

Vastgesteld d.d.
23 november 2023

**Openbaar verslag van de 1038^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
maandag 2 oktober 2023 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
18-01-2024	Eerste versie openbaar verslag	1

- 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 Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *bempedoïnezuur* en *ezetimibe* als werkzame bestanddelen en ATC-code C10AX15, waarmee deze vallen onder de klasse *lipid modifying agents, plain*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
 - 10.a Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *irinotecan* als werkzaam bestanddeel en ATC-code L01CE02, waarmee deze valt onder de klasse *plant alkaloids and other natural products*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.

-
- 10.b Skyclarys
omaveloxolone
Neurologie
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking***
- 12.a Agendapunt vervallen
- 12.b CMDh-agenda 10-12 oktober 2023
- 12.c PRAC-agenda 25-28 september 2023
- 12.d Agendapunt vervallen
- 12.e COMP-agenda 3-5 oktober 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 *Pediatrische onderzoeksplannen***
- 13.7 *Overige zaken***
- 13.8 *Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie***
- 13.8.a CAT -verslag 6-8 september 2023
- 14 *Rondvraag***
- 15 *Sluiting***

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1038^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. Collegevoorzitter De Boer is verhinderd. Collegelid Deneer is deze Collegevergadering voorzitter.
- 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 10.a, 7.a, 10.e, en 10.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**
- 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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 10.b

Skyclarys

Productnaam	Skyclarys
Werkzaam bestanddeel	omaveloxolone
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 50 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale Procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Tsjechië
RVG-nummer	130856
Zaaknummer	990649

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Skyclarys is indicated for the treatment of Friedreich’s Ataxia (FA) in adults and adolescents aged 16 years and older.”*

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 1025^e Collegevergadering (d.d. 6 april 2023). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Er zijn *major objections* op het gebied van de veiligheid, de indicatie, de robuustheid van de effectgrootte en de klinische relevantie van het primaire eindpunt.”

Kwaliteit

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde concluderen de Rapporteurs dat voldoende is aangetoond dat omaveloxolone de progressie van FA vertraagt.

- In de vorige ronde werd een *major objection* geformuleerd over de indicatiebewoording, aangezien daaruit niet duidelijk werd dat het merendeel van de studiepopulatie geen pes cavus had. Het College is het met de Rapporteurs eens dat deze *major objection* nu is opgelost. Patiënten met ernstige pes cavus werden geëxcludeerd omwille van de sensitiviteit van de *modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS) assessment*. De firma stelt echter dat pes cavus niet als onderscheidend fenotype kan worden gezien, en onderbouwt dit met data waaruit o.a. blijkt dat omaveloxolone ook werkzaam is bij de patiëntenpopulatie met ernstige pes cavus. Ook de robuustheid van het effect is beter onderbouwd. Het effect blijkt consistent te zijn over subgroepen heen.
- In de vorige ronde werden zorgen geuit over het toegenomen risico van hartfalen bij deze patiëntenpopulatie, waarbij ernstig aangedane FA-patiënten sowieso al een hoge kans op cardiovasculaire sterfte hebben. Aanleiding voor deze zorgen waren de resultaten van een studie (BEACON) met een vergelijkbaar geneesmiddel, bardoxolone. In de studie met omaveloxolone worden echter geen nieuwe signalen voor een risico op hartfalen gezien. De firma beargumenteert dat de patiënten waarbij dit verhoogde risico werd gezien in de BEACON studie een andere groep is dan de groep FA-patiënten waarvoor omaveloxolone bedoeld is. Voorts wordt hartfalen gemonitord in een postmarketing register, en er zijn additionele

waarschuwingen en voorzorgen ten aanzien van dit risico opgenomen in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Op basis hiervan vinden de Rapporteurs dat het risico voldoende wordt geminimaliseerd. Het College steunt dit.

- De conclusies van de Rapporteurs over het CYP3A4 -en P-glycoproteïne-remmingspotentieel van omaveloxolone worden niet gesteund. *In vitro* remt omaveloxolone CYP3A4 en P-glycoproteïne, wat *in vivo* resulteert in een inductie van CYP3A4. De firma heeft *Physiologically Based Pharmacokinetic* (PBPK) modellering gedaan, maar dit model was onvoldoende gekwalificeerd voor intestinale remming. Hierdoor is niet duidelijk of patiënten die medicijnen gebruiken die een sensitief substraat vormen voor intestinale CYP3A4 en P-glycoproteïne bij het starten van behandeling met omaveloxolone een risico hebben op *drug-drug-interaction* (DDI). De firma dient een PBPK-modellering te doen die voldoende is gekwalificeerd voor intestinale CYP3A4 en P-glycoproteïne remming, óf er moet een klinische studie worden gedaan waarin het intestinale remmingspotentieel van omaveloxolone wordt onderzocht (bij CYP3A4 en P-glycoproteïne) door een sensitief substraat te gebruiken. Besloten wordt dit als additionele *other concern* te formuleren.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objections* uit de vorige ronde zijn opgelost.

-
- 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.b** **CMDh-agenda 10-12 oktober 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 op de CMDh-website.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 25-28 september 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.e** **COMP-agenda 3-5 oktober 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** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
De actiepuntenlijst is besproken.
- 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** **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 6-8 september 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 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

Dr. V.H.M. Deneer (voorzitter)
Dr. S. Kersting (digitaal)
Dr. C.A.C.M. Pittens (digitaal)
Prof. dr. M.L. Bouvy (digitaal)
Prof. dr. P.A. de Graeff (digitaal)
Prof. dr. G.S. Sonke (digitaal)
Dr. A.M.E Walenkamp (digitaal)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma