



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Meplyffa

Parere negativo per il trattamento della malattia di Niemann-Pick di tipo C

Autore: Chiara Pavanello

Revisore: Matteo Fornai

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Meplyffa (arimoclomol citrato), indicato per il trattamento della malattia di Niemann-Pick di tipo C.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Meplyffa è arimoclomol citrato, una molecola sviluppata per la somministrazione orale in associazione a miglustat a partire dai 2 anni di età. Arimoclomol attraversa la barriera emato-encefalica, raggiungendo il sistema nervoso centrale dove agisce aumentando l'attivazione dei fattori di trascrizione *Transcription Factor EB* (TFEB) e *Transcription Factor E3* (TFE3), coinvolti nella regolazione della funzione lisosomiale. L'attivazione di questi fattori promuove l'espressione di geni coinvolti nel trasporto e nel metabolismo intracellulare dei lipidi, inclusi *Niemann-Pick disease type C1 (NPC1)* e *Niemann-Pick disease type C2 (NPC2)*, contribuendo a ridurre l'accumulo patologico di colesterolo e altri lipidi nei lisosomi.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC) è una patologia lisosomiale ultra-rara, autosomica recessiva e progressiva, con un'incidenza stimata di circa 1 caso ogni 120.000 nati vivi. È causata da varianti patogenetiche del gene *NPC1* e in alcuni casi del gene *NPC2*, che codificano per proteine coinvolte nel trasporto intracellulare del colesterolo e di altri lipidi. La loro alterazione determina un accumulo di colesterolo non esterificato e di altri lipidi nei lisosomi, con interessamento soprattutto del sistema nervoso centrale, del fegato e della milza.

La malattia può manifestarsi dal periodo prenatale fino all'età adulta e presenta un quadro clinico molto eterogeneo. Nelle forme a esordio precoce prevalgono spesso le manifestazioni viscerali, quali ittero colestatico ed epatosplenomegalia, mentre nelle forme infantili, giovanili e adulte diventano predominanti i sintomi neurologici e psichiatrici. Tra le manifestazioni più comuni figurano atassia, disturbi della deambulazione, disartria, disfagia, compromissione cognitiva e alterazioni dei movimenti oculari. Il decorso è progressivo e l'età di comparsa dei sintomi neurologici rappresenta uno dei principali determinanti della prognosi e dell'aspettativa di vita.

La gestione della NPC richiede un approccio multidisciplinare, finalizzato al controllo delle manifestazioni cliniche mediante trattamenti farmacologici sintomatici, riabilitazione, supporto nutrizionale e assistenza alla deglutizione e alla comunicazione. La malattia non è attualmente curabile e il trattamento sintomatico rimane una componente fondamentale della presa in carico. Miglustat, un inibitore della glucosilceramide sintasi, è autorizzato in Europa per il trattamento delle manifestazioni neurologiche progressive della NPC e può attenuare la progressione della malattia in alcuni pazienti. Più recentemente, anche la levacetil-leucina è stata autorizzata per il trattamento delle manifestazioni neurologiche della NPC. Altre strategie, tra cui le ciclodestrine e le terapie geniche, sono ancora oggetto di studio. Nonostante i progressi terapeutici, permane un rilevante bisogno clinico insoddisfatto, in particolare per trattamenti capaci di modificare in modo sostanziale il decorso della malattia.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto del parere

L'efficacia di Meplyffa è stata valutata nello studio multicentrico internazionale di fase II/III NPC-002, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha arruolato 50 pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni con malattia di Niemann-Pick di tipo C geneticamente confermata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere arimoclomol (n=34) oppure placebo (n=16) per 12 mesi,

in aggiunta alla terapia standard, costituita prevalentemente da miglustat (sommministrato nell'80% circa dei pazienti).

L'*endpoint primario* era la variazione del punteggio alla *5-domain Niemann-Pick Disease Type C Clinical Severity Scale* (5DNPCCSS), una scala validata comprendente cinque domini clinicamente rilevanti (deambulazione, deglutizione, funzione cognitiva, linguaggio e motricità fine). Successivamente, in risposta alle osservazioni regolatorie, è stata effettuata un'analisi *post hoc* utilizzando una versione ricalcolata della scala (R4DNPCCSS), dalla quale è stato escluso il dominio cognitivo. Secondo questa analisi, nei pazienti trattati con arimoclomol in associazione a miglustat è stata osservata una differenza media corretta per il placebo pari a -2,2 punti nel punteggio R4DNPCCSS dopo 12 mesi, interpretata come una riduzione clinicamente rilevante della progressione della malattia.

Per quanto riguarda la sicurezza, nell'estensione in aperto il 92,7% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso, generalmente lieve o moderato. Gli eventi correlati al trattamento rappresentavano il 4,3% del totale e includevano un solo evento grave, una proteinuria moderata. Quattro pazienti hanno interrotto il trattamento; i due decessi osservati sono stati considerati non correlati ad arimoclomol. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza fino a 60 mesi.

Nel corso della valutazione regolatoria il CHMP ha ritenuto che tali risultati non fossero sufficientemente robusti per dimostrare l'efficacia del medicinale. In particolare, il Comitato ha espresso riserve sulla gestione e sull'analisi dei dati, rilevando che il beneficio non era stato dimostrato nella popolazione complessiva dello studio e che non era stato osservato un effetto favorevole nei domini della deambulazione e della funzione cognitiva. Inoltre, il beneficio evidenziato nel sottogruppo di pazienti trattati con miglustat non è stato considerato conclusivo.

Bibliografia

1. [EMA. Meplyffa® – Summary of negative opinion.](#)
2. Hiwot T, Porter FD, Bremova-Ertl T, et al. 2025 Consensus Clinical Management Guidelines for Niemann-Pick Disease Type C. *J Inherit Metab Dis.* 2026;49(3):e70185. doi:10.1002/jimd.70185
3. Mengel E, Da Rioli RM, Del Toro M, et al. Long-term efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Final results of the phase 2/3 NPC-002 48-month open-label extension trial. *Mol Genet Metab.* 2025;145(4):109189. doi:10.1016/j.ymgme.2025.1091894
4. Hahn A. Current and emerging therapeutic advancements for Niemann-Pick disease type C: where are we now and what does the future hold?. *Expert Rev Neurother.* 2026;26(6):539-545. doi:10.1080/14737175.2026.2661657