



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Nezgylal (λεριγλιταζόνη)

Επιβεβαίωση της απόρριψης μετά από επανεξέταση

Μετά από επανεξέταση της αρχικής του γνώμης, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων επιβεβαίωσε την εισήγησή του για απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο φάρμακο Nezgylal. Το φάρμακο προοριζόταν για τη θεραπεία της εγκεφαλικής αδρενολευκοδυστροφίας.

Η εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία είναι μια μορφή μιας κληρονομικής νόσου που ονομάζεται αδρενολευκοδυστροφία κατά την οποία λιπαρές ουσίες γνωστές ως «λιπαρά οξέα πολύ μακράς αλύσου» συσσωρεύονται σε ιστούς του σώματος, κυρίως στον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό και τα επινεφρίδια (δύο αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς). Στην εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία, η συσσώρευση αυτών των ουσιών στον εγκέφαλο προκαλεί φλεγμονή και καταστροφή του προστατευτικού περιβλήματος (μυελίνη) που μονώνει και βοηθά στη μετάδοση σημάτων από τα νευρικά κύτταρα.

Ο Οργανισμός εξέδωσε την τελική του γνώμη κατόπιν επανεξέτασης στις 28 Μαΐου 2024. Η αρχική γνώμη του Οργανισμού είχε εκδοθεί στις 25 Ιανουαρίου 2024. Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Nezgylal είναι η Minoryx Therapeutics S.L.

Τι είναι το Nezgylal και σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί;

Το Nezgylal αναπτύχθηκε ως φάρμακο που χορηγείται σε άρρενες ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με εγκεφαλικές βλάβες (περιοχές μη φυσιολογικών ή κατεστραμμένων ιστών), για την καθυστέρηση της εξέλιξης της εγκεφαλικής αδρενολευκοδυστροφίας. Το φάρμακο περιέχει τη δραστική ουσία λεριγλιταζόνη και επρόκειτο να διατεθεί υπό μορφή εναιωρήματος για χορήγηση από το στόμα.

Το Nezgylal χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο που χρησιμοποιείται σε σπάνιες παθήσεις) στις 18 Νοεμβρίου 2016 για τη θεραπεία της αδρενολευκοδυστροφίας. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu3161770.

Πώς δρα το Nezgylal;

Η δραστική ουσία του Nezgylal, η λεριγλιταζόνη, δρα μέσω της προσκόλλησης και της ενεργοποίησης των υποδοχέων (στόχων) που ονομάζονται «υποδοχείς PPAR-γ», οι οποίοι βρίσκονται εντός των

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



κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των νευρικών κυττάρων. Οι υποδοχείς PPAR-γ διαδραματίζουν ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων (δομές παραγωγής ενέργειας στα κύτταρα), στον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα ανταποκρίνονται στο οξειδωτικό στρες (βλάβη που προκαλείται από τοξικά μόρια που περιέχουν οξυγόνο, γνωστά ως ελεύθερες ρίζες) και στη φλεγμονή. Ως εκ τούτου, η λεριγλιταζόνη αναμενόταν να προστατεύσει τα νευρικά κύτταρα από βλάβες μέσω της μείωσης της φλεγμονής, της βελτίωσης της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και της προστασίας από βλάβες από ελεύθερες ρίζες.

Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;

Η εταιρεία παρουσίασε τα αποτελέσματα μιας ολοκληρωμένης κύριας μελέτης στην οποία μετείχαν 116 άρρενες ενήλικες με αδρενολευκοδυστροφία οι οποίοι είτε έλαβαν λεριγλιταζόνη είτε εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία).

Στην εν λόγω κύρια μελέτη, το 27% των ασθενών έπασχαν από εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία κατά την έναρξη της μελέτης. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας για την αδρενολευκοδυστροφία στην εν λόγω μελέτη ήταν η μεταβολή στην απόσταση που κατόρθωσαν να διανύσουν οι ασθενείς σε έξι λεπτά έπειτα από 96 εβδομάδες θεραπείας. Η μελέτη εξέτασε επίσης τη συχνότητα εμφάνισης ή/και επιδείνωσης των εγκεφαλικών βλαβών με την πάροδο του χρόνου και τη βαθμολογία σοβαρότητας κατά την κλίμακα Loes, η οποία μετρά τη σοβαρότητα των αλλοιώσεων κατά την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI).

Η εταιρεία υπέβαλε επίσης δεδομένα από μια εν εξελίξει μελέτη σε παιδιά με εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία ηλικίας από 2 έως 12 ετών, καθώς και δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν Nezglyal στο πλαίσιο [προγράμματος παρηγορητικής χρήσης](#).

Ποιοι ήταν οι βασικοί λόγοι απόρριψης της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας;

Κατά την επανεξέταση, η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP) του EMA επαναξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα, αξιολόγησε τις απαντήσεις της εταιρείας στις ανησυχίες της, οι οποίες οδήγησαν στην αρχική απόρριψη της αίτησης, και ζήτησε τη γνώμη ομάδας εμπειρογνομόνων στον τομέα της νευρολογίας.

Ο Οργανισμός κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κύρια μελέτη δεν κατέδειξε την αποτελεσματικότητα του Nezglyal σε ασθενείς με αδρενολευκοδυστροφία, περιλαμβανομένων των ασθενών με εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία, με βάση τους δείκτες μέτρησης της αποτελεσματικότητας της μελέτης. Λόγω των περιορισμένων δεδομένων για ασθενείς με εγκεφαλική αδρενολευκοδυστροφία, δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τα οφέλη του Nezglyal σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Επιπλέον, δεν κατέστη δυνατό να τεκμηριωθεί η συσχέτιση ανάμεσα στον τρόπο δράσης του φαρμάκου και την κλινική εξέλιξη της αδρενολευκοδυστροφίας, ενώ δεν κατέστη δυνατό να τεκμηριωθεί η συσχέτιση ανάμεσα στη δόση του Nezglyal και την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

Ο Οργανισμός κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι δεν πρέπει να χορηγηθεί [έγκριση υπό όρους](#), όπως ζητήθηκε από την εταιρεία, καθώς δεν πληρούνται οι ισχύουσες απαιτήσεις. Για παράδειγμα, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, μετά την επανεξέταση, οι ανησυχίες του Οργανισμού δεν διευθετήθηκαν και επιβεβαιώθηκε η αρχική απόρριψη της αίτησης.

Επηρεάζει η απόρριψη της αίτησης τους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης;

Η εταιρεία ενημέρωσε τον Οργανισμό ότι δεν υπάρχουν συνέπειες για τους ασθενείς που συμμετέχουν επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές με το Nezglyal.

Εάν συμμετέχετε σε κλινική δοκιμή ή πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης και χρειάζεστε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, συμβουλευθείτε τον γιατρό που σας παρακολουθεί στο πλαίσιο της δοκιμής.