

Vastgesteld d.d.
4 juli 2019

Openbaar verslag van de 925^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, woensdag 20 maart 2019 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
17-07-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
25-08-2020	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.c, 10.a, 10.c, 10.d en 10.e. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 7.b.	2
25-08-2021	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft agendapunt 7.b.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a **Empliciti**
elotuzumab
oncologie
- 7.b **Lidbree**
lidocaïne
Anesthesie
- 7.c **Norethisterone-ethinylestradiol**
ethinylestradiol en norethisterone
Zwangerschap
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**



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

www.cbg-meb.nl

-
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Giapreza
angiotensin II
Cardiovasculair
- 10.b Revlimid
lenalidomide
Oncologie
- 10.c Viktravi
larotrectinib
Oncologie
- 10.d Zerbaxa
ceftolozane en tazobactam
Gastro-intestinaal / Nefrologie
- 10.e Keytruda
pembrolizumab
Oncologie
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC-verslag 12-15 maart 2019
- 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 925^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Een speciaal welkom is er voor dhr. Bakker. Dhr. Bakker is een externe stagiair.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunten 10.d en 10.e dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. 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 dit agendapunt. Gedurende de bespreking van agendapunt 10.e is Collegelid De Graeff voorzitter.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 6 volgt agendapunt 12. Daarna volgen agendapunten 7.a, 10.b t/m 10.e en 10.a. Hierna volgen agendapunten 7.b en 7.c.
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
Er zijn geen mededelingen gedaan.
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Empliciti

Productnaam	Empliciti
Werkzaam bestanddeel	elotuzumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC23
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	117668
Zaaknummer	680798

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Empliciti is indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy (see sections 4.2 and 5.1). Empliciti is indicated in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on the last therapy (see sections 4.2 and 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Het blauwe deel is in onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 916^e Collegevergadering (d.d. 7 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan bij deze indicatie geen adequate *benefit/risk* balans worden opgemaakt. Voorts is de voorgestelde indicatie onvoldoende gerechtvaardigd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Opnieuw discussieert het College uitvoerig over het principiële punt dat de fase II studie die nu als pivotal wordt opgevoerd niet ontworpen is om het kritische bewijs te leveren dat voor regulatoire besluitvorming is vereist. Hoewel berekeningen uitwijzen dat de kans relatief klein is, kan niet worden uitgesloten dat de aangetoonde werkzaamheid een toevalsbevinding is. Verder wordt opgemerkt dat bij een eventuele goedkeuring behandelaars moeilijk zullen kunnen inschatten hoe dit geneesmiddel zich verhoudt tot andere geneesmiddelen in deze setting, aangezien op basis van de huidige beschikbare data niet duidelijk is hoe groot het effect daadwerkelijk is. Tevens wordt opgemerkt dat een updated *Overall Survival* (OS) analyse wijst op een positieve trend, maar dat meer mature data zijn nodig om uitspraken te kunnen doen of het effect op OS klinisch relevant is. Op basis van o.a. deze overwegingen wordt besloten op Europees niveau opnieuw de onzekerheden omtrent de effectgrootte aan te kaarten, alsmede de principiële discussie over de

fase II studie die als pivotal studie wordt opgevoerd. Tevens moet worden bediscussieerd wat vereist is om meer zekerheid te krijgen over de effectmaat.

- De mogelijkheid van een post-approval studie is ook besproken. De haalbaarheid van een dergelijke studie wordt in twijfel getrokken, mede gelet op de ethische implicaties.
- In de vorige ronde werd de firma verzocht de indicatie aan te passen, zodat duidelijker wordt dat het gaat om patiënten die refractair, of recidiverend en refractair zijn op lenalidomide en proteasoomremmers. Inmiddels is de aangevraagde indicatie deels aangepast door de firma. Dit is akkoord, indien in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) meer informatie over de karakteristiek van de onderzochte patiëntenpopulatie wordt opgenomen.
- Met de aangevraagde indicatie-uitbreiding vraagt de firma om een jaar extra marktbescherming. Er is echter niet aangetoond dat sprake is van een significant voordeel ten opzichte van bestaande therapieën in deze setting. Het College is daarom van mening dat geen extra jaar marktbescherming kan worden toegekend.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond en deze lijkt op te wegen tegen het toxiciteitsprofiel, maar de grootte van de effectmaat kan niet worden vastgesteld en dit is een *major objection*. Dit wordt op Europees niveau ter discussie ingebracht, alsmede de principiële discussie over de fase II studie die als pivotal studie wordt opgevoerd.

Agendapunt 7.b

Lidbree

Productnaam	Lidbree
Werkzaam bestanddeel	lidocaïne
Farmaceutische vorm en sterkte	Intrauterine gel: 4% - 42 mg per ml gel
Indicatiegebied	Anesthesie
ATC-code	N01BB02
Procedure	Decentrale procedure: RMS =Nederland
RVG-nummer	124015
Zaaknummer	693206

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Indicated for topical anaesthesia for cervical and intrauterine procedures, such as placement of intrauterine contraception, hysteroscopy, cervical and endometrial biopsies, in adults and adolescents.”*

Dit is een hybride aanvraag met Xylocain 20 mg/ml, oplossing voor injectie als referentiegeneesmiddel. Een hybride aanvraag is een soort generieke aanvraag, waarbij de verschillen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel worden onderbouwd met non-klinische en klinische data.

Kwaliteit

- Dit product kan ook worden toegepast bij kinderen vanaf 12 jaar. In lijn met de vereisten van de *‘Note for Guidance on Pharmaceutical development of medicines for paediatric use’* dient de firma te bediscussiëren in hoeverre de toedieningsvorm, afmetingen, doseerinstructies en compositie geschikt zijn voor toepassing bij kinderen. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- De firma heeft ervoor gekozen de gradering middels een label op de toedieningsspuit te plakken. Deze aanpak heeft niet de voorkeur van het College, aangezien dit label tijdens opslag of gebruik kan verschuiven. Een verkeerd geplaatst label kan leiden tot medicatiefouten. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht beter te waarborgen dat de labels correct worden geplaatst.
- Informatie ontbreekt over de meegeleverde steriele applicator. Ook een CE markering ontbreekt. Hierdoor is de steriliteit op dit moment niet gewaarborgd en dit is een *major objection*.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Het klinische ontwikkelingsprogramma was gericht op het onderzoeken van de lokale verdraagbaarheid en de werkzaamheid van onderhavige intra-uteriene gel gedurende de toepassing bij pijnlijke cervicale en intra-uteriene gynaecologische procedures. Een studie wijst op een significant voordeel ten opzichte van placebo bij plaatsing van een *Intra Uterine Device* (IUD). Daarbij wordt opgemerkt dat het effect bescheiden en kortdurend is.
- Er is geen *dose finding* studie uitgevoerd. Hierdoor kan niet worden beoordeeld of de 4% formulering optimaal is bij de voorgestelde toepassing. Literatuurdata wijst

uit dat een hogere concentratie mogelijk effectiever is. Over deze kwestie is een *major objection* geformuleerd.

- In de klinische studie is niet onderzocht of de topicale behandeling algehele narcose kan vervangen. Het is de vraag of de werkzaamheid bij IUD plaatsing kan worden geëxtrapoleerd naar gynaecologische procedures die nu onder algehele narcose worden uitgevoerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over o.a. de geschiktheid voor toepassing bij kinderen, over de foutgevoeligheid van het opgeplakte graderingslabel, en over het gebrek aan een *dose finding* studie.

Agendapunt 7.c Norethisterone-ethinylestradiol

Productnaam	Norethisterone-ethinylestradiol
Werkzame bestanddelen	ethinylestradiol en norethisterone
Farmaceutische vorm en sterkte	n.v.t.
Indicatiegebied	Zwangerschap
ATC-code	n.v.t.
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Portugal
RVG-nummer	n.v.t.
Zaaknummer	704991

Het betreft de 1^e ronde van een artikel 5(3) arbitrageprocedure via de centrale procedure. Middels een 5(3) procedure wordt de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) om een mening gevraagd over een wetenschappelijk onderwerp gerelateerd aan de beoordeling van geneesmiddelen. Een dergelijke mening kan worden opgevraagd door de directeur van de *European Medicines Agency* (EMA), de Europese Commissie of een Europese lidstaat.

Aanleiding voor onderhavige arbitrageprocedure is de uitkomst van een systematische review en een meta-analyse (Heneghan *et al.* 2018)¹. Deze concluderen dat het gebruik van orale norethisteron en ethinylestradiol bevattende zwangerschapstests wordt geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

In een eerdere artikel 5(3) arbitrageprocedure werd de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) verzocht een opinie te geven over een publicatie van Brown *et al.*², waarin gekeken is naar de impact van norethisteron en ethinylestradiol op de ontwikkeling van zebrafisembryo's. Dat onderwerp is besproken in de 913^e Collegevergadering (d.d. 27 september 2018). Toen werd geconcludeerd dat de betreffende studie niet bijdraagt aan de huidige kennis over de impact van norethisteron en ethinylestradiol op de ontwikkeling van zebrafisembryo's. De studie had geen klinische implicaties.

Conclusie

Onderhavige meta-analyse heeft een aantal beperkingen, waardoor de resultaten niet kunnen worden gebruikt als bron voor nieuwe klinische inzichten. Dit betekent dat deze meta-analyse geen klinische implicaties heeft. De conclusie van de voorgaande artikel 5(3) arbitrageprocedure blijft van toepassing. De huidige beschikbare non-klinische en klinische data wijzen niet op een signaal voor teratogeniciteit voor de combinatie norethisteron + ethinylestradiol

¹ Heneghan C, Aronson JK, Spencer E *et al.* 2018. *Oral hormone pregnancy tests and the risks of congenital malformations: a systematic review and meta-analysis*. F1000Research, 7:1725

² Brown S, Fraga LR, Cameron G, Erskine L, Vargesson N. 2018. *The Primodos components Norethisterone acetate and Ethinyl estradiol induce developmental abnormalities in zebrafish embryos*. Scientific Reports volume 8, Article number: 2917

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

Agendapunt 10.a Giapreza

Productnaam	Giapreza
Werkzaam bestanddeel	angiotensin II
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01CX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Frankrijk, PRAC- Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	123289
Zaaknummer	661975

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*GIAPREZA is indicated for the treatment of hypotension in adults with septic or other distributive or vasodilatory shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available fluid and vasopressor therapies.*” Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de eerste ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 913^e Collegevergadering (d.d. 27 september 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren over de werkzaamheid en veiligheid. Er is niet onderzocht of sprake is van een effect op mortaliteit en morbiditeit, en de veiligheid is onvoldoende gekarakteriseerd. “

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde was het College van mening dat werkzaamheid onvoldoende is aangetoond, aangezien het aangetoonde effect is gebaseerd op een surrogaat eindpunt en niet duidelijk is of er sprake is van een effect op mortaliteit en morbiditeit. Inmiddels heeft de firma de *benefit/risk* balans opnieuw onderbouwd, waarbij wordt aangedragen dat sprake is van een herstel van de bloeddruk (wordt geassocieerd met betere overleving), verminderde noodzaak voor andere vasopressoren, en een trend voor betere overleving (met name in enkele specifieke subgroepen). Het College kan hier in meegaan.
- Over de veiligheid werd in de vorige ronde ook een *major objection* geformuleerd, aangezien het veiligheidsprofiel onvoldoende in kaart was gebracht. De firma beredeneert nu dat de bijwerking ischemie een farmacologisch effect van vasopressoren is, en wijst erop dat het hierbij weinig uitmaakt of de noradrenaline kon worden verlaagd, en ook niet of Giapreza of placebo werd gegeven. Voorgesteld wordt in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) het advies op te nemen om met een zo laag mogelijke dosis te behandelen. Het College is van mening dat de zorgen omtrent het veiligheidsprofiel voldoende zijn weggenomen.

- In de vorige ronde gaf het College aan dat een *Conditional Approval* (CA) niet tot de mogelijkheden behoort gelet op de bezwaren met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid. Deze bezwaren zijn nu niet meer van toepassing, en tevens is inmiddels gebleken dat de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) aanstuurt op een CMA. Een gerandomiseerde studie wordt uitgevoerd om de grootte van het effect en de meest geschikte doelgroep te bepalen. De details van deze studie moeten echter nog wel worden bediscussieerd.
- Tot slot gaf het College in de vorige ronde aan dat het deel '*septic shock*' uit de indicatie moet worden verwijderd, aangezien de werkzaamheid bij patiënten met septische shock niet beter was dan bij patiënten met andere vormen van vaatverwijdingsshock. In onderhavige ronde heeft de firma de indicatie geherformuleerd waardoor nu minder de nadruk ligt op sepsis. Het College vindt de indicatie nu acceptabel.

Conclusie

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

Agendapunt 10.b

Revlimid

Productnaam	Revlimid
Werkzaam bestanddeel	lenalidomide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L04AX04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	109246, 73196, 109247, 73198, 73199, 115261, 73200
Zaaknummer	671802

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Revlimid in combination with bortezomib and dexamethasone of adult patients with previously untreated multiple myeloma.”* De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 916^e Collegevergadering (d.d. 7 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De studie met TNE patiënten bevatte ook ‘vrijwillige’ TNE patiënten, dit maakt de totale patiëntenpopulatie nog heterogener en hierdoor is niet duidelijk welke specifieke patiëntenpopulatie het meeste baat heeft bij behandeling met combinatie LBD. Verder is voor TE patiënten een directe vergelijking vereist met de huidige *standard of care*.”

Klinische onderzoeken

- In de vorige ronde werd duidelijk dat de werkzaamheid van de combinatie lenalidomide + bortezomib + dexamethasone (LBD) superieur is aan de combinatie DL bij multipel myeloom patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie (TNE). In de studie waren echter ook patiënten meegenomen die wél in aanmerking kwamen voor een stamceltransplantatie, maar er zelf voor kozen deze niet te ondergaan (‘TE-no intent’). Dit bemoeilijkt de interpretatie van de effectschatting. Inmiddels heeft de firma additionele data aangeleverd die het positieve beeld over de werkzaamheid bij TNE bevestigen. Het betreft een post-hoc subgroepanalyse. Volgens het College is dit acceptabel gelet op de sterke biologische rationale en de waargenomen effectmaat. Bij TNE patiënten is nu voldoende aangetoond dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans.
- Ten aanzien van de TE-*no intent* patiënten wordt opgemerkt dat het College deze groep niet ziet als een afzonderlijke patiëntenpopulatie. Gebleken is dat de TE-*no intent* patiënten in de studie *no intent* waren om financiële of nadere niet-klinische redenen. Deze patiënten moeten uit de indicatie worden verwijderd. De data over de TE-*no intent* patiënten kan echter wel als ondersteunend worden beschouwd voor de *benefit/risk* balans bij de TNE patiënten.
- Gelet op bovenstaande dient de indicatie als volgt te worden verwoord: *“Revlimid in combination with bortezomib and dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for transplant.”*
- Het College blijft van mening dat de werkzaamheid en veiligheid bij multipel myeloom patiënten die wel in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie (TE) onvoldoende zijn aangetoond. Er is geen directe vergelijking uitgevoerd met de huidige *standard of care*. Een direct vergelijkende studie is vereist om uitspraken te

kunnen doen over de werkzaamheid en veiligheid bij TE multipel myeloom patiënten.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat deze als volgt wordt verwoord: *“Revlimid in combination with bortezomib and dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for transplant”*. Deze bewoording is beperkt tot TNE patiënten aangezien de werkzaamheid en veiligheid bij TE patiënten onvoldoende is onderbouwd.

Agendapunt 10.c

Vitrakvi

Productnaam	Vitrakvi
Werkzaam bestanddeel	larotrectinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 25 mg en 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE53
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	123706, 123707, 123708
Zaaknummer	680285

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *VITRAKVI as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that*

- *have a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion*
- *are locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity and*
- *have no satisfactory treatment options."*

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 917^e Collegevergadering (d.d. 22 november 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de klinisch en non-klinische data en over de kwaliteit. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde laatstelijns, tumor type/histologie onafhankelijke indicatie."

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische en Klinische onderzoeken

In deze ronde formuleren de Rapporteurs drie nieuwe klinische *major objections*. Deze *major objections* betreffen de indicatie en een aantal *post-authorisation* maatregelen. Deze *major objections* zijn relatief eenvoudig op te lossen door de firma. Dit wekt de indruk dat de Rapporteurs openstaan voor goedkeuring van een van een tumor type/histologie onafhankelijke indicatie (op basis van een *Conditional Marketing Authorisation* [CMA]). Het College is het hier niet mee eens.

- Het is nog steeds niet duidelijk of *Neurotrophic Tyrosine Kinase* (NTRK) fusiegenen kunnen worden beschouwd als *oncogene drivers*, en of het werkingsmechanisme van larotrectinib daadwerkelijk onafhankelijk is van het tumor type/histologie. De onzekerheid op dit gebied wordt met name veroorzaakt door de beperkte non-klinische ondersteuning voor een tumor type/histologie onafhankelijke indicatie, waardoor de interpretatie van de klinische data in deze context wordt bemoeilijkt. De firma dient de biologische activiteit van de verschillende NTRK fusie-eiwitten, zoals geïdentificeerd bij de patiënten in de klinische studie, verder te onderzoeken. Mogelijk biedt dit een verklaring voor de grote variabiliteit in *Overall Response Rate* (ORR) die wordt gezien tussen de verschillende tumortypes. Verder verschaft dergelijk onderzoek essentiële informatie over welke NTRK genfusies de drivers zijn bij welk tumortype. Tevens kan dit onderzoek een eventuele extrapolatie vanuit de beter bestudeerde tumortypes naar de minder bestudeerde tumortypes

ondersteunen. Zonder deze informatie kan geen adequate *benefit/risk* balans worden opgemaakt voor de tumortypes waarvoor weinig data beschikbaar is. Gelet op voorgaande is het College van mening dat het histologie-agnostische aspect van de indicatie *pre-authorisation* beter moet worden onderbouwd.

- Indien dit geneesmiddel wordt goedgekeurd dan dient de firma *post-authorisation* de functionele consequenties van concomitante drivermutaties te onderzoeken.
- Larotrectinib is een substraat voor *drug transporters* P-glycoproteïne (P-gp) en *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Deze transporters komen tot expressie in verschillende organen, maar ook in verschillende tumortypes. Een hoge mate van expressie in een tumor kan leiden tot verminderde intra-tumorconcentraties van larotrectinib en dit kan leiden tot verminderde activiteit. De firma wordt verzocht de verschillen in P-gp en BCRP expressie tussen verschillende tumortypes te bediscussiëren, alsmede de hieruit voortvloeiende consequenties.
- Tot slot wordt opgemerkt dat de voorgestelde kinderdosering onvoldoende wordt ondersteund door de huidige beschikbare farmacokinetiek (PK) data.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor een tumor type/histologie onafhankelijke indicatie.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.d is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.d Zerbaxa

Productnaam	Zerbaxa
Werkzame bestanddelen	ceftolozane en tazobactam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 1 g/0,5 g
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal / Nefrologie
ATC-code	J01DI54
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Noorwegen, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	116189
Zaaknummer	700382

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

- *Complicated intra-abdominal infections (see section 4.4);*
- *Acute pyelonephritis;*
- *Complicated urinary tract infections (see section 4.4);*
- *Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia.*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

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

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van ceftolozane + tazobactam is vergeleken met die van meropenem bij volwassen patiënten met nosocomiale pneumonie. De resultaten wijzen uit dat de combinatie ceftolozane + tazobactam non-inferieur is aan meropenem. Op basis van deze data kan het College in principe positief zijn over deze indicatie voor dit geneesmiddel. Een aantal *other concerns* resteert.

- De aanbevolen dosering moet beter worden onderbouwd. Tevens moet worden uitgezocht of gelijktijdig gebruik van antibiotica van invloed is op de werkzaamheid van onderhavige combinatie.
- Bij een aantal patiënten in de studie werd de behandeling stopgezet omdat onvoldoende therapeutisch effect werd gezien. De firma dient te bediscussiëren welke impact dit heeft op de effectschatting. Tevens dienen additionele analyses te worden uitgevoerd waarin een gestaakte behandeling wordt behandeld als klinisch falen.
- Er is sprake van een onbalans in werkzaamheidsuitkomsten tussen verschillende subgroepen. De firma wordt verzocht deze onbalans te bediscussiëren.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de openstaande *other concerns* voldoende worden beantwoord.

Gedurende de bespreking van agendapunt 10.e is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 10.e **Keytruda**

Productnaam	Keytruda
Werkzaam bestanddeel	pembrolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC18
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	117895, 115715
Zaaknummer	701867

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met : *“As monotherapy or in combination with platinum and 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in adults”*. De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Keytruda is currently as monotherapy indicated for:*

- *the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.*
- *the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC).*
- *the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.*
- *the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL).*
- *the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.”*

Dit is een verkorte weergave van de goedgekeurde indicatie.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, open-label fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab monotherapie, pembrolizumab + platinum + 5-FU chemotherapie, en platinum + 5-FU chemotherapie + cetuximab met elkaar zijn vergeleken in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met *recurrent or metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma* (HNSCC). De resultaten zijn afkomstig van een tweede interim analyse.

- Op basis van de huidige beschikbare data is de indicatie voor de combinatietherapie acceptabel. De combinatiebehandeling heeft een klein maar significant *Overall Survival* (OS) voordeel ten opzichte van de controlebehandeling (mediaan verschil van 2,3 maanden). In de *Intention To Treat* (ITT) overlappen de curves tot aan 8 maanden, waarna de curves uiteen gaan lopen in het voordeel van de combinatie met pembrolizumab. In de *Programmed cell Death Ligand 1* (PD-L1) positieve subgroepen, gebaseerd op *Combined Positive Score* (CPS) ≥ 20 en CPS ≥ 1 , lopen de curves duidelijker uiteen. De CPS subgroepen waren vooraf gedefinieerd, maar de stratificatie werd gebaseerd op basis van de *Tumor Proportion Score* (TPS). De *Hazard Ratio* (HR) voor OS was positief voor zowel de sterk positieve (HR 0,87) als de minder positieve TPS PD-L1 subgroep (HR 0,73). Dit alles suggereert dat bij PD-L1 positieve subgroepen een groter klinisch voordeel kan worden behaald, maar op dit

moment is het onduidelijk welk scoring systeem en welke drempel moet worden gehanteerd. Hierover zijn vragen gesteld. De Rapporteur formuleert deze als *major objection* maar volgens het College volstaat een *other concern*.

- Voor de monotherapie is non-inferioriteit ten opzichte van de controlebehandeling aangetoond, maar er is geen sprake van statistische superioriteit ten opzichte van de controlebehandeling. Onzekerheden omtrent de non-inferioriteitsmarges en p-waarden maken dat de resultaten moeilijk te interpreteren zijn. Ook laten de *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Response Rate* (ORR) data een negatieve trend zien. De OS Kaplan–Meier (KM) curve kruist in de ITT. Deze kruising van de curve is minder prominent bij de subgroepen CPS \geq 1 en CPS \geq 20, en deze subgroepen laten een statistisch significant en klinisch relevant OS voordeel zien. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de *benefit/risk* balans te bediscussiëren voor de ITT populatie en de subgroepen op basis van PD-L1 en CPS.
- Ten slotte wordt opgemerkt dat in de indicatie geen onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten die kunnen worden behandeld met chirurgie of radiotherapie en patiënten die niet in aanmerking komen voor lokale behandeling. In de studie waren echter alleen patiënten geïnccludeerd die niet in aanmerking komen voor lokale behandeling. De indicatie dient hierop te worden aangepast.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van de combinatietherapie indicatie voor dit geneesmiddel. Bij deze indicatie is sprake van een significant en klinisch relevant OS voordeel in de ITT.

Het College is **negatief** ten aanzien van de monotherapie indicatie. De *benefit/risk* balans in de verschillende subgroepen op basis van PD-L1 en CPS moeten worden bediscussieerd.

- 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 12-15 maart 2019**
Het College heeft kennisgenomen van 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**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische 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**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

Agendapunt 14

Rondvraag

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15

Sluiting

De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Prof. dr. R.J. van Marum

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma