



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Nezglyal (*leriglitzazione*)

Rifiuto confermato dal riesame

Dopo avere riesaminato il proprio parere iniziale, l'Agenzia europea per i medicinali ha confermato la raccomandazione di rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio per Nezglyal. Il medicinale era destinato al trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale.

L'adrenoleucodistrofia cerebrale è una forma di malattia ereditaria chiamata adrenoleucodistrofia in cui sostanze grasse note come «acidi grassi a catena molto lunga» si accumulano nei tessuti dell'organismo, principalmente nel cervello, nel midollo spinale e nelle ghiandole surrenali (due ghiandole situate sopra i reni). Nell'adrenoleucodistrofia cerebrale, un accumulo di queste sostanze nel cervello causa infiammazione e distruzione della guaina protettiva (mielina) che isola le cellule nervose e contribuisce alla trasmissione dei segnali nervosi.

L'Agenzia ha emesso il proprio parere definitivo a seguito di un riesame in data 28 maggio 2024. L'Agenzia aveva emesso il proprio parere iniziale il 25 gennaio 2024. La ditta che ha presentato la domanda di autorizzazione per Nezglyal è Minoryx Therapeutics S.L.

Che cos'è Nezglyal e per che cosa avrebbe dovuto essere usato?

Nezglyal è stato sviluppato come medicinale da usare in adulti e bambini di sesso maschile di età pari o superiore a 2 anni con lesioni cerebrali (aree di tessuto anomalo o danneggiato), per ritardare la progressione dell'adrenoleucodistrofia cerebrale. Il medicinale contiene il principio attivo leriglitzazione e avrebbe dovuto essere disponibile sotto forma di sospensione da assumere per via orale.

Nezglyal è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 18 novembre 2016 per il trattamento dell'adrenoleucodistrofia. Ulteriori informazioni sulla designazione di medicinale orfano sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:

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

Come agisce Nezglyal?

Il principio attivo di Nezglyal, leriglitzazione, agisce legandosi a recettori (bersagli) denominati "recettori PPAR-gamma", presenti all'interno delle cellule, comprese le cellule nervose, e attivandoli. I recettori PPAR-gamma svolgono un ruolo nella regolazione della funzione dei mitocondri (strutture che

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



producono energia nelle cellule), nel modo in cui le cellule rispondono allo stress ossidativo (danno causato da molecole tossiche contenenti ossigeno note come radicali liberi) e all'infiammazione. Leriglitazone, pertanto, avrebbe dovuto proteggere le cellule nervose dal danno riducendo l'infiammazione, migliorando la funzione mitocondriale e proteggendo dal danno derivante dai radicali liberi.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

La ditta ha presentato i risultati di uno studio principale completato, condotto su 116 adulti di sesso maschile affetti da adrenoleucodistrofia che hanno assunto leriglitazone o placebo (un trattamento fittizio).

In questo studio principale, il 27 % dei pazienti presentava adrenoleucodistrofia cerebrale all'inizio dello studio. La principale misura dell'efficacia per l'adrenoleucodistrofia in questo studio era la variazione della distanza che i pazienti affetti dalla malattia riuscivano a percorrere a piedi in sei minuti dopo 96 settimane di trattamento. Lo studio ha inoltre esaminato la frequenza con cui le lesioni cerebrali si sono verificate e/o sono peggiorate nel tempo e il punteggio di gravità di Loes, che misura la gravità delle lesioni, tramite risonanza magnetica.

La ditta ha inoltre fornito i dati di uno studio in corso su bambini affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale di età compresa tra 2 e 12 anni e i dati di pazienti trattati con Nezglyal nell'ambito di un [programma di uso compassionevole](#).

Quali sono stati i motivi principali del rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Durante il riesame, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha riesaminato i dati disponibili e ha valutato le risposte della ditta alle preoccupazioni espresse che hanno portato al rifiuto iniziale; inoltre, ha consultato un gruppo di esperti in neurologia.

L'Agenzia ha concluso che lo studio principale non ha dimostrato l'efficacia di Nezglyal nei pazienti affetti da adrenoleucodistrofia, compresi i pazienti affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale, sulla base delle misure di efficacia dello studio. A causa dei dati limitati sui pazienti affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale, non è stato possibile trarre conclusioni sui benefici di Nezglyal in questo gruppo di pazienti. Inoltre, non è stato possibile concludere che esiste un nesso tra la modalità d'azione del medicinale e la progressione clinica dell'adrenoleucodistrofia e non è stato possibile stabilire alcun nesso tra la dose di Nezglyal e la risposta del paziente al trattamento.

L'Agenzia ha inoltre concluso che non dovrebbe essere concessa un'[autorizzazione subordinata a condizioni](#), richiesta dalla ditta, in quanto non sono soddisfatti i requisiti applicabili. Per esempio, il rapporto beneficio/rischio non è positivo.

Pertanto, dopo il riesame, le preoccupazioni dell'Agenzia non sono state dissipate e il rifiuto iniziale è stato confermato.

Il rifiuto comporta conseguenze per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole?

La ditta ha informato l'Agenzia che non vi sono conseguenze per i pazienti inseriti in studi clinici con Nezglyal.

Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano

bisogno di maggiori informazioni sul proprio trattamento possono consultare il medico dello studio clinico.