



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14. Juni 2024
EMA/251627/2024
EMA/H/C/005757

Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nezglial (*Leriglitzon*) Überprüfung bestätigt Versagung

Nach der Überprüfung ihres ursprünglichen Gutachtens hat die Europäische Arzneimittel-Agentur ihre Empfehlung zur Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Nezglial bestätigt. Das Arzneimittel war für die Behandlung der zerebralen Adrenoleukodystrophie bestimmt.

Die zerebrale Adrenoleukodystrophie ist eine Form der Erbkrankheit Adrenoleukodystrophie, bei der sich fetthaltige Substanzen, die als „sehr lange Fettsäureketten“ bezeichnet werden, im Körpergewebe, hauptsächlich im Gehirn, im Rückenmark und in den Nebennieren (zwei Drüsen, die sich oberhalb der Nieren befinden) anhäufen. Bei der zerebralen Adrenoleukodystrophie führt die Anhäufung dieser Substanzen im Gehirn zu einer Entzündung und zur Zerstörung der Schutzhülle (Myelin), die Nervenzellen isoliert und ihre Signalübertragung unterstützt.

Nach der Überprüfung verabschiedete die Agentur am 28. Mai 2024 ihr endgültiges Gutachten. Die Agentur hatte ihr ursprüngliches Gutachten am 25. Januar 2024 vorgelegt. Das Unternehmen, das die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nezglial beantragte, ist Minoryx Therapeutics S.L.

Was ist Nezglial und wofür sollte es angewendet werden?

Nezglial wurde als Arzneimittel zur Anwendung bei männlichen Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit Hirnläsionen (Bereiche mit abnormalem oder geschädigtem Gewebe) entwickelt, um das Fortschreiten der zerebralen Adrenoleukodystrophie zu verzögern. Das Arzneimittel enthält den Wirkstoff Leriglitzon und sollte als Suspension zum Einnehmen erhältlich sein.

Nezglial wurde am 18. November 2016 als „Orphan-Arzneimittel“ (Arzneimittel für seltene Leiden) zur Behandlung der Adrenoleukodystrophie ausgewiesen. Weitere Informationen zu der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden Sie hier: ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu3161770.

Wie wirkt Nezglial?

Der Wirkstoff in Nezglial, Leriglitzon, wirkt, indem er an Rezeptoren (Ziele) bindet, die als „PPAR-Gamma-Rezeptoren“ bezeichnet werden und die in den Zellen, einschließlich der Nervenzellen, zu finden sind. PPAR-Gamma-Rezeptoren spielen eine Rolle bei der Regulierung der Funktion der

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



Mitochondrien (energieproduzierende Strukturen in Zellen), wie Zellen auf oxidativen Stress (Schädigung durch toxische sauerstoffhaltige Moleküle, die als freie Radikale bezeichnet werden) und Entzündung reagieren. Daher sollte Leriglitazon Nervenzellen vor Schädigungen schützen, indem es Entzündungen reduziert, die Funktion der Mitochondrien verbessert und vor Schäden durch freie Radikale schützt.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte Ergebnisse aus einer abgeschlossenen Hauptstudie vor, an der 116 männliche Erwachsene mit Adrenoleukodystrophie teilnahmen, die entweder Leriglitazon oder Placebo (eine Scheinbehandlung) erhielten.

In dieser Hauptstudie hatten 27 % der Patienten zu Beginn der Studie eine zerebrale Adrenoleukodystrophie. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit von Adrenoleukodystrophie in dieser Studie war die Veränderung der Strecke, die Patienten mit der Krankheit nach 96 Behandlungswochen in sechs Minuten gehen konnten. In der Studie wurde auch untersucht, wie oft Hirnläsionen im Laufe der Zeit auftraten und/oder sich verschlechterten, sowie der Loes-Schweregrad, der den Schweregrad der Läsionen mittels eines MRT-Scans anzeigt.

Das Unternehmen legte außerdem Daten aus einer laufenden Studie bei Kindern mit zerebraler Adrenoleukodystrophie im Alter von 2 bis 12 Jahren sowie Daten von Patienten vor, die Nezglyal im Rahmen eines [Compassionate-Use-Programms](#) erhielten.

Was waren die Hauptgründe für die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen?

Während der Überprüfung bewertete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA die verfügbaren Daten neu sowie die Antworten des Unternehmens auf seine Bedenken, die zur ursprünglichen Versagung führten, und konsultierte auch eine Gruppe von neurologischen Sachverständigen.

Die Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Hauptstudie auf der Grundlage der Wirksamkeitsparameter der Studie nicht zeigte, dass Nezglyal bei Patienten mit Adrenoleukodystrophie, einschließlich Patienten mit zerebraler Adrenoleukodystrophie, wirksam war. Aufgrund der begrenzten Daten zu Patienten mit zerebraler Adrenoleukodystrophie konnte keine Schlussfolgerung zum Nutzen von Nezglyal in dieser Patientengruppe gezogen werden. Darüber hinaus konnte keine Verbindung zwischen der Wirkweise des Arzneimittels und dem klinischen Fortschreiten der Adrenoleukodystrophie festgestellt werden, und es konnte keine Verbindung zwischen der Dosis von Nezglyal und dem Ansprechen der Patienten auf die Behandlung nachgewiesen werden.

Die Agentur gelangte ferner zu dem Schluss, dass eine [Genehmigung unter „besonderen Bedingungen“](#), wie von dem Unternehmen beantragt, nicht erteilt werden sollte, da die geltenden Anforderungen nicht erfüllt sind. Zum Beispiel ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht positiv.

Daher konnten die Bedenken der Agentur nach der Überprüfung nicht ausgeräumt werden, und die ursprüngliche Versagung wurde bestätigt.

Hat die Versagung Konsequenzen für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen teilnehmen?

Das Unternehmen teilte der Agentur mit, dass sich keine Konsequenzen für Patienten ergeben, die derzeit an klinischen Studien mit Nezglyal teilnehmen.

Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt.