

Vastgesteld d.d.
27 juli 2017

Openbaar verslag van de **880^e vergadering** van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag **1 juni 2017** te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
14-08-2017	Eerste versie openbaar verslag	1
05-04-2019	Definitieve versie openbaar verslag Aanpassing betreft de agendapunten: 6.2.a, 7.a, 7.c, 7.d, 7.f, 7.h, 10.a, 10.c, 10.d, 10.f, 10.g, 10.h en 10.i.	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
5.a Conceptverslag 877^e Collegevergadering d.d. 12 april 2017
5.b Conceptverslag 878^e Collegevergadering d.d. 26 april 2017
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
6.2.a Opvolging actiepunt geneesmiddelsubstitutie Lareb rapport: *Overview on reports of adverse drug reactions related to drug substitution*
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
7.a DonnaVita
Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma (zilverkaarswortel) droog extract (4,5-8,5:1).
Extractiesolvent: ethanol 60% (v/v)
Overgangsklachten
7.b Agendapunt vervallen
7.c Melatonine Tiofarma
 melatonine
 Neurologie
7.d Seroquel
 quetiapine
 Psychiatrie
7.e CRO Micro Therapeutic Research
 Diversen
 Diversen
7.f Strepfen
 flurbiprofen
 Keelpijn
7.g Loperamide
 loperamide
 Gastro-intestinaal
7.h Microlax



CBG-MEB: member of the European network of medicines authorities
www.cbg-meb.nl

	sorbitol Gastro-intestinaal
8	Bezwaarschriften
8.a	Bezwaar inzake Wob-verzoek Bronchostop
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
9.a	Evaluatie van samenwerking IKNL-CBG
9.b	EC <i>notice</i> weesgeneesmiddelen
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned of</i> NL=CMS
10.a	Acnaïd zink gluconaat Dermatologie
10.b	Agendapunt vervallen
10.c	Livazo pitavastatine Hematologie
10.d	Prolia denosumab Orthopedie
10.e	Staglatro, Segluromet, Steglujan ertuglifozin; ertuglifozin en metformine; ertuglifozin en sitagliptin Diabetes mellitus
10.f	Alunbrig brigatinib Oncologie
10.g	Prohippur natriumbenzoaat Urologie
10.h	Besremi ropeginterferon alfa-2b Oncologie
10.i	Cablivi caplacizumab Hematologie
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC-verslag 2-5 mei en agenda 6-9 juni 2017
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 880^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een bijzonder welkom is er voor een nieuw Collegelid: dhr. Boersma. Dhr. Boersma is verbonden aan het Thoraxcentrum van het Erasmus MC en is hoofd van de onderzoekseenheid Klinische Epidemiologie en van het Trialbureau Cardiologie. Hij is een deskundig methodoloog/statisticus en heeft uitgebreide ervaring op het gebied van klinisch onderzoek en de methodologische aspecten die daar relevant zijn voor de beoordeling van de validiteit van de resultaten. De benoeming van dit nieuwe Collegelid, inclusief alle daarbij behorende mandaten, wordt in de vergadering officieel bekrachtigd door het afleggen van de eed door dhr. Boersma. Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Husaarts, mevr. Blommestein en dhr. Bergevoet die voor het eerst deelnemen aan de Collegevergadering. Mevr. Husaarts is lid van het Jong College. Mevr. Blommestein werkt voor het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Dhr. Bergevoet werkt als Business analist Programmabureau Bedrijfsvoering voor het CBG.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 5 wordt de agenda gevolgd t/m agendapunt 7.d. Hierna wordt de agenda vervolgd met agendapunten 7.f, 7.g, 7.h, 7.e, en 8.a. Daarna volgen de agendapunten 9.a, 9.b, 10.f, 10.h, 10.i, 10.a, 10.c, 10.e, 10.d en 10.g behandeld. Hierna wordt agenda vanaf punt 12 voortgezet. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Russel en Sonke zijn verhinderd.

Dhr. De Boer nieuwe voorzitter van het College

Dhr. Dr Boer wordt per 1 augustus 2017 de nieuwe voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). De Boer is arts, klinisch farmacoloog en epidemioloog. Hij werkt als hoogleraar Grondslagen van de Farmacotherapie aan de Universiteit Utrecht. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft hem benoemd tot opvolger van de huidige voorzitter dhr. Leufkens die per 1 augustus vertrekt.

Patiëntenfolder merkloze medicijnen

Over merkloze medicijnen, ook wel generieken genoemd, bestaan veel vragen bij patiënten en consumenten. De antwoorden daarop staan in een folder met eenvoudige tekst en veel beeld. Het CBG heeft deze samen met 10 patiëntenorganisaties dit voorjaar ontwikkeld. Met de folder wil het CBG een bijdrage leveren aan het vertrouwen in en goed gebruik van merkloze medicijnen.

Ontwikkelingen Brexit

Momenteel wordt gewerkt aan een lijst met criteria opgesteld voor de toekomstige vestigingsplaats voor de *European Medicines Agency* (EMA). Hierna kunnen lidstaten gedurende een maand hun kandidatuur bekend maken. Vervolgens toetst de Europese Commissie (EC) welke lidstaten voldoende aan de gestelde criteria.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 877^e Collegevergadering d.d. 12 april 2017

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 878^e Collegevergadering d.d. 26 april 2017

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

Agendapunt 6

Geneesmiddelenbewaking

Agendapunt 6.1

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

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

Agendapunt 6.2.a **Opvolging actiepunt geneesmiddelsubstitutie Lareb rapport: *Overview on reports of adverse drug reactions related to drug substitution***

In de 874^e Collegevergadering (d.d. 2 maart 2017) zijn de meldingen van verminderde werkzaamheid besproken die waren ontvangen voor een preferent generiek geneesmiddel van salmeterol/fluticason. Diverse meldingen van verminderde werkzaamheid werden geassocieerd met substitutie van salmeterol/fluticason met merknaam Seretide naar salmeterol/fluticason met merknaam Vincion of Focus. Dit was de tweede keer in korte tijd dat het College weinig grip kan krijgen op een aantal meldingen van verminderde werkzaamheid waarbij geen productgerelateerde oorzaak kan worden aangewezen en waar wordt gedacht wordt aan een probleem voortkomend uit het grootschalig omzetten van gebruikers dat plaatsvond ten tijde van de meldingen. Daarom gaf het College aan een meer pro-actieve aanpak te willen voorzien in dergelijke situaties. Hierover werd een actiepunt geformuleerd.

Mede aanleiding voor de agendering van de stand van zaken met betrekking tot dit actiepunt is een recent overzichtsrapport van Lareb getiteld '*Overview on reports of adverse drug reactions related to drug substitution*' (april 2017). In dit rapport wordt een overzicht gegeven van meldingen bij Lareb over bijwerkingen door generieke geneesmiddellensubstitutie. De afgelopen tien jaar werden hierover in totaal ruim 2500 meldingen ontvangen. Bij nadere analyse van geneesmiddelen met meer dan 25 meldingen bleek bij de meerderheid geen sprake van een duidelijk patroon in de wisselingen (merken) en gemelde bijwerkingen. Volgens Lareb toont het aantal meldingen aan dat generieke geneesmiddelsubstitutie van bepaalde groepen geneesmiddelen (zoals anti-epileptica) in de praktijk toch voorkomt, ondanks dat dit wordt ontraden in een richtlijn van apothekersvereniging KNMP (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie). Door het preferentiebeleid van zorgverzekeraars, maar soms ook door geneesmiddeltekorten, worden vaak grote groepen patiënten in een korte tijd van het ene naar het andere geneesmiddel omgezet. Het is momenteel lastig om informatie te vinden over het moment van deze omzettingen, over welke producten en aantallen patiënten het gaat. Vaak verlopen wisselingen zonder problemen. Maar patiënten moeten er op kunnen vertrouwen dat als er toch problemen optreden, hier snel inzicht in is en adequate maatregelen genomen kunnen worden. Lareb concludeert dat een meer pro-actieve monitoring van patiënten gewenst is wanneer het om wisselingen in een grote groep en korte periode gaat. Dit om inzicht te krijgen in mogelijke problemen die patiënten ondervinden na geneesmiddelwisseling én om patiënten voor te bereiden op dergelijke wisselingen.

Het College ondersteunt in grote lijnen de conclusie van Lareb. Generieke substitutie verloopt meestal zonder problemen maar goede begeleiding en monitoring is gewenst bij situaties waarin grote groepen patiënten in een korte tijd naar een generiek geneesmiddel worden omgezet. Bij het verzamelen van '*baseline*' informatie over geneesmiddelwisselingen substituties 'zonder' problemen zou Lareb een mogelijke rol kunnen spelen. Aangevuld wordt dat hierin ook het psychologische aspect van generieke substitutie meegenomen moet worden. Een afwijkend uiterlijk van een generiek geneesmiddel kan van invloed zijn op de beleving van de patiënten en daarmee ook indirect op de werkzaamheid.

Inmiddels is door het CBG een werkgroep samengesteld, bestaand uit beoordelaars van de afdelingen Geneesmiddelenbewaking en Kwaliteit. Een meer keten-brede aanpak gezocht met o.a. Lareb en het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Op korte termijn worden de ideeën die hieruit voortkomen aan het College voorgelegd.

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

Agendapunt 7.a DonnaVita

Productnaam	DonnaVita
Werkzame bestanddelen	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt., rhizoma (zilverkaarswortel) droog extract (4,5-8,5:1). Extractiesolvent: ethanol 60% (v/v)
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten
Indicatiegebied	Overgangsklachten
ATC-code	G02C
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	119378
Zaaknummer	531569

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "DonnaVita wordt aangewezen voor de verlichting van menopausale symptomen, zoals opvliegers, overmatig zweten, slaapproblemen, nervositeit en prikkelbaarheid. De toepassing in de genoemde indicatie is uitsluitend gebaseerd op langdurig gebruik." 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. Dit is de eerste WEU aanvraag voor dit bestanddeel, waarvoor door de HMPC (*The Committee on Herbal Medicinal Products*) een WEU-kruidenmonografie is vastgesteld. Als WEU indicatie is aanvaard: '*Herbal medicinal product for the relief of menopausal complaints such as hot flushes and profuse sweating.*' Bij de stemming hierover in 2010 hebben twee HMPC leden, waaronder Nederland, tegengestemd omdat men de onderbouwing van WEU onvoldoende achtte.

Er zijn geen andere kruidengeneesmiddelen op basis van Zilverkaarswortel geregistreerd in Nederland.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met literatuur betreffende 45 klinische studies in de periode van 1982 tot 2014. Volgens het College biedt dit onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en veiligheid van dit kruidengeneesmiddel. Hierover is een aantal *major objections* geformuleerd.

- Werkzaamheid moet worden aangetoond in lijn met de vereisten in het *European Medicines Agency* (EMA) richtsnoer voor *Hormone Replacement Therapies* (HRT).
- Het veiligheidsprofiel is onvoldoende gekarakteriseerd. Opgemerkt wordt dat voor dit kruidengeneesmiddel geen monografie voor traditioneel gebruik is opgesteld omdat er twijfels zijn over de veiligheid door met name bijwerkingen op de lever. Het College vindt dit zorgelijk. Verder zijn de veiligheidsdata waarnaar wordt verwezen voor het risico op baarmoederhalskanker en borstkanker onvoldoende representatief aangezien de extracten in de betreffende studies verschillen van onderhavige extract.
- Het is onvoldoende aangetoond dat dit kruidengeneesmiddel gedurende 10 jaar in de Europese Unie (EU) is toegepast.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit kruidengeneesmiddel. De overlegde literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en veiligheid.

Agendapunt 7.c Melatonine Tiofarma

Productnaam	Melatonin Tiofarma
Werkzaam bestanddeel	melatonine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 1 mg, 3 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N05CH01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	120771, 120772, 120773
Zaaknummer	579580

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Gebruik bij kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen voor de behandeling van circadiane slaapritmestoornissen die gepaard gaan met een vertraagde slaafase en bij volwassenen ter vermindering van circadiane slaapritmeverstoringen die ontstaan als gevolg van exogene factoren zoals ploegendienst of het (oostwaarts) vliegen door meerdere tijdzones (*jet lag*)."

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

In lijn met de 'draft reflection paper on the dissolution specification for generic oral immediate release products' dient de gehanteerde limiet voor dissolutie te worden aangescherpt. Dit is een *major objection*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Volgens het College is WEU onvoldoende aangetoond bij de voorgestelde indicatie. De overlegde literatuur is onvoldoende specifiek over de aard van de slaapstoornissen waarbij melatonine werd toegepast. Ook is de onderzochte patiëntenpopulatie erg heterogeen. Deze zaken maken dat de resultaten uit de literatuur niet kunnen worden gebridget naar onderhavige aanvraag en hierover is een *major objection* geformuleerd. Indien deze *major objection* wordt opgelost dan zou volgens het College alleen een *jet lag* indicatie acceptabel zijn. Voor de overige indicaties is onvoldoende bewijs van werkzaamheid beschikbaar. Verder wordt opgemerkt dat kinderen uit de indicatie zouden moeten verwijderd, aangezien de lange termijn veiligheid bij kinderen onvoldoende is gekarakteriseerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. WEU is bij de voorgestelde indicatie onvoldoende onderbouwd. De resultaten uit de literatuur kunnen niet kunnen worden gebridget naar onderhavige aanvraag. Daarnaast resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.d Seroquel

Productnaam	Seroquel
Werkzaam bestanddeel	quetiapine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten met verlengde afgifte: 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N05AH04
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	34625, 34626, 34627, 34628, 102408
Zaaknummer	568314

In 2010 is een variatie goedgekeurd waarmee de volgende uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie werd aangevraagd: "*Seroquel XR is indicated for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder including manic and depressive episodes. In addition, Seroquel XR is approved as an add-on treatment of major depressive episodes in patients with major depressive disorder (MDD) who have had a suboptimal response to antidepressant monotherapy.*" Toegevoegde tekst is onderstreept. Deze indicatie-uitbreiding werd goedgekeurd op voorwaarde dat een aantal (PASS) zou worden uitgevoerd waarin de lange termijn veiligheid bij de *add-on* indicatie verder wordt onderzocht. De resultaten van de laatste van deze PASS zijn recent beschikbaar gekomen.

Klinische onderzoeken

In deze PASS studie is de veiligheid van quetiapine in de *add-on* setting op basis van een aantal eindpunten vergeleken met de veiligheid van andere antidepressiva. De studieresultaten wijzen uit dat quetiapine in de *add-on* setting bij oudere patiënten een verhoogd risico (30%) op mortaliteit en suïcide geeft in vergelijking met andere antidepressiva. De firma is gevraagd te onderbouwen waarom de *benefit/risk* balans voor de *add-on* indicatie nog steeds positief zou zijn.

De firma wijst erop dat de patiënten die met quetiapine in de *add-on* setting worden behandeld lijden aan een ernstige vorm van MDD. Ook waren de patiënten die overleden psychologisch zwaarder belast dan patiënten die niet overleden. Verder wordt gewezen op de verscheidenheid aan doodsoorzaken. Volgens de firma zou op basis van deze studieresultaten geen aanpassing van de productinformatie nodig zijn aangezien het risico op suïcide reeds vermeld staat in de productinformatie.

In het College wordt uitvoerig stilgestaan bij de studieresultaten en de implicaties ervan. Centraal staat de vraag of de 30% verhoging van het risico op mortaliteit en suïcide acceptabel is. Het is niet bekend of het verhoogde risico is toe te schrijven aan *confounding by indication*, of dat het een intrinsiek risico betreft voor quetiapine in de *add-on* setting. Hierdoor kan geen adequate afweging worden gemaakt.

Conclusie

Op dit moment is het College er **nog niet van overtuigd** dat de 30% toename in risico op mortaliteit en suïcide die wordt gezien bij de *add-on* indicatie volledig toe te schrijven is aan *confounding by indication*. De firma dient op te helderen waaraan de toename in risico valt toe te schrijven. Met name de tijdsrelatie tussen de aanvang van de *add-on*-setting en het optreden van de ongewenste uitkomsten is hierbij belangrijk.

Agendapunt 7.e CRO Micro Therapeutic Research

Productnaam	CRO Micro Therapeutic Research
Werkzaam bestanddeel	Diversen
Farmaceutische vorm en sterkte	Diversen
Indicatiegebied	Diversen
ATC-code	Diversen
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	Diversen
Zaaknummer	593245

Het betreft een zienswijzeprocedure n.a.v. een arbitrageprocedure. In december 2016 is een artikel 31 arbitrageprocedure gestart voor geneesmiddelen die zijn geregistreerd op basis van een bio-equivalentiestudie waarvan het klinische en/of analytische deel is uitgevoerd door *Contract Research Organization (CRO) Micro Therapeutic Research* (hierna: MTR). De arbitrageprocedure is gestart naar aanleiding van een negatieve *Good Clinical Practice (GCP)* inspectie door Oostenrijk en Nederland, waarin vooral bedenkingen zijn opgebracht t.a.v. Elektro Cardiogram (ECG) afname en het ontbreken van een adequaat kwaliteitssysteem. De *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* heeft in deze procedure beoordeeld welke implicaties de inspectiebevindingen hebben voor de handelsvergunningen van de betrokken producten in de EU lidstaten. Op 23 maart 2017 heeft de CHMP een opinie afgegeven. Geadviseerd wordt de nationale handelsvergunning van geneesmiddelen geregistreerd op basis van een bio-equivalentiestudie waarvan het klinische en/of analytische deel in de periode juni 2012 – juni 2016 is uitgevoerd door MTR te schorsen, tenzij tijdens de arbitrageprocedure adequate aanvullende bewijzen voor bio-equivalentie zijn ingediend. De Commissiebeschikking is nog niet afgegeven. Het College heeft echter vooruitlopend op bekrachtiging van het CHMP advies door de Europese Commissie op 7 april 2017 reeds een voornemen tot schorsing verstuurd voor alle in Nederland geregistreerde geneesmiddelen die binnen de reikwijdte van de arbitrageprocedure vallen en waarvoor tijdens de arbitrageprocedure géén adequate aanvullende bewijzen voor bio-equivalentie zijn ingediend (besproken in de 874^e Collegevergadering d.d. 2 maart 2017). Voor twee RVG-nummers (van geneesmiddel Bupropion Sandoz) is geen reactie ontvangen op het verstuurde voornemen tot schorsing. De handelsvergunningen van deze geneesmiddelen zijn per 18 april 2017 geschorst. Voor 10 RVG-nummers is door de firma Aurobindo als reactie op het voornemen tot schorsing een schriftelijke zienswijze ingediend. Het gaat hierbij om de volgende geneesmiddelen:

- Naproxen Aurobindo 250 mg en 500 mg
 - Tadalafil Aurobindo 5 mg, 10 mg en 20 mg
 - Amlodipine/Valsartan Aurobindo 5/80 mg, 5/160 mg en 10/160 mg
 - Voriconazol Aurobindo 50 mg en 200 mg
- Voor Naproxen Aurobindo en Voriconazol Aurobindo zijn nieuwe bio-equivalentiestudies overlegd en deze worden akkoord bevonden.
 - Voor Tadalafil Aurobindo en Amlodipine/Valsartan Aurobindo is de aangeleverde zienswijze ontoereikend. Momenteel worden nieuwe bio-equivalentiestudies uitgevoerd. Afzien van schorsing is echter pas gerechtvaardigd op het moment dat de volledige studieresultaten zijn overlegd en positief zijn beoordeeld.

Conclusie

Het College **besluit** de handelsvergunningen voor Naproxen Aurobindo en Voriconazol Aurobindo niet te schorsen. Een middels nieuwe bio-equivalentiestudies is bio-equivalentie voldoende aangetoond.

Het College **besluit** de nationale handelsvergunningen voor Tadalafil Aurobindo en Amlodipine/Valsartan Aurobindo te schorsen. De resultaten van de lopende bio-equivalentiestudies zijn nog niet beschikbaar voor beoordeling.

Agendapunt 7.f Strepfen

Productnaam	Strepfen
Werkzaam bestanddeel	flurbiprofen
Farmaceutische vorm en sterkte	zuigtabletten: 8,75 mg keelspray: 8,75 mg
Indicatiegebied	Keelpijn
ATC-code	R02AX01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	101477, 109114, 114130
Zaaknummer	

Het betreft een aanvraag voor een wijziging van de afleverstatus (van Uitsluitend Apotheek en Drogist [UAD] naar Algemene Verkoop [AV]) via de nationale procedure. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Strepfen zuigtabletten - geïndiceerd voor het symptomatisch verlichten van keelpijn gedurende een korte periode voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar.

Strepfen keelspray - geïndiceerd voor het symptomatisch verlichten van acute keelpijn bij volwassenen gedurende een korte periode. De veiligheid en werkzaamheid van Strepfen 8,75 mg keelspray bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld."

Flurbiprofen is een aanzienlijk meer potente *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) dan ibuprofen. Het veiligheidsprofiel van flurbiprofen (150-300 mg) lijkt vergelijkbaar aan dat van ibuprofen (1200-2400 mg). De maximale dagdosering van flurbiprofen (Strepfen) is 43,75 mg. Voor ibuprofen is dit 1200 mg.

Bij de beoordeling van deze aanvraag is in ogenschouw genomen dat ibuprofen in de AV-lijst (d.d. 24 november 2016) is opgenomen met beperkende voorwaarden (uitsluitend vaste orale toedieningsvormen van 200 mg/doseereenheid; maximaal 12 doseereenheden). Daarnaast is het document 'Motivering betreffende de indelingssystematiek afleverstatus ontstekingsremmers (NSAIDs) en acetylsalicylzuur', zoals vastgesteld door het CBG op 2 juli 2009 bij de beoordeling betrokken. In dit document staat vermeld dat ibuprofen 200 mg in aanmerking komt voor de AV-afleverstatus mits de verpakking niet groter is dan voor 2 dagen gebruik.

De ingediende onderbouwing is getoetst a.d.h.v. de wettelijke criteria voor de AV-afleverstatus. Dit leidt tot de volgende constatering.

Zuigtabletten - Ten aanzien van het criterium 'het aantal eenheden per verpakking moet relatief gering zijn' wordt opgemerkt dat de maximale dagdosering vijf zuigtabletten is. Bij toepassing van het eerdergenoemde Collegebesluit uit 2009 komt alleen de verpakkingsgrootte van 8 zuigtabletten in aanmerking voor verlening van de AV-status.

Keelspray - De maximale dagdosering voor de keelspray is vijf doses. Voor de spray is alleen een verpakking van 15 ml geregistreerd. Deze verpakkingsgrootte is voldoende voor ruim vijf dagen gebruik. Dit betekent dat bij toepassing van het eerdergenoemde Collegebesluit uit 2009 de keelspray niet in aanmerking komt voor de AV-status.

Verder is het zo dat de verpakking en bijsluiter van de zuigtabletten niet afdoende waarschuwt voor mogelijk risicovolle situaties. Voorzichtigheid is geboden met NSAID's in het AV-kanaal. Er is een groot interactiepotentieel en de zuigtabellen (mede door de smaken) erg lijken veel op de 'keelsnoepjes' die in hetzelfde kanaal te verkrijgen zijn. Daarom is het College van mening dat op de verpakking voldoende moet worden gewaarschuwd voor de risico's.

Conclusie

Het College **besluit** de zuigtabletten met een verpakkingsgrootte van 8 de AV-afleverstatus toe te kennen, op voorwaarde dat op de verpakking voldoende wordt gewaarschuwd voor de risico's.

Het College **besluit** de AV-afleverstatus voor de keelspray te weigeren, aangezien de verpakkingsgrootte een gebruik van meer dan de maximaal toegestane 2 dagen toestaat.

Agendapunt 7.g Loperamide

Productnaam	Loperamide
Werkzaam bestanddeel	loperamide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 2 mg drank: 0,2 mg/ml orodispergeerbare tabletten: 2 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A07DA03
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	diversen
Zaaknummer	579072

Het betreft de 1^e ronde van een herbeoordeling van de afleverstatus via de nationale procedure. De huidige AV (Algemene Verkoop)-afleverstatus van loperamide producten is opnieuw beoordeeld naar aanleiding van nieuwe veiligheidsinformatie over cardiale bijwerkingen bij gebruik van loperamide.

De huidige goedgekeurde indicatie is: "De symptomatische behandeling van acute of chronische diarree, wanneer geen effectieve causale therapie mogelijk is bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar (drank), of 8 jaar (capsules en tabletten)." Loperamide tabletten of capsules in een sterkte van 2 mg per tablet en maximaal 10 tabletten per verpakking zijn verkrijgbaar in algemene verkoop (AV), uitsluitend voor volwassenen en kinderen vanaf 8 jaar.

Tot juli 2016 is wereldwijd voor 126 patiënten QT verlenging of Torsades de Pointes gemeld bij loperamidegebruik, waarvan bijna de helft in de Verenigde Staten (46.0%). Rekening houdend met het feit dat loperamide jaarlijks wereldwijd door meer dan 2.5 miljard patiënten wordt gebruikt kan worden geconcludeerd dat deze bijwerkingen zelden voorkomen. Bij 19 patiënten met QT verlenging of Torsades de Pointes bij loperamidegebruik was sprake van loperamide misbruik. De meeste van deze patiënten (68.4%) gebruikten loperamide in doses van 40 tot 800 mg per dag. Op basis van verrichte analyses kwam de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) tot de aanbeveling om de productinformatie van loperamide houdende geneesmiddelen op een aantal punten aan te passen. Deze punten betroffen voornamelijk het risico op overdosering. Inmiddels is de productinformatie overeenkomstig aangepast.

Op basis van de meldingen lijkt tot op heden in Nederland geen sprake te zijn van misbruik van loperamide. Om in aanmerking te komen voor de AV-afleverstatus moet worden voldaan aan de eisen die zijn vastgelegd in de Regeling Geneesmiddelenwet – hoofdstuk 4 Indeling van geneesmiddelen (Art. 4.2). Volgens het College voldoen de loperamide 2 mg tabletten met een maximale verpakkingsgrootte van 10 stuks per verpakking voor toepassing bij patiënten vanaf 8 jaar nog steeds aan alle gestelde eisen. Bijwerkingencentrum Lareb en het Trimbos Instituut zijn geconsulteerd met betrekking tot het aantal gerapporteerde bijwerkingen voor loperamide. Zij zijn het eens met de conclusie van het College.

Conclusie

Het College **besluit** dat de AV-afleverstatus van loperamide 2 mg met een maximale verpakkingsgrootte van 10 stuks per verpakking voor toepassing bij patiënten vanaf 8 jaar **kan worden gehandhaafd**.

Agendapunt 7.h Microlax

Productnaam	Microlax
Werkzaam bestanddeel	sorbitol
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor rectaal gebruik
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	A06AG11
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	05069
Zaaknummer	549909

Dit geneesmiddel is goedgekeurd via de nationale procedure. Het betreft hier een aanvraag voor de wijziging van de afleverstatus van Apotheek of Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV) via de nationale procedure. De huidige goedgekeurde indicatie is: "Rectale obstipatie. Encopresis. Als voorbereiding op: chirurgische ingrepen van het rectum; proctoscopie."

Deze aanvraag is eerder besproken in de 870^e Collegevergadering (d.d. 5 januari 2017). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College **besluit** het geneesmiddel de AV-afleverstatus te weigeren. De mogelijkheid van de tussenkomst van een (para)medisch deskundige wordt noodzakelijk geacht en dit is niet verenigbaar met de AV-afleverstatus.

In een reactie op het standpunt van het College heeft de registratiehouder twee argumenten aangevoerd waarom de beschikbaarheid van mondeling advies van een drogist of apotheker niet noodzakelijk zou zijn, namelijk dat Microlax in de klinische praktijk over het algemeen:

- gemakkelijk toegediend kan worden bij zowel volwassen als pediatrische patiënten en;
- een relatief gunstig bijwerkingenprofiel heeft.

Om deze redenen lijkt het de firma zeer nuttig om Microlax gemakkelijker ter beschikking te kunnen hebben voor de patiënt om zo spoedig mogelijk en zonder grote risico's de patiënt van constipatie te verlossen.

Opgemerkt wordt dat de firma in zijn aanvullende argumentatie nog steeds niet aangeeft waarom Microlax goed gebruikt zou kunnen worden op basis van alleen de bijsluiter zonder eventueel mondeling advies van een (para)medisch deskundige. Het argument dat met de AV-status de beschikbaarheid van het product verbeterd zou worden wordt niet relevant geacht voor de toekenning van de AV-afleverstatus, aangezien dit geen toetsingscriterium is voor toekenning van de AV-afleverstatus. Aan de wettelijke eis gesteld onder GMW artikel 4.2 f) is derhalve nog steeds niet voldaan.

Conclusie

Het College **besluit** het geneesmiddel de AV-afleverstatus te weigeren. Er wordt opnieuw op gewezen dat de mogelijkheid van de tussenkomst van een (para)medisch deskundige noodzakelijk is en dit is niet verenigbaar met de AV-afleverstatus.

Agendapunt 8 Bezwaarschriften

Agendapunt 8.a Bezwaar inzake Wob-verzoek Bronchostop

Op 3 oktober 2016 heeft Boehringer Ingelheim bv (hierna: Boehringer) het College verzocht om op grond van de Wet openbaarheid bestuur (Wob) een afschrift te verstrekken van de volgende documenten met betrekking tot Bronchostop Hoestdrank (RVG 112810) en Bronchostop Hoestpastilles (RVG 112808):

- *List of Questions* van de registratieprocedure
- *Preliminary* en *Final Assessment Report* van de registratieprocedure
- Goedgekeurde etiketteringstekst en mock-ups
- *Clinical Overview*

Het College heeft de documenten verzameld en aan de hand van het "*HMA/EMA document on the identification of Commercial Confidential Information (CCI)*" ontdaan van vertrouwelijke informatie. Het beleid van vernoemd document van HMA/EMA, heeft het CBG tot het zijne gemaakt. Vervolgens is Kwizda als handelsvergunninghouder van Bronchostop in de gelegenheid gesteld om een zienswijze naar voren te brengen over de voorgenomen openbaarmaking. In de zienswijze heeft Kwizda gemotiveerd uiteengezet waarom het College meer informatie zou moeten verwijderen dan het tot dan toe had gedaan en aangegeven welke specifieke informatie dit betrof. Naar aanleiding van de zienswijze van Kwizda heeft het College meer informatie in de documenten onleesbaar gemaakt. Niet alle voorstellen van Kwizda zijn echter overgenomen. Omdat Kwizda zich niet kon vinden in de door het College voorgenomen wijze van openbaarmaking, is zij in bezwaar gegaan. In bezwaar heeft Kwizda aangegeven waarom er volgens haar toch meer informatie onleesbaar gemaakt ('gelakt') zou moeten worden. Samengevat komt het bezwaar van Kwizda er op neer, dat het CBG in zijn ogen (veel) te veel informatie vrijgeeft, en dat Kwizda daardoor een onacceptabel nadeel ondervindt ten opzichte van concurrenten. Daarnaast heeft Kwizda aangegeven te willen weten wie de Wob-verzoeker is. Het is echter standaardbeleid dat de Wob-verzoeker wordt afgeschermd. Boehringer heeft hier ook om gevraagd.

Het College neemt het voorstel van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar **gegrond** daar waar sprake was van vergissingen in de uitvoering van het door CBG gehanteerde beleid bij openbaarmaking. Deze vergissingen worden nu hersteld. Voor het overige wordt het bezwaar van Kwizda **ongegron**d verklaard. De argumenten van Kwizda geven geen aanleiding om het CBG beleid in deze te wijzigen.

Agendapunt 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

Agendapunt 9.a **Evaluatie van samenwerking IKNL-CBG**

Na verkennende gesprekken in 2015 vanuit het Strategisch Business Plan (SBP) pijler "Patiëntgerichte Beoordeling" zijn het CBG en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) in 2016 een samenwerking aangegaan om te kijken wat beide partijen voor elkaar kunnen betekenen. Deze samenwerking was opgezet als een pilot die na 1 jaar geëvalueerd zou worden.

Het doel van de pilot was: "onderzoeken wat de mogelijkheden en toegevoegde waarde zijn van de data uit de IKNL registratie voor de beoordelingen van het CBG, en het vaststellen van de toegevoegde waarde van de samenwerking voor het IKNL, zoals het beter op de hoogte zijn van nieuwe ontwikkelingen en breder gebruik van de gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR)."

De pilot-periode duurde van maart 2016 tot maart 2017. In deze periode van één jaar werden vijf vragen ingediend door het CBG bij het IKNL.

De belangrijkste conclusies van deze pilot waren:

- Er zijn vijf vragen gesteld vanuit Farmacotherapeutisch (FT) groep 3, waarvan twee vragen beantwoord konden worden. Drie vragen konden (nog) niet beantwoord worden. Dit had o.a. te maken met het feit dat er om derdelijns data werd gevraagd, en deze data is nog niet beschikbaar. De tijdsduur waarop dit beschikbaar komt is afhankelijk van het tumortype.
- Voor de twee vragen die beantwoord konden worden werden de antwoorden waardevol geacht, en zijn de data ingebracht bij de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).
- Ook wordt de samenwerking met IKNL als zeer waardevol gezien voor de discussie omtrent 1-armige studies die nu loopt.
- Voor de precieze inschatting van de toegevoegde waarde dienen we nog meer beantwoorde vragen te krijgen om een inschatting te kunnen maken wat we kunnen en niet kunnen met de data. Het project zal om die reden gecontinueerd worden voor een periode van 2 jaar, waarbij naast evaluatie van elke vraag een overkoepelende evaluatie gehouden zal worden aan het einde van deze periode.

Het College vindt dit een goed initiatief en ziet de vervolgstappen graag tegemoet. Benadrukt wordt dat voeling met de werkvloer erg belangrijk is. Ook het aangehaakt blijven van zaken op gebied van *regulatory science* wordt belangrijk gevonden.

Agendapunt 9.b **EC Notice weesgeneesmiddelen**

Sinds 2000 is de wetgeving voor weesgeneesmiddelen (*Orphan Regulation*) van kracht om de ontwikkeling van medicijnen voor zeldzame aandoeningen in de Europese Unie (EU te stimuleren). Op dit moment zijn er ruim 130 weesgeneesmiddelen in de EU geregistreerd en zijn er meer dan 1500 *orphan designations* toegewezen (middelen in ontwikkeling tot weesgeneesmiddelen). Op basis van de ervaring gedurende de afgelopen 15 jaren heeft de Europese Commissie (EC) een nieuwe, aangepaste toelichting gepubliceerd met uitleg ten aanzien van de interpretatie en toepassing van weesgeneesmiddelen. In dit document wordt de wetgeving tegen het licht gehouden en wordt toelichting gegeven op een aantal punten van de uitwerking ervan.

De punten waarop de EC de interpretatie van de wet heeft aangepast worden toegelicht in de vergadering.

Het College vindt het zorgelijk dat feitelijk sprake is van een verminderde incentives voor het op de markt brengen van een geregistreerd product op basis van een goed dossier en dito geneesmiddelenbewaking. Dit druist in tegen het Collegebeleid.

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

Agendapunt 10.a Acnaid

Productnaam	Acnaid
Werkzaam bestanddeel	zink gluconaat
Farmaceutische vorm en sterkte	capsules: 15 mg
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D10BX
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Malta
RVG-nummer	120596
Zaaknummer	572446

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: "*Mild to moderate inflammatory acne and acrodermatitis enteropathica.*" Dit is een generieke aanvraag met Rubozinc als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Op basis van de ingediende *in vitro* data en literatuurdata kan zink gluconaat worden beschouwd als BCS (*Biopharmaceutics Classification System*)- *Class III drug, showing high solubility, low permeability and very rapid dissolution profile.* Aan één vereiste voor een BCS biowaiver is echter nog niet voldaan; er is onvoldoende aangetoond dat zink gluconaat geen *narrow therapeutic index* heeft. Verder bieden de ingediende stabiliteitsdata onvoldoende basis voor het toekennen van een *shelf-life*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Het College vindt de indicatie 'acrodermatitis enteropathica' acceptabel. Het gebruik van zink bij deze indicatie is *well-established*. De in de literatuur beschreven doseringen zijn echter veelal gebaseerd op gewicht. Dit moet een plaats krijgen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- Het College vindt de acne indicatie niet acceptabel. Er zijn geen placebogecontroleerde data beschikbaar voor de voorgestelde dosering, en het is onduidelijk of de resultaten van studies met verschillende doseringen zink gebridget kunnen worden naar de voorgestelde dosering voor zink gluconaat. Ook kan de kwaliteit van deze studies niet worden beoordeeld aangezien geen referenties zijn aangeleverd. Verder zijn in het overlegde klinische overzicht geen negatieve studies opgenomen. Geconcludeerd wordt dat de overlegde literatuur onvoldoende onderbouwing biedt voor de werkzaamheid van de voorgestelde dosering zink gluconaat bij acne vulgaris. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Dit standpunt wordt onderschreven door de vigerende Amerikaanse en Europese behandelrichtlijnen voor acne vulgaris. In de Nederlandse richtlijn wordt zink niet genoemd.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie 'acrodermatitis enteropathica'. Het gebruik van zink bij deze indicatie is *well-established*. Het College is **negatief** ten aanzien van de indicatie 'acne vulgaris'. De overlegde literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid van de voorgestelde dosering zink gluconaat bij acne vulgaris.

Agendapunt 10.c Livazo

Productnaam	Livazo
Werkzaam bestanddeel	pitavastatine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 1 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	C10AA08
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Verenigd Koninkrijk
RVG-nummer	106928, 103768, 103769
Zaaknummer	575552

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Livazo is indicated for the reduction of elevated total cholesterol (TC) and LDL-C, in adults, adolescents and children aged 6 years or older patients with primary hypercholesterolaemia, including heterozygous familial hypercholesterolaemia, and combined (mixed) dyslipidaemia, when response to diet and other non-pharmacological measures is inadequate.*" Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

Deze indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van diverse studies die zijn uitgevoerd met kinderen als deel van het Europese *Paediatric Investigation Plan* (PIP). Volgens het College bieden deze data voldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicatie-uitbreiding.

- De firma vraagt op basis van de nieuwe indicatie additionele marktexclusiviteit aan voor een periode van 12 maanden. Het College vindt dit niet gerechtvaardigd. Een periode van 6 maanden zou volgens het College wel tot de mogelijkheden behoren aangezien is voldaan aan het PIP. Benadrukt wordt dat dan wel moet worden voldaan aan de gestelde eisen voor een uitbreiding van de periode van marktexclusiviteit.
- De firma wordt verzocht te bediscussiëren welke minimale *follow-up*periode nodig is om de effecten van pitavastatin op de seksuele en cognitieve ontwikkeling bij kinderen >6 jaar adequaat te kunnen beoordelen.
- De firma wordt verzocht het potentiële effect van tabletdispersie (met en zonder voedsel) op de biobeschikbaarheid te bediscussiëren.

Dit zijn *other concerns*.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De diverse studies die zijn uitgevoerd in het kader van het Europese PIP bieden voldoende onderbouwing.

Agendapunt 10.d Prolia

Productnaam	Prolia
Werkzaam bestanddeel	denosumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 60 mg
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	M05BX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	104686
Zaaknummer	580324

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fractures. In postmenopausal women Prolia significantly reduces the risk of vertebral, non-vertebral and hip fractures.*

Treatment of bone loss associated with hormone ablation in men with prostate cancer at increased risk of fractures (see section 5.1). In men with prostate cancer receiving hormone ablation, Prolia significantly reduces the risk of vertebral fractures.

Treatment of osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy in women and men at increased risk of fracture.

Prevention of osteoporosis in women and men at increased risk of fracture who are starting or have recently started long-term glucocorticoid therapy." Toe te voegen tekst is onderstreept.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van denosumab gedurende 24 maanden is vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van risedronaat bij patiënten die waren behandeld met glucocorticoiden.

In twee specifieke groepen blijkt denosumab non-inferieur te zijn aan risedronaat als het aankomt op verbetering in *Bone Marrow Density* (BMD). De studie was echter te klein van opzet om relevante verschillen in het optreden van fracturen te kunnen ontdekken. De ondersteunende studies waarnaar wordt verwezen laten echter zien dat een verbetering in BMD wordt geassocieerd met een reductie in fracturen bij patiënten met osteoporose.

- Volgens het College is werkzaamheid voldoende aangetoond. De bewoording van de behandelindicatie is aanleiding voor een *major objection* aangezien deze niet in lijn is met de bewoording van de indicatie van reeds goedgekeurde, soortgelijke geneesmiddelen. De indicatie dient daarom als volgt te worden verwoord: "*Treatment of osteoporosis associated with long-term systemic glucocorticoid therapy in patients at increased risk of fracture.*"
- De lange termijn veiligheid vormt mogelijk een probleem bij de voorgestelde indicaties en dit is een *major objection*. Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met glucocorticoiden hebben mogelijk een verhoogd risico op infecties, atypische fracturen en osteonecrose van de kaak. Om deze veiligheidskwestie adequaat te kunnen beoordelen zijn de data over de gehele periode van 24 maanden nodig. Deze zijn nu nog niet beschikbaar.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicaties voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de veiligheid en over de bewoording van de behandelindicatie.

Agendapunt 10.e Steglatro, Segluromet, Steglujan

Productnamen	Steglatro, Segluromet, Steglujan
Werkzame bestanddelen	ertuglifozin; ertuglifozin en metformine; ertuglifozin en sitagliptin
Farmaceutische vorm en sterkte	diversen
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	120661, 120662, 120626, 120629, 120630, 120631, 120653, 120655, 120656, 120657
Zaaknummer	573958, 574948, 574950

Het betreft drie aanvragen via de centrale procedures voor de indicaties:

"Steglatro - Steglatro is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as: Monotherapy - when diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications. Add-on combination therapy - in combination with other glucose-lowering medicinal products, including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5, and 5.1 for available data on different add-on therapies).

Segluromet - Segluromet is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control: in patients not adequately controlled on their maximally tolerated dose of metformin alone; in patients on their maximally tolerated doses of metformin along with other glucose-lowering medicinal products, including insulin, when these do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5, and 5.1 for available data on different add-on therapies); in patients already being treated with the combination of ertugliflozin and metformin as separate tablets.

Steglujan - is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control: when metformin and/or a sulphonylurea (SU) do not provide adequate glycaemic control; when metformin and/or a sulphonylurea (SU) and one of the monocomponents of Steglujan do not provide adequate glycaemic control; in patients already being treated with the combination of ertugliflozin and sitagliptin as separate tablets."

Ertuglifozin is een nieuw werkzaam bestanddeel (selectieve SGLT2 [Natriumglucose-cotransporter 2] remmer). Metformine en sitagliptin zijn bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Steglatro - Voor de monotherapie (ertuglifozin) zijn zeventien fase I farmacologiestudies, twee fase II studies en zeven fase III studies ingediend. Van de fase III studies hadden er twee een actieve controle; sitagliptine of glimepride werd gebruikt als comparator. Van de fase III studies waren er vijf placebocontroleerd. De werkzaamheid werd gemonitord aan de hand van verschillende eindpunten.

Segluromet (ertuglifozin + metformine) – Deze aanvraag is grotendeels gebaseerd op de data voor Steglatro. De toevoeging van metformine wordt onderbouwd met literatuur en drie additionele studies met de combinatie.

Steglujan (ertuglifozin + sitagliptin) – Ook deze aanvraag is grotendeels gebaseerd op de data voor Steglatro. De toevoeging van sitagliptin wordt onderbouwd met literatuur en vijf additionele studies met de combinatie.

Het College heeft een aantal bezwaren.

Steglatro en Segluromet – De in de indicatie vermelde combinatie met insuline moet beter worden gerechtvaardigd. De enige studie waarin patiënten insuline en/of SulfonylUreum (SU) gebruikten als achtergrondtherapie wijst uit dat bij de patiënten

die ook insuline gebruikten een geringe en statistisch niet significante verbetering wordt gezien op het primaire eindpunt. Dit is een *major objection*. Volgens de firma kan ook bij patiënten met een *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) van 45-60 ml/min/1.73m² de behandeling worden aangevangen. Dit is niet in lijn met andere geneesmiddel uit deze klasse en tevens bieden de beschikbare data hiervoor onvoldoende onderbouwing. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Verder is onvoldoende aangetoond dat de 15 mg sterkte een additioneel klinisch voordeel biedt ten opzichte van de 5 mg sterkte. Hierover is een *other concern* geformuleerd.

Steglujan – Het indicatiedeel "*when metformin and/or a sulphonylurea (SU) do not provide adequate glycaemic control*" moet beter worden gerechtvaardigd aangezien deze behandelstrategie niet is onderzocht in de klinische studies. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Daarnaast wordt ook voor Steglujan een *major objection* geformuleerd over het aanvangen van behandeling bij patiënten met een eGFR van 45-60 ml/min/1,73m².

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze drie geneesmiddelen. Verschillende *major objections* resteren over de indicaties van deze geneesmiddelen.

Agendapunt 10.f Alunbrig

Productnaam	Alunbrig
Werkzaam bestanddeel	brigatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 30 mg, 90 mg en 180 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Verenigd Koninkrijk
RVG-nummer	120667, 120668, 120669
Zaaknummer	575264

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.*"

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een fase I/II en een fase II studie. De fase II studie wijst op een anti-tumoreffect in de doelpopulatie patiënten met ALK-positieve NSCLC (*Overall Response Rate [ORR]: 54,5%*). Tevens lijkt bij een klein aantal patiënten sprake te zijn van een effect op hersenmetastasen. Dit wordt belangrijk geacht aangezien bij 50% van de patiënten de hersenen de primaire locatie voor metastasen zijn wanneer zij ziekteprogressie vertonen na behandeling met crizotinib. Een directe vergelijking met de reeds goedgekeurde ALK-remmers ceritinib en alectinib ontbreekt. Een indirecte vergelijking wijst uit dat de werkzaamheid en veiligheid van brigatinib vergelijkbaar is met de werkzaamheid en veiligheid van ceritinib en alectinib.

- Volgens het College is sprake van een klinisch relevant effect. Wel zijn lange termijn *Progression Free Survival (PFS)* en *Overall Survival (OS)* data nodig om de aangetoonde werkzaamheid te bevestigen. Deze data ontbreken en dit is een *major objection*. Overleving is voor deze patiëntengroep het belangrijkste klinische voordeel.
- De firma heeft onvoldoende onderbouwd of en hoe brigatinib het centrale zenuwstelsel kan binnenkomen. Hierover is een *other concern* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Lange termijn data ontbreken en dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.g Prohippur

Productnaam	Prohippur
Werkzaam bestanddeel	natriumbenzoaat
Farmaceutische vorm en sterkte	granules: 750 mg/g
Indicatiegebied	Urologie
ATC-code	A16AX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Verenigd Koninkrijk, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	120681
Zaaknummer	576109

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *"Prohippur is indicated as adjunctive therapy in the chronic management of non ketotic hyperglycinemia (NKH), as well as that of urea cycle disorders (UCD) including carbamoyl-phosphate synthase-1 deficiency, ornithine transcarbamylase deficiency, citrullinaemia type 1, argininosuccinic aciduria, hyperargininaemia, n-acetylglutamate synthase deficiency, ornithine translocase deficiency and lysinuric protein intolerance.*

It is indicated in all urea cycle disorders patients with neonatal-onset presentation (complete enzyme deficiencies, presenting within the first 28 days of life). It is also indicated in patients with late-onset disease (partial enzyme deficiencies, presenting after the first month of life) who have a history of hyperammonaemic encephalopathy."

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De veiligheid en werkzaamheid worden onderbouwd met literatuurbedata. Het College heeft een aantal bezwaren.

- In de klinische praktijk wordt natriumbenzoaat alleen toegepast in combinatie met andere stikstofafscheidende producten, zodat de mate van stikstofexcretie onder controle wordt gehouden. Dit beeld komt ook uit de literatuur naar voren. De aangevraagde indicatie betreft echter alleen de monotherapie. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de werkzaamheid en veiligheid van natriumbenzoaat monotherapie en in combinatie met andere stikstofafscheidende producten verder te bediscussiëren bij zowel NKH als UCD.
- De indicatie behelst ook de toepassing bij neonaten. Dit product moet echter doorgeslikt worden met vloeistof of vast voedsel en daardoor is het niet geschikt voor kinderen jonger dan 6 maanden. Dit is een *major objection*.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid en over de geschiktheid van de toedieningsvorm voor neonaten.

Agendapunt 10.h Besremi

Productnaam	Besremi
Werkzaam bestanddeel	ropeginterferon alfa-2b
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 250 microgram/0,5 mL en 500 microgram/0,5 mL
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	120679, 120680
Zaaknummer	576098, 576101

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Besremi is indicated in adults for the treatment of polycythemia vera (PV) without symptomatic splenomegaly.*"

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over o.a. de controlestrategie voor het fabricageproces van het werkzame bestanddeel, de gehanteerde *shelf-life* en opslagcondities voor een specifieke *intermediate*, en over het ontbreken van een *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaat.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een fase III non-inferioriteitsstudie waarin de werkzaamheid en veiligheid van ropeginterferon gedurende 12 maanden is vergeleken met de werkzaamheid en veiligheid van hydroxyurea bij de beoogde patiëntenpopulatie. Aanvankelijk was de studie opgezet als superioriteitsstudie maar na de *data lock* datum is geswitcht naar een non-inferioriteitssetting. Verder werd de patiënten die respondeerden op ropeginterferon de mogelijkheid geboden om de behandeling voort te zetten in een extensiestudie. Een aantal methodologische bezwaren zijn aanleiding voor een *major objection*.

- Het initieel gedefinieerde samengestelde primaire eindpunt is post-hoc aangepast nadat het primaire eindpunt niet bleek te zijn behaald. De 'normalisering van miltgrootte' is uit het samengestelde primaire eindpunt gehaald. Dit is onvoldoende gerechtvaardigd en de validiteit van de behaalde resultaten op het post-hoc aangepaste primaire eindpunt is onvoldoende aangetoond.
- Het is opvallend dat op basis van het aanvankelijke primaire eindpunt 'normalisering van miltgrootte' geen patiënten met een vergrote milt zijn geïncludeerd.
- De non-inferioriteitsmarge is post-hoc aangepast en ook dit is onvoldoende onderbouwd.

Verder zijn er zorgen over de veiligheid, aangezien in de ropeginterferon arm een hogere *all cause mortality* en meer Veneuze Trombo-Embolie (VTE) wordt gezien. Ook wordt de firma verzocht aan de hand van data de mogelijke lange termijn gevolgen van PEG accumulatie te bediscussiëren.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de kwaliteit en over de methodologie in de klinische studie.

Agendapunt 10.i Cablivi

Productnaam	Cablivi
Werkzaam bestanddeel	caplacizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 10 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B01A
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	-
Zaaknummer	576112

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "*Treatment of adults experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP).*"

Kwaliteit

De Rapporteurs formuleren een *major objection* over de wijze waarop diverse specificatielimiten voor het werkzame bestanddeel en voor het eindproduct zijn vastgesteld. Het College is het ermee eens dat de acceptatiecriteria voor de specificaties moeten worden aangepast, maar vindt dit geen *major objection* aangezien voldoende is aangetoond het eindproduct op consistente wijze wordt geproduceerd en de globale controlestrategie acceptabel is. Voorgesteld wordt hier een *other concern* van te maken.

Non-klinische onderzoeken

Middels twee *other concerns* vraagt de Co-Rapporteur om de rechtvaardiging van de toegepaste doseringen in de *repeated dose* studies en de reproductiestudies, aangezien de maximaal getolereerde doses en de toxische doses niet worden behaald. Het College steunt deze *other concerns* niet aangezien dit niet vereist is voor dit type product.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase II studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van caplacizumab als adjunctieve behandeling is onderzocht bij patiënten met verworven trombotische trombocytopenische purpura.

Op basis van de studieresultaten is de *proof of concept* aangetoond. De data bieden echter onvoldoende basis voor een adequate beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Om de werkzaamheid en veiligheid te kunnen beoordelen zijn de resultaten van de lopende fase III studie vereist.

Opgemerkt wordt dat gelet op het werkingsmechanisme een toepassing in acute setting denkbaar is. Daar staat tegenover dat bij een dergelijke toepassing het werkingsmechanisme er ook toe leidt dat immunosuppressieve therapie onderdrukt wordt wat leidt tot een hogere kans op recidieven. De positionering van dit geneesmiddel behoeft daarom nadere discussie.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De fase II studie onderbouwd de *proof of concept* maar biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en veiligheid. Hiervoor zijn de resultaten van de lopende fase III studie vereist.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 2-5 mei en agenda 6-9 juni 2017**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda en het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Drie adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 14** **Rondvraag**
- Waarborging biosimilarity na registratie**
Momenteel is er discussie over hoe *biosimilarity* ook na registratie van een biosimilair gewaarborgd kan worden. Biologicals en *biosimilars* ondergaan productiewijzigingen die kunnen leiden tot veranderingen in het kwaliteitsprofiel. Het

Nederlandse standpunt over dit onderwerp wordt binnenkort ingebracht in de *Biosimilar Medicinal Products Working Party* (BMWP).

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

Collegeleden

Prof.dr. H.G.M. Leufkens (voorzitter)
 Prof.dr.ir. H. Boersma
 Prof. dr. M.L. Bouvy
 Mw. dr. V. Deneer
 Dr. A.A.M. Franken
 Prof. dr. P.A. de Graeff
 Mw. Prof. dr. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar
 Mw. Prof. dr. J.M.W. Hazes
 Dr. P.A.F. Jansen
 Dr. C. van Nieuwkoop
 Mw. dr. J.M.L. van Rensen
 Dr. C.F.H. Rosmalen
 Mw. dr. B.J. van Zwieten-Boot

Directie / Secretariaat

Drs. H.R. Hurts
 Mw. drs. K.H. Doorduyn-van der Stoep
 Dr. M.E. van der Elst
 Mw. P.B. van Hennik
 Prof. dr. J.L. Hillege
 Mw. drs. A.G. Kruger-Peters

Mw. drs. I.M. Mulder-van Dam
 M.K. Polano
 Mw. dr. V. Stoyanova
 Drs. F.W. Weijers
 Dr. J. van Wijngaarden

Farmacotherapeutische groep I

L. Bongers
 Mw. T.K. Mattila
 Mw. H. Mulder
 Mw. V.A. Renjaan

Dr. J.J.C.M. Romme
 Mw. K. van der Velden
 Mw. W. Vermeer-Pragt

Farmacotherapeutische groep II

E.C. Bojtor Msc
 Mw. Dr. E.G.J. Carrière
 Drs. J.A.V. Claessens
 Mw. Dr. A.N. El Gazayerly
 Mw. Drs. I.A.M. Leentjens
 Mw. I. Meurs

T.B.M. Monster
 Mw. Dr. Ir. A.M.G. Pasmooij
 Mw. M. Schalk
 Mw. S.A. Uiterwaal
 Mw. E.F.W. van Vlijmen
 P.J.W.S. Vrijlandt

Farmacotherapeutische groep III

Mw. N.S. Breekveldt-Postma
 Mw. dr. C.A. Herberts
 Mw. L.E. van Houte-Pluimgraaff
 F. Opdam
 Mw. Drs. P.M. Prent
 Dr. P.N. Post

Prof.dr. K. Roes
 Mw. dr. L. Rodwell
 Dr. S. Teerenstra
 Mw. dr. L. Veth
 Mw. Dr. I.B.B. Walsh

Farmacotherapeutische groep IV

Mw. E. Boons
 Mw. drs. C. Jonker
 Mw. J.H.M. van Kuijk
 Mw. K. Oude Rengerink, PhD.

Mw. N. Rodenhuis
 Mw. dr. T.G.J. van Rossum
 J.P.T. Span
 Drs. A.I.M. Wesseling

Geneesmiddelenbewaking

Mw. M.T. Bazelier
 Mw. Dr. J.G.M. Deckers
 R.D.C. Francisca
 Mw. C.E. Hoeve
 Mw. M. Klanker

Dr. M. Kwa
 Drs. M.A.C. Lagendijk
 Mw. L. Minnema
 Mw. Drs. A.M. Neuteboom
 Mw. drs. I.M. Zomerdijk

Botanicals en Nieuwe Voedingsmiddelen

Drs. E. van Galen

Dr. J.M. van der Nat

Communicatie

J-H. Brouwers, BBA, Bcom
 Mw. M.A. Lange

Mw. D. Potasse

Kwaliteit

Dr. J.J. Bergers

Mw. dr. J. van Montfoort

Mw. dr. ing. N. Brouwer
Dr. H.S. Hiemstra
Mw. drs. M. Kubbinga
Mw. Drs. O.A. Lake

Mw. dr. E.D. Nijholt-Faber
Mw. D.A. van Riet-Nales
Dr. R.M. van der Plas

FTK

Dr. L.A.G.J.M. van Aerts
Mw. E.F.A. Brandon
Mw. ir. I.E.M. Bosselaers
P. Glerum

J. Koomen
Dr. M. Maliepaard
P. van Meer

BRI

Mw. I.M. Ooschot

Lareb

Mw. dr. A.C. Kant

Mw. dr. F.P.A.M. van Hunsel

Jong College/CBG

Mw. Dr. L. Husaarts

Gasten

Mw. H. Blommestein

Ondersteuning

Mw. J.M.M.G. Brouwers

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma