

Vastgesteld d.d.  
26 september 2019

**Openbaar verslag van de 931<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 19 juni 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
01-10-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
05-10-2020	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.e, 10.f, 10.g en 10.h.	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 Zemdri  
plazomicine  
Infectieziekten
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Fiasp  
insulin aspart  
Diabetes mellitus
- 10.b Imbruvica  
ibrutinib  
Oncologie
- 10.c Keytruda



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

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

10.d	pembrolizumab Oncologie Nualto
10.e	omadacycline Infectieziekten Ofev nintedanib Luchtwegen
10.f	Polivy polatuzumab vedotin Oncologie
10.g	Taxotere / Docetaxel Zentiva docetaxel Oncologie
10.h	Tecentriq atezolizumab Oncologie
10.i	Agendapunt vervallen
10.j	Vitrakvi larotrectinib Oncologie
<b>11</b>	<b><i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i></b>
<b>12</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking</b>
12.c	PRAC – verslag 11-14 juni 2019
<b>13</b>	<b>Zaken ter informatie</b>
<b>13.1</b>	<b>Zaken door voorzitter afgehandeld</b>
<b>13.2</b>	<b>Actiepuntenlijst</b>
<b>13.3</b>	<b>Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken</b>
<b>13.4</b>	<b>Overzicht perscontacten</b>
<b>13.5</b>	<b>Wetenschappelijke adviezen</b>
<b>13.6</b>	<b>Pediatische onderzoeksplannen</b>
<b>13.7</b>	<b>Overige zaken</b>
<b>13.8</b>	<b>Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie</b>
<b>14</b>	<b>Rondvraag</b>
<b>15</b>	<b>Sluiting</b>

- 
- Agendapunt 1**      **Opening**  
De voorzitter opent de 931<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.c 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.c is Collegelid De Graeff voorzitter.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 5 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 10.b, 10.c, 10.f, 10.g, 10.h en 10.j. Vervolgens zal agendapunt 10.e worden besproken. Hierna volgen agendapunten 7.a, 10.d en 10.a, en vanaf agendapunt 8 wordt de reguliere agendavolgorde gevolgd. 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 geen producten in deze categorie geagendeerd.

**Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

**Agendapunt 7.a Zemdri**

Productnamen	Zemdri
Werkzame bestanddelen	plazomicine
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01GB14
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	123941
Zaaknummer	690239

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “Zemdri is indicated for the treatment of the following infections in adults

- *Complicated urinary tract infection (cUTI), including pyelonephritis*
- *Bloodstream infection (BSI)-Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.*
- *Treatment of infections due to carbapenem-resistant or aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae susceptible to plazomicin in adult patients with limited treatment options (LTO).”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 920<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicaties. Hierover zijn *major objections* geformuleerd. Ook op gebied van kwaliteit resteren *major objections*.”

**Kwaliteit**

De *major objection* ten aanzien van het uitgangsmateriaal is gedeeltelijk opgelost, indien de aanvullende specificaties worden overlegd. Hetzelfde geldt voor de *major objection* over de procesvalidatie. De *major objection* over het sterilisatieproces is niet opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aangepaste indicatie is niet acceptabel.

- Indicatie ‘cUTI + pyelonephritis’ – De zorgen over beperkte veiligheidsdatabase en de verhoogde kans op nefrotoxiciteit blijven van toepassing. De indicatie moet worden beperkt tot patiënten die niet kunnen worden behandeld met andere antibacteriële geneesmiddelen.
- Indicatie bloedbaaninfecties (BSI) – De indicatie bevat nu een associatie met cUTI. Deze indicatie wordt niet acceptabel geacht, aangezien de studie slechts 25

patiënten met cUTI + geassocieerde bacteriëmie bevatte. Dit neemt niet weg dat wanneer een patiënt met cUTI een geassocieerde bacteriëmie ontwikkelt en met plazomicine wordt behandeld, de kans relatief groot is dat dit ook een effect heeft op de bacteriëmie. De studieresultaten hieromtrent dienen te worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

- Indicatie 'Enterobacteriaceae infecties – Deze indicatie is niet acceptabel aangezien er geen infectielocatie is gespecificeerd, de klinische data voor patiënten met infecties veroorzaakt door carbapenem-resistente of aminoglycoside-resistente *Enterobacteriaceae* beperkt is, en er geen sprake is van een *medical need* zolang er andere behandelopties voorhanden zijn.

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicaties, en *major objections* resteren op gebied van kwaliteit.

**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 Fiasp**

Productnaam	Fiasp
Werkzaam bestanddeel	insulin aspart
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / cartridge / vial: 100 units/mL
Indicatiegebied	Diabetes mellitus
ATC-code	A10AB05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	118568, 120569, 120570
Zaaknummer	708748

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van de variatie is besproken in de 927<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 17 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans bij toediening voorafgaand aan de maaltijd is onzeker. Het is niet duidelijk of het klinische voordeel in deze setting opweegt tegen het verhoogde risico op hypoglycemie.

De *benefit/risk* balans bij toediening na de maaltijd is negatief. Hier is sprake van een afname in werkzaamheid en een hogere incidentie in nachtelijke hypoglycemie in vergelijking met Fiasp en NovoRapid toegediend voorafgaand aan de maaltijd.”

***Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken***

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

***Klinische onderzoeken***

In reactie op de bezwaren uit de vorige ronde heeft de firma toegelicht dat toediening na de maaltijd alleen bij uitzondering is toegestaan en niet op structurele basis mag gebeuren. Gelet op deze nuancering vindt het College de voorgestelde indicatie acceptabel, indien de productinformatie op een aantal punten worden aangepast. In rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) moet worden vermeld dat toediening na de maaltijd alleen bij uitzondering mag geschieden en niet op regelmatige basis. Ook dient in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) te worden vermeld dat bij toediening na de laatste maaltijd van de dag het bloedglucosegehalte nauwgezet moet worden gemonitord, gelet op het risico op nachtelijke hypoglykemie. Tot slot dient in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) te worden opgenomen dat Fiasp minder goed werkt wanneer het na de maaltijd wordt toegediend.

Ten aanzien van de toediening voorafgaande aan de maaltijd wordt opgemerkt dat het College in de vorige ronde concludeerde dat de *benefit/risk* balans voor kinderen beter moet worden bediscussieerd, omdat bij Fiasp bij kinderen een hoger risico op hypoglykemie geeft dan NovoRapid. Dit bezwaar van het College heeft in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) echter geen navolging gekregen en is daarmee komen te vervallen.



---

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Een belangrijke voorwaarde is dat de productinformatie wordt aangepast zoals voorgesteld, zodat duidelijk wordt dat toediening na de maaltijd alleen bij uitzondering is toegestaan, en dat toediening na de maaltijd gepaard gaat met verminderde werkzaamheid en een verhoogd risico op nachtelijke hypoglykemie.

Agendapunt 10.b

Imbruvica

Productnaam	Imbruvica
Werkzaam bestanddeel	ibrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 140 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE27
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	114660, 121777, 121778, 121779, 121780
Zaaknummer	698240, 698238

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“IMBRUVICA in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM).”*

De 1<sup>e</sup> ronde van de variatie is besproken in de 922<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 februari 2019). 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 is de werkzaamheid bij de patiëntenpopulatie die fit genoeg is voor chemotherapie onvoldoende onderbouwd.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige ronde werd over de comparator (rituximab monotherapie) opgemerkt dat rituximab regulator gezien niet is goedgekeurd voor de behandeling van WM, en dit riep de vraag op welke bijdrage rituximab levert in het gecombineerde behandelregime (ibrutinib + rituximab). In onderhavige ronde heeft de firma retrospectieve (historische) data overlegd die laten zien wordt dat rituximab monotherapie wel wordt toegepast in de eerstelijnssetting. Tevens wijst de firma op data waaruit zou blijken dat de combinatie ibrutinib + rituximab niet minder werkzaam is dan chemo-immunotherapie, en wordt opnieuw benadrukt dat in een eerder afgegeven wetenschappelijk advies goedkeuring is gegeven voor rituximab als comparator in deze setting. Op basis van deze overwegingen wordt besloten het bezwaar omtrent de comparator in dit geval te laten vervallen.

Daarmee resteert alleen nog de onzekerheid over effectmaat bij patiënten die fit genoeg zijn voor chemo-immunotherapie. Deze onzekerheid is niet zodanig dat de indicatie beperkt moet worden tot patiënten die niet fit genoeg zijn voor chemo-immunotherapie, maar volgens het College moeten de onzekerheid over de effectmaat bij patiënten die fit genoeg zijn voor chemo-immunotherapie goed worden omschreven in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) en in het *European Public Assessment Report* (EPAR).

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

---

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de onzekerheid over de effectmaat bij patiënten die fit genoeg zijn voor chemo-immunotherapie goed wordt omschreven in de SmPC en in het EPAR.

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

**Agendapunt 10.c**      **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 2<sup>e</sup> 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 whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1. KEYTRUDA, in combination with platinum and 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of recurrent or metastatic HNSCC in adults.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 1<sup>e</sup> ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 925<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 maart 2019). Het College kwam toen tot de volgende 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.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In onderhavige ronde is de indicatie voor de monotherapie beperkt tot patiënten met PD-L1 positieve patiënten met CPS ≥ 1. Ook is de finale *Overall Survival* (OS) analyse beschikbaar gekomen.

- *Combinatiebehandeling* – De finale OS Kaplan–Meier (KM) curve voor de CPS<1 subgroep wijst uit de dat controlegroep aan het begin van de curve beter scoort. Na 6-7 maanden kruisen de curves, maar wordt geen lange termijn voordeel van pembrolizumab combinatietherapie aangetoond. Samen met de inferieure *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Response Rate* (ORR) in de pembrolizumab combinatie arm zorgt dit ervoor dat de werkzaamheid bij de CPS<1 subgroep onvoldoende is aangetoond. De indicatie voor de combinatiebehandeling moet worden beperkt tot patiënten met CPS>1.
- *Pembrolizumab monotherapie* – Ook bij de monotherapie wijst de finale OS Kaplan–Meier (KM) curve voor de CPS<1 subgroep uit de dat controlegroep aan het begin

van de curve beter scoort. Bij de subgroep met een CPS>1 tot <20 biedt pembrolizumab monotherapie over een langere termijn wel een klinische voordeel. Samen met het gunstige veiligheidsprofiel in vergelijking met het EXTREME schema kan dit ervoor zorgen dat behandelaren in individuele gevallen de voorkeur geven aan pembrolizumab monotherapie. Op basis van deze overwegingen wordt de voorgestelde beperking van de indicatie tot patiënten met CPS≥1 acceptabel geacht.

- *Pembrolizumab combinatietherapie versus monotherapie* – De Rapporteurs verzoeken de firma een voorstel te doen voor een tekst in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) waarin wordt beschreven hoe pembrolizumab combinatietherapie en monotherapie zich verhouden tot elkaar. Het College is het niet eens met dit verzoek. Door het studieontwerp kan niet worden geconcludeerd voor wie pembrolizumab combinatietherapie en voor wie monotherapie het meest geschikt is. Deze onzekerheid moet worden weergegeven in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van SmPC.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **positief** ten aanzien van de combinatietherapie, op voorwaarde dat deze wordt beperkt tot patiënten met CPS≥1.

Het College is **positief** ten aanzien van aangepaste monotherapie-indicatie die is beperkt tot patiënten met CPS≥1.

Agendapunt 10.d

Nualto

Productnaam	Nualto (5-10-2020: De productnaam is tussentijds gewijzigd in Nuzyra)
Werkzaam bestanddeel	omadacycline
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150 mg poeder voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01AA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Tjechië
RVG-nummer	123800
Zaaknummer	684198

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Omadacycline is indicated for the treatment of adults with the following infections*

- *Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)*
- *Community-acquired bacterial pneumonia (CAPB)*

*Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 920<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College zou **positief** kunnen zijn over de ABSSSI indicatie, mits de openstaande vragen voldoende worden beantwoord.

Het College is **negatief** ten aanzien van de CAPB indicatie. De uitgevoerde studie biedt hiervoor onvoldoende onderbouwing, PK/PD analyses ontbreken en het sterftecijfer ligt voor omadacycline hoger dan voor comparator moxifloxacin.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Het College blijft bij zijn standpunt uit de vorige ronde. De CAPB indicatie is niet acceptabel. De firma wijst erop dat de studie voldoet aan de vereisten voor een *single pivotal study application*, maar er is geen onderbouwing aangeleverd voor een positieve *benefit/risk* balans bij deze indicatie. Het College benadrukt opnieuw dat adequate farmacokinetiek (PK) /farmacodynamiek (PD) analyses ontbreken, en dat het sterftecijfer hoger ligt voor omadacycline dan voor comparator moxifloxacin. Ook wordt bij meer dan de helft van patiënten in de studie de infectie veroorzaakt door een atypisch pathogeen. Dit is niet representatief voor de klinische praktijk.

**Conclusie**

Het College blijft **positief** ten aanzien van de ABSSSI indicatie.

Het College blijft **negatief** ten aanzien van de CAPB indicatie. De uitgevoerde studie biedt hiervoor onvoldoende onderbouwing, PK/PD analyses ontbreken en het sterftecijfer ligt voor omadacycline hoger dan voor comparator moxifloxacin.

Agendapunt 10.e

Ofev

Productnaam	Ofev
Werkzaam bestanddeel	nintedanib
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 100 mg en 150 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	L01XE31
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Polen
RVG-nummer	115525, 115526
Zaaknummer	719255

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Ofev is indicated in adults for the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Ofev is indicated in adults for the treatment of Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD).*" Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van nintedanib gedurende 52 weken is vergeleken met placebo bij patiënten met SSc-ILD. Het primaire eindpunt is behaald. Ten opzichte van placebo wordt een afname in de jaarlijkse achteruitgang in Geforceerde Vitale Capaciteit (FVC) gezien van 40,95 ml/jaar. Op de secundaire eindpunten wordt geen statistisch significante verbetering gezien. De *Quality of Life* (QoL) data wijzen op een klinisch relevant verminderde QoL bij patiënten die waren behandeld met nintedanib. Nintedanib geeft meer kans op bijwerkingen als diarree, misselijkheid en braken.

- Op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aangetoond dat sprake is van een positieve *benefit/risk* balans. Dit is een *major objection*. Het aangetoonde effect op FVC is klein en de klinische relevantie ervan is onduidelijk. Dit gaat vergezeld van een afname in QoL. Deze zaken moeten door de firma tegen elkaar worden afgewogen in een *benefit/risk* discussie.
- Hoewel er op dit moment geen geregistreerde behandelopties zijn voor SSc-IL patiënten worden immunomodulatoren als cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil in de klinische praktijk vaak ingezet bij de behandeling van SSc-IL. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht te bediscussiëren hoe de *benefit/risk* balans van nintedanib zich verhoudt tot de behandelopties in de huidige klinische praktijk.
- In een *other concern* wordt de firma verzocht de bevindingen te bediscussiëren die zijn gedaan bij de subgroepen met en zonder achtergrondtherapie. Mogelijk was de achtergrondtherapie van invloed op de effectschatting.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans behoeft nadere bediscussie.



Agendapunt 10.f

Polivy

Productnaam	Polivy
Werkzaam bestanddeel	polatuzumab vedotin
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 140 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	124372
Zaaknummer	706260

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Polivy in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of ~~previously treated~~ adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for hematopoietic stem cell transplant.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 926<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 4 april 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een aantal onzekerheden zorgt voor twijfel over de mate waarin het klinische voordeel is onderbouwd. “

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Het College blijft bij zijn eerder ingenomen standpunt. De onzekerheden omtrent de robuustheid van de aangetoonde werkzaamheid blijven bestaan. Er zijn verschillen in prognostische factoren tussen beide armen. De patiënten in de PBR-arm lijken een minder ernstige vorm van de aandoening te hebben. Mogelijk zorgt dit voor een overschatting van het effect. Ook is de comparator mogelijk suboptimaal, en ook dit kan leiden tot een overschatting van het effect. Verder betreft de beschikbare data de patiënten met diffuus grootcellig B-lymfoom. De data voor de patiënten met folliculair lymfoom ontbreken. Het is onduidelijk in hoeverre dit vooraf gepland was. De firma heeft deze aanpak nog steeds onvoldoende gerechtvaardigd.

Op basis van deze overwegingen wordt geconcludeerd dat op basis van de huidige beschikbare data geen *benefit/risk* balans kan worden opgemaakt. Een discussie over het type goedkeuring (*full approval* vs. *Conditional Marketing Authorisation [CMA]*) is daarom ook nog niet aan de orde.

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

**Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De onzekerheden omtrent de betrouwbaarheid van de effectschatting zijn nog onvoldoende weggenomen.

Agendapunt 10.g

Taxotere / Docetaxel Zentiva

Productnaam	Taxotere / Docetaxel Zentiva
Werkzaam bestanddeel	docetaxel
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01CD02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	70103, 70104, 104349, 104333
Zaaknummer	722496

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Prostate cancer - Docetaxel in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of patients with ~~hormone refractory~~ metastatic castration-resistant prostate cancer. Docetaxel in combination with androgen-deprivation therapy (ADT), with or without prednisone or prednisolone, is indicated for the treatment of patients with metastatic hormonesensitive prostate cancer.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Docetaxel is tevens goedgekeurd voor de behandeling van borstkanker, niet-kleincellige longkanker, maagkanker en hoofd-halskanker.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met literatuur, betreffende de resultaten van drie gerandomiseerde studies en een meta-analyse van deze studies. In alle drie de studies werd docetaxel toegevoegd aan *Standard of Care* (SoC) ADT. Het primaire eindpunt was *Overall Survival* (OS). Opgemerkt wordt dat de voorgestelde combinatie al is opgenomen (docetaxel +ADT) in de vigerende klinische behandelrichtlijnen. Feitelijk betreft onderhavige indicatie-uitbreiding een formalisering van de huidige klinische praktijk.

Op basis van de drie studies en de meta-analyse is voldoende aangetoond dat de combinatie docetaxel +ADT een OS voordeel geeft ten opzichte van alleen ADT. Bij patiënten met *Low Volume Disease* (LVD) lijkt geen sprake te zijn van een OS voordeel. Volgens het College is een inperking van de indicatie niet nodig, en kan worden volstaan met vermelding in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.h

Tecentriq

Productnaam	Tecentriq
Werkzaam bestanddeel	atezolizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1200 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	119310
Zaaknummer	691201

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).”*

De 1<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 921<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 januari 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor een klinisch voordeel ten opzichte van de huidige SoC, mede door de immaturiteit van de OS data. Tevens ontbreekt een biomarkeranalyse, waardoor niet kan worden beoordeeld of de werkzaamheid wordt gedreven door een subpopulatie van patiënten met een specifieke biomarker.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De bijgewerkte *Overall Survival (OS)* data zijn beschikbaar gekomen, en deze bevestigen het beeld dat in de vorige ronde werd gezien. Daarmee is voldoende aangetoond dat atezolizumab + carboplatin + etoposide een 2 maanden mediane OS winst geeft ten opzichte van placebo + carboplatin + etoposide. Volgens het College weegt dit klinische voordeel op tegen de toxiciteit, mede gelet op de slechte prognose van deze patiënten.
- Opnieuw wordt gesproken over het ontbreken van een analyse van de werkzaamheid op basis van *Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)* expressie. Het College vindt het nog steeds onwenselijk dat een dergelijke analyse ontbreekt. Hierdoor kunnen geen conclusies worden getrokken over de mogelijke invloed van de PD-L1 status op de werkzaamheid. Besloten wordt hier in dit geval overheen te stappen. De aangetoonde OS winst is op zichzelf voldoende voor een positieve *benefit/risk* balans.

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De bijgewerkte OS data bevestigen het beeld uit de vorige ronde. De mediane OS winst weegt op tegen de toxiciteit.

Agendapunt 10.j

Vittrakvi

Productnaam	Vittrakvi
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 4<sup>e</sup> 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~~ who have:

- a tumour with ~~have~~ a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion, and
- a disease that is ~~are~~ locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and
- ~~have~~ no satisfactory treatment options (see sections 4.4 and 5.1).”

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de 2<sup>e</sup> ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 2<sup>e</sup> ronde van de aanvraag is besproken in de 925<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 20 maart 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor een tumor type/histologie onafhankelijke indicatie.”

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure werden *major objections* geformuleerd over de aanwezigheid van een hulpstof die niet is goedgekeurd, en over de compositie van het eindproduct. In onderhavige ronde is de *major objection* ten aanzien van de hulpstof voldoende opgelost, en naar verwachting zal de *major objection* over de compositie van het eindproduct ook worden opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Volgens de Rapporteurs kan de positieve *benefit/risk* balans als positief worden beschouwd voor de tumor type/histologie onafhankelijke indicatie die is beperkt tot de laatste lijn. Een belangrijke voorwaarde is dat in het kader van de beoogde *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) voldoende overeenstemming wordt bereikt over de *Specific Obligations* (SOB). Deze moeten gericht zijn op het verkrijgen van additionele data in een prospectief cohort van patiënten met *Neurotrophic Tyrosine Kinase* (NTRK) fusiegenen. Deze data moeten de effectmaat die nu gezien wordt bevestigen, en er moet meer bewijs komen voor de claim dat dit de werkzaamheid van dit geneesmiddel tumor type/histologie onafhankelijk is. Dit onderwerp leidt tot een uitvoerige Collegediscussie. Feitelijk zijn er nu drie mogelijkheden: positief over een CMA voor de huidige voorgestelde tumor

type/histologie onafhankelijke *last resort* indicatie, positief over een CMA voor een beperkt aantal tumor/weefseltypes, of negatief. In de discussie worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.

- Een extra mogelijkheid is een indicatie waarin wordt aangegeven dat de werkzaamheid en veiligheid niet bij alle tumortypes is onderzocht. In een dergelijk voorstel blijken de Rapporteur zich echter niet te kunnen vinden.
- Opnieuw wordt erop gewezen dat de resultaten zijn behaald bij een beperkte, erg heterogene groep patiënten. Tevens is door het ontbreken van een vergelijkende arm niet duidelijk of NTRK fusiegenen een prognostische factor zijn voor elk van de onderzochte tumortypes, en of de prognostische waarde verschilt per fusiepartner. Ook wordt erop gewezen dat het weefseltype vaak de prognose van een tumor bepaald, waardoor de *benefit/risk* balans per tumortype anders ligt. Hetzelfde geldt voor de vertaling van de ORR naar een daadwerkelijk voordeel voor de patiënt, die ook per tumortype verschilt. Daar staat tegenover dat het een *last-resort* indicatie betreft. Voor deze patiënten zijn er geen behandelopties meer en dit kan maken dat de resterende onzekerheid omtrent de tumortypes waarbij geen werkzaamheid is aangetoond acceptabel wordt geacht. Dit neemt echter niet weg dat er ook geen vergelijking is gemaakt met de *best support of care* waar deze *last-resort* patiënten nu mee worden behandeld.
- Er worden zorgen geuit over de haalbaarheid van adequate *post-authorisation* data. Een eventuele goedkeuring zal er hoogstwaarschijnlijk toe leiden dat veel *last-resort* patiënten behandeld gaan (en willen) worden met dit geneesmiddel. Dit kan het genereren van gecontroleerde data bemoeilijken. Daar staat tegenover dat deze vermeende grootschalige inzet in perspectief dient te worden geplaatst, aangezien NTRK fusiegenen weinig voorkomen in veel voorkomende tumorsoorten, en veel voorkomen in weinig voorkomende tumorsoorten.
- Voor een aantal tumortypen is de ORR dusdanig dat een indicatie voor de betreffende tumortypen acceptabel zou kunnen zijn, ondanks de eenarmige studieopzet. Dit pleit voor een indicatie die is beperkt tot alleen de tumortypen waarbij werkzaamheid voldoende is aangetoond. Deze selectie van tumortypen zou dan geschieden op basis van een nader te bepalen afkappunt voor ORR.
- Er is een sterke en plausibele biologische rationale voor werkzaamheid bij tumoren waarin een NTRK fusiegenen de driver zijn.

Centraal staat de vraag of het College openstaat voor een tumor type/histologie onafhankelijke *last-resort* indicatie op basis van een CMA. Besloten wordt deze vraag via een *trend vote* in stemming te brengen. Vijf Collegeleden stemmen voor, vier Collegeleden stemmen tegen. Dit houdt in dat een meerderheid van het College positief is. Het College is het er, in lijn met de Rapporteurs, over eens dat een belangrijke voorwaarde is dat de SOB voor de CMA gericht moeten zijn op het verkrijgen van additionele data in een prospectief cohort van patiënten met NTRK fusiegenen. De *Biostatistics Working Party* (BWP) van de *European Medicines Agency* (EMA) is om input gevraagd met betrekking tot de details omtrent de SOB. De Collegeleden worden op de hoogte gehouden van de input van de BWP, en zullen worden betrokken bij de verdere totstandkoming van de SOB.

### **Conclusie**

Het College zou **positief** kunnen zijn over een CMA voor dit geneesmiddel met deze indicatie, op voorwaarde dat overeenstemming wordt bereikt over SOB die gericht zijn op het verkrijgen van additionele data in een prospectief cohort van patiënten met

NTRK fusiegenen. Deze data moeten de effectmaat die nu gezien wordt bevestigen, en de SOB moeten leiden tot meer bewijs voor de claim dat dit de werkzaamheid van dit geneesmiddel tumor type/histologie onafhankelijk is. Benadrukt wordt dat het College een negatief standpunt zal innemen wanneer niet aan deze voorwaarden wordt voldaan.

- 
- Agendapunt 11**      **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**  
Er zijn geen wetenschappelijke 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 11-14 juni 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**  
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.

**Agendapunt 14**

**Rondvraag**

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

**Agendapunt 15**

**Sluiting**

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

**Actiepuntenlijst**

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.



---

**Presentielijst**

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. M.L. Bouvy

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Dr. C. van Nieuwkoop

Mw. dr. J.M.L. van Rensen

Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma