

Vastgesteld d.d.  
9 maart 2023

**Openbaar verslag van de 1020<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
maandag 16 januari 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
04-04-2023	Eerste versie openbaar verslag	1
15-08-2024	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 7.a, 7.b en 10.a.	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 Lytgobi  
futibatinib  
Oncologie
  - 7.b Lytgobi  
futibatinib  
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
  - 10.a Valdoxan  
agomelatin  
Psychiatrie

- 
- 11** ***Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken***
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**  
12.a CHMP-agenda 23-26 januari 2023  
12.b CMDh-agenda 24-26 januari 2023  
12.c PRAC-verslag 9-12 januari 2023
- 13** **Zaken ter informatie**
- 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2** **Actiepuntenlijst**
- 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-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 1020<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 volgende de agendapunten 7.a, 7.b en 10.a. 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

Lytgobi

Productnaam	Lytgobi
Werkzaam bestanddeel	futibatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 4mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01EN04
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	129715
Zaaknummer	942025

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Monotherapy for the treatment of adult patients with ~~previously treated~~ locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or gene rearrangement, including ~~gene fusions~~ that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1008<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 28 juli 2022). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren op gebied van kwaliteit, over de indicatie, en over de haalbaarheid van de studie die in het kader van de CMA *comprehensive* data moet opleveren.”

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De indicatie is aangepast in lijn met het commentaar uit de vorige ronde. Daarmee is deze *major objection* opgelost.
- In de vorige ronde zorgden zeldzaamheid van de ziekte, de andere studies die lopen in dit indicatiegebied en het beperkte aantal patiënten dat tot op heden is geïncludeerd voor vraagtekens over de haalbaarheid van de studie die als *Specific Obligation* (SOB) werd opgevoerd. In de onderhavige ronde stelt de firma een andere studie voor in plaats van de eerdergenoemde gerandomiseerde fase-III studie (RCT) in de eerste lijn. Het voorstel betreft een eenarmige fase-II studie in de tweede lijn. Dit is een replicatie van de oorspronkelijke pivotal TAS-120-101 studie in de vorm van een nieuw, onafhankelijk studiecohort waarin op gerandomiseerde wijze twee doseringen (16 mg en 20 mg) futibatinib met elkaar worden vergeleken. Deze studie zou moeten leiden tot de *comprehensive* data die vereist zijn voor een goedkeuring op basis van een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). Een dergelijke aanpak (twee eenarmige studies) werd door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) al eerder acceptabel geacht in vergelijkbare procedures. Verder wordt over voorgestelde eenarmige studie nog opgemerkt dat

de Food And Drug Administration (FDA) dit een vereiste vindt om meer inzicht te krijgen in de dosering.

- Opgevoerd wordt dat de haalbaarheid van de eerstelijns RCT niet evident is. Het vergelijkbare geneesmiddel Pemazyre (pemigatinib) is al beschikbaar, en recent is daar een andere behandeloptie bijgekomen (immunotherapie + chemotherapie). Dit maakt dat er minder patiënten 'over' zijn om te includeren in de RCT. Verwacht wordt dat dit probleem in mindere mate zal spelen bij de voorgestelde eenarmige studie omdat die in de tweedelijnssetting wordt uitgevoerd, waardoor er meer tijd is om patiënten met mutaties te rekruteren. Daar komt nog bij dat patiënten mogelijk meer geneigd zijn om aan deze studie mee te doen omdat deze twee actieve behandelarmen heeft (in tegenstelling tot een behandelarm en een placeboarm in de RCT).  
Tezamen met de notie dat deze aanpak (replicatie van een eenarmig cohort als SOB) al eerder acceptabel is bevonden in de CHMP, wordt deze aanpak ook in dit geval acceptabel geacht.
- Opgemerkt wordt dat deze aanpak, hoewel in dit geval acceptabel, niet de standaard mag worden. Men zou graag op Europees niveau bediscussieerd zien aan welke criteria moet worden voldaan om deze aanpak acceptabel te laten zijn.
- Aangevuld wordt dat, wanneer uit de replicatieve eenarmige studie duidelijk zou worden dat de 16 mg sterkte even werkzaam is als de 20 mg sterkte, dan niet meteen kan worden geconcludeerd dat de 20 mg sterkte overbodig is. De studie is niet gepowered om die conclusie te kunnen trekken. Niettemin zou de constatering wel kunnen worden meegenomen in een discussie over de dosering.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een CMA met een replicatie van een eenarmig cohort als SOB wordt in dit geval acceptabel geacht. Ook is de *major objection* ten aanzien van de indicatie nu opgelost.

Agendapunt 7.b

Ryeqo

Productnaam	Ryeqo
Werkzame bestanddelen	relugolix, norethisteronacetaat en estradiol
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 40 mg/1 mg/0.5 mg
Indicatiegebied	Gynaecologie
ATC-code	H01CC54
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	126460
Zaaknummer	981760

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Ryeqo is indicated in adult women of reproductive age for treatment of:*

- *moderate to severe symptoms of uterine fibroids,*
- *moderate to severe pain associated with endometriosis in women with a history of previous medical or surgical treatment for their endometriosis.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee *replicate*, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-III studies. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van Ryeqo vergeleken met placebo bij premenopauzale vrouwen in de leeftijd van 18 tot 50 jaar met matig tot ernstige pijn die wordt geassocieerd met endometriose. De co-primaire eindpunten zijn een vermindering in dysmenorroe en niet-menstruele bekkenpijn, waarbij is gecorrigeerd voor rescuemedicatie. De secundaire eindpunten betreffen pijnreductie, verbetering in dagelijks functioneren en de fractie patiënten die pijnstilling behoeft. De resultaten wijzen op een statistisch significant en klinisch relevant effect, zowel op de primaire als de secundaire eindpunten, ten opzichte van placebo. Het veiligheidsprofiel is in lijn met dat van de huidige goedgekeurde indicatie.

- In het College wordt gediscussieerd over de vraag of de aangevraagde indicatie niet onnodig restrictief is, omdat er voorafgaande behandelingen in zijn opgenomen die niet als eerstelijns behandelingen worden beschouwd. Uiteindelijk heeft het de voorkeur van het College om de voorbehandelingen in de indicatie te laten staan, aangezien hierdoor benadrukt wordt dat Ryeqo bij deze indicatie niet de eerste keus is. Ook is de indicatie zoals nu aangevraagd in lijn met de patiëntenpopulatie in de klinische studies.
- Gevraagd wordt waarom een vergelijking met placebo in dit geval afdoende is, en waarom niet is vergeleken met een actieve controle. Hierop wordt toegelicht dat Ryeqo in een fase-II studie is vergeleken met Leuproreline. De resultaten daarvan wijzen op eenzelfde mate van effectiviteit als de twee onderhavige fase-III studies.
- In rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) moet worden opgenomen dat dit geneesmiddel alleen mag worden voorgeschreven door een specialist. Dit is een *other concern*.

**Conclusie**

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



**Agendapunt 8**

**Bezwaarschriften**

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

**Agendapunt 9**

**Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

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

**Agendapunt 10.a Valdoxan**

Productnaam	Valdoxan
Werkzaam bestanddeel	agomelatin
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 25 mg,
Indicatiegebied	Psychiatrie
ATC-code	N06AX22
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	101098
Zaaknummer	979402

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Valdoxan is indicated in adults for the treatment of major depressive episodes ~~in adults~~.*”

*Valdoxan is indicated in adolescents aged 12 to 17 years for the treatment of moderate to severe major depressive episodes, if depression is unresponsive to psychological therapy alone. Antidepressant medication should be offered to an adolescent with moderate to severe depression only in combination with concurrent psychological therapy.*”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Voor de leeftijdsgroep in de aangevraagde indicatie is op dit moment fluoxetine de enige beschikbare behandeling bij deze indicatie.

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

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

***Klinische onderzoeken***

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde parallelgroepstudie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van twee doseringen (10 mg en 25 mg) agomelatine vergeleken met placebo, bij kinderen (7 tot < 12 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met matig tot ernstige *Major Depressive Episode* (MDE). Fluoxetine werd ook opgenomen in de studie, voor assay sensitiviteit. Het primaire eindpunt is de gemiddelde verandering (van baseline tot 12 weken) in de *Children’s Depression Rating Scale – Revised* (CDRS-R). Na week 12 konden de patiënten die voordeel hadden van behandeling met agomelatine, de behandeling voortzetten in een open-label 21 maanden extensieperiode met een flexibele dosering. Gelet op het kleine aantal patiënten in de leeftijd van <12 jaar dat in de studie is opgenomen is de indicatie-aanvraag beperkt tot adolescenten.

Verder overlegt de firma farmacokinetiek (PK) data (speeksel en plasma voor kinderen en adolescenten). Deze data is afkomstig uit eerder ingediende PK-studies. Op basis hiervan claimt de firma dat de blootstelling bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar is met de blootstelling bij volwassenen.

- De resultaten wijzen op een marginaal korte termijn effect dat niet robuust is. Langere termijn data ontbreken, en er zijn zorgen over de veiligheid door effecten op de lever, risico op suïcide en mogelijke verergering van depressie. De Rapporteur

vindt de *benefit/risk* balans negatief en formuleert *major objections* over de werkzaamheid over langere termijn en over de veiligheid.

Vanuit het College wordt erop gewezen dat het hier gaat om een door de *Paediatric Committee* (PDCO) goedgekeurde studie die wijst op een effect. Aangevuld wordt nog dat er in de studie patiënten werden geïnccludeerd die niet reageerden op eerdere behandelingen, maar de wijze waarop dit gedefinieerd is zorgt voor een grote placeborespons waardoor het aangetoonde effect zich onvoldoende afscheidt van het placebo-effect. Ook lijkt het erop dat agomelatine niet minder werkzaam is dan fluoxetine, dat dezelfde indicatie heeft. Op basis van deze overwegingen is het College wat minder negatief dan de Rapporteur, met name over de 25 mg dosering. Niettemin zijn er ook volgens het College nog zaken die verder discussie behoeven, zoals de extrapolatie van ernstige depressie van volwassenen naar kinderen, de impact van de ernst van de depressie op baseline, de marginale werkzaamheid op korte termijn en de discutabele klinische relevantie daarvan, en het feit dat het effect op het primaire eindpunt niet vergezeld gaat van een effect op de secundaire eindpunten. Vanuit dit oogpunt worden de *major objections* van de Rapporteur gesteund.

- Opgemerkt wordt dat het veiligheidsprofiel met adequate risicominimaliserende maatregelen hanteerbaar te maken zou kunnen zijn.

*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. *Major objections* resteren op gebied van werkzaamheid en veiligheid.

- 
- 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 23-26 januari 2023**  
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 van de CHMP op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 12.b**      **CMDh-agenda 24-26 januari 2023**  
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 van de CMDh op de website van de *Heads of Medicines Agencies (HMA)*.
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-verslag 9-12 januari 2023**  
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van het Europees Medicijn Agentschap (EMA).
- Agendapunt 13**      **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1**      **Zaken door voorzitter afgehandeld**  
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2**      **Actiepuntenlijst**  
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-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 zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.6**      **Pediatische 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. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)  
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)  
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma