemerkt wordt dat hier ook een sociaal-maatschappelijke factor meespeelt. Apotheekbereide dexamfetamine is doorgaans goedkoper dan Amfexa. Dit betekent dat patiënten bij omzetting naar Amfexa meer moeten betalen. Mogelijk leidt dit ertoe dat patiënten eerder geneigd zijn meldingen te doen voor het duurdere geneesmiddel.
 - Amfexa mag in tweeën of vieren worden gebroken om toediening te vergemakkelijken. Het is niet aangetoond dat de breukstreep van Amfexa gebruikt kan worden om tot lagere doseringen te komen. Hierdoor kan het voorkomen dat een patiënt die een dosering van 7,5 mg nodig heeft 1 tablet Amfexa krijgt, en voor de overige 2,5 mg is aangewezen op apotheekbereide dexamfetamine. Het College vindt dit onwenselijk en zou graag zien dat de breukstreep ook mag worden gebruikt voor doseringsdoeleinden. Het initiatief hiervoor ligt bij de firma. Die zou een variatie moeten indienen. Toegelicht wordt dat de firma dit in het verleden al heeft gedaan, maar dat de variatie door de RMS werd afgewezen omdat lagere doseringen niet vallen binnen het doseerschema. Inmiddels is er een nieuwe RMS. Besloten wordt bij de nieuwe RMS na te vragen of een variatie voor het toevoegen van een breukstreep (die lagere doseringen mogelijk maakt) tot de mogelijkheden behoort. Dit is een actiepunt.

Agendapunt 6.2 Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS

Agendapunt 6.2.a Ingenol mebutaat

Productnamen	Diversen
Werkzame bestanddelen	ingenol mebutaat
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D06BX02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	---
Zaaknummer	758549

Het betreft een arbitrageprocedure volgens artikel 20 via de wederzijdse erkenningsprocedure. Een artikel 20 arbitrageprocedure wordt gestart als er voor een centraal geregistreerd geneesmiddel mogelijke problemen zijn op gebied van fabricage of veiligheid.

In Nederland betreft het één registratie onder de merknaam Picato. De huidige goedgekeurde indicatie van Picato is: "Voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen." Aanleiding voor deze arbitrageprocedure is de constatering dat in de post-marketing setting en in klinische studies de incidentie van huidtumoren relatief hoog is bij patiënten die worden behandeld met ingenol mebutaat. Dit risico is eerder geïdentificeerd in o.a. een PSUSA die voor het laatst werd besproken in de 935^e Collegevergadering (d.d. 29 augustus 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College komt tot de conclusie dat het, gelet op de beperkingen in de beschikbare data, te vroeg is om te kunnen spreken van een negatieve *benefit/risk* balans. Aanbevolen wordt een arbitrageprocedure te starten, waarin het risico op huidtumoren en de impact op de *benefit/risk* balans verder kan worden beoordeeld."

- De *Post-Approval Safety Studies* (PASS) die nog liepen tijdens de PSUSA zijn inmiddels afgerond. De resultaten wijzen op een hogere incidentie van kwaadaardige huidtumoren bij patiënten die waren behandeld met Picato ten opzichte van patiënten die waren behandeld met comparator imiquimod. Het betreft tumoren die optraden in het behandelde huiddeel. De incidentie van huidtumoren buiten het behandelde gebied is min of meer vergelijkbaar.
- Gewezen wordt op de resultaten van een recent gepubliceerd gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ((Jansen MHE *et al.*, 2019) waarin Picato is vergeleken met drie andere behandelingen voor actinische keratose. De studie wijst uit dat Picato minder goed werkt dan de drie andere behandelingen.
- Volgens het College is de *benefit/risk* balans negatief nu meerdere gerandomiseerde klinische datasets uitwijzen dat sprake is van een hoge incidentie van kwaadaardige huidtumoren. Ook de recente publicatie over de lagere werkzaamheid van Picato is hierin meegenomen.
- De Rapporteurs pleiten voor een schorsing van dit geneesmiddel. Het College ziet helemaal geen plaats meer voor dit geneesmiddel. Er kunnen dus ook geen voorwaarden worden geformuleerd op basis waarvan een schorsing zou kunnen

worden opgeheven. Het College is daarom van mening dat de handelsvergunning van dit geneesmiddel moet worden ingetrokken.

Conclusie

De *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel is niet langer positief. Meerdere gerandomiseerde klinische datasets laten zien dat sprake is van een hoge incidentie van kwaadaardige huidtumoren. Verder laat een recente publicatie zien dat Picato minder goed werkt dan de drie behandelingen waarmee het werd vergeleken. Het College ziet geen plaats meer voor dit geneesmiddel en pleit voor een intrekking van de handelsvergunning.

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

Agendapunt 7.a Alfacalcidol ELC

Productnamen	Alfacalcidol ELC
Werkzame bestanddelen	alfacalcidol
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 0,25 microgram, 0,5 microgram en 1,0 microgram
Indicatiegebied	Stofwisseling
ATC-code	A11CC03
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	119268,119274,119275
Zaaknummer	735927

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Renal osteodystrophy. Hyperparathyroidism (with bone disease). Hypoparathyroidism. Pseudo-deficiency (D-dependent) rickets and osteomalacia. Hypophosphataemic vitamin D resistant rickets and osteomalacia. Osteoporosis - covering postmenopausal osteoporosis, senile osteoporosis and glucocorticoid induced osteoporosis.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Kwaliteit en Non-Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Op basis van de bekende effectiviteit van het soortgelijke cholecalciferol valt vanuit farmacokinetisch oogpunt te verwachten dat alfacalcidol een effect heeft op de *Bone Mineral Density* (BMD) en mogelijk ook op de *fracture rate*. Echter, op basis van de overlegde literatuurbedata is de toevoeging van de voorgestelde osteoporose-indicatie onvoldoende gerechtvaardigd. Hoewel de literatuur wel wijst op een positief effect van alfacalcidol, is het risico op hypercalciëmie bij alfacalcidol hoger dan bij cholecalciferol. Dit maakt de *benefit/risk* balans negatief. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De firma heeft onvoldoende onderbouwd dat de literatuur waarnaar verwezen wordt van toepassing is op het onderhavige geneesmiddel. Het is niet aangetoond dat sprake is van vergelijkbare farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD), werkzaamheid en veiligheid. Dit is een *major objection*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het is niet aangetoond dat de literatuur waarnaar verwezen wordt van toepassing is op het onderhavige geneesmiddel. Verder is er, afgaande op de literatuur, sprake van een verhoogd risico op hypercalciëmie ten opzichte van cholecalciferol.

Agendapunt 7.b

Kaftrio

Productnaam	Kaftrio
Werkzame bestanddelen	elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg (elexacaftor) /50 mg (tezacaftor) /75 mg (ivacaftor)
Indicatiegebied	Taaitslijmziekte
ATC-code	R07AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	125765
Zaaknummer	765464

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“VX-445/TEZ/IVA is indicated in a combination regimen with ivacaftor 150 mg tablet for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 12 years and older who have at least one F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene.”*

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen (tezacaftor en ivacaftor) en een nieuw werkzaam bestanddeel (elexacaftor/VX-445).

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Er zijn twee fase III studies uitgevoerd. Kaftrio is vergeleken met placebo bij patiënten met één F508del allel en een minimale functie mutatie (F/MF), waarvoor nog geen geregistreerde behandeling beschikbaar is. Kaftrio is vergeleken met Symkevi (tezacaftor + ivacaftor) bij patiënten met twee F508del allelen (F/F). De resultaten wijzen op een absoluut verschil in *percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second* (ppFEV1) van 14,3% ten opzichte van placebo. Ten opzichte van Symkevi wordt een verschil van 10,0% gezien. Deze mate van effect wordt als zeer klinisch relevant beschouwd, en is nog niet eerder gezien bij deze patiëntenpopulaties. Ook het veiligheidsprofiel van Kaftrio is gunstig. Er is sprake van een hoge medische noodzaak. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Het aangetoonde effect ten opzichte van placebo en ten opzichte van Symkevi is indrukwekkend te noemen. De keuze voor alleen placebo en Symkevi als comparators is een punt van discussie. Kaftrio is niet vergeleken met elexacaftor monotherapie en met de combinatie elexacaftor + ivacaftor, waardoor niet op klinische basis kan worden vastgesteld of de combinatie van drie middelen een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de losse componenten. In een eerder afgegeven wetenschappelijk advies is de firma sterk aanbevolen een dergelijke vergelijking wel te doen. Deze aanpak is ook in lijn met de *Guideline for Fixed Dose Combinations*. De firma is dus bewust afgeweken van het wetenschappelijke advies. Volgens de firma zijn klinische data niet nodig omdat de *in vitro* en mechanistische data wijzen op een substantieel voordeel ten opzichte van de monoccomponenten en duo combinaties. Het is de vraag of dat in dit geval acceptabel is. Enerzijds is er een substantieel effect aangetoond bij een patiëntenpopulatie met een hoge medische noodzaak voor een behandeling. Het zou bijna onethisch zijn om dit geneesmiddel niet zo snel mogelijk beschikbaar te stellen aan deze

patiëntenpopulatie. Anderzijds heeft de firma er bewust voor gekozen af te wijken van het wetenschappelijk advies, waardoor niet wordt voldaan aan de *Guideline for Fixed Dose Combinations*. Het vereiste klinische bewijs zou al kunnen worden geleverd met een relatief korte (4-weekse) vergelijkende klinische studie. Alles overwegende besluit het College geen *major objection* te formuleren over de ontbrekende vergelijking met elexacaftor monotherapie. De medische noodzaak en de substantiële werkzaamheid zijn daarin doorslaggevend.

- De voorgestelde indicatie is te breed aangezien deze ook patiënten met *F/Residual function* (F/RF) en *F/Gating* (F/G) mutaties includeert. Deze patiënten zijn niet meegenomen in de klinische studies. Er is daardoor geen informatie over de toegevoegde waarde van Kaftrio ten opzichte van goedgekeurde therapieën (Symkevi en Kalydeco) bij deze patiëntenpopulaties. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De lange termijn veiligheidsdata zijn te beperkt. Voor 56 patiënten is data beschikbaar over een termijn langer dan 1 jaar. Dit is niet in lijn met de ICH richtlijn, die stelt dat data beschikbaar moeten zijn van ten minste 100 patiënten die langer dan 1 jaar zijn blootgesteld aan het geneesmiddel. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht te onderbouwen waarom de huidige beschikbare veiligheidsdata voldoende zouden zijn.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De studieresultaten wijzen op substantiële werkzaamheid bij een patiëntenpopulatie met een hoge medische noodzaak, maar *major objections* resteren met betrekking tot de brede indicatie en over het ontbreken van lange termijn veiligheidsdata verhinderen vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 7.c

Rubicard

Productnaam	Rubicard
Werkzame bestanddelen	strontium en rubidium
Farmaceutische vorm en sterkte	radionuclide generator: 3,7 GBq
Indicatiegebied	Diagnostiek
ATC-code	V09GX04
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	121869
Zaaknummer	613649

Het betreft de 3^e ronde van een nationale procedure voor de indicatie: “Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Rubidiumchloride (Rb-82) is geïndiceerd als diagnosticum bij positronemissietomografie (PET) voor de beoordeling van de regionale myocardperfusie in rust- en in stresstoestand bij volwassenen met bekende of vermoede afwijkingen van de kransslagaderen.”

De 2^e ronde van de aanvraag is besproken in de 926^e Collegevergadering (d.d. 4 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over het onvoldoende onderbouwde doseringsadvies.

Kwaliteit

In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over ontbrekende informatie omtrent het fabricageproces van het werkzame bestanddeel, afkomstig van een specifieke fabrikant. De betreffende fabrikant is inmiddels uit het dossier verwijderd en daardoor is de *major objection* niet meer van toepassing.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde is het doseringsadvies is beter onderbouwd en adequaat weergegeven in de productinformatie.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde zijn opgelost.

Agendapunt 7.d

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.e

Velphoro

Productnaam	Velphoro
Werkzaam bestanddeel	sucroferric oxyhydroxide
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd – kauwtabletten: 500 mg Aangevraagd – poeder voor orale suspensie: 125 mg
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	V03AE05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Litouwen
RVG-nummer	125529, 113178
Zaaknummer	755551

Het betreft de 1^e ronde voor een variatie via de centrale procedure voor een nieuwe farmaceutische vorm (poeder voor orale suspensie), en voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in adult chronic kidney disease (CKD) patients on haemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD).*”

Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in paediatric patients 2 years of age and older with CKD stages 4-5 (defined by a glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m²) or with CKD on dialysis.

Velphoro should be used within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium supplement, 1,25dihydroxy vitamin D3 or one of its analogues, or calcimimetics to control the development of renal bone disease.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

De firma vraagt tevens een jaar extra marktexclusiviteit aan.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De variatie wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, open-label fase III studie waarin de veiligheid en werkzaamheid van Velphoro is vergeleken met comparator *Phoslyra liquid solution* bij pediatrische patiënten (2 tot 18 jaar) met stadium 4-5 of 5D CKD die onderhoudshemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan. De werkzaamheid blijkt vergelijkbaar met de werkzaamheid van de comparator, en met de werkzaamheid van Velphoro bij volwassenen. Ook het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar.

- In principe is de *benefit/risk* balans positief voor de toepassing bij kinderen. Het effect is kleiner dan verwacht, maar het werkingsmechanisme bij kinderen is hetzelfde als bij volwassenen. Mede op basis daarvan is het College voldoende overtuigd van werkzaamheid bij kinderen. Over de studie-opzet en de klinische relevantie van het aangetoonde effect zijn een aantal *other concerns* geformuleerd.
- Het aangevraagde extra jaar marktexclusiviteit is voldoende gerechtvaardigd. De aangevraagde indicatie betreft twee patiëntenpopulaties (2-6 jaar, en CKD stadium 4-5 zonder noodzaak voor dialyse) waarvoor op dit moment nog geen behandelopties beschikbaar zijn.

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

Conclusie

- Het College is **positief** ten aanzien van de voorgestelde indicatie en de nieuwe farmaceutische vorm. Een aantal *other concerns* resteren over de studie-opzet en de klinische relevantie van het aangetoonde effect.
- Het College is **positief** over een jaar extra marktexclusiviteit.

Agendapunt 7.f

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

-
- Agendapunt 8** **Bezwaarschriften**
Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.
- Agendapunt 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- Agendapunt 9.a** *Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.*
- Agendapunt 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.
- 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 13-16 januari 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**
Veertien 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** **Publicaties**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.a** **SBP**
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**
Er zijn geen punten voor de rondvraag.
- Agendapunt 15** **Sluiting**
De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Actiepunt	Agendapunt	Beschrijving te ondernemen actie
943/01	6.1.a	Bij de nieuwe RMS navragen of een variatie voor het toevoegen van een breukstreep tot de mogelijkheden behoort.

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

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma