

Beleidsdocument MEB 47

Toetsingscriteria voor combinatieverpakkingen

29 juni 2023

1 Inhoudsopgave

1	Inhoudsopgave	2
2	Afkortingen	3
3	Inleiding.....	3
3.1	Definitie combinatieverpakking	3
3.2	Europese toelatingseisen voor combinatieverpakkingen.....	3
4	Doel en toepassingsgebied	4
5	Indiening van een combinatieverpakking.....	4
6	Toetsingscriteria voor combinatieverpakkingen van geneesmiddelen	4
6.1	Noodzakelijke voorwaarde	4
6.2	Bijzondere voorwaarden	5
6.3	Algemene voorwaarden	5
7	Toetsingscriteria voor combinatieverpakkingen van geneesmiddelen met hulpmiddelen	6
8	Vermelding houdbaarheid.....	6

2 Afkortingen

Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human	CMDh
Fixed dose combination	FDC
Notice to Applicants	NtA

3 Inleiding

3.1 Definitie combinatieverpakking

Een combinatieverpakking is een verpakking die meer dan één geneesmiddel bevat en onder één handelsnaam met één handelsvergunning op de markt wordt gebracht. De individuele producten zijn op zich qua kwalitatieve of kwantitatieve samenstelling verschillend en worden gelijk of na elkaar toegediend. De individuele componenten in de verpakking kunnen zelf weer 'fixed dose combinations (FDCs)' zijn, zoals bijvoorbeeld het geval is bij orale anticonceptiva of een vaste combinatie van een ACE-remmer met een diureticum.

In de 'CMDh questions & answers applications for marketing authorisation' (https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_268_2012_clean.pdf) staat de volgende omschrijving voor een combinatieverpakking:

There is no definition of a combination package in Directive 2001/83/EC, but the CMDh has agreed on the following understanding of a combination package: A combination package is a package, which contains more than one medicinal product marketed under a single tradename, and intended to be used in a medical treatment where the individual medicinal products are simultaneously or sequentially administered. The combination packages should be distinguished from a fixed combination which is a combination of active substances within a single pharmaceutical form.

Voor een combinatie van geneesmiddelen met hulpmiddelen voert het CBG een vergelijkbaar beleid als bij combinatieverpakkingen van geneesmiddelen.

3.2 Europese toelatingseisen voor combinatieverpakkingen

In de 'Notice to Applicants (NtA), Vol. 2A, Procedures for marketing authorisation, Chapter 1' (https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf) worden combinatieverpakkingen ook genoemd:

The combination of active substances, where active substances are included in separate pharmaceutical forms and presented in a combination pack cannot be considered as fixed combination. In very exceptional circumstances, which must be considered on a case by case basis, the marketing of distinct medicinal products in the same package may be indispensable for public health reasons. Such reasons cannot be related to convenience or commercial purposes.

In de 'CMDh questions & answers applications for marketing authorisation' staat het volgende:
In principle, many Member States could accept a combination package if there are strong arguments for the provision of a combination package with respect to benefit to public health or where the use of a

combination pack is more user friendly for the patient or health care professional. Commercial reasons are not considered a valid justification for the provision of a combination package.

Wat betreft gebruiksvriendelijk ('convenience') volgt het CBG de NtA. Gebruiksvriendelijkheid is geen farmacotherapeutische rationale. Gebruiksvriendelijk kan daarom alleen als een ondersteunend argument gebruikt worden voor de combinatie van de componenten.

4 Doel en toepassingsgebied

Dit document bevat toetsingscriteria voor het beoordelen van combinatieverpakkingen. De criteria zoals beschreven in de Chapter 1 van Volume 2A van de NtA en het bovengenoemde 'CMDh questions & answers' worden in dit document nader ingevuld.

Voor de combinatie van geneesmiddel met hulpmiddel geldt dat aan de 'noodzakelijke voorwaarde' dient te worden voldaan.

Dit beleidsdocument is *niet* van toepassing op fixed dose combinations (FDCs).

5 Indiening van een combinatieverpakking

In de cover letter dient aangegeven te worden dat de ingediende aanvraag een combinatieverpakking betreft.

Verder dient in Module 1.5 een rationale voor de combinatieverpakking te worden vermeld op basis van onderstaande voorwaarden en dient de gekozen legale basis voor de combinatieverpakking onderbouwd te worden. De legale basis dient niet per component gekozen te worden, maar er dient één legale basis voor de complete combinatieverpakking gekozen te worden. De keuze van de legale basis is de verantwoordelijkheid van de aanvrager. Het aanvraagdossier dient te voldoen aan de vereisten die worden gesteld aan de betreffende legale basis.

6 Toetsingscriteria voor combinatieverpakkingen van geneesmiddelen

De criteria helpen bij het beoordelen van combinatieverpakkingen; de criteria zijn niet heel precies omschreven zodat het CBG zich in het concreet voorliggende geval een oordeel kan vormen over de vraag of het vindt dat wordt voldaan aan de conditie voor het verlenen van een handelsvergunning voor de combinatieverpakking. Een combinatieverpakking wordt geaccepteerd wanneer deze voldoet aan de 'noodzakelijke voorwaarden' en ten minste één 'bijzondere voorwaarde'.

6.1 Noodzakelijke voorwaarde

Een goed te keuren product moet aan de volgende noodzakelijke voorwaarde voldoen.

1. Er is een **farmacotherapeutische rationale** voor de combinatie van de componenten. De componenten van de combinatieverpakking dragen alle bij aan de behandeling van de indicatie. Dit

kan bijvoorbeeld blijken als het gecombineerde gebruik van de losse componenten expliciet vermeld staat in een SmPC van één van de monocomponenten; het kan ook blijken uit andere argumentatie in het dossier. Ook indien één van de componenten 'los' niet werkzaam is, maar in combinatie wel (bijvoorbeeld een PK booster) is aan deze voorwaarde voldaan.

De benadering van de farmacotherapeutische rationale voor een combinatieverpakking richt zich op de benadering van FDCs zoals beschreven in de 'Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products'.

6.2 Bijzondere voorwaarden

Een goed te keuren product zal verder ook aan tenminste één van de volgende voorwaarden moeten voldoen.

2. **Problematisch gebruiksvoorschrift.** De verpakking ondersteunt een gebruiksvoorschrift dat met losse producten moeilijker betrouwbaar te realiseren is.
3. **Nieuwe indicatie.** Tenminste één van de componenten is niet afzonderlijk geregistreerd of ten minste één van de componenten (als afzonderlijk product) is niet geïndiceerd voor de aandoening waarvoor de combinatieverpakking wordt geïndiceerd.
4. **Kuur.** De combinatieverpakking biedt een volledige behandeling van een specifieke indicatie, bijvoorbeeld H.pylori eradicaatie. Het argument weegt zwaarder als de combinatie slechts kortdurend wordt gebruikt.

6.3 Algemene voorwaarden

Onderstaande criteria zijn op zich onvoldoende aanleiding om een combinatieverpakking te ontwikkelen; maar als aan deze criteria niet voldaan wordt, is dat een bron van twijfel met betrekking tot de veiligheid en relevantie van de nieuwe combinatieverpakking.

5. **Geen fixed dose combination.** Het is niet mogelijk de combinatie te vervangen door een FDC; een dergelijke FDC bestaat niet en kan ook niet worden ontwikkeld; de aanvrager moet beargumenteren waarom een dergelijke FDC niet kan bestaan.
6. **Thuisgebruik.** Alle componenten in de verpakking kunnen door de patiënt zelf gebruikt/toegediend worden. Indien de componenten in een ziekenhuis of onder toezicht van een health care professional zou moeten plaatsvinden zijn de voordelen van de combinatieverpakking veel minder duidelijk. Indien sommige componenten van de combinatie thuis en andere onder supervisie / in een instelling gebruikt worden, is een combinatieverpakking onwenselijk omdat dit thuisgebruik zonder toezicht in de hand zou kunnen werken.
7. **Afwezigheid van polyfarmacie.** Het moet aannemelijk zijn dat de componenten in de combinatieverpakking voor een (groot) deel van de patiënten ook de enige geneesmiddelen zijn die zij gebruiken (tenzij er sprake is van een 'kuur') voor de indicatie/aandoening waarvoor het product wordt gebruikt. Indien er sprake is van polyfarmacie (met tenminste drie producten), heeft het in één verpakking combineren van slechts twee producten weinig toegevoegde waarde, en mogelijk zelfs nadelen omdat het de gebruiker zou kunnen verwarren.
8. **Het doseerschema voor de componenten in de combinatieverpakking moet helder zijn.**

7 Toetsingscriteria voor combinatieverpakkingen van geneesmiddelen met hulpmiddelen

Voor de combinatie van geneesmiddelen met hulpmiddelen geldt dat er een duidelijke farmacotherapeutische rationale moet zijn. Een 'convenience kit' waarbij de verpakking naast het geneesmiddel ook diverse (standaard beschikbare) hulpmiddelen bevat, is niet acceptabel. De combinatie van een geneesmiddel met een voor het product specifiek ontwikkelde applicator die noodzakelijk is voor toediening wel.

8 Vermelding houdbaarheid

Op de buitenverpakking dient één houdbaarheid vermeld te staan; de houdbaarheid van de component met de kortste houdbaarheid. Op de primaire verpakking van de afzonderlijke componenten dient wel hun eigen houdbaarheid vermeld te worden.