

Vastgesteld d.d.
9 april 2020

**Openbaar verslag van de 946^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 6 februari 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-05-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
29-09-2022	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.c, 7.e, 7.f, 7.g, 7.i, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 10.i, 10.j en 10.k.	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
5.a Conceptverslag 941^e Collegevergadering d.d. 21 november 2019
5.b Conceptverslag 942^e Collegevergadering d.d. 3 december 2019
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
6.1.a Lareb signaal – Lamotrigine en fotosensitiviteit
6.1.b Lareb - Monitor Biologische Geneesmiddelen
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
7.a Azacidine Koanaa
 azacidine
 Oncologie
7.b Levothyroxine Accord
 levothyroxine
 Schildklierandoeningen
7.c Libmeldy
 autologous CD34+ cell enriched population
 Stofwisselingsziekten
7.d Paseo 18 - Lux
 paclitaxel
 Cardio vasculair
7.e Ranitidine



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

www.cbg-meb.nl

- 7.f ranitidine
Gastro-intestinaal
Ringulette
etonogestrel en ethinylestradiol
- 7.g Anticonceptie
Sibnayaal
kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
Nefrologie
- 7.h Consultatie voor een wijziging van een medisch hulpmiddel dat een geneesmiddelcomponent bevat via de nationale procedure.
- 7.i Symkevi
tezacaftor en ivacaftor
Luchtwegen
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Agendapunt vervallen
- 10.b Consentyx
secukinumab
Dermatologie
- 10.c Epclusa
sofosbuvir en velpatasvir
Infectieziekten
- 10.d Forxiga
dapagliflozine
Cardiovasculair
- 10.e Kixelle
insulin aspart
Diabetes mellitus
- 10.f Menquadfi
meningococcal group A conjugaat vaccin
Vaccin
- 10.g Pradaxa
dabigatran
Cardiovasculair
- 10.h Seffalair Spiromax
salmeterol en fluticason
Luchtwegen
- 10.i Sivextro
tedizolid
Infectieziekten
- 10.j Supemtek
haemagglutinin
Vaccin
- 10.k Zavicefta
avibactam en ceftazidim
Infectieziekten

-
- 11 **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
- 12 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.c PRAC-agenda 10-13 februari 2020
- 13 **Zaken ter informatie**
13.1 **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 **Actiepuntenlijst**
- 13.3 **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.4 **Overzicht perscontacten**
- 13.5 **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7 **Overige zaken**
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 946^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 10, eerste lid, aanhef en onder d van de WOB worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

Verder is er een speciaal welkom voor dhr. Giezen en mevr. Ten Berg. Beiden zijn lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van de agendapunten 6.1.a en 10.i dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen 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 de agendapunten 6.1.a en 10.i is Collegelid Deneer voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunt 4 volgen de agendapunten 6.1.a en 6.1.b. Daarna volgen de agendapunten 10.j, 10.c, 10.f, 10.i, 10.k en 7.e,7.f, 7.g en 12. De agenda wordt vervolgd met agendapunt 11.a. Hierna volgen de agendapunten 7.d, 7.h, 7.i, 10.h, 7.c, 10.b, 10.d, 10.g, 10.a 7.a, 7.b, 10.e en 5.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid De Graeff is verhinderd.

Afscheid Collegelid Groothuis

Dit is de laatste Collegevergadering die mevr. Groothuis bijwoont in de hoedanigheid van Collegelid. Het College bedankt mevr. Groothuis voor haar inzet.

Update - Verontreiniging met nitrosamines in geneesmiddelen

Metformine - Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 942^e Collegevergadering (d.d. 4 december 2019). Toen werd toegelicht dat de autoriteiten uit Zwitserland en Singapore een lichte verontreiniging met NDMA hebben aangetroffen in metformine bevattende geneesmiddelen afkomstig van vijf specifieke grondstoffabrikanten. In Nederland zijn ook metformine bevattende geneesmiddelen geregistreerd met grondstoffen van deze fabrikanten. Aangegeven werd dat in Nederland en in Europees verband onderzoek wordt gedaan naar deze mogelijke verontreiniging in metformine-tabletten.

Het onderzoek naar de mogelijke verontreiniging van metformine met nitrosamines loopt nog. Zowel in Nederland als in Europa. Aanvankelijk werd verwacht dat resultaten in januari beschikbaar zouden komen. De bepaling van nitrosamines in metformine bleek echter ingewikkelder dan verwacht. Daardoor heeft dit onderzoek vertraging opgelopen. Het is nog onduidelijk wanneer deze resultaten wel kunnen worden verwacht. Op basis van de data die al wel beschikbaar zijn wordt voor de

Nederlandse situatie geconcludeerd dat tot nu toe voor één product een overschrijding van de interim limiet voor NDMA is gemeld. Het gaat om een product met een laag marktaandeel. Verder is op Europees niveau besloten eerst alle testresultaten af te wachten, zodat een goed beeld kan worden gevormd van de mogelijke gevolgen van eventuele marktacties voor de beschikbaarheid van metformine.

Rifampicine – In grondstofbatches van rifampicine is 1-nitroso-4-methyl piperazine (MeNP) aangetroffen. Het betreft het product Rifadin dat ook in Nederland in de handel is. Rifampicine is een antibioticum dat o.a. geïndiceerd is voor de behandeling van tuberculose en lepra. MeNP is een nieuwe nitrosamine onzuiverheid waarvoor op Europees niveau nog geen limiet is vastgesteld. Voordat er een besluit kan worden genomen over het al dan niet uitvoeren van marktacties zal eerst meer duidelijkheid moeten worden verkregen over de reikwijdte van het probleem. Rifampicine is net als metformine aangemerkt als kritisch. Een algeheel tekort dient daarom te worden voorkomen. Over de limietstelling voor MeNP wordt advies gevraagd aan *Safety Working Party* (SWP) van de *European Medicines Agency* (EMA).

Temozolomide – Voor temozolomide is sprake van een lichte overschrijding van limiet voor NDEA. De EMA is verzocht algemeen beleid op te stellen voor genotoxische *Active Pharmaceutical Ingredients* (APIs), aangezien daarbij sprake is van een andere *benefit/risk* afweging.

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

Medicamenteuze behandeling van stoppen met roken in de huisartsenpraktijk

Hiervoor is gebruik gemaakt van gegevens van huisartsenpraktijken die deelnemen aan Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn. Het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (Nivel) heeft in opdracht van het aCBG onderzoek uitgevoerd. Doel van dit onderzoek is om het voorschrijven van receptgeneesmiddelen bij stoppen met roken in de huisartspraktijk in kaart te brengen. Hiervoor is gebruik gemaakt van gegevens van huisartsenpraktijken die deelnemen aan Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn. Met het onderzoek wil het aCBG inzicht krijgen in welke keuzes artsen maken en hoe behandeladviezen worden opgevolgd.

Inmiddels hebben diverse media bericht over dit onderzoek.

VWS Werkgroep Verantwoord Wisselen

In de 944^e Collegevergadering (d.d. 9 januari 2020) werd het College bijgepraat over de twee VWS Werkgroepen Verantwoord Wisselen. Collegevoorzitter De Boer is voorzitter van deze werkgroepen. De werkgroepen zijn in het leven geroepen om te komen tot breed gedragen overzichten (geneesmiddelen en patiëntkenmerken) die tot minder wisselen dient te leiden en heldere randvoorwaarden indien er toch gewisseld wordt. Aanleiding hiervoor was het rapport 'Wisselen van medicijnen', waarin vanuit 14 patiëntenorganisaties aandacht werd gevraagd voor de door hen gesignaleerde problemen als gevolg van generieke substitutie, en de gevolgen voor de gezondheid en kwaliteit van leven van patiënten.

In de 944^e Collegevergadering werd toegelicht dat uit recent bestuurlijk overleg bleek dat er meer tijd nodig was om de achterbannen van de verschillende partijen te raadplegen. Er zou eind januari een overleg volgen om tot consensus te komen. Dat overleg is niet doorgegaan. Niet alle betrokken partijen bleken zich te kunnen verenigen met de gevolgen van de opgestelde leidraad. Het ministerie van VWS beraadt zich nu op andere manieren om dit onderwerp op te kunnen pakken.

ICT

Twee weken geleden zijn uit voorzorg, vanwege veiligheidswaarschuwingen, de Citrix-systemen van het aCBG uitgeschakeld geweest. Hierdoor konden aCBG-medewerkers hun werk niet of beperkt doen. Mede naar aanleiding hiervan wordt overwogen Citrix te vervangen door een beveiligde VPN verbinding. Op dit moment zou deze overstap echter betekenen dat medewerkers niet met een eigen *device* kunnen inloggen op de nieuwe digitale werkomgeving, en gebonden zijn aan de CBG-laptop. De verwachting is dat het op termijn wél mogelijk zal worden om met een eigen device veilig te kunnen inloggen op de nieuwe digitale werkomgeving.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 941^e Collegevergadering d.d. 21 november 2020

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 942^e Collegevergadering d.d. 3 december 2020

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 mevr. Deneer voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 6.1.a Lareb signaal – Lamotrigine en fotosensitiviteit

Bijwerkingencentrum Lareb heeft drie meldingen ontvangen van overgevoeligheid voor zonlicht bij gebruik van lamotrigine. De overgevoeligheid voor zonlicht uitte zich als een huiduitslag met jeuk, op de aan zonlicht blootgestelde lichaamsdelen. Lamotrigine wordt voornamelijk voorgeschreven bij epilepsie en bij bipolaire aandoeningen. Overgevoeligheid voor zonlicht staat momenteel niet in de bijsluiters van dit middel. De bijwerking is enkele malen eerder beschreven in de literatuur. Ook zijn er vanuit andere landen meldingen gedaan, die zijn verzameld in internationale databanken.

Het College vindt dit een relevant signaal. Nederland is de *Lead Member State* (LMS) voor EudraVigilance monitoring. Besloten wordt dit signaal in te voeren in de *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* (EPITT), zodat het als belangrijke nieuwe informatie wordt ingebracht in de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC). Ook zal de firma worden verzocht een cumulatieve review in te dienen.

Tot slot wordt besloten de patiëntenvereniging Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) actief te informeren met procesinformatie (informeren over het signaal, en aangeven welke stappen het aCBG nu gaat ondernemen).

Agendapunt 6.1.b Lareb - Monitor Biologische Geneesmiddelen

De *Dutch Biologic Monitor study* is een afgerond initiatief van Lareb. Het project 'Monitoring veiligheid biologische geneesmiddelen' is mogelijk gemaakt door ZonMw binnen het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen. In deze Lareb studie werden biological-gebruikers die zich vooraf hadden laten registreren, actief gemonitord via periodieke vragenlijsten op o.a. bijwerkingen. Lareb heeft tijdens het periodiek signaaldetectie-overleg op het aCBG in november 2019 de studieresultaten teruggekoppeld en ingezoomd op de volgende 8 drug-event combinaties:

- Etanercept en visuele beperking
- Etanercept en oogontsteking
- Etanercept en hoofdpijn
- Etanercept en gastro-intestinale stoornissen
- Etanercept en moeheid
- Adalimumab en moeheid
- Adalimumab en influenza-achtige ziekte
- Tocilizumab en moeheid

In het rapport *Dutch Biologic Monitor study* worden bovenstaande drug-event combinaties verder beschreven, met uitzondering van Adalimumab en influenza-achtige ziekte.

Naar aanleiding van een eerder signaaldetectie-overleg (november 2019) en in overleg met het Nederlandse *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) - lid is geconcludeerd dat 1 drug-event combinatie signaalwaarde had: etanercept en hoofdpijn. Hoofdpijn staat niet in de bijwerkingentabel in rubriek 4.8 (bijwerkingen)

van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van Etanercept, en Lareb heeft cases ontvangen waarbij sprake was van terugkerende hoofdpijn na iedere toediening Etanercept. Inmiddels is PRAC-Rapporteur Spanje op de hoogte gebracht van dit signaal, zodat het in de lopende *Periodic Safety Update Single Assessment (PSUSA)*-procedure voor etanercept kan worden meegenomen. De overige zeven combinaties worden niet signaal-waardig geacht.

Vanuit het College wordt opgemerkt dat de cijfers geruststellend zijn; het aantal meldingen van bijwerkingen van biologische geneesmiddelen in Nederland is laag. Verder wordt opgemerkt dat o.a. adalimumab gebruikers zijn oververtegenwoordigd in de monitoring studie. Ook is niet duidelijk of de patiënten in de studie representatief zijn qua gebruiksduur. Aangegeven wordt dat Lareb deze zaken gaat uitzoeken zodra de laatste vragenlijsten zijn ingevuld en er een eindanalyse kan worden uitgevoerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Azacidine Koanaa

Productnaam	Azacidine Koanaa
Werkzaam bestanddeel	azacidine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor suspensie voor injectie: 25 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01BC07
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124385
Zaaknummer	706317

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Vidaza als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Vidaza zijn goedgekeurd: "Azacidine Koanaa is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), met:

- intermediair 2 en hoog risico myelodysplastische syndromen (MDS) volgens het International Prognostic Scoring System (IPSS),
- chronische myelomonocytair leukemie (CMML) met 10-29% beenmergblasten zonder myeloproliferatieve aandoening,
- acute myeloïde leukemie (AML) met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).
- AML met >30% beenmergblasten volgens de indeling van de WHO."

Kwaliteit

Eerder in de procedure werd een *major objection* geformuleerd over de controle van het eindproduct. Inmiddels heeft de firma specificatielimiten voor *particle size distribution* en *particle morphology* opgenomen. Hiermee is de *major objection* opgelost. Deze beoordeling is in lijn met de recente beoordeling van een vergelijkbaar dossier (Azacidine Mylan).

Eén *Concerned Member State* (CMS) heeft eerder in de procedure een *other concern* opgeworpen waarin de firma wordt verzocht de *time to clear solution* van het gereconstitueerde product bij lichaamstemperatuur te vergelijken tussen Azacidine Koanaa en het referentiegeneesmiddel. Voor de aanleiding van dit verzoek wordt verwezen naar de conceptversie van een Q&A document van de *Quality Working Party* (QWP), betreffende biowaivers voor azacidine. De CMS geeft aan de *other concern* op te schalen naar een *major objection* wanneer de firma de *other concern* niet oplost. Tot op heden heeft de firma niet gedaan waar de CMS om vraagt. Volgens het College is dit acceptabel, aangezien de beschikbare *in vitro* dissolutie vergelijkingsdata dit voldoende ondervangen. Tevens wordt erop gewezen dat deze kwestie in vergelijkbare procedures ook niet als zwaarwegend bezwaar is opgevoerd.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* die eerder in de procedure werd geformuleerd op gebied van kwaliteit is niet meer van toepassing.

Agendapunt 7.b

Levothyroxine Accord

Productnaam	Levothyroxine Accord
Werkzaam bestanddeel	levothyroxine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 12,5, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 en 200 microgram
Indicatiegebied	Schildklierandoeningen
ATC-code	H03AA01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	Diversen
Zaaknummer	669792

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Euthyrox als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Euthyrox zijn goedgekeurd:

25 - 200 microgram:

- *Treatment of benign euthyroid goitre,*
- *Prophylaxis of relapse after surgery for euthyroid goitre, depending on the post-operative hormone status*
- *Substitution therapy in hypothyroidism*
- *Suppression therapy in thyroid cancer*

25 – 100 microgram:

- *Concomitant supplementation during anti-thyroid drug treatment of hyperthyroidism*

100/150/200 microgram:

- *Diagnostic use for thyroid suppression testing*

12,5 microgram:

- *In children as an initial dose for thyroid hormone replacement in cases of an underactive thyroid gland,*
- *In elderly patients, patients with coronary heart disease and patients with severe or chronic hypothyroidism as low initial dose which should then be increased slowly and at prolonged intervals (e.g. gradually increasing the dose by 12.5 µg every 14 days) with frequent monitoring of thyroid hormone values,*
- *In any patient requiring gradual increase of levothyroxine dose."*

Kwaliteit

Eerder in de procedure zijn drie *major objections* geformuleerd.

- De dissolutietestmethode werd niet acceptabel geacht. Inmiddels heeft de firma deze aangepast zoals werd verzocht. De *major objection* is opgelost.
- De voorgestelde houdbaarheidstermijn kon niet worden goedgekeurd, omdat geen dissolutietests waren uitgevoerd in lijn met de eisen die in de eerste *major objection* werden gesteld. Dit is inmiddels wel gedaan en daarmee is de *major objection* opgelost.
- De firma heeft aangetoond dat de tabletten verpakt in het potje 90 dagen houdbaar zijn. De Q&A van de *Quality Working Party* (QWP) stelt echter dat een houdbaarheid tijdens gebruik moet worden aangetoond voor de duur van de inhoud van 2 potjes (= 180 dagen). De firma is van mening dat kan worden volstaan met 90 dagen. De *major objection* blijft daarom onopgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel verpakt in potjes. Hiervoor resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel in blisterverpakking.

Agendapunt 7.c

Libmeldy

Productnaam	Libmeldy
Werkzaam bestanddeel	<i>autologous CD34+ cell enriched population</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 2-10 miljoen cellen/ml
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	N07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	---
Zaaknummer	771227

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) in patients from birth to before 17 years and in older patients for whom disease onset occurred before 17 years. Treatment with Libmeldy should be performed before the disease enters its rapidly progressive phase.”*

Kwaliteit

Er zijn vier *major objections* geformuleerd.

- Op gebied van *Good Manufacturing Practice* (GMP) is voor twee productielocaties een uitbreiding van de *Manufacturing / Importers Authorisation* (MIA) vereist.
- Het is niet aangetoond dat de commerciële batches voldoende vergelijkbaar zijn met de batches die zijn gebruikt in de klinische studies. De data suggereren dat de commerciële batches (geproduceerd volgens een recenter proces) een hoger *Vector Copy Number* (VCN) hebben. De mogelijke impact van deze bevinding moet worden bediscussieerd door de firma. Er zijn aanwijzingen dat de werkzaamheid minder is bij een hogere VCN.
- Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden beoordeeld of de batches die worden geproduceerd uit beenmerg en de batches die worden geproduceerd uit gemobiliseerd perifeer bloed voldoende vergelijkbaar zijn.
- Er is sprake van een aantal tekortkomingen ten aanzien van de eindproductspecificaties en de controle van de *potency*.

Non-klinische onderzoeken

Op basis van de non-klinische data is de *proof of concept* voldoende onderbouwd. De klinische relevantie van de non-klinische data is echter beperkt. Er zijn een aantal *other concerns* geformuleerd.

Klinische onderzoeken

- De resultaten van twee klinische studies bij symptomatische en presymptomatische *early-juvenile* (EJ) MLD en *late-infantile* (LI) MLD patiënten wijzen op werkzaamheid, maar alleen bij de presymptomatische groep patiënten. Bij deze patiënten is sprake van een hoge medische noodzaak. Indien de *major objections* op gebied van kwaliteit worden opgelost, dan zou de *benefit/risk* balans voor de presymptomatische groep EJMLD en LIMLD patiënten als positief kunnen worden beschouwd.
- De mogelijke effectiviteit bij symptomatische patiënten is een punt van discussie en hierover is een *major objection* geformuleerd. Het lijkt erop dat er een *point of no*

return is bereikt wanneer symptomen optreden. Om deze reden dient 'rapid progressive phase' uit de indicatie te worden verwijderd.

- Voor *late juvenile* (LJ) MLD patiënten zijn er geen data. Deze patiënten waren niet geïnccludeerd in de studies. De firma wil de werkzaamheid en veiligheid bij deze patiënten extrapoleren vanuit de EJ MLD en LI MLD patiënten. Het College geeft aan dat voor een dergelijke extrapolatie klinische data vereist zijn. Hierover is een *major objection* 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. Bij patiënten met presymptomatische EJ MLD en LI MLD patiënten is sprake van een indrukwekkende mate van werkzaamheid, maar de resterende *major objections* op gebied van kwaliteit verhinderen een positief oordeel.

De werkzaamheid bij symptomatische patiënten is onvoldoende aangetoond, en extrapolatie naar LJ MLD patiënten is onvoldoende onderbouwd. Over deze zaken resteren *major objections*.

Agendapunt 7.d

Passeo 18 - Lux

Productnaam	Passeo 18 - Lux
Werkzaam bestanddeel	paclitaxel
Farmaceutische vorm en sterkte	ballonkatheter
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	---
Zaaknummer	751810

Het betreft een wijziging in de *'instructions for use'* (IFU) van een medisch *device* waarover het College in december 2013 een positief advies heeft gegeven.

De firma stelt wijzigingen voor ten aanzien van de contra-indicatie voor zwangerschap, de maximale dosering en het meervoudige gebruik bij grotere laesies. De voorgestelde wijziging in contra-indicaties betreft de aanpassing van *'Pregnancy and women of child bearing age'* naar: *'Women who are breast-feeding, pregnant or are intending to become pregnant or men intending to father children'*

Dit onderwerp is eerder besproken in de 941^e Collegevergadering (dd. 21 november 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **positief** ten aanzien van de voorgestelde aanpassing van de contra-indicatie voor vrouwen. Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde contra-indicatie voor mannen.

Het College is **negatief** ten aanzien van de voorgestelde verhoging van de maximale dosering, en het voorgestelde meervoudige gebruik bij grotere laesies."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De bezwaren uit de vorige ronde, met betrekking tot de contra-indicatie voor mannen en de voorgestelde verhoging van de maximale dosering, zijn niet meer van toepassing. De firma heeft deze informatie verwijderd uit de IFU.
- De firma geeft aan de instructies voor meervoudig gebruik en ballon-overlap te willen behouden. Het College behoudt hierover zijn eerder ingenomen negatieve standpunt. De observationele studie biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en veiligheid bij meervoudig gebruik en ballon-overlap. Tevens wordt opnieuw gewezen op de meta-analyse op basis waarvan werd geconstateerd dat mogelijk sprake is van een verhoogde kans op overlijden na 2 jaar gebruik. Ook op basis hiervan is op dit moment het meervoudige gebruik van *Paclitaxel Coated Balloons* (PCB) niet acceptabel.

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

Conclusie

Het College blijft op veiligheidsgronden **negatief** ten aanzien van de voorgestelde verhoging van de maximale dosering, en het voorgestelde meervoudige gebruik bij grotere laesies. Een voornemen tot negatief advies zal worden uitgestuurd, alsmede een mogelijkheid voor een zienswijze-procedure. Geregeld wordt dat bij de zienswijze-procedure ook een expert aanwezig is.

Agendapunt 7.e

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

Het betreft 2^e ronde van een arbitrageprocedure volgens artikel 31 via de centrale procedure. De 1^e ronde van de arbitrageprocedure is besproken in de 941^e Collegevergadering (d.d. 21 november 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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."

De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) is een *Drug Utilisation Study* (DUS) gestart, waarvan de resultaten meer inzicht zullen geven in het aantal patiënten dat ranitidine gebruikt en daardoor mogelijk wordt blootgesteld aan NDMA. De resultaten komen niet voor het eind van deze arbitrageprocedure beschikbaar. Verder gaat de *Food and Drug Administration* (FDA) een studie uitvoeren om na te gaan of de uitscheiding van NDMA in de urine, die na toediening van ranitidine is waargenomen, verklaard kan worden door in vivo vorming. Ook de resultaten van deze studie komen niet voor het eind van deze arbitrageprocedure beschikbaar.

De reacties van de firma's op een tweede lijst met vragen zijn inmiddels beoordeeld. De reacties leiden niet tot nieuwe inzichten omtrent de vorming van NDMA tijdens productie, de mogelijke vorming van NDMA (vanuit ranitidine) in het menselijk lichaam, en de mogelijke toename in het gehalte NDMA in het eindproduct (binnen de houdbaarheidstermijn). Het College blijft bij zijn eerder ingenomen standpunt dat alle handelsvergunningen voor ranitidine moeten worden geschorst.

De criteria zoals nu voorgesteld waaraan moet worden voldaan om de schorsing op te heffen zijn:

1. In de specificaties voor het werkzame bestanddeel en het eindproduct moet een limiet worden opgenomen voor NDMA (bij vrijgifte en voor de houdbaarheidstermijn).

2. Aangetoond moet worden dat de batches van het eindproduct gedurende de gehele houdbaarheidstermijn voldoen aan de gestelde limiet voor NDMA.
3. Er moet meer informatie beschikbaar komen over de mogelijke vorming van NDMA (vanuit ranitidine) in het menselijk lichaam waaruit blijkt dat de *benefit/risk* balans nog steeds positief is.

Ten aanzien van criterium 1 wordt opgemerkt dat een dergelijke limiet pas kan worden gesteld wanneer er meer inzicht is in de oorzaak van de vorming van NDMA in het werkzame bestanddeel ranitidine. Ook zijn *accelerated* en langere termijn stabiliteitsgegevens vereist. Dit roept de vraag op of het überhaupt haalbaar is om een limiet te kunnen stellen voordat deze arbitrageprocedure is afgerond. Op dit moment is de oorzaak van de vorming van NDMA in het werkzame bestanddeel ranitidine immers nog niet bekend, en naar verwachting zullen er voor het afsluiten van de arbitrageprocedure geen nieuwe inzichten meer volgen op dit gebied. Het belang van een goede *follow-up* na afsluiten van de onderhavige arbitrageprocedure wordt onderstreept. Dit om een 'open einde' te voorkomen. Besloten wordt intern te kijken naar de bewoording van de criteria, zodat een adequate en effectieve *follow-up* geborgd is. Mogelijk leidt dit tot een *worst-case* limiet op basis van de *Acceptable Daily Intake* (AI), uitgaande van levenslange maximale dagelijkse dosering van 600 mg.

Conclusie

Op basis van de huidige beschikbare data kan nog steeds niet worden vastgesteld of de *benefit/risk* balans positief is. Het College blijft van mening dat de resterende onzekerheden een schorsing van deze producten rechtvaardigen.

Intern wordt gekeken naar de bewoording van de criteria waaraan moet worden voldaan om de schorsing op te heffen. Hierin is met name de haalbaarheid van een te stellen limiet voor NDMA een punt van aandacht.

Agendapunt 7.f

Ringulette

Productnaam	Ringulette
Werkzame bestanddelen	etonogestrel en ethinylestradiol
Farmaceutische vorm en sterkte	vaginaal toedieningssysteem: 0,120 mg/0,015 mg
Indicatiegebied	Anticonceptie
ATC-code	G02BB01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124194, 124197, 124198
Zaaknummer	701498, 701521, 701524

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Nuvaring als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Nuvaring is goedgekeurd: "Anticonceptie. Ringulette is bestemd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht bij vrouwen tussen de 18 en 40 jaar. Bij de beslissing om Ringulette voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), en hoe het risico op VTE met Ringulette zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4)."

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het afgiftesysteem van Ringulette verschilt van dat van het referentiegeneesmiddel, en dit resulteert in een ander farmacokinetisch (PK) profiel. Hierdoor kan geen bio-equivalentie worden aangetoond. In vergelijking met Nuvaring geeft Ringulette lagere plasmaspiegels, met name in de derde week van gebruik. Om deze reden zijn voor Ringulette andere gebruiksinstructies van toepassing dan voor het referentiegeneesmiddel. Concreet wijkt Ringulette op drie punten af van het referentiegeneesmiddel:

- Bij de Nuvaring mag de ring gedurende gebruik maximaal 3 uur uit de vagina worden gehaald. Bij Ringulette mag dit niet want dit kan de anticonceptieve werking verminderen.
- Nuvaring kan maximaal 4 weken worden gebruikt. Ringulette kan maximaal 3 weken worden gebruikt.
- Bij Nuvaring is het gelijktijdige gebruik van antimycotica en spermiciden niet van invloed op de anticonceptieve werking. Bij Ringulette kunnen vaginaal toegediende antimycotica en spermiciden in de 3^e week mogelijk de anticonceptieve werking verminderen.

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en een huisarts zijn geconsulteerd over de mogelijk impact van de afwijkende instructies voor Ringulette. Uit de consultatie wordt duidelijk dat de zorg bestaat dat deze ring als een generiek van NuvaRing wordt beschouwd, met het daarbij komende risico (zwangerschap) in geval van niet correct gebruiken van de ring. Deze zorg bestaat ook bij het College en de afwijkende instructies voor Ringulette leiden dan ook tot een

uitvoerige Collegediscussie. Het vermeende risico op medicatiefouten vormt echter geen weigeringsgrond, aangezien de *benefit/risk* balans van Ringulette op zichzelf positief is met de bijgeleverde instructies. En dat is wat in de onderhavige aanvraag wordt beoordeeld. Besloten wordt maximaal in te zetten op de maatregelen die kunnen voorkomen dat medicatiefouten optreden. Hiertoe zal een voorstel met vereisten richting de firma worden gestuurd, aangezien de maatregelen die de firma nu voorstelt onvoldoende zijn. Verder wordt opgemerkt dat de firma periodiek *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) zal moeten indienen. In de PSURs worden ook gerapporteerde medicatiefouten opgenomen, indien van toepassing. Tot slot wordt opgemerkt dat College graag had gezien dat naast een huisarts en de NVOG ook gebruikers van dit type geneesmiddel waren geconsulteerd.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Hoewel er zorgen zijn over de mogelijke medicatiefouten die kunnen optreden wanneer Ringulette onterecht wordt aangezien voor generiek van NuvaRing, kunnen deze zorgen geen grond vormen voor een weigering van dit geneesmiddel aangezien de *benefit/risk* balans van Ringulette op zichzelf positief is. Een belangrijke voorwaarde is wel dat de firma voldoende maatregelen neemt om het risico op medicatiefouten te minimaliseren.

Agendapunt 7.g

Sibnayaal

Productnaam	Sibnayaal
Werkzame bestanddelen	kaliumcitraat en kaliumwaterstofcarbonaat
Farmaceutische vorm en sterkte	granules met verlengde afgifte: 8 mEq en 24 mEq
Indicatiegebied	Nefrologie
ATC-code	A12BA30
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	125935, 125937
Zaaknummer	772441

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "Treatment of distal renal tubular acidosis (dRTA) in patients aged 6 months and older."

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label, gerandomiseerde fase II/III studie bij 37 patiënten met dRTA. In de studie is de werkzaamheid en veiligheid Sibnayaal vergeleken met de *Standard of Care* (SoC). In eerste instantie lijkt non-inferioriteit te zijn aangetoond, maar een aantal tekortkomingen in het studieontwerp zorgen ervoor dat geen conclusies kunnen worden getrokken met betrekking tot non-inferioriteit of superioriteit. Op een aantal parameters wordt een verbetering gezien, maar op een aantal *exploratory* klinische eindpunten wordt geen lange termijn klinisch voordeel gezien. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Er is niet voldaan aan een aantal van de vereisten die in de *Guideline on the clinical development of fixed combination medical products* worden gesteld aan een combinatiegeneesmiddel. De rationale van de noodzaak voor het combineren van deze twee werkzame bestanddelen is niet duidelijk en moet beter worden onderbouwd. Het is onduidelijk welke bijdrage beide monocomponenten leveren aan de werkzaamheid. Verder wordt citraat alleen geabsorbeerd in het bovenste deel van het darmkanaal en heeft daardoor een werkingsduur van 3-4 uur. Dit lijkt aan de korte kant, gelet op de voorgestelde tweemaal daagse dosering. Over de rationale van dit combinatiegeneesmiddel is een *major objection* geformuleerd.
- Over de indicatie is een *major objection* geformuleerd. De geschiktheid van dit combinatiegeneesmiddel voor toepassing bij kinderen jonger dan 1 jaar is onvoldoende onderbouwd. In de klinische studie waren geen kinderen jonger dan 1 jaar opgenomen. Verder was in de studie maar 1 patiënt opgenomen met een verworven vorm van dTRA. Dit biedt onvoldoende onderbouwing voor de toepassing bij patiënten met een verworven vorm van dTRA. De extrapolatie naar deze groep moet beter worden onderbouwd.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit combinatiegeneesmiddel. *Major objections* resteren over de rationale van deze combinatie van werkzame bestanddelen, en over de indicatie.

Agendapunt 7.h

Op grond van commerciële overwegingen blijft dit agendapunt vertrouwelijk.

Agendapunt 7.i

Symkevi

Productnaam	Symkevi
Werkzame bestanddelen	tezacaftor en ivacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - filmomhulde tabletten: 100 mg/150 mg Aangevraagd - filmomhulde tabletten: 50 mg/75 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R07AX31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	125921
Zaaknummer	771894

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Symkevi is indicated in a combination regimen with ivacaftor 150 mg tablets for the treatment of patients with cystic fibrosis (CF) aged 6-12-years and older who are homozygous for the F508del mutation or who are heterozygous for the F508del mutation and have one of the following mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, and 3849+10kbC→T.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Tevens wordt een nieuwe sterkte aangevraagd: 50 mg/75 mg.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een ondersteunende extrapolatie vanuit volwassenen, en een *pivotal* fase III studie bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar. Deze aanpak werd acceptabel bevonden door de *Scientific Advice Working Party* (SAWP) van de *European Medicines Agency* (EMA), op voorwaarde dat de resultaten van de fase III studie ‘*compelling*’ zouden zijn.

Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Kijkend naar de studieresultaten is het College er niet van overtuigd dat deze *compelling* zijn. Statistisch significante werkzaamheid is aangetoond maar de klinische relevantie moet nader worden bediscussieerd. Dit is een *major objection*,
- De voorgestelde dosering is niet onderzocht in de klinische studie. De firma heeft het op gewicht gebaseerde afkappunt voor de hoge dosering verlaagd van 40 kg naar 30 kg. Dit resulteert in een hogere blootstelling. Onderzocht moet worden of dit van invloed is op de werkzaamheid en veiligheid. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Ten aanzien van de uitvoer van de studie wordt opgemerkt dat niet duidelijk is wie toegang had tot de database. Ook is niet duidelijk hoe de blinding van de dataset gewaarborgd werd gedurende de studie. Hierover is een *major objection* 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. *Major objections* resteren over de voorgestelde dosering, de klinische relevantie van het aangetoonde effect, en over de wijze waarop de *pivotal* studie is uitgevoerd.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10

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

Agendapunt 10.b

Cosentyx

Productnaam	Cosentyx
Werkzaam bestanddeel	secukinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor injectie: 150 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	L04AC10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Finland
RVG-nummer	114626, 114627
Zaaknummer	773963

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Adult plaque psoriasis - Cosentyx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

Paediatric plaque psoriasis - Cosentyx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in children and adolescents from the age of 6 years who are candidates for systemic therapy.

Psoriatic arthritis - Cosentyx, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adult patients when the response to previous disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy has been inadequate (see section 5.1).

Ankylosing spondylitis - Cosentyx is indicated for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy."

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een dubbelblinde, gerandomiseerde studie waarin de werkzaamheid secukinumab is vergeleken met placebo en met etanercept, bij patiënten in de leeftijd van 6 tot <18 jaar met ernstige plaque psoriasis en die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor topicale en/of systemische therapieën. De werkzaamheid bij kinderen met matige plaque psoriasis wordt onderbouwd met een extrapolatie op basis van farmacokinetiek (PK) / farmacodynamiek (PD) modellering (met data afkomstig van volwassenen en kinderen). De dosering is gebaseerd op lichaamsgewicht.

- Op basis van de huidige beschikbare data vinden de Rapporteurs de indicatie in principe acceptabel, maar zij merken op dat de *benefit/risk* balans voor kinderen in de leeftijd van 6-12 jaar niet kan worden opgemaakt omdat de data voor deze groep te beperkt zou zijn. Dit bezwaar wordt niet gedeeld door het College. Volgens het College zijn er voldoende data beschikbaar over patiënten <12 jaar, mede gelet op het relatief lage aantal jonge psoriasispatiënten dat systemische behandeling nodig heeft. Verder wijzen de resultaten duidelijk op werkzaamheid bij deze groep en het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat bij oudere kinderen. Verwezen wordt naar een recente Collegebespreking van Taltz (ixekizumab), waarvoor

eenzelfde indicatie-uitbreiding werd aangevraagd, en waarvoor het College een vergelijkbaar standpunt innam (944^e Collegevergadering, d.d. 9 januari 2020).

- De Rapporteurs geven aan niet akkoord te kunnen gaan met de extrapolatie van de werkzaamheid naar kinderen met matige plaque psoriasis. Reden hiervoor is het verschil in dosis-effectrelatie tussen kinderen en volwassenen. Het College is het hier niet mee eens. Volgens het College is het waargenomen verschil niet relevant. Het lijkt erop dat het effect sneller opkomt bij jongere patiënten, maar na 24 weken is de PK – PD relatie vergelijkbaar tussen kinderen en volwassenen.

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 werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.c

Epclusa

Productnaam	Epclusa
Werkzame bestanddelen	sofosbuvir en velpatasvir
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg/50 mg en 400 mg/100 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AP55
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	766435

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Epclusa is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients aged 6 years and older adults (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Dit is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Op basis van de huidige beschikbare data is aangetoond dat de werkzaamheid en veiligheid van dit geneesmiddel bij kinderen van 6 jaar en ouder vergelijkbaar is met de veiligheid en werkzaamheid bij volwassenen.
- De Rapporteur formuleert een *major objection*. Volgens de Rapporteur dient een lichaamsgewicht van 17 kg als afkappunt te worden opgenomen in de indicatie en in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). Voor kinderen die minder dan 17 kg wegen is er namelijk geen posologie. Het College steunt deze *major objection* niet. Erkend wordt dat een in een aantal vergelijkbare procedures een minimumgewicht is vermeld in de indicatie, maar dit is geen formele vereiste. Wel kan in rubriek 4.2 (dosering en wijzen van toediening) worden opgenomen dat er nog geen doseringsadvies is voor kinderen die minder dan 17 kg wegen. In aanvulling hierop wordt opgemerkt dat er nog een studie loopt met kinderen van 3 jaar en ouder. Na afronding van die studie kan naar verwachting een doseringsadvies worden opgesteld voor kinderen die minder dan 17 kg wegen.
- Opgemerkt wordt dat kinderen vaak moeite hebben met het doorslikken van filmomhulde tabletten. In reactie hierop wordt toegelicht dat de firma in dit geval heeft aangetoond dat kinderen de tabletten goed kunnen doorslikken.

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

Conclusie

Het College is **positief** en aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende aangetoond.

Agendapunt 10.d

Forxiga

Productnaam	Forxiga
Werkzaam bestanddeel	dapagliflozine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 5 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	A10BK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	109233, 109234, 117675, 117676
Zaaknummer	774150

Het betref de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Heart failure - Forxiga is indicated in adults for the treatment of symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. For study results with respect to effects on cardiovascular events and heart failure symptoms, see section 5.1.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Type 2 diabetes mellitus - Forxiga is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise*

- *as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.*
- *in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.*

For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1. Type 1 diabetes mellitus (5 mg only) - Forxiga is indicated in adults for the treatment of insufficiently controlled type 1 diabetes mellitus as an adjunct to insulin in patients with BMI ≥ 27 kg/m², when insulin alone does not provide adequate glycaemic control despite optimal insulin therapy.”

Op basis van de indicatie-uitbreiding vraagt de firma tevens een jaar extra marktbescherming aan.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine is vergeleken met placebo, bij 4744 patiënten met hartfalen met verminderde ejectie fractie (HFrEF) in NYHA klasse II-IV, met of zonder type 2 diabetes mellitus (T2D). Dapagliflozine werd toegediend bovenop achtergrondbehandeling met *Standard of Care* (SoC). De primaire eindpunten waren cardiovasculaire dood en hartfalen. De resultaten wijzen uit dat dapagliflozine superieur is aan placebo in het reduceren van de genoemde cardiovasculaire events. Bij een meerderheid van de beoogde doelpopulatie is sprake van een positieve *benefit/risk* balans, maar het College heeft een aantal bezwaren.

- De indicatie moet worden aangepast en hierover zijn *major objections* geformuleerd. In de bewoording moet worden opgenomen dat alleen patiënten met chronische symptomen van hartfalen mogen worden behandeld, zoals de Co-Rapporteur ook voorstelt. Verder is het College het met de Rapporteur eens dat de indicatie beperkt moet worden tot patiënten die al standaardbehandeling ondergaan, aangezien dapagliflozine in de klinische studie ook als *add-on* is gebruikt en niet als monotherapie.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de *benefit/risk* balans bij patiënten in NYHA klasse IV die beter moet worden onderbouwd. Het College steunt deze *major objection*. Slechts 1% van de geïncludeerde patiënten viel onder NYHA klasse IV. Ook blijken de resultaten bij de subgroep patiënten in NYHA klasse III-IV minder overtuigend te zijn.
- De veiligheidsdata afkomstig van de klinische studie zijn aanleiding voor een *other concern*. De firma heeft gekozen voor een selectieve set veiligheidsdata. Volgens het ICH-E19 richtsnoer is een dergelijke selectieve dataset alleen acceptabel wanneer de aangevraagde indicatie al eerder is goedgekeurd voor het betreffende geneesmiddel/werkzame bestanddeel. In dit geval betreft het echter een nieuw soort indicatie voor dapagliflozine, dat vooralsnog alleen is goedgekeurd voor de behandeling van diabetes mellitus. De selectieve dataset is daarom onvoldoende gerechtvaardigd.
- Opgemerkt wordt dat het niet geheel duidelijk is wat het werkingsmechanisme is achter het aangetoonde effect in de *add-on* setting. Mogelijk wordt het effect veroorzaakt door een diuretisch mechanisme.

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 voorwaarde dat deze wordt beperkt tot chronische patiënten in de *add-on* setting. Volgens het College kan op basis van de nieuwe indicatie het aangevraagde extra jaar marktbescherming worden toegekend.

Agendapunt 10.e

Kixelle

Productnaam	Kixelle
Werkzaam bestanddeel	insulin aspart
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 100 IE/ml
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AB05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	125762
Zaaknummer	765281

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure. Dit is een biosimilar aanvraag met NovoRapid als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor NovoRapid is goedgekeurd: *“Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.”*

Kwaliteit

In Kixelle is een onzuiverheid geïdentificeerd die niet in het referentiegeneesmiddel voorkomt. Dit dient verder uitgewerkt/uitgezocht te worden door de firma. Verder is de methode die wordt gebruikt voor de controle van *Host Cell Protein (HCP)* onvoldoende gerechtvaardigd. Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het klinische programma bestaat uit een vergelijkende farmacokinetiek (PK)/farmacodynamiek (PD) equivalentiestudie en een klinische studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en immunogeniciteit van Kixelle en het referentiegeneesmiddel met elkaar zijn vergeleken. De laatstgenoemde studie loopt nog, waardoor op dit moment nog geen immunogeniciteitsdata beschikbaar 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. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en door ontbrekende klinische data kan op klinisch gebied de *biosimilarity* op dit moment niet worden beoordeeld.

Agendapunt 10.f

MenQuadfi

Productnaam	MenQuadfi
Werkzaam bestanddeel	<i>meningococcal group A</i> conjugaat vaccin
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	J07AH08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	---
Zaaknummer	764916

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Menquadfi is indicated for active primary and booster immunisation for the prevention of invasive meningococcal disease caused by Neisseria meningitidis serogroups A, C, W, and Y. MenQuadfi is indicated for use in individuals 12 months of age and older. The use of this vaccine should be in accordance with available official recommendations.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van negen studies waarin de effectiviteit van MenQuadfi is onderzocht bij personen in de leeftijd van 12 maanden tot 75 jaar. In elke studie werd het primaire eindpunt behaald, ondersteund door de secundaire eindpunten. De data wijzen tevens in de richting van hogere *seroresponse rates* voor MenQuadfi, in vergelijking met andere quadrivalente meningokokkenvaccins. Ook de veiligheid is voldoende onderzocht. Het vaccin wordt goed verdragen en er zijn geen ernstige bijwerkingen. Op basis van de huidige beschikbare data zijn de effectiviteit en veiligheid van dit vaccin voldoende onderbouwd.
- Volgens de Rapporteur moet de indicatie in lijn worden gebracht met de indicatie van soortgelijke, reeds goedgekeurde meningokokkenvaccins (Menveo en Nimenrix). Dit houdt in dat *‘primary and booster’* uit de indicatie worden verwijderd. Het College steunt dit verzoek van de Rapporteurs.
- Er zijn geen data beschikbaar over de persistentie van het effect van dit vaccin, en de boosterdata zijn beperkt. Bij recent goedgekeurde meningokokkenvaccins werd dit acceptabel bevonden, aangezien deze data post-marketing zouden worden aangeleverd. In principe zou dit voor MenQuadfi ook kunnen. Het College vraagt zich echter wel af in hoeverre deze onzekerheid in de huidige situatie nog acceptabel is, aangezien er inmiddels soortgelijke vaccins voorhanden zijn waarvoor de persistentie- en boosterdata data al wel beschikbaar zijn. Besloten wordt hierover een vraag te stellen. Dit is een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit vaccin, op voorwaarde dat de indicatie in lijn wordt gebracht met de huidige goedgekeurde indicatie van Menveo en Nimenrix.

Agendapunt 10.g

Pradaxa

Productnaam	Pradaxa
Werkzaam bestanddeel	dabigatran
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - harde capsules: 75 mg, 110 mg en 150 mg Aangevraagd - omhuld granulaat: 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg en 150 mg poeder en oplosmiddel voor orale oplossing: 6,25 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AE07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Frankrijk,
RVG-nummer	125786, 125787, 125788, 125789, 125790, 125791, 125792
Zaaknummer	766469

Het betreft een 1^e ronde van een variatie en een *line-extension* via de centrale procedure. Met de variatie wordt een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie aangevraagd: *“Primary prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective total hip replacement surgery or total knee replacement surgery. (75 mg, 110 mg harde capsules).*

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischemic attack (TIA); age ≥ 75 years; heart failure (NYHA Class ≥ II); diabetes mellitus; hypertension. (110 mg, 150 mg harde capsules)

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults. (110 mg, 150 mg harde capsules)

Treatment of venous thromboembolic events (VTE) and prevention of recurrent VTE in paediatric patients from birth to less than 18 years of age.

For age appropriate dosage forms, see section 4.2 (alle goedgekeurde en aangevraagde sterktes en farmaceutische vormen)” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Met de *line-extension* worden twee nieuwe toedieningsvormen aangevraagd in diverse sterktes.

Kwaliteit

- Harde capsules – Volgens de firma kan als alternatief voor de capsules bij kinderen jonger dan 12 jaar ook het omhulde granulaat worden gebruikt. Het is echter de vraag in hoeverre het omhulde granulaat en de capsules uitwisselbaar zijn. Dit is een *major objection*.
- Poeder en oplosmiddel voor orale oplossing – Voor de bereiding van deze formulering moeten twee verschillende sachets worden gebruikt, en de reconstitutie van de orale oplossing vergt een aantal complexe handelingen. Dit werkt medicatiefouten in de hand, en hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Het College steunt de *other concerns* die de Rapporteurs formuleren over de leeftijdsgeschiktheid van de formulering.
- De *major objection* die de Rapporteur formuleert over de markering van de spuit (die mogelijk tot doseerfouten zou leiden) vindt het College een *other concern*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De variatie wordt onderbouwd met verschillende studies variërend van fase I tot fase III. Deze studies zijn in overeenstemming met het goedgekeurde *Paediatric Investigation Plan* (PIP). De werkzaamheid bij kinderen is onderzocht in één gerandomiseerde, fase III non-inferioriteitsstudie. Hierin is de werkzaamheid van dabigatran vergeleken met die van *Standard of Care* (SoC) bij kinderen van 0 tot 18 jaar. Deze studie heeft tekortkomingen met betrekking tot het ontwerp, de uitvoering en de analyse. Deze tekortkomingen zijn aanleiding voor *major objections* waarin de firma o.a. wordt verzocht te onderbouwen waarom de resultaten acceptabel zouden zijn, gelet op de beperkingen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze variatie en line-extension voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit en over de tekortkomingen in de studie waarmee de werkzaamheid bij kinderen wordt onderbouwd.

Agendapunt 10.h

Seffalair Spiromax

Productnaam	Seffalair Spiromax
Werkzame bestanddelen	salmeterol en fluticason
Farmaceutische vorm en sterkte	Inhalatiepoeder: 14 microgram/55 microgram, 14 microgram/113 microgram en 14 microgram/232 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AK06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Malta, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	125770, 125771, 125772
Zaaknummer	766225

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Seffalair Spiromax is indicated for use in adults and adolescents 12 years and older. Asthma - Seffalair Spiromax is indicated in the regular treatment of asthma where use of a combination product (inhaled corticosteroid and long-acting β_2 agonist) is appropriate:*

- *patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and ‘as needed’ inhaled shortacting β_2 agonist, or*
- *patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroid and long-acting β_2 agonist.”*

Dit is een vaste combinatie van twee bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren *major objections* met betrekking tot de *batch-to-batch* reproduceerbaarheid voor beide werkzame bestanddelen, en over het micronisatieproces. Het College steunt deze *major objections*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Hoewel dit geen generieke aanvraag betreft is de biosbeschikbaarheid van Seffalair Spiromax vergeleken met die van comparator Seretide Accuhaler. De resultaten wijzen op een vergelijkbare blootstelling in de longen. De firma voerde deze studie uit om de dosering vast te stellen voor de twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III studies. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De *step-up* indicatie (eerste bullet) is onvoldoende onderbouwd en dit is een *major objection*. In beide studies is een niet goedgekeurde (*‘in house’*) fluticason *Multidose Dry Powder Inhaler* (MDPI) gebruikt als comparator, en dit is onvoldoende gerechtvaardigd. Er moet o.a. worden aangetoond dat de door de firma gebruikte fluticason MDPI non-inferieur is aan goedgekeurde inhalatiecorticosteroiden (ICS).
- De *switch* indicatie (tweede bullet) is onvoldoende onderbouwd en dit is een *major objection*. Op basis van de huidige beschikbare data is niet duidelijk of patiënten zonder verlies van effectiviteit kunnen switchen van andere ICS/LABA (*Long-Acting β_2 -Agonist*) combinaties naar Seffalair Spiromax.

- De verschillende doseringen van Seffalair Spiromax lijken eenzelfde uitkomst op *Forced Expiratory Volume in 1 second* (FEV1) te geven. Daarbij wordt opgemerkt dat de opzet van de klinische studies mogelijk niet optimaal was om verschillen tussen de verschillende sterktes te kunnen detecteren. Ook is op basis van de fase II studies met fluticason monotherapie geen adequate dosis-responsrelatie aangetoond. Hierdoor zijn de drie sterktes van Seffalair Spiromax moeilijk te vergelijken met de sterktes van andere ICS. Het is dan ook niet duidelijk welke plaats Seffalair Spiromax zou hebben in het huidige behandelarsenaal. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De firma claimt dat Seffalair Spiromax door de mogelijkheid tot lager doseren een alternatief kan zijn voor sommige patiënten die de huidige beschikbare alternatieven niet verdragen. Echter, in de klinische studies wordt geen groot verschil in veiligheidsprofiel gezien tussen Seffalair Spiromax en Advair Diskus (ook een combinatie van salmeterol en fluticason). Middels een *other concern* wordt de firma verzocht dit te bediscussiëren.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit combinatiegeneesmiddel. *Major objections* resteren op gebied van kwaliteit, en over de indicatie en de positionering.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.i is mevr. Deneer voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.i Sivextro

Productnaam	Sivextro
Werkzaam bestanddeel	tedizolid
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01XX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	115097, 115098
Zaaknummer	757068

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) in adults and adolescents 12 years of age and older (see sections 4.4 and 5.1).*

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De firma heeft aangetoond dat de dosering die wordt gehanteerd voor volwassenen bij adolescenten leidt tot een vergelijkbare blootstelling. Verder blijkt uit een kleine fase III studie, waarin o.a. de veiligheid van tedizolid is onderzocht bij adolescenten, dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar is met het veiligheidsprofiel van tedizolid bij volwassenen. En hoewel de studie hier niet primair voor was opgezet, wordt in deze studie bij adolescenten ook een mate van werkzaamheid gezien die vergelijkbaar is met de werkzaamheid bij volwassenen.

Volgens het College is op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief voor de aangevraagde indicatie.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is voldoende aangetoond dat de werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten vergelijkbaar zijn met de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen.

Agendapunt 10.j

Supemtek

Productnaam	Supemtek
Werkzaam bestanddeel	haemagglutinin
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie invoorgevulde spuit
Indicatiegebied	Vaccin
ATC-code	J07BB02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	125745
Zaaknummer	764926

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“For active immunization for the prevention of influenza disease in persons 18 years of age and older.”*

Kwaliteit

Het is onvoldoende aangetoond dat de batches die gebruikt zijn in de klinische studies vergelijkbaar zijn met de commerciële batches. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Tevens is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken van *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaten.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De effectiviteit van dit vaccin is onderzocht in drie fase III studies, waarin het vaccin o.a. is vergeleken met comparator Fluarix Tetra. Op basis van de studieresultaten is voor drie van de vier stammen aangetoond dat deze op gebied van immunogeniciteit non-inferieur zijn aan de comparator. Voor de B/Victoria stam is geen non-inferioriteit aangetoond. De Co-Rapporteur formuleert hierover een *major objection* die niet wordt ondersteund door het College. Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat de klinische relevantie van deze bevinding onduidelijk is. De resultaten wijzen echter ook uit dat in termen van relatieve effectiviteit Supemtek bij oudere patiënten non-inferieur is aan de comparator. Het betrof hier patiënten in een griepseizoen dat werd gedreven door een ge-mismatchte H3N2. Dit wijst op een mogelijk betere effectiviteit van Supemtek bij influenza A/H3N2. De influenza A/H3N2 stam lijkt een grotere ziektelast te geven bij oudere volwassenen dan bij jongere patiënten, waaronder kinderen. Bij de B/Victoria stam is het omgekeerde het geval. En aangezien de aangevraagde indicatie patiënten van 18 jaar en ouder betreft, vindt het College de onzekerheid omtrent de non-inferioriteit voor de B/Victoria stam minder zwaar wegen dan de aangetoonde potentieel betere effectiviteit bij de influenza A/H3N2 stam. Tot slot spelen de voordelen van het productieplatform voor dit vaccin (insectencellen i.p.v. de conventionele kippeneieren) ook mee in de overwegingen van het College. Op basis van deze overwegingen is het College van mening dat de voordelen van dit vaccin opwegen tegen de resterende onzekerheden. Een belangrijke voorwaarde is wel dat de effectiviteit van dit vaccin in de klinische praktijk zorgvuldig wordt gemonitord.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit vaccin. Klinisch gezien wegen de voordelen van dit vaccin op tegen de resterende onzekerheid over de klinische impact van de niet aangetoonde non-inferioriteit voor de B/Victoria stam. Op gebied van kwaliteit resteren echter een aantal *major objections*.

Agendapunt 10.k

Zavicefta

Productnaam	Zavicefta
Werkzame bestanddelen	avibactam en ceftazidim
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 2 g/0,5 g
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DD52
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co-Rapporteur = Litouwen
RVG-nummer	117232
Zaaknummer	774053

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Zavicefta is indicated for the treatment of the following infections in adults (see sections 4.4 and 5.1):*

- *Complicated intra-abdominal infection (cIAI)*
- *Complicated urinary tract infection (cUTI), including pyelonephritis*
- *Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator associated pneumonia (VAP)*

Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.

Zavicefta is also indicated for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adult patients with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).” Toe te voegen tekst is onderstreept.

De aangevraagde indicatie is al goedgekeurd voor de monocomponent ceftazidim.

Klinische onderzoeken

- De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een post-hoc analyse van de werkzaamheid en veiligheid bij een subgroep patiënten met baseline bacteriëmie in vijf fase III studies. Op basis hiervan kan de indicatie-uitbreiding worden goedgekeurd.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de werkzaamheid die in de studies wordt gezien bij patiënten met HP/VAP en bacteriëmie. Deze werkzaamheid ligt lager dan de werkzaamheid in de overall HAP/VAP groep. Het College vindt dit een *other concern*, aangezien de aangevraagde indicatie al is goedgekeurd voor de monocomponent ceftazidim.
- Opgemerkt wordt dat deze indicatie voor de klinische praktijk weinig verschil maakt, aangezien het aangevraagde deel eigenlijk al onder de huidige goedgekeurde indicatie valt. Toegelicht wordt dat de vigerende richtlijn op dit punt zal worden aangepast, zodat bacteriëmie in deze context niet los wordt gezien van de andere infecties.

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.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
De bespreking van één wetenschappelijk 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 10 - 13 februari 2020**
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 actiepunten geagendeerd.
- 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**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrie onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

Agendapunt 13.7

Overige zaken

Er zijn geen overige zaken geagendeerd.

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)
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
Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis
Prof. dr. H.J. Guchelaar
Prof. dr. R.J. Van Marum
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen
Prof. dr. F.G.M. Russel
Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma