



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 juni 2024
EMA/251627/2024
EMA/H/C/005757

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Nezglyal (*leriglitzon*)

Heronderzoek bevestigt weigering

Na heronderzoek van het oorspronkelijke advies heeft het Europees Geneesmiddelenbureau zijn aanbeveling om de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Nezglyal te weigeren, bevestigd. Het geneesmiddel was bedoeld voor de behandeling van cerebrale adrenoleukodystrofie.

Cerebrale adrenoleukodystrofie is een vorm van adrenoleukodystrofie, een erfelijke ziekte waarbij bepaalde vetstoffen, bekend als 'zeer-lange-ketenvetzuren', zich ophopen in weefsels op verschillende plaatsen in het lichaam, en dan voornamelijk in de hersenen, het ruggenmerg en de bijnieren (twee klieren boven de nieren). Bij cerebrale adrenoleukodystrofie leidt de ophoping van deze stoffen in de hersenen tot ontsteking en vernietiging van de beschermende omhulling (myeline) die de zenuwcellen isoleert en helpt signalen door te sturen.

Het Geneesmiddelenbureau heeft op 28 mei 2024 zijn definitieve advies na heronderzoek uitgebracht. Het had zijn oorspronkelijke advies uitgebracht op 25 januari 2024. Het bedrijf dat de aanvraag voor Nezglyal indiende, is Minoryx Therapeutics S.L.

Wat is Nezglyal en voor welke behandeling was het bedoeld?

Nezglyal werd ontwikkeld als geneesmiddel voor gebruik bij volwassenen mannen en jongens vanaf 2 jaar met hersenlaesies (gebieden met afwijkend of beschadigd weefsel), om de progressie van cerebrale adrenoleukodystrofie te vertragen. Het geneesmiddel bevat de werkzame stof leriglitzon en zou verkrijgbaar zijn in de vorm van een suspensie die via de mond moet worden ingenomen.

Nezglyal werd op 18 november 2016 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten) voor de behandeling van adrenoleukodystrofie. Meer informatie over de aanwijzing als weesgeneesmiddel vindt u op de website van het Geneesmiddelenbureau:

ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu3161770.

Hoe werkt Nezglyal?

De werkzame stof in Nezglyal, leriglitzon, werkt door zich te hechten aan 'PPAR-gamma-receptoren', receptoren (doelwitten) die zich in cellen – waaronder zenuwcellen – bevinden, en deze te activeren.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



PPAR-gamma-receptoren spelen een rol bij het reguleren van de werking van mitochondriën (energieproducerende structuren in cellen), de reactie van cellen op oxidatieve stress (schade veroorzaakt door toxische zuurstofhoudende moleculen die 'vrije radicalen' worden genoemd) en ontsteking. Daarom werd verwacht dat Ieriglitazon zenuwcellen zou beschermen tegen beschadiging door ontsteking te verminderen, de werking van mitochondriën te verbeteren en bescherming te bieden tegen door vrije radicalen veroorzaakte schade.

Welke documentatie heeft het bedrijf ingediend ter onderbouwing van de aanvraag?

Het bedrijf heeft resultaten overgelegd van een voltooide hoofdstudie onder 116 volwassen mannen met adrenoleukodystrofie, die ofwel Ieriglitazon ofwel placebo (een schijnbehandeling) namen.

27 % van de patiënten had aan het begin van deze hoofd studie cerebrale adrenoleukodystrofie. De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid in verband met adrenoleukodystrofie in deze studie was de verandering in de afstand die patiënten met de ziekte na 96 weken behandeling in zes minuten konden lopen. In de studie werd ook nagegaan hoe vaak hersenlaesies optraden en/of in de loop van de tijd verergerden. Er werd ook gekeken naar de Loes-score, waarmee de ernst van laesies wordt gemeten, op een MRI-scan.

Daarnaast heeft het bedrijf gegevens overgelegd uit een lopend onderzoek naar kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar met cerebrale adrenoleukodystrofie, evenals gegevens van patiënten die Nezglyal kregen met [speciale toestemming](#).

Wat waren de voornaamste redenen om de handelsvergunning te weigeren?

Tijdens het heronderzoek heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau de beschikbare gegevens opnieuw geëvalueerd en de antwoorden beoordeeld die het bedrijf heeft gegeven in reactie op zijn bedenkingen die tot de aanvankelijke weigering hadden geleid. Het Comité heeft ook een groep deskundigen op het gebied van neurologie geraadpleegd.

Het Geneesmiddelenbureau concludeerde dat uit de hoofdstudie volgens de daarin gebruikte graadmeters voor werkzaamheid niet bleek dat Nezglyal werkzaam was bij patiënten met adrenoleukodystrofie, met inbegrip van patiënten met cerebrale adrenoleukodystrofie. Vanwege de beperkte gegevens over patiënten met cerebrale adrenoleukodystrofie konden er geen conclusies worden getrokken over de voordelen van Nezglyal voor deze patiënten. Bovendien kon er geen verband worden vastgesteld tussen het werkingsmechanisme van het geneesmiddel en de klinische progressie van adrenoleukodystrofie, noch enige link tussen de dosis Nezglyal en de respons van de patiënten op de behandeling.

Het Geneesmiddelenbureau kwam ook tot de slotsom dat de door het bedrijf gevraagde [voorwaardelijke registratie](#) niet kon worden verleend, omdat niet aan de toepasselijke eisen is voldaan. Zo is de baten-risicoverhouding bijvoorbeeld niet positief.

Na dit heronderzoek waren de bedenkingen van het Geneesmiddelenbureau dus niet weggenomen en werd de oorspronkelijke weigering bevestigd.

Heeft deze intrekking gevolgen voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

Het bedrijf heeft het Geneesmiddelenbureau meegedeeld dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Nezglyal.

Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neem dan contact op met uw onderzoeksarts.