

Vastgesteld d.d.
22 september 2022

**Openbaar verslag van de 1009^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 10 augustus 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
26-10-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
05-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten 7.a, 7.b en 7.c.	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
Enhertu
trastuzumab deruxtecan
Oncologie
 - 7.b
Pombiliti en Opfolda
cipaglucoosidase alfa en miglustat
Spierziekten
 - 7.c
Qarziba
dinutuximab beta
Oncologie
- 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**
 - 11 ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
 - 12 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
 - 12.a **CHMP-agenda 16-19 augustus 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 **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 1009^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegelid Boersma meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat hij betrokken is bij een studie met een andersoortig geneesmiddel die wordt gesponsord door deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Boersma zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
Collegelid Sonke is betrokken bij studies met een concurrerend geneesmiddel bij agendapunt 7.a. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgende de agendapunten 7.a, 7.c en 7.b. 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**
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

Enhertu

Productnaam	Enhertu
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab deruxtecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126828
Zaaknummer	959283

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie:

“HER2-positive breast cancer - Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.

HER2-low breast cancer - Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received a prior systemic therapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy.

Patients with hormone receptor positive (HR+) breast cancer must additionally have received or be ineligible for endocrine 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 gerandomiseerde fase III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van trastuzumab deruxtecan vergeleken met die van *physician’s choice* chemotherapie. De studie is uitgevoerd bij 557 patiënten met inoperabele of gemetastaseerde HER2-low borstkanker die al eerder waren behandeld met chemotherapie in de gemetastaseerde setting of die een recidief ontwikkelden tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van adjuvante systemische therapie (1-2 eerdere lijnen chemotherapie).

De resultaten wijzen op een klinisch significante *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS) winst bij de patiënten die zijn behandeld met trastuzumab deruxtecan, versus de patiënten die zijn behandeld met *physician’s choice* chemotherapie. Uit het veiligheidsprofiel komen geen nieuwe signalen naar voren. Op basis van de huidige beschikbare data is de benefit/risk balans positief.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de bewoording van de indicatie. Volgens de Rapporteur dient de informatie in de indicatie over de HER2 immuunhistochemie / FISH vereisten te worden verplaatst naar rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Het College steunt deze *major objection*. Verder is de Rapporteur van mening dat het overleggen van de finale OS data een annex II conditie zou moeten zijn. Het College ziet ook graag finale OS data tegemoet maar vindt dit geen annex II conditie, aangezien dit niet '*essential to the benefit/risk*' is. Daarom kan worden volstaan met een *recommendation*.

- Vanuit het College wordt opgemerkt dat het toxiciteitsprofiel niet als '*managable*' zou moeten worden getypeerd, gelet op de ernstige toxiciteit van dit geneesmiddel. Verder wordt opgemerkt dat '*HER2-low*' geen algemeen gangbare term is. In reactie hierop wordt aangegeven dat in rubriek 4.2 van de SmPC nader wordt toegelicht wat dit inhoudt.

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 is de *benefit/risk* balans in principe positief, maar een *major objection* over de bewoording van de indicatie verhindert vooralsnog een positief oordeel.

Agendapunt 7.b

Pombiliti en Opfolda

Productnamen	Pombiliti en Opfolda
Werkzame bestanddelen	Pombiliti - cipaglucosidase alfa Opfolda - miglustat
Farmaceutische vorm en sterkte	Pombiliti - poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 105 mg Opfolda - harde capsule: 65 mg
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	Pombiliti - A16AB Opfolda - A16AX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland Co-Rapporteur Pombiliti = Frankrijk Co-Rapporteur Opfolda = Portugal
RVG-nummer	Pombiliti - 129217 Opfolda - 129215
Zaaknummer	918824, 918721

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Pombiliti is indicated in combination administration with miglustat for the ~~long-term~~ treatment of adults ~~aged 18 years and older~~ with a confirmed diagnosis of late on-set Pompe disease (acid α -glucosidase deficiency).*

Opfolda is indicated as an enzyme stabiliser to be used in ~~co-administration combination~~ with cipaglucosidase alfa for ~~use in the long-term~~ treatment of adults ~~aged 18 years and older~~ with a confirmed diagnosis of late-onset Pompe disease (acid α -glucosidase [GAA] deficiency).”

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

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 996^e Collegevergadering (d.d. 3 februari 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er resteren *major objections* op het gebied van kwaliteit, methodologie, werkzaamheid, indicatie en NAS-status, en de bijdrage van miglustat dient te worden onderbouwd.”

Kwaliteit

- De *major objections* ten aanzien van Pombiliti zijn opgelost. Er is aanvullende informatie beschikbaar gekomen over de karakterisering van de glycaanstructuren.
- De *major objections* over Opfolda blijven van kracht. Ook is de *major objection* over de risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden (voor Opfolda) nog niet helemaal opgelost.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- Met de aanpassingen die de firma in deze ronde heeft gedaan aan de aangevraagde indicatie is de *major objection* uit de vorige ronde opgelost.
- In de vorige ronde werd de firma gevraagd de gekozen analysemethode te rechtvaardigen en voor beide groepen (ERT-naïeve en ERT-ervaren patiënten) aanvullende analyses te verrichten om aan te tonen dat de behandeling met

Pombiliti/Opfolda geen slechtere resultaten geeft dan de behandeling met alglucosidase alfa/placebo. Inmiddels heeft de firma een *head-to-head* analyse uitgevoerd. De resultaten bevestigen dat behandeling met Pombiliti/Opfolda resulteert in een klinisch relevant effect dat niet slechter is dan het reeds geregistreerde alglucosidase alfa (Myozyme). Dit houdt in dat de *major objection* uit de vorige ronde is opgelost. De *benefit/risk* balans kan in principe als positief worden beschouwd.

- In de vorige ronde werd geconstateerd dat de claim van de firma dat miglustat geen eigen farmacologische activiteit bezit (maar de werking van cipaglucozide alfa versterkt) niet klinisch is onderbouwd. De firma verwijst nu non-klinische en farmacokinetiek (PK) data ter onderbouwing van de vermeende ondersteunende werking van miglustat. Wat echter niet meehelpt is dat de beschikbare data van de klinische studies alleen de combinatie cipaglucozide alfa/miglustat betreffen. Er zijn geen klinische data beschikbaar voor alleen cipaglucozide alfa of alleen miglustat. Voor het College is het op dit moment onvoldoende duidelijk of de toegevoegde waarde van miglustat daadwerkelijk voldoende is onderbouwd. Besloten wordt de vraag (uit de vorige ronde) aan de firma te herformuleren, zodat hier meer inzicht in komt. Dit wordt een *other concern*.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Vanuit klinisch oogpunt kan de *benefit/risk* balans als positief worden beschouwd. Het is voldoende aangetoond dat behandeling met Pombiliti/Opfolda resulteert in een klinisch relevant effect dat niet slechter is dan het reeds geregistreerde alglucosidase alfa. Echter, voornamelijk resteren er *major objections* op gebied van kwaliteit die een positief oordeel in de weg staan.

Agendapunt 7.c

Qarziba

Productnaam	Qarziba
Werkzaam bestanddeel	dinutuximab beta
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 4.5 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC16
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	117420
Zaaknummer	954137

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een wijziging van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Qarziba is indicated for the treatment of high-risk neuroblastoma in patients aged 12 months and above, who have previously received induction chemotherapy and achieved at least a partial response, followed by myeloablative therapy and stem cell transplantation, as well as patients with history of relapsed or refractory neuroblastoma, with or without residual disease. Prior to the treatment of relapsed neuroblastoma, any actively progressing disease should be stabilised by other suitable measures. ~~In patients with a history of relapsed/refractory disease and in patients who have not achieved a complete response after first line therapy, Qarziba should be combined with interleukin 2 (IL-2).~~”*

Wijzigingen ten opzichte van de indicatie zijn weergegeven als doorgehaald.

Qarziba is goedgekeurd *under exceptional circumstances*, waarbij sprake is van een aantal *Specific Obligations* (SOBs). Eén van de opgelegde SOBs is dat het 'add-on'-effect toepassing van IL-2 bij patiënten met hoog risico, recidiverend/refractair neuroblastoom verder moest worden geëvalueerd.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het derde deel van de APN311-202 studie vormt de basis van deze indicatiewijziging. Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, open-label fase I/II studie die is uitgevoerd bij patiënten met recidiverend/refractair neuroblastoom. In de studie is de werkzaamheid en veiligheid van IL-2 + dinutuximab beta + isotretinoin vergeleken met die van dinutuximab beta + isotretinoin. Op het primaire eindpunt *Event Free Survival* (EFS) werd geen significant verschil gezien tussen beide studiemarmen. Voor de firma is dit aanleiding om de koppeling met IL-2 uit de indicatie te willen verwijderen. In het College wordt uitvoerig stilgestaan bij de vraag of het op basis van de huidige beschikbare data acceptabel is om de genoemde passage uit de indicatie te verwijderen.

- Bij de initiële handelsvergunningaanvraag zag de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) op basis van de toen beschikbare data wel een meerwaarde van de toevoeging van IL-2 bij de subgroep patiënten die geen Complete Remissie (CR) bereikte. Dit was ook de reden dat deze subgroep van patiënten – naast patiënten met recidiverend/refractair neuroblastoom – is opgenomen in de passage over IL-2 in de indicatie. Wanneer nu wordt besloten deze passage te verwijderen dan wordt ingegaan tegen het aanvankelijke CHMP-standpunt. Verder

zijn er geen nieuwe data beschikbaar gekomen betreffende de toepassing van alleen dinutuximab beta (zonder IL-2) bij de groep die na eerstelijnsbehandeling geen CR bereikt.

- De studieresultaten suggereren dat het toevoegen van IL-2 geen toegevoegde waarde heeft op de werkzaamheid, al zijn de bandbreedtes van de schattingen groot. De toevoeging van IL-2 leidt echter wel tot een toename in toxiciteit.

Het College vindt dat het voldoende is aangetoond dat IL-2 niet bijdraagt aan de werkzaamheid, terwijl het wel leidt tot een toename in toxiciteit. Hierdoor neigt het College ernaar de firma te volgen in het voorstel om de genoemde passage uit de indicatie te verwijderen.

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

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatiewijziging voor dit geneesmiddel. De studie wijst uit dat de toevoeging van IL-2 geen toegevoegde waarde heeft.

-
- 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** **CHMP-agenda 16-19 augustus 2022**
Het College heeft kennisgenomen de agenda verslag 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 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)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma