

Vastgesteld d.d.
29 juni 2023

Openbaar verslag van de 1027^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 4 mei 2023 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
19-07-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
16-08-2024	Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b, 7.c, 10.a, 10.b, 10.c en 10.g. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 10.d, 10.e, 10.f en 10.h.	2

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 1023^e Collegevergadering d.d. 9 maart 2023
 - 5.b Conceptverslag 1024^e Collegevergadering d.d. 20 maart 2023
 - 5.c Conceptverslag 1025^e Collegevergadering d.d. 6 april 2023
- 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
 - Cequa
 - ciclosporine
 - Oogheelkunde
 - 7.b
 - NEXAG
 - tranexaminezuur
 - Gynaecologie
 - 7.c
 - Rocuroniumbromide Aguetant
 - rocuronium
 - Spierverslapping bij anesthesie

- 8** **Bezwaarschriften**
- 8.a Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Dexamface
- 8.b Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Melatonine ACE
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned of* NL=CMS**
- 10.a Casgevy
exagamglogene autotemcel
Hematologie
- 10.b Elrexfio
elranatamab
Oncologie
- 10.c EXBLIFEP
cefepime en enmetazobactam
Infectieziekten
- 10.d Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *hydroxyethylzetmeel* als werkzaam bestanddeel en ATC code B05AA07, waarmee deze valt onder de klasse *blood and related products*. Deze variatie verloopt via de wederzijdse erkenningsprocedure.
- 10.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *humaan insuline* als werkzaam bestanddeel en ATC code A10AB01, waarmee deze valt onder de klasse *insulins and analogues*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.f Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *lecanemab* als werkzaam bestanddeel en ATC code N06DX, waarmee deze valt onder de klasse *anti-dementia drugs*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 10.g Scenese
afamelanotide
Stofwisselingsziekten
- 10.h Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *pegcetacoplan* als werkzaam bestanddeel en ATC code S01XA, waarmee deze valt onder de klasse *other ophthalmologicals*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-verslag 21, 24-26 April 2023
- 12.b CMDh-verslag 24-25 April 2023
- 12.c PRAC-agenda 10-12 mei 2023
- 12.d COMP-verslag 18-20 april 2023
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- 13.3.a Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 4 mei 2023

-
- 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**
- 13.8.a CAT-verslag 19-21 april 2023
- 13.8.b Agendapunt vervallen
- 13.8.c Agendapunt vervallen
- 13.8.d Agendapunt vervallen
- 13.8.e COMP-agenda 18-20 april 2023
- 13.8.f PDCO-agenda 24-26 2023
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1027^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen agendapunten 7.b, 10.d, 7.a, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.g, 10.h, 8.a en 8.b. De agenda wordt afgesloten met agendapunten 5 en 13 t/m 15. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Afmeldingen**
De Collegeleden Belo, Kersting, Van Nieuwkoop en Russel zijn verhinderd.
- Herziening geneesmiddelenwetgeving Europese Unie (EU)**
Op 26 april jl. zijn de eerste documenten met betrekking tot de herziene Europese geneesmiddelenwetgeving gepubliceerd (*chapeau communication, regulation en 'directive'*). Een aantal opvallende zaken worden aan de hand van voorbeelden aan het College gepresenteerd. Deze voorbeelden gaan over data-exclusiviteit, regulatoire tijdlijnen, de interactieve beoordeling (*Rolling Review*), *refusal grounds*, en tekorten & toeleveringsketens.
Door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) wordt nu een BNC-fiche (Beoordeling Nieuwe Commissievoorstellen) opgesteld. Dit is een document voor de Tweede Kamer, waarin het kabinet een eerste oordeel geeft over het wetsvoorstel. Het CBG werkt samen met VWS om ook de standpunten van het CBG in dit fiche te verwerken. Nadat het fiche gereed is, zal het CBG de wetgeving grondig gaan doornemen om zo te bepalen welke gevolgen de wetgeving voor het CBG heeft. En welke punten in het wetsvoorstel men graag zouden willen aanpassen.
Hierna zal een onderhandelingsproces tussen de Raad en het Europees Parlement van start gaan, met als doel consensus te bereiken over de wetgevingsvoorstellen. Gedurende dit proces zullen beide instellingen nauw samenwerken, elkaars standpunten bespreken en beoordelen, en streven naar een gezamenlijk akkoord om de wetgeving met succes te implementeren. Het CBG zal hierbij nauw samenwerken met VWS en Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) om zich op deze ontwikkelingen voor te bereiden en input te leveren. Om dit proces binnen het CBG te stroomlijnen én ook goed met o.a. VWS en IGJ samen te werken en input te leveren op de nieuwe wetgeving zijn binnen het CBG inmiddels twee Liasons aangesteld.

Agendapunt 5 **Collegeverslagen**

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 1023^e Collegevergadering d.d. 9 maart 2023

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 1024^e Collegevergadering d.d. 20 maart 2023

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

Agendapunt 5.c

Conceptverslag 1025^e Collegevergadering d.d. 6 april 2023

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

-
- 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

Cequa

Productnaam	Cequa
Werkzaam bestanddeel	ciclosporine
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels als oplossing: 0.9 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01XA18
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	130664
Zaaknummer	981601

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of signs in adult patients with moderate-to-severe Dry Eye Disease (see section 5.1).*”

Kwaliteit

Er zijn *major objections* geformuleerd over de farmaceutische ontwikkeling van het product, de sterilisatiefilters, de steriliteit van de verpakking, de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden, en over de houdbaarheid.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Klinische studies, waarin Cequa is vergeleken met vehikel, wijzen uit dat bij patiënten behandeld met Cequa sprake is van een klinisch relevantie verhoging (≥ 10 mm) in traanproductie (ten opzichte van vehikel). Ook worden een verbetering gezien in *ocular surface integrity*. Het veiligheidsprofiel lijkt verdraagbaar te zijn.

- In de studies wordt geen effect op symptomen gezien. Het aangetoonde effect op de *signs* van deze aandoening wordt klinisch relevant geacht. Deze discrepantie tussen een effect op *signs*, en het uitblijven van een effect op symptomen was ook in de aanvraag voor het vergelijkbare geneesmiddel Ikervis een punt van discussie. Daar werd geopperd dat de zwakke correlatie tussen *signs* en symptomen mogelijk te wijten is aan de symptomen die worden geassocieerd met mogelijk schade aan *ocular surface sensitivity*. Het herstel van deze schade zou lang duren, waardoor er op kortere termijn geen effect op symptomen zou worden gezien.
- De indicatie dient te worden aangepast. De effecten op traanproductie en *ocular surface signs* moeten worden opgenomen in de indicatie. Dit brengt de voorschrijver op de hoogte van de te verwachten effecten. Verder worden er in de klinische praktijk twee verschillende begrippen gebruikt om deze aandoening aan te duiden. Beiden moeten terugkomen in de indicatie. In een *major objection* wordt de firma verzocht de indicatie als volgt aan te passen: “*Treatment of to increase tear production and improve ocular surface signs in adult patients with moderate-to-severe Dry Eye Disease (keratoconjunctivitis sicca).*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

- In de studies is de werkzaamheid gedurende 12 weken onderzocht. Het effect over een termijn langer dan 12 weken is onduidelijk. In een *other concern* wordt de firma verzocht het behoud van het effect over langere termijn te onderbouwen.
- De firma wordt verzocht een subgroepanalyse te doen zodat kan worden beoordeeld of het effect vergelijkbaar is bij patiënten met matige en patiënten met meer ernstige *signs* en symptomen.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Over de bewoording van de indicatie is een *major objection* geformuleerd. Verder resteren er een aantal *major objections* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.b

NEXAG

Productnaam	NEXAG
Werkzaam bestanddeel	tranexaminezuur
Farmaceutische vorm en sterkte	omhuld granulaat in sachet: 1000 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	B02AA02
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129859
Zaaknummer	947474

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Cyklo-f 500 mg *film-coated tablets* als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: “NEXAG is indicated in the reduction of heavy menstrual bleeding (menorrhagia) over several cycles in women with regular, 21-35 day cycles with no more than 3 days individual variability in cycle duration.”

De firma vraagt tevens om een Niet-Receptplichtige (NR) afleverstatus. Tot nu toe is in Nederland aan tranexaminezuur uitsluitend de Uitsluitend Recept (UR) afleverstatus toegekend. Het referentiegeneesmiddel is in Zweden sinds 1997 beschikbaar met de NR-afleverstatus (*Over The Counter*, OTC).

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1006^e Collegevergadering (d.d. 30 juni 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is terughoudend over de mogelijkheid van het toekennen van de NR-afleverstatus aan dit geneesmiddel. Er zijn risico’s die maken dat het NR-kanaal niet als meest geschikte afleverstatus wordt gezien voor dit geneesmiddel. Deze risico’s behoeven nadere bediscussie door de firma.”

Kwaliteit

Een *major objection* resteert over een specifieke dissolutielimiet.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde werd de firma verzocht te onderbouwen waarom er een laag of geen risico is op een pro-trombotisch effect bij gebruik van tranexaminezuur. Dit is inmiddels gedaan. De firma verwijst naar een substantiële hoeveelheid data in de literatuur, betreffende patiënten die zijn behandeld met tranexaminezuur voor andere (chirurgische) indicaties. Deze data ondersteunen de conclusie dat het risico op pro-trombotische effecten erg laag is bij oraal gebruik van tranexaminezuur in geval van *heavy menstrual bleeding*. De grootste studie naar orale toepassing van tranexaminezuur bij *heavy menstrual bleeding* is een Deense cohortstudie in twee miljoen vrouwen. Daar betrof het gebruik in de receptplichtige setting. De resultaten daarvan wijzen uit dat Veneuze Trombo-Embolie (VTE) een zeer zeldzame bijwerking is bij kortdurend gebruik door gezonde vrouwen. De *number needed to harm* per vijf dagen behandeling is 78,549 voor VTE.

Op Europees niveau (*European Commission Guideline on changing the classification*

for the supply of a medicinal product for human use) zijn vier criteria opgesteld. Indien een geneesmiddel voldoet aan één of meerdere van deze criteria, dan moet dat geneesmiddel de UR-afleverstatus krijgen. Een beoordeling heeft inmiddels uitgewezen dat tranexaminezuur aan geen van deze criteria voldoet, wat zou inhouden dat op Europees niveau de OTC-afleverstatus acceptabel zou kunnen zijn.

De Collegediscussie gaat over de vraag of de door de firma aangevraagde NR-afleverstatus acceptabel is. In het College wordt hier verschillend over gedacht. Daarbij worden o.a. de volgende overwegingen kenbaar gemaakt.

- Opnieuw wordt in herinnering gebracht dat dit geneesmiddel in Zweden al sinds 1997 in het NR-kanaal beschikbaar is, en dat daar geen veiligheidssignalen worden gezien die wijzen op een verhoogd risico op VTE. Daar wordt de kanttekening bij geplaatst dat dit gebaseerd is op spontane meldingen. Bij spontane meldingen is altijd sprake van onderrapportage. Verder is de Deense cohortstudie uitgevoerd in een receptplichtige setting, waardoor er selectie kon plaatsvinden van vrouwen die geschikt waren voor behandeling. Vrouwen die niet geschikt waren omdat ze tot een risicogroep behoorden kregen dit geneesmiddel niet voorgeschreven.
- Mogelijk leidt het beschikbaar komen van dit geneesmiddel in het OTC-kanaal in Nederland tot een grote toename in gebruik, of wellichts zelfs tot overmatig gebruik. In reactie hierop wordt opgemerkt dat met het toekennen van de OTC-status op nationaal niveau nog kan worden bepaald of het geneesmiddel de Algemene Verkoop (AV), Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) of Uitsluitend Apotheek (UA) afleverstatus krijgt. Dit biedt mogelijkheden om eventuele risico's, bijvoorbeeld overmatig gebruik, te mitigeren door de afleverstatus te beperken tot UA.
- In de bijsluiter van het referentiegeneesmiddel (Cyklo-f 5) is opgenomen dat tranexaminezuur bij een voorgeschiedenis van trombose alleen onder medische supervisie mag worden gebruikt. Men vraagt zich af of dit verenigbaar is met een OTC-afleverstatus. Anderzijds is het zo dat het referentiegeneesmiddel meer indicaties heeft dan nu aangevraagd voor het onderhavige geneesmiddel. Ook wordt erop gewezen dat er in het OTC-kanaal meerdere geneesmiddelen zijn waarbij in de productinformatie (o.a. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* [NSAID's]) soortgelijke, of zelfs zwaardere waarschuwingen zijn opgenomen.

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

Conclusie

Hoewel er in het College wisselend over wordt gedacht, is er een tendens voor positief standpunt over de OTC-afleverstatus voor dit geneesmiddel. De firma heeft onderbouwd dat het risico op pro-trombotische effecten erg laag is bij oraal gebruik van tranexaminezuur in geval van *heavy menstrual bleeding*. Ook is er in andere lidstaten ruime ervaring met dit geneesmiddel in het OTC-kanaal. Deze ervaringen bevestigen het beeld dat het risico op VTE erg klein is.

Agendapunt 7.c

Rocuroniumbromide Aguetant

Productnaam	Rocuroniumbromide Aguetant
Werkzaam bestanddeel	rocuronium
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Spierverslapping bij anesthesie
ATC-code	M03AC09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	129706
Zaaknummer	941367

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Rocuronium Aguetant is indicated for use in adult and paediatric patients, as an adjunct to general anaesthesia to facilitate tracheal intubation during routine induction and to achieve general muscle relaxation during surgical procedures. In adults, the drug product is also used to facilitate tracheal intubation during rapid induction and as an adjunct in intensive care to facilitate tracheal intubation and mechanical ventilation, for short term use.”*

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* opgesteld met betrekking tot een specifieke analysemethode. Tot op heden is deze *major objection* niet opgelost. De *major objection* vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met de geformuleerde weigeringsgrond, die van toepassing wordt wanneer de resterende *major objection* niet wordt opgelost.

Agendapunt 8 Bezwaarschriften

Dit agendapunt is tegelijk besproken met agendapunt 8.b.

Agendapunt 8.a Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Dexamface

Firma ACE heeft een aanvraag voor een handelsvergunning voor het product Dexamface ingediend. Het betrof aanvraag via de decentrale procedure met Nederland als *Reference Member State* (RMS). De wettelijke grondslag was *Well Established Use* (WEU), zoals beschreven in artikel 10 bis van Richtlijn 2001. Kern voor de weigering van de aanvraag was dat ACE geen ‘*direct bridging*’ heeft toegepast. Daarentegen werd gebruik gemaakt van ‘*indirect bridging*’ via een product dat (te) beperkt (*non-pivotal*) in de literatuur was beschreven. Wel vulde ACE deze gegevens aan met een vergelijking van het aangevraagde product tegen een eigen gefabriceerd capsule-product dat de literatuurproducten moest benaderen. Daarnaast werd argumentatie gegeven waarom eventuele kleine onderlinge verschillen niet relevant zouden zijn.

Het CBG weigerde de aanvraag met als crux het ontbreken van ‘*direct bridging*’. Hiertegen heeft ACE bezwaar aangetekend. ACE is van mening dat het CBG strenger te werk is gegaan dan de wet:

- In de wet staat niet dat de *bridge* direct moet zijn. Dit laat de mogelijkheid voor indirecte *bridge* open.
- Het aangevraagde product is wel degelijk “*gebridged*” naar de literatuur (al was het indirect).
- De onderbouwing en argumentatie ten aanzien van het niet-relevant zijn van eventuele kleine verschillen tussen de producten is voldoende en in lijn met de geldende wet- en regelgeving.
- Het beleid over *direct bridging* is niet voldoende kenbaar gemaakt.
- Recent is voor het product Acecort *indirect bridging* toegestaan.

De argumentatie van de firma is beoordeeld. Het is gebleken dat in de Richtlijn, *Notice to Applicants* en richtsnoeren geen bepaling is opgenomen die *direct bridging* verplicht stelt. Ook bij de CMDh is er geen beleid op dit gebied, daar wordt dit soort zaken *case-by-case* beoordeeld. Er is dus geen staand beleid over *bridging*. Er resteert dan een *case-by-case* beoordeling. Deze luidt als volgt: Het geheel aan gegevens in aanmerking nemend, en beschouwd in onderlinge samenhang, concludeert het CBG dat – middels artikel 10a van Richtlijn 2001/83/EG – is aangetoond dat de afweging van voordelen en risico’s van het aangevraagde geneesmiddel gunstig uitvalt en dat het geneesmiddel de gestelde therapeutische werking bezit. Daarbij is rekening gehouden met de toedieningsvorm, de gebruikte hulpstoffen, de zogenoemde BCS-classificering van de werkzame stof, het zogenoemde dissolutiegedrag alsmede de verbanden die zijn gelegd met andere melatonine bevattende geneesmiddelen. ‘*Indirect bridging*’ via Melatonine van Tiofarma heeft daarvan onderdeel uitgemaakt. Op basis van deze overwegingen wordt het bezwaar **gegrond** verklaard.

Aanbevolen wordt vanuit het agentschap CBG een aanzet te doen in de totstandkoming van Europees beleid ten aanzien van vereisten voor *bridging* bij WEU-aanvragen.

Dit agendapunt is tegelijk besproken met agendapunt 8.a.

Agendapunt 8.b Concept-beslissing op het bezwaarschrift van ACE tegen de weigering van Melatonine ACE

Firma ACE heeft een aanvraag voor een handelsvergunning voor het product Melatonine ACE ingediend. Het betrof een nationale aanvraag. De wettelijke grondslag was *Well Established Use* (WEU), zoals beschreven in artikel 10 bis van Richtlijn 2001. Kern voor de weigering van de aanvraag was dat ACE naast '*indirect bridging*' via het product Melatonine Tiofarma, er geen sprake was van een '*direct bridge*' met de literatuur.

Het CBG weigerde de aanvraag met als crux het ontbreken van '*direct bridging*'. Hiertegen heeft ACE bezwaar aangetekend. ACE is van mening dat het CBG strenger te werk is gegaan dan de wet:

- In de wet staat niet dat de *bridge* direct moet zijn. Dit laat de mogelijkheid voor indirecte *bridge* open.
- Het aangevraagde product is wel degelijk "*gebridged*" naar de literatuur (al was het indirect).
- De onderbouwing en argumentatie ten aanzien van het niet-relevant zijn van eventuele kleine verschillen tussen de producten is voldoende en in lijn met de geldende wet- en regelgeving.
- Het beleid over *direct bridging* is niet voldoende kenbaar gemaakt.
- Recent is voor het product Acecort *indirect bridging* toegestaan.
- Het weigeringsbesluit is volgens ACE in strijd met het vertrouwensbeginsel. Het kwam voor ACE als een volslagen verrassing vanwege de in de ogen van ACE positief verlopen hoorzitting in het kader van de zienswijzeprocedure.

De argumentatie van de firma is beoordeeld. Het is gebleken dat in de Richtlijn, *Notice to Applicants* en richtsnoeren geen bepaling is opgenomen die *direct bridging* verplicht stelt. Ook bij de CMDh is er geen beleid op dit gebied, daar wordt dit soort zaken *case-by-case* beoordeeld. Er is dus geen staand beleid over *bridging*. Er resteert dan een *case-by-case* beoordeling. Deze luidt als volgt: Het geheel aan gegevens in aanmerking nemend, en beschouwd in onderlinge samenhang, concludeert het CBG dat - middels artikel 10a van Richtlijn 2001/83/EG - is aangetoond dat de afweging van voordelen en risico's van het aangevraagde geneesmiddel gunstig uitvalt en dat het geneesmiddel de gestelde therapeutische werking bezit. Daarbij is rekening gehouden met de toedieningsvorm, de gebruikte hulpstoffen, de zogenoemde BCS-classificering van de werkzame stof, het zogenoemde dissolutiegedrag alsmede de verbanden die zijn gelegd met andere dexamfetamine bevattende geneesmiddelen. '*Indirect bridging*' heeft daar onderdeel van uitgemaakt. Op basis van deze overwegingen wordt het bezwaar **gegrond** verklaard.

Aanbevolen wordt vanuit het agentschap CBG een aanzet te doen in de totstandkoming van Europees beleid ten aanzien van vereisten voor *bridging* bij WEU aanvragen.

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 Casgevy

Productnaam	Casgevy
Werkzaam bestanddeel	exagamglogene autotemcel
Farmaceutische vorm en sterkte	4-13 x 10 ⁶ cellen/ml, dispersie voor infusie
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B06AX
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	131014
Zaaknummer	996220

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“β thalassemia - Casgevy is indicated for the treatment of transfusion dependent β thalassemia (TDT) in patients 12 years of age and older for whom a human leukocyte antigen (HLA) matched related haematopoietic stem cell (HSC) donor is not available. Sickle cell disease - Casgevy is indicated for the treatment of sickle cell disease (SCD) in patients 12 years of age and older with recurrent vaso occlusive crises who have the βS/βS, βS/β+ or βS/β0 genotype, for whom a human leukocyte antigen (HLA) matched related haematopoietic stem cell (HSC) donor is not available.”*

Kwaliteit

Er zijn *major objections* opgesteld met betrekking tot *Good manufacturing Practice (GMP) compliance* en over de controle van het eindproduct. De firma heeft de *New Active Substance (NAS)* claim voldoende onderbouwd.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op drie studies, de pivotal studies 111 en 121, en de ondersteunende studie 131 waarin een aantal patiënten uit studies 111 en 121 zijn opgenomen voor langdurige follow-up.

Studie 111 is een eenarmige fase-I/II/III studie bij 111 TDT patiënten in de leeftijd van 12-35 jaar, waarvoor geen *Human Leukocyte Antigen (HLA)* gematchte *related Haematopoietic Stem Cell (HSC)* donor beschikbaar was. 24 van de 27 patiënten die werden geëvalueerd waren transfusie-onafhankelijk gedurende ten minste 12 maanden na de behandeling met Casgevy. Alle patiënten die dit primaire eindpunt behaalden bleven gedurende de gehele follow-up periode onafhankelijk van transfusie.

Studie 121 is een eenarmige fase-I/II/III studie bij 121 patiënten met ernstige SCD, in de leeftijd van 12-35 jaar, waarvoor geen *Human Leukocyte Antigen (HLA)* gematchte *related Haematopoietic Stem Cell (HSC)* donor beschikbaar was. De interim resultaten wijzen uit dat 16 van de 17 patiënten in de *Primary Efficacy Set (PES)* *Vaso-Occlusive Crises (VOC-)* vrij waren in de 12 maanden na behandeling met Casgevy. Voor geen van de 17 patiënten was gedurende deze periode van 12 maanden hospitalisatie vereist.

- Het College steunt de *major objection* van de Rapporteur waarin de firma wordt verzocht beide indicaties te beperken tot patiënten die in aanmerking komen voor een Hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT), en de indicatie voor SCD te beperken tot patiënten met ernstige SCD.
- Het verzoek van de Rapporteur om de SCD-indicatie te beperken tot patiënten met beta-S/beta-S genotype wordt niet gesteund. Volgens het College is er op basis van het werkingsmechanisme geen aanleiding om aan te nemen dat dit geneesmiddel niet ook werkzaam zou zijn bij SCD-patiënten met andere zeldzame genotypes. Het College steunt het voorstel van de Co-Rapporteur om de genotypespecificaties uit de SCD-indicatie te verwijderen.
- In een *major objection* vraagt de Co-Rapporteur om alle PES-data voor beide studies. Het College steunt dit verzoek. Opgemerkt wordt dat daarmee de twee *major objections*, over de onvoldoende gerechtvaardigde kinderindicaties, kunnen worden weggelaten. Dit aangezien verwacht wordt dat de te overleggen PES-data hier ook meer inzicht in verschaffen.
- De Rapporteurs formuleren *major objections* over de data die op dit moment niet voldoende *comprehensive* zijn voor een *full approval*. Zij verzoeken de firma de mogelijkheid van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) te bediscussiëren. Het College steunt dit niet. Voorgesteld wordt eerst de volledige PES-data van beide studies af te wachten, waarna kan worden beoordeeld of de data voldoende *comprehensive* is.
- In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) staat dat in geval van morsen een gepast ontsmettingsmiddel moet worden gebruikt. Dit wekt de suggestie dat de keuze voor het ontsmettingsmiddel afhangt van het feit dat het onderhavige geneesmiddel een *gene-edited* product is. Dat is niet het geval. Het ontsmettingsmiddel wordt louter gebruikt om gemorste celsuspensie op te ruimen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de indicatie, de noodzaak voor bijgewerkte PES-data, en over een aantal kwaliteitsaspecten.

Agendapunt 10.b

Elrexio

Productnaam	Elrexio
Werkzaam bestanddeel	elranatamab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 40 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Finland
RVG-nummer	131031
Zaaknummer	996742

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Elrexio is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM), who have received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor (PI), an immunomodulatory agent (IMiD), and an anti-CD38 monoclonal antibody, and have demonstrated disease progression on the last therapy.”*

De firma vraagt om een *Conditional Marketing Authorisation (CMA)*, met een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie (RCT) als *Specific Obligation (SOB)*.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag is gebaseerd op een lopende fase-II studie. Dit is een open-label, eenarmige studie bij patiënten met MM die refractair zijn op ten minste een proteasoomremmer (PI), een *Immunomodulatory imide Drug (IMiD)*, en een anti-CD38 antilichaam. Er zijn twee cohorten. In cohort A zitten patiënten die voorafgaand niet waren behandeld met *B-Cell Maturation Antigen (BCMA-) directed* therapie. De patiënten in cohort B waren wel behandeld met een *BCMA-directed Antibody-Drug Conjugate (ADC)* of *BCMA-directed Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR T-cel)* therapie. Het primaire eindpunt is *Objective Response Rate (ORR) by Blinded Independent Central Review (BICR) per International Myeloma Working Group (IMWG)*. In cohort A wijzen de resultaten op een ORR van 61% met een 27.6% *Complete Response Rate (CRR) (by BICR)*. In cohort B is de ORR 34.4% waarbij 7.8% CR bereikte. In beide cohorten is de mediane *Duration of Response (DoR)* nog niet bereikt. Het veiligheidsprofiel is in lijn met dat van andere geneesmiddelen in deze klasse.

- Het College is het met de Co-Rapporteur eens dat de indicatie moet worden aangepast. In lijn met de studiepopulatie dient in de indicatie *‘relapsed or refractory’* te worden vervangen door *‘relapsed and refractory’*. Dit is tevens in lijn met andere producten in deze setting. De *major objection* van de Co-Rapporteur wordt ondersteund.
- In het kader van de aangevraagde CMA dient een *Major Therapeutic Advantage (MTA)* te worden aangetoond ten opzichte van bestaande behandelingen. In dit kader wordt opgemerkt dat bij andere producten in deze setting, die zijn goedgekeurd op basis van een CMA, een langere DoR werd gezien dan nu wordt gezien op basis van de voorlopige resultaten voor Elrexio. Het College steunt de *major objection* van de Co-Rapporteur waarin de firma wordt verzocht data te

overleggen die een langere follow-upperiode bestrijken. Op basis hiervan kan adequater worden beoordeeld hoe de DoR van Elrexfio zich verhoudt tot die van de bestaande behandelingen in deze setting.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren ten aanzien van de indicatie en over de MTA in het kader van een CMA.

Agendapunt 10.c

EXBLIFEP

Productnaam	EXBLIFEP
Werkzame bestanddelen	cefepime en enmetazobactam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 2 g/0,5 g
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DE51
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	130782
Zaaknummer	987876

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: "EXBLIFEP is indicated for the treatment of the following infections in adults:

- *Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis) (cUTI)*
- *Hospital-acquired pneumonia (HAP), including ventilator associated pneumonia (VAP)*
- *Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above*

EXBLIFEP is also indicated for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options."

Dit geneesmiddel is een vaste combinatie van een bekend werkzaam bestanddeel (cefepime, een beta-lactam [BL] antibioticum) en een nieuw werkzaam bestanddeel (enmetazobactam, een beta-lactamase remmer [BLI]).

Kwaliteit

Er is een *major objection* opgesteld over een specifieke sterilisatiemethode.

Non-klinische onderzoeken

De Rapporteur heeft een *major objection* opgesteld over de *Probability of Target Attainment* (PTA) analyse die niet adequaat is voor de groep patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Het College is het eens met de geformuleerde vraag maar vindt dit geen *major objection*, aangezien dit niet van invloed is op de *benefit/risk* balans in de bredere patiëntenpopulatie.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt hoofdzakelijk onderbouwd met een pivotal gerandomiseerde, dubbelblinde fase-III studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van cefepime-enmetazobactam vergeleken met die van piperacilline-tazobactam. De studie is uitgevoerd bij gehospitaliseerde volwassen patiënten met cUTI/ acute pyelonefritis. Verder zijn in deze studie farmacokinetiek (PK) data vergaard van geïnfecteerde patiënten, waarmee het populatie PK (popPK) is bijgewerkt voor *Probability of Target Attainment* (PTA) analyses. Het primaire eindpunt is samengesteld uit *microbiological eradication* en *clinical response outcomes at test of cure* (TOC).

De resultaten wijzen uit dat in de cefepime-enmetazobactam groep een hogere fractie het primaire eindpunt behaalt dan in de piperacillin-tazobactam groep. Het verschil tussen beide groepen is 21%. Op basis hiervan is cefepime-enmetazobactam zowel non-inferieur als superieur aan piperacillin-tazobactam.

- Dit geneesmiddel zou een waardevolle toevoeging aan het antibiotisch arsenaal kunnen zijn, specifiek voor patiënten met een infectie die wordt veroorzaakt door *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) producerende Gram-negatieve pathogenen.
- Het College is het met de Rapporteur eens dat de indicatie voor de behandeling van infecties veroorzaakt door Gram-negatieve organismen bij volwassenen met beperkte behandelingsopties niet acceptabel is. Deze BL/BLI combinatie heeft geen effect bij carbapenem-resistente pathogenen. Een effect tegen carbapenem-resistente pathogenen is een belangrijke voorwaarde om een indicatie te mogen voeren voor infecties veroorzaakt door Gram-negatieve organismen bij volwassenen met beperkte behandelingsopties. De *major objection* hierover wordt gesteund.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Het zou een waardevolle toevoeging aan het antibiotisch arsenaal kunnen zijn, specifiek voor patiënten met een infectie die wordt veroorzaakt door *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) producerende, Gram-negatieve pathogenen. Over de aangevraagde indicatie resteert echter een *major objection*. Daarnaast resteert er een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 10.d *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.e *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.f *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.g

Scenesse

Productnaam	Scenesse
Werkzaam bestanddeel	afamelanotide
Farmaceutische vorm en sterkte	implantaat: 16 mg
Indicatiegebied	Stofwisselingsziekten
ATC-code	D02BB02
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	---
Zaaknummer	974162

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Prevention of phototoxicity in adolescents and adult patients with erythropoietic protoporphyria (EPP).*" Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit

De firma wordt verzocht te bediscussiëren waarom de implantatiemethode die wordt toegepast bij volwassenen, ook geschikt zou zijn voor adolescenten. Los hiervan wordt het product op zichzelf geschikt geacht voor toepassing bij adolescenten.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen nieuwe studies overlegd. De Rapporteur heeft een *other concern* opgesteld waarin de firma wordt verzocht een juveniele toxiciteitsstudie te overleggen uitgevoerd met de volwassenen formulering, óf te bediscussiëren waarom een dergelijke studie niet nodig is. In principe wordt deze *other concern* gesteund. Voorgesteld wordt primair in te zetten op de vraag om rechtvaardiging voor het ontbreken van een juveniele toxiciteitsstudie. Mocht deze rechtvaardiging onvoldoende zijn dan kan alsnog naar een studie worden gevraagd.

Klinische onderzoeken

Er zijn geen nieuwe farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) of effectiviteitsdata overlegd. De indicatie-uitbreiding is gebaseerd op veiligheidsdata van volwassenen. Volgens de firma biedt dit voldoende onderbouwing voor de toepassing bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van 60 kg of meer.

Het College is het met de Rapporteur eens dat de *benefit/risk* balans op dit moment negatief is. De hierover opgestelde *major objection* wordt gesteund. De firma heeft onvoldoende onderbouwd waarom kan worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar adolescenten, op basis van alleen veiligheidsdata. De firma beschouwt adolescenten als volwassenen met een lager lichaamsgewicht, zonder te bediscussiëren of het geneesmiddel geschikt is voor toepassing bij deze groep. Ook is niet bediscussieerd of er verschillen zijn (tussen adolescenten en volwassenen) in posologie en dosering die mogelijk leiden tot verschillen in werkzaamheid en veiligheid. Verder stelt de firma dat het idee is dat dit geneesmiddel wordt toegepast bij patiënten met een lichaamsgewicht >60 kg. Hierover is echter niets in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) opgenomen. Ook is de rationale voor dit afkappunt niet duidelijk. Voorgesteld wordt deze kwestie aan de *major objection* toe te voegen.

Tot slot wordt vanuit het College opgemerkt dat het kwalijk is dat de firma door de jaren heen niet meer moeite heeft gedaan om adequate data te verzamelen voor de nu voorgestelde groep adolescenten, waarbij sprake is van een grote *medical need*.

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 extrapolatie van volwassenen naar adolescenten, op basis van alleen veiligheidsdata, is onvoldoende gerechtvaardigd. Dit is een *major objection*, waarin tevens de ontbrekende rationale voor het afkappunt voor lichaamsgewicht is meegenomen.

Agendapunt 10.h

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.a** **CHMP-verslag 21, 24-26 April 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 24-25 April 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag 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 het openbare verslag op de CMDh-website.
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 10-12 mei 2023**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 18-20 april 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 4 mei 2023**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Acht adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- 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**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag 19-21 april 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies (CAT)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 13.8.e** **COMP-agenda 18-20 april 2023**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de COMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 13.8.f** **PDCO-agenda 24-26 2023**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Paediatric Committee (PDCO)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de PDCO op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- 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

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouyy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Mw. dr. V. Deneer

Prof. dr. P.A. de Graeff

Prof. dr. R.J. van Marum

Prof. dr. M.T Nurmohamed

Prof. dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma