



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Nezglyal (*leriglitzone*)

Le réexamen confirme le refus

Après avoir réexaminé son avis initial, l'Agence européenne des médicaments a confirmé sa recommandation de refus de l'autorisation de mise sur le marché du médicament Nezglyal. Ce médicament était destiné au traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale.

L'adrénoleucodystrophie cérébrale est une forme de maladie héréditaire appelée adrénoleucodystrophie dans laquelle des substances grasses connues sous le nom d'«acides gras à chaîne très longue» s'accumulent dans les tissus du corps, principalement dans le cerveau, la moelle épinière et les glandes surrénales (deux glandes situées au-dessus des reins). Dans l'adrénoleucodystrophie cérébrale, l'accumulation de ces substances dans le cerveau provoque une inflammation et une destruction de la gaine protectrice (myéline) qui isole et contribue à l'activité de signalisation effectuée par les cellules nerveuses.

L'Agence a rendu son avis final après réexamen le 28 mai 2024. L'Agence avait rendu son avis initial le 25 janvier 2024. La société qui a demandé l'autorisation du Nezglyal est Minoryx Therapeutics S.L.

Qu'est-ce que Nezglyal et dans quel cas devait-il être utilisé?

Nezglyal a été développé en tant que médicament destiné à être utilisé chez les hommes adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant des lésions cérébrales (zones de tissus anormaux ou endommagés), afin de retarder la progression de l'adrénoleucodystrophie cérébrale. Le médicament contient la substance active leriglitzone et devait être disponible sous forme de suspension à prendre par voie orale.

Nezglyal a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 18 novembre 2016 pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie. Des informations complémentaires sur la désignation de médicament orphelin sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu3161770.

Comment Nezglyal agit-il?

La substance active de Nezglyal, la leriglitzone, fonctionne en se fixant et en activant des récepteurs (cibles) appelés «récepteurs PPAR gamma», qui se trouvent à l'intérieur des cellules, y compris les

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



cellules nerveuses. Les récepteurs PPAR gamma jouent un rôle dans la régulation de la fonction des mitochondries (structures productrices d'énergie dans les cellules), dans la manière dont les cellules réagissent au stress oxydatif (dommages causés par des molécules toxiques contenant de l'oxygène, appelées radicaux libres) et dans l'inflammation. La leriglitazone était donc censée protéger les cellules nerveuses des dommages en réduisant l'inflammation, en améliorant le fonctionnement des mitochondries et en assurant une protection contre les dommages causés par les radicaux libres.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a fourni les résultats d'une étude principale achevée portant sur 116 adultes de sexe masculin atteints d'adrénoleucodystrophie, à qui on a administré soit de la leriglitazone, soit un placebo (un traitement fictif).

27 % des patients présentaient une adrénoleucodystrophie cérébrale au début de cette étude principale. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité du médicament pour lutter contre l'adrénoleucodystrophie dans cette étude était la modification de la distance pouvant être parcourue par les patients atteints de la maladie en marchant en six minutes après 96 semaines de traitement. L'étude a également examiné la fréquence à laquelle des lésions cérébrales sont apparues et/ou se sont aggravées au fil du temps ainsi que le score de gravité de Loes, qui mesure la gravité des lésions à l'aide d'une IRM.

La société a également fourni des données provenant d'une étude en cours chez des enfants atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale âgés de 2 à 12 ans, ainsi que des données provenant de patients ayant reçu Nezgylal dans le cadre d'un [programme à usage compassionnel](#).

Quels étaient les principaux motifs ayant conduit au refus de l'autorisation de mise sur le marché?

Au cours du réexamen, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a réévalué les données disponibles, a évalué les réactions de la société aux préoccupations ayant donné lieu au refus initial, et a également consulté un groupe d'experts en neurologie.

Sur la base des critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude principale, l'Agence a conclu que celle-ci ne démontrait pas l'efficacité de Nezgylal chez les patients atteints d'adrénoleucodystrophie, notamment les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale. En raison des données limitées sur les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale, il n'a pas été possible de tirer des conclusions sur les bénéfices de Nezgylal au sein de ce groupe de patients. Il n'a pas été possible non plus de conclure à un lien entre le mode de fonctionnement du médicament et la progression clinique de l'adrénoleucodystrophie, et aucun lien n'a pu être établi entre la dose de Nezgylal et la réponse des patients au traitement.

L'Agence a également conclu qu'une [autorisation conditionnelle](#), telle que demandée par la société, ne devrait pas être accordée étant donné que les exigences applicables ne sont pas remplies. Par exemple, le rapport bénéfices/risques n'est pas positif.

Les préoccupations de l'Agence n'ont dès lors pas été résolues après le réexamen et le refus initial a été confirmé.

Ce refus a-t-il des conséquences pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'usage compassionnel?

La société a informé l'Agence qu'il n'y avait aucune conséquence pour les patients inclus dans des essais cliniques utilisant Nezglyal.

Si vous participez à un essai clinique ou à un programme d'usage compassionnel et que vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui dirige l'essai clinique.