

Vastgesteld d.d.  
30 juni 2020

**Openbaar verslag van de 1001<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
woensdag 13 april 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-08-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
21-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 10.a, 10.b, 10.d, 10.e, 10.f en 10.g.	2

- 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 Opdualag  
relatlimab en nivolumab  
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
  - 10.a Brukinsa  
zanubrutinib  
Hemato-oncologie
  - 10.b Fintepla  
fenfluramine  
Neurologie



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

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

- 10.c Imcivree  
setmelanotide  
Overgewicht
- 10.d Libtayo  
cemiplimab  
Oncologie
- 10.e Livtency  
maribavir  
Infectieziekten
- 10.f Lynparza  
olaparib  
Oncologie
- 10.g Revolade  
eltrombopagolamine  
Hematologie
- 10.h Rinvoq  
upadacitinib  
Immunologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 19-22 april 2022
- 12.b CMDh-agenda 20-22 april 2022
- 12.c PRAC-verslag 4-7 april 2022
- 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 Pediatrische 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 1001<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2**      **Belangenconflicten**  
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3**      **Vaststellen agenda**  
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 7.a, 10.f, 10.d, 10.a, 10.e, 10.h, 10.b, 10.c en 10.g. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.  
Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4**      **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Leidraad Verantwoord Wisselen**  
In opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het CBG een lijst opgesteld van medicijnen waarbij wisselen, in het belang van de patiënt, niet wenselijk is. Inmiddels is met de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), de koepelorganisaties van patiënten, voorschrijvers en zorgverzekeraars overeenstemming bereikt over de Leidraad Verantwoord Wisselen. In deze Leidraad zijn handvaten opgenomen voor patiëntenorganisaties, voorschrijvers, apothekers en zorgverzekeraars over het wisselen van geneesmiddelen en de verantwoordelijkheid van arts en apotheker hierbij. Het CBG heeft geen rol meer bij het up-to-date houden van de lijst “wisselen ongewenst”
- 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 geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2**      **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**  
Er zijn geen producten in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

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

Agendapunt 7.a

Opdualag

Productnaam	Opdualag
Werkzame bestanddelen	relatlimab en nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 80 mg/240 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XY03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	128943
Zaaknummer	907237

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Opdualag is indicated for the first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents (12 years and older and weighing at least 40 kg).*”

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 991<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 25 november 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren op gebied van kwaliteit en over het klinische voordeel dat op basis van additionele PFS en OS data verder moet worden bestendigd.”

**Kwaliteit**

Inmiddels is de fabriek waarvoor een *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaat geïnspecteerd en er is een GMP-certificaat afgegeven. Daarmee is de eerder geformuleerde *major objection* opgelost.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De firma heeft in deze ronde *updated* data ingediend. Op basis hiervan blijft de aangetoonde *mediane Progression Free Survival* (PFS) in stand. Verder zijn de *Overall Survival* (OS) data nog steeds immatuur en niet statistisch significant, maar inmiddels kan op basis van de Kaplan–Meier curve wel worden vastgesteld dat er geen sprake is van een negatief effect op OS.
- Bij de groep patiënten met een *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) expressie >1% is niet evident dat de combinatie relatlimab + nivolumab een meerwaarde heeft ten opzichte van nivolumab monotherapie. De firma wordt verzocht te bediscussieren waarom een *all-comer* indicatie acceptabel zou zijn. Indien dit niet wordt gedaan dan dient de indicatie te worden beperkt tot patiënten met een PD-L1 expressie <1%. In dit kader wordt opgemerkt dat de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) voor de vergelijkbare combinatie Yervoy-Opdivo eerder wel een *all-comer* indicatie goedkeurde. Het College was toen ook negatief. Aangegeven wordt dat er nu nieuwe inzichten zijn opgedaan waardoor kan worden afgeweken van precedent die werd geschept toen de *all-comer* indicatie voor Yervoy-Opdivo

werd goedgekeurd. Uit een 60 maanden follow-upperiode blijkt dat de winst in termen van *Overall Response Rate* (ORR) die werd gezien bij de PD-L1 positieve groep zich niet vertaalt naar een klinisch voordeel over langere termijn.

- In de vorige ronde werd al opgemerkt dat er geen adolescenten zijn geïnccludeerd in de studie. De indicatie voor adolescenten wordt onderbouwd met een extrapolatie vanuit volwassenen op basis van blootstellingswaarden voor relatlimab en nivolumab. Hierover werd toen een uitgebreide *other concern* geformuleerd. Tot op heden heeft de firma niet duidelijk kunnen aantonen of en waarom het (*paediatric*) PK-model van nivolumab ook van toepassing is op relatlimab. Daarmee blijft de blootstelling van relatlimab bij adolescenten onduidelijk. Deze kwestie wordt in de onderhavige ronde geüpgraded tot een *major objection*. Verwacht wordt dat de voorspellingen die worden gedaan op basis van het populatie PK (popPK) model worden gedaan niet kunnen worden bevestigd door daadwerkelijke data voor adolescenten. Omdat niet is aangetoond dat sprake is van vergelijkbare blootstelling, kunnen de werkzaamheid en veiligheid niet worden geëxtrapolerd van volwassenen naar adolescenten.

Verder wordt voorgesteld de firma te vragen om verschillende scenario's te vergelijken en te bediscussiëren. Het gaat dan om verschillende scenario's voor vaste en op gewicht gebaseerde doseringen bij adolescenten, uitgaande van scenario's waarin de klaring van relatlimab hoger is dan bij volwassenen, en een situatie waarin deze vergelijkbaar is. De firma dient op basis daarvan te bediscussiëren of en wanneer het acceptabel zou zijn om af te wijken van de reguliere vereisten voor het extrapoleren naar adolescenten. De firma wordt tevens gevraagd of en hoe de ontbrekende klinische en PK data *post-approval* zouden kunnen worden vergaard. Deze zaken worden aan de PK *major objection* toegevoegd.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De indicatie moet worden beperkt tot PD-L1-negatieve patiënten, óf de firma dient beter te rechtvaardigen waarom de *benefit/risk* balans bij deze patiëntenpopulatie positief zou zijn. Daarnaast is een nieuwe *major objection* geformuleerd over de extrapolatie van de veiligheid en werkzaamheid naar adolescenten.

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

Agendapunt 10.a Brukinsa

Productnaam	Brukinsa
Werkzaam bestanddeel	zanubrutinib
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 80mg
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	L01EL03
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland PRAC-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126840
Zaaknummer	931561

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with Waldenström’s macroglobulinaemia (WM) who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo-immunotherapy. BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with marginal zone lymphoma (MZL) who have received at least one-prior anti-CD20-based therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een open-label, eenarmige fase-II studie. Deze is uitgevoerd bij 68 patiënten met MZL die waren behandeld met  $\geq 1$  voorafgaande anti-CD20 therapie. Het primaire eindpunt is de *Overall Response Rate* (ORR). Secundaire eindpunten zijn *Complete Response* (CR) rate, *Duration of Response* (DoR), *Progression Free Survival* (PFS) en *Time To Response* (TTR). De resultaten wijzen op een ORR van 68%. Bij 26% van de patiënten is sprake van een CR. De mediane TTR is 2.8 maanden. De mediane DoR werd niet bereikt, de geschatte *event-free rate* voor *Duration of Response* (DoR) bij 12 maanden is 93.0%. De mediane PFS en OS werden niet bereikt.

- Hoewel sprake is van een hoge ORR en CR, is het College het met de Co-Rapporteur eens dat de klinische relevantie van het behandelings-effect beter moet worden bestendigd, gelet op het indolente karakter van MZL. De vraag om *updated*, langere termijn werkzaamheidsdata wordt gesteund. Het College voegt daaraan toe dat tevens de DoR moet worden gecontextualiseerd. Duidelijk moet worden wat de behandelindicatie was van de patiënten in de studie (radiologische progressie vs. klachten), alsook hoe lang geleden de patiënt de voorafgaande behandeling onderging (wat inzicht geeft in de indolentie van MZL bij de patiënt). Deze zaken moeten meer inzicht geven in de klinische relevantie van de DoR.

- De Rapporteurs formuleren een *major objection* over de bewoording van de indicatie. Volgens hen dient 'prior anti-CD20-based therapy' te worden vervangen door 'systemic therapy', waar specifiek voorbehandeling met rituximab dient te worden aangeduid. Het College steunt dit niet. Erkend wordt dat op dit moment anti-CD20 beschouwd kan worden als de standaard in termen van voorafgaande systemische therapie en dat voorbehandeling met een anti-CD 20 behandeling een vereiste was in de studie-opzet. Het is echter ook zo dat veranderingen in het behandelarsenaal ertoe kunnen leiden dat een niet-anti-CD20 behandeling de eerstelijnsstandaard wordt. Daarom is het College het niet eens met de voorgestelde aanpassing. Verder is het College van mening dat in de indicatie moet worden opgenomen dat de patiënten recidief/refractair (r/r) waren op de voorafgaande behandeling. Het merendeel van de patiënten in de klinische studie was dat namelijk ook. Voorgesteld wordt daarom de indicatie aan te passen als volgt: "*BRUKINSA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (MZL) who have previously received a systemic therapy including one anti-CD20 monoclonal antibody*". Toe te voegen tekst is onderstreept.
- De firma vraagt om een extra jaar marktbescherming. De Co-Rapporteur stelt in een *major objection* dat onvoldoende is onderbouwd dat sprake is van een significant klinisch voordeel ten opzichte van de bestaande behandelingen voor r/r MZL. Het College steunt deze *major objection*.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Werkzaamheid is aangetoond maar er moet meer inzicht komen in de klinische relevantie ervan, mede gelet op het indolente karakter van MZL. Verder resteren er *major objections* over de indicatie en over het geclaimde extra jaar marktbescherming.

Agendapunt 10.b

Fintepla

Productnaam	Fintepla
Werkzaam bestanddeel	fenfluramine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor oraal gebruik: 2,2 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	A08AA02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	929519

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 seizures associated with Dravet syndrome and Lennox Gastaut syndrome as an add-on therapy to other anti-epileptic medicines for patients 2 years of age and older.”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie, met een *long-term* extensiefase. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van fenfluramine vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 263 patiënten in de leeftijd van 2 tot 35 jaar met de diagnose LGS. Het primaire eindpunt is de *change from baseline in drop seizure frequency* (DSF). De resultaten wijzen uit dat het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van fenfluramine bij LGS vergelijkbaar is met het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van fenfluramine bij Dravet (huidige goedgekeurde indicatie).

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie die te breed zou zijn, aangezien in de studie geen volwassenen ouder dan 35 jaar waren opgenomen. Bij die laatste groep is het type aanvallen anders dan bij de jongere groep. Het College steunt deze *major objection* niet. Hier kan geëxtrapoleerd worden vanuit de jongere volwassenen, waarbij de werkzaamheid en veiligheid voldoende zijn aangetoond. Eerder werd dit bij de indicatie voor Dravet ook acceptabel geacht.
- Voorgesteld wordt een additionele *other concern* toe te voegen. In de placebo-arm lijkt er een grote onbalans te zijn in de baseline mediane *drop seizure* frequentie (53.00) versus de fenfluramine-arm (83.00). Het is niet uitgesloten dat dit bijdraagt aan het waargenomen verschil in effect tussen de placebo-arm en de fenfluramine-arm. De firma wordt verzocht te bediscussiëren welke impact de onbalans heeft op de schatting van het behandel-effect op basis van de primaire analyse.
- Tot slot is een aantal *other concerns* geformuleerd waarin om subgroepanalyses wordt gevraagd. Specifiek gaat het om het type aanvallen, de frequentie van aanvallen en het behandel-effect bij de drie meest voorkomende combinaties van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.



---

*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 openstaande *other concerns* voldoende worden beantwoord. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans positief.

Agendapunt 10.c

Imcivree

Productnaam	Imcivree
Werkzaam bestanddeel	setmelanotide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Overgewicht
ATC-code	A08AA12
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = België, Co-Rapporteur = Denemarken
RVG-nummer	126987
Zaaknummer	913624

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Treatment of obesity and the control of hunger associated with genetically confirmed Bardet-Biedl syndrome (BBS), Alström syndrome (AS), loss-of-function biallelic proopiomelanocortin (POMC), including PCSK1, deficiency or biallelic leptin receptor (LEPR) deficiency in adults and children 6 years of age and above.*” Toe te voegen tekst is onderstreept. De doorgehaalde tekst is in de onderhavige ronde uit de voorgestelde indicatie verwijderd.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is besproken in de 994<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 januari 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over het studieontwerp, de indicatie en de marginale werkzaamheid.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In de vorige ronde werd de firma verzocht de subgroep met Alström uit de indicatie te verwijderen. De resultaten voor deze subgroep zijn dermate heterogeen dat deze niet te interpreteren zijn. Inmiddels is deze groep uit de indicatie verwijderd. Met het verwijderen van deze groep uit de analyses zijn de uitkomsten op basis van het primaire eindpunt verbeterd (minder heterogeniteit). Na de placebogecontroleerde periode van 14 weken behandeling werd geen statistische significantie gezien. Mogelijk is die periode te kort om gewichtsverlies goed te kunnen inschatten. Opnieuw wordt erop gewezen dat het een tekortkoming van de studie is dat de placebogroep niet voor de volledige periode van 52 weken is behandeld. Een nieuwe analyse van de BBS-groep laat zien dat na 52 weken behandeling het gemiddelde gewichtsverlies bescheiden is, maar ongeveer 1/3 van de kinderen en bijna de helft van de volwassen patiënten had meer dan 10% gewichtsverlies. Op basis hiervan is het College het met de Rapporteur eens dat de werkzaamheid bij BBS patiënten nu voldoende is onderbouwd. Benadrukt wordt dat het belangrijk is dat de behandelaar de respons op setmelanotide periodiek beoordeeld. Dit is ook als zodanig weergegeven in rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. In lijn met het commentaar uit de vorige ronde is AS verwijderd uit de voorgestelde indicatie.

---

Daarmee zijn de resultaten in de analyses voor de BBS groep positiever geworden, waardoor de werkzaamheid bij deze groep nu als voldoende aangetoond kan worden beschouwd.

Agendapunt 10.d

Libtayo

Productnaam	Libtayo
Werkzaam bestanddeel	cemiplimab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 350 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01FF06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	122801
Zaaknummer	928404

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *"LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with NSCLC with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have:*

- *locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation or*
- *metastatic NSCLC."*

Libtayo is reeds goedgekeurd voor de behandeling van cutaan plaveiselcelcarcinoom, basaalcelcarcinoom, en niet-kleincellige longkanker. Voor de volledige huidige goedgekeurde indicaties wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie cemiplimab + *Standard of Care* (SoC) vergeleken met die van placebo + SoC. De studie is uitgevoerd bij 312 patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide NSCLC in de eerstelijnssetting. De SoC bestaat uit op histologie gebaseerde platinum-doublettherapie. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van histologie (*squamous vs non-squamous*) en *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) expressie (<1% versus 1% tot 49% versus ≥ 50%). Het primaire eindpunt is *Overall Survival* (OS), met *Progression Free Survival* (PFS), *Objective Response Rate* (ORR) en *Duration of Response* (DoR) als secundaire eindpunten.

Het primaire eindpunt is behaald. Er is sprake van een klinisch relevante verbetering in OS en PFS voor de combinatie cemiplimab + SoC ten opzichte van de combinatie placebo + SoC.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie, die moet worden beperkt tot patiënten met PD-L1 >1%. Het College steunt dit. Op basis van de huidige beschikbare data kan niet worden uitgesloten dat bij de groep PD-L1<1% sprake is van een negatieve invloed op OS. De relatief beperkte mediane PFS-winst in deze *add-on* setting weegt voor deze groep niet op tegen de verhoogde toxiciteit die ontstaat door de toevoeging van cemiplimab aan SoC.
- De Rapporteur stelt voor de indicatie uit te breiden met patiënten met *squamous histologie* en PD-L1<1%, wanneer uit een post-hoc analyse blijkt dat bij deze groep sprake is van een OS-winst. Het College steunt dit verzoek om een post-hoc

subgroepanalyse niet. Het gaat hier om een subgroep van een subgroep, en dit brengt een hoog risico op *chance finding* met zich mee.

- Middels een *major objection* wordt de firma verzocht in de indicatie als volgt in te korten: “*LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with PD-L1 > 1% with advanced NSCLC with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations ~~who have~~ –locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation or – metastatic NSCLC.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.
- De Rapporteur wijst erop dat de comparator die is gebruikt in de studie ethische vragen op, aangezien deze inferieur is aan de huidige standaardbehandeling. Het College erkent dat dit niet gewenst is, maar wijst er ook op dat de studie is goedgekeurd door de lokale ethische comités. Als er problemen zijn met de comparator, dan moet dit worden ingestoken vanuit het oogpunt van twijfels over de externe validiteit van de studieresultaten, en dat is volgens het College niet aan de orde.

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht in te korten, en te beperken tot de groep met PD-L1 > 1%.

Agendapunt 10.e

Livtency

Productnaam	Livtency
Werkzaam bestanddeel	maribavir
Farmaceutische vorm en sterkte	tablet: 200 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX10
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Zweden
RVG-nummer	128479
Zaaknummer	885867

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of adults with post-transplant cytomegalovirus (CMV) infection and/or disease who are resistant and/or refractory to one or more prior therapy including ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet in adult patients who have undergone a haematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT) (see section 4.4).”*

Het onderstreepte deel is in de onderhavige ronde toegevoegd aan de aangevraagde indicatie.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 987<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 23 september 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. *Major objections* resteren over de betrouwbaarheid van de effectschatting, de integriteit en interne validiteit van de studiedata, de dosering en de indicatie.”

**Kwaliteit**

Eén *major objection* resteert met betrekking tot de *batch-to-batch* consistentie van het commerciële proces.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- Inmiddels heeft de firma laten zien dat de wijzigingen die werden aangebracht in het studieprotocol en het statistische analyseplan niet data gedreven waren. Echter, er kan nog steeds niet worden uitgesloten dat sprake is van een structureel nadeel in de controle-arm. Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat de oorspronkelijke *major objection* die hierover werd geformuleerd voldoende is opgelost. Het College steunt echter ook de nieuwe *major objection* die de Rapporteur formuleert, waarin de firma wordt verzocht individuele patiëntdata aan te leveren. Dit is ook in lijn met de uitkomst van een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie. De patiëntdata zijn nodig om meer inzicht te krijgen in de daadwerkelijke effectgrootte (met name over langere termijn), en in de impact van de bias die is geïntroduceerd. Gelet op de resterende onzekerheden vindt het College de *benefit/risk* balans op dit moment nog negatief.
- Over de bewoording van de indicatie wordt opgemerkt dat hierover pas uitspraken kunnen worden gedaan zodra nu nog openstaande vragen voldoende zijn beantwoord.

- Eén van de bijwerkingen is smaakverlies. Vanuit het College wordt benadrukt dat met name irreversibel smaakverlies een ernstige bijwerking is met een duidelijk negatieve impact op de *Quality of Life* (QoL), en daarmee ook op de *benefit/risk* balans.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Individuele patiëntdata zijn vereist om meer inzicht te krijgen in de daadwerkelijke effectgrootte, en in de impact van de bias in de studie. Op dit moment zorgen de resterende onzekerheden op dit gebied voor een negatieve *benefit/risk* balans. Daarnaast resteert een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.f

Lynparza

Productnaam	Lynparza
Werkzaam bestanddeel	olaparib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg en 150 mg harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XK01
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Frankrijk, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	114336, 121003, 12100
Zaaknummer	929518

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde prostaatkankerindicatie: *“Prostate cancer - Lynparza is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic castration resistant prostate cancer and BRCA1/2-mutations (germline and/or somatic) who have progressed following prior therapy that included a new hormonal agent. Lynparza is indicated in combination with abiraterone and prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).”* Toe te voegen tekst is onderstreept. Lynparza is tevens goedgekeurd voor de behandeling van ovariumkanker, alvleesklierkanker (adenocarcinoom) en borstkanker. Voor de volledige huidige goedgekeurd indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie olaparib + abirateron vergeleken met die van placebo + abirateron. De studie is uitgevoerd bij 796 therapie-naïeve patiënten met mCRPC. Patiënten werden geïncludeerd ongeacht *Homologous Recombination Repair (HRR)* status en werden gestratificeerd op basis van type metastase (bot versus visceraal versus andere) en op basis van wel of geen ondergane behandeling met docetaxel gedurende het hormoon-sensitieve prostaatkankerstadium. Het primaire eindpunt is *investigator-assessed* radiologische *Progression Free Survival (rPFS)*, met *Overall Survival* als secundair eindpunt. De resultaten wijzen op een significant verbeterde mediane radiografische rPFS (24.8 maanden) bij de groep behandeld met olaparib + abirateron, ten opzichte van de groep behandeld met placebo + abirateron (16.6 maanden). De OS data zijn immatuur. De Rapporteurs stellen vast dat het primaire eindpunt is behaald, maar dat de data nog te immatuur zijn om een adequate *benefit/risk* afweging te kunnen maken. Er wordt een rPFS voordeel gezien, maar dit wordt niet ondersteund door OS data. Het College deelt deze mening. Volgens het College moeten de volgende drie kwesties specifiek worden opgevoerd als *major objections*.

- In eerder afgegeven wetenschappelijk advies is de firma erop gewezen dat OS data belangrijk zijn gelet op de potentiële toxiciteit van de combinatie. De firma dient geüpdatete (OS) data in te dienen zodat de potentiële toxiciteit van de combinatie



beter kan worden beoordeeld en een adequate *benefit/risk* afweging kan worden gemaakt

- Bij de niet-HRR gemuteerde subgroep patiënten lijkt de combinatie minder werkzaam en dit behoeft nadere discussie, mede op basis van de aan te leveren, geüpdatet data.
- In de klinische praktijk komen patiënten met viscerale en of symptomatische ziekte, die nog niet met docetaxel zijn behandeld gedurende het hormoon-sensitieve ziektestadium, niet in aanmerking voor behandeling met abirateron. Deze patiënten zijn echter wel in de studie opgenomen en behandeld met abirateron (off-label). Dit zorgt voor vraagtekens over de externe validiteit van de studieresultaten voor deze subgroep. In de studie zijn deze patiënten immers mogelijk onderbehandeld. Om hier beter inzicht in te krijgen wordt de firma verzocht werkzaamheids- en veiligheidsdata aan te leveren specifiek voor deze subgroep, alsook voor de groep die wél *on-label* is behandeld in de studie.

Benadrukt wordt dat door het werkingsmechanisme van olaparib subgroepanalyses (gericht op werkzaamheid) vereist zijn op basis van HRR genmutatiestatus. De laterelijns mCRPC-indicatie van olaparib monotherapie is immers beperkt tot patiënten met BRCA1/2 mutaties (zowel kiemlijn als somatisch).

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

### **Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan de *benefit/risk* balans niet adequaat worden opgemaakt. Geüpdatet data en subgroepanalyses zijn vereist om tot een adequate *benefit/risk* balans afweging te kunnen komen.

Agendapunt 10.g

Revolade

Productnaam	Revolade
Werkzaam bestanddeel	eltrombopagolamine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 12,5 mg , 25 mg , 50 mg , 75 mg poeder voor orale suspensie: 25 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BX05
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	104315, 104316, 112370, 116976, 116972
Zaaknummer	931938

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde ITP-indicatie: *“Revolade is indicated for the treatment of adult patients ~~aged 1 year and above~~ with primary immune thrombocytopenia (ITP) ~~lasting 6 months or longer from diagnosis and who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins) (see sections 4.2 and 5.1).”~~*

Toe te voegen tekst is onderstreept. Voor de volledige huidige goedgekeurde indicatie wordt verwezen naar de productinformatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met data afkomstig uit een aantal bronnen, te weten:

- Resultaten van een ad-hoc analyse van de data afkomstig van de vier registratiestudies met Revolade.
- Een ad-hoc analyse van een lopende open-label, prospectieve eenarmige studie (TAPER) met volwassen ITP-patiënten die refractair of recidiverend zijn na eerstelijnsbehandeling met steroïden.
- Een literatuuroverzicht met betrekking tot de toepassing van eltrombopag eltrombopag bij nieuw gediagnosticeerde en aanhoudende ITP.

Deze data wijzen een relevante toename in het aantal bloedplaatjes en een afname in het aantal bloedingen, ongeacht de verstreken tijd vanaf diagnose. Er worden geen relevante verschillen gezien tussen de subgroep patiënten waarbij de diagnose < 6 maanden geleden werd vastgesteld, en de groep waarbij de diagnose > 6 maanden geleden werd vastgesteld. Vanuit mechanistisch oogpunt is er ook geen reden om aan te nemen dat eltrombopag bij de ene groep wel zou werken en bij de andere niet. Daar staat tegenover dat de resultaten zijn gebaseerd op ad-hoc analyses met een beperkte steekproefgrootte. De resultaten zijn (nog) niet bevestigd in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij patiënten uit de subgroep waarbij de diagnose < 6 maanden geleden werd vastgesteld. Het College is het met de Rapporteur eens dat er geen *major objections* zijn. Wel zijn er een *aantal other concerns* geformuleerd. Opgemerkt wordt dat de werkzaamheid minder lijkt te zijn bij patiënten waarbij de diagnose < 3 maanden geleden werd vastgesteld. Voorgesteld wordt de focus in de *other concerns* met name te richten op die groep.

Daarnaast wordt voorgesteld in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) de data op te nemen over de groep nieuw

---

gediagnosticeerde patiënten. Deze groep is snel weer refractair, vaak al binnen 3 maanden.

**Conclusie**

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

Agendapunt 10.h

Rinvoq

Productnaam	Rinvoq
Werkzaam bestanddeel	upadacitinib
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - tabletten met verlengde afgifte: 15 mg en 30 mg Aangevraagd - tabletten met verlengde afgifte: 45 mg
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	L04AA44
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	124367, 127466, 128952
Zaaknummer	907294

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een nieuwe sterkte (45 mg) en een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Ulcerative colitis RINVOQ is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent.”* De 1<sup>e</sup> ronde van deze variatie is eerder besproken in de 994<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 6 januari 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Bediscussieerd moet worden of de marginale verbetering die de 30 mg dosering in de onderhoudsfase geeft ten opzichte van de 15 mg dosering, opweegt tegen het substantiëlere bijwerkingenprofiel.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Uitgebreide analyses laten zien dat er een in termen van werkzaamheid een numeriek voordeel lijkt te zijn voor de 30 mg. De analyse is uitgevoerd op alle eindpunten. Ook is voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen duidelijke dosis-afhankelijke relatie is ten aanzien van de bijwerkingen. Daarmee zou de *benefit/risk* balans voor de aangevraagde indicatie als positief kunnen worden beschouwd, met een drietal kanttekeningen.

- Aangezien het aannemelijk is dat er een klasse effect is voor Janus Kinase (JAK-) remmers, dient in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) te worden opgenomen dat de 15 mg dosering de voorkeur heeft, en dat de 30 mg dosering alleen mag worden ingezet bij *‘high disease burden or requiring 16 week induction treatment’* óf wanneer er geen voldoende respons is op behandeling met de 15 mg dosering.
- Voor de klasse JAK-remmers is een artikel 20 arbitrageprocedure gaande. Hierin zal de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) naar verwachting een aantal aanbevelingen doen die ook van toepassing zijn op de onderhavige JAK-remmer. Aanleiding voor deze arbitrageprocedure zijn signalen voor een verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën, myocardinfarct, lymfoom en longkanker, die worden geassocieerd met JAK-remmers.
- Er resteren een aantal *other concerns* betreffende de werkzaamheid, veiligheid en SmPC. Deze moeten voldoende worden beantwoord door de firma.

---

*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 resterende *other concerns* voldoende worden beantwoord. Dit alles onder het voorbehoud van eventuele conclusies/aanbevelingen die voorkomen uit de lopende arbitrageprocedure voor JAK-remmers.

- 
- 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**
- Agendapunt 12.a**      **CHMP-agenda 19-22 april 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b**      **CMDh-agenda 20-22 april 2022**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-verslag 4-7 april 2022**  
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 op de website van de PRAC.
- 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)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Dr. S. Kersting (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)  
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma