



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 de junho de 2024
EMA/251627/2024
EMA/H/C/005757

Recusa da Autorização de Introdução no Mercado para Nezglyal (*leriglitzona*)

Reexame confirma recusa

Tendo reexaminado o seu parecer inicial, a Agência Europeia de Medicamentos confirmou a sua recomendação de recusa da autorização de introdução no mercado para o medicamento Nezglyal. O medicamento destinava-se ao tratamento da adrenoleucodistrofia cerebral.

A adrenoleucodistrofia cerebral é uma forma de doença hereditária denominada adrenoleucodistrofia, na qual as substâncias gordas conhecidas como «ácidos gordos de cadeia muito longa» se acumulam nos tecidos ao redor do corpo, principalmente no cérebro, na medula espinal e nas glândulas suprarrenais (duas glândulas situadas acima dos rins). Na adrenoleucodistrofia cerebral, a acumulação destas substâncias no cérebro causa inflamação e destruição da bainha protetora (mielina) que isola e ajuda a sinalização pelas células nervosas.

A Agência emitiu o seu parecer final após o reexame em 28 de maio de 2024. A Agência emitiu o seu parecer inicial em 25 de janeiro de 2024. A empresa que apresentou o pedido de autorização de introdução no mercado do Nezglyal é Minoryx Therapeutics S.L.

O que é o Nezglyal e qual a sua utilização prevista?

O Nezglyal foi desenvolvido como medicamento para ser utilizado em adultos do sexo masculino e crianças com idade igual ou superior a 2 anos com lesões cerebrais (áreas de tecido anormal ou danificado), para atrasar a progressão da adrenoleucodistrofia cerebral. O medicamento contém a substância ativa leriglitzona e iria ser disponibilizado na forma de suspensão a tomar por via oral.

O Nezglyal foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) em 18 de novembro de 2016 para o tratamento da adrenoleucodistrofia. Pode obter informações adicionais sobre a designação de medicamento órfão no sítio Internet da Agência:

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

Como funciona o Nezglyal?

A substância ativa de Nezglyal, leriglitzona, funciona ligando e ativando recetores (alvos) denominados «recetores gama PPAR», que se encontram no interior das células, incluindo as células nervosas. Os recetores do PPAR gama desempenham um papel na regulação da função das

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



mitocôndrias (estruturas produtoras de energia nas células), na forma como as células respondem ao stress oxidativo (danos causados por moléculas contendo oxigénio tóxicas conhecidas como radicais livres) e inflamação. Prevvia-se, por conseguinte, que a leriglitazona protegesse as células nervosas de danos ao reduzir a inflamação, melhorando a função das mitocôndrias e protegendo contra danos causados por radicais livres.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido?

A empresa apresentou os resultados de um estudo principal completo que incluiu 116 adultos do sexo masculino com adrenoleucodistrofia que tomaram leriglitazona ou um placebo (tratamento simulado).

Neste estudo principal, 27 % dos doentes tinham adrenoleucodistrofia cerebral no início do estudo. O principal parâmetro de eficácia da adrenoleucodistrofia neste estudo foi a alteração na distância que os doentes com a doença puderam caminhar em seis minutos após 96 semanas de tratamento. O estudo analisou igualmente a frequência com que as lesões cerebrais ocorreram e/ou se agravaram ao longo do tempo e a pontuação de gravidade de Loes, que mede a gravidade das lesões, num exame de RM.

A empresa também forneceu dados de um estudo em curso em crianças com adrenoleucodistrofia cerebral com idades entre os 2 e os 12 anos e dados de doentes que receberam o Nezglyal como parte de um [programa de uso compassivo](#).

Quais foram as principais razões para a recusa da Autorização de Introdução no Mercado?

Durante o reexame, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA, reavaliou os dados disponíveis e avaliou as respostas da empresa às suas preocupações que resultaram na recusa inicial e consultou também um grupo de peritos em neurologia.

A Agência concluiu que o estudo principal não demonstrou que o Nezglyal era eficaz em doentes com adrenoleucodistrofia, que inclui os doentes com adrenoleucodistrofia cerebral, com base nos parâmetros de eficácia do estudo. Devido aos dados limitados sobre doentes com adrenoleucodistrofia cerebral, não foi possível chegar a uma conclusão sobre os benefícios do Nezglyal neste grupo de doentes. Além disso, não foi possível concluir uma relação entre o modo de funcionamento do medicamento e a progressão clínica da adrenoleucodistrofia, não tendo sido possível estabelecer qualquer ligação entre a dose de Nezglyal e a resposta dos doentes ao tratamento.

A Agência concluiu igualmente que não deve ser concedida uma [autorização condicional](#), tal como solicitado pela empresa, uma vez que os requisitos aplicáveis não são cumpridos. Por exemplo, a relação benefício-risco não é positiva.

Por conseguinte, após o reexame, as preocupações da Agência não foram resolvidas e a recusa inicial foi confirmada.

Esta recusa afeta os doentes incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo em curso?

A empresa informou a Agência de que não existem consequências para os doentes incluídos em ensaios clínicos com o Nezglyal.

Se estiver incluído num ensaio clínico ou num programa de uso compassivo e necessitar de informação adicional sobre o tratamento, fale com o médico do ensaio clínico.