



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Nezglyal

Parere favorevole per il trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale

Autore: Consiglia Riccardi

Revisore: Giovanni Luca Romano

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali per il medicinale Nezglyal (Ieriglitazone) indicato per il trattamento di pazienti maschi di età compresa tra 2 e 12 anni affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale (*cerebral adrenoleukodystrophy*, cALD) con lesioni cerebrali non captanti il gadolinio (*Gd-negative*) alla risonanza magnetica cerebrale e con un *Neurological Functional Score* (NFS) pari a 0 o 1.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Leriglitazone, metabolita attivo del pioglitazone, è un agonista selettivo del recettore PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) caratterizzato dalla capacità di penetrare il sistema nervoso centrale attraversando la barriera emato-encefalica. A livello molecolare, l'attivazione del PPAR γ induce la trascrizione di geni coinvolti nella regolazione del metabolismo lipidico, nella risposta antiossidante e nella biogenesi mitocondriale, e sopprime vie proinfiammatorie mediate da fattori di trascrizione quali NF- κ B. Nel contesto della cALD, tali effetti costituiscono il razionale farmacologico per l'impiego del leriglitazone al fine di contrastare i processi patogenetici che conducono a degenerazione assonale e neuroinfiammazione [1].

Il farmaco sarà disponibile come sospensione orale.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La cALD è la forma più grave dell'adrenoleucodistrofia, una rara malattia metabolica causata da mutazioni del gene *ABCD1*, localizzato sul cromosoma X. Queste alterazioni compromettono il funzionamento della proteina ALDP e determinano l'accumulo di acidi grassi a catena molto lunga, soprattutto nelle ghiandole surrenali e nella sostanza bianca del cervello e del midollo spinale.

Nella forma cerebrale, la malattia provoca la progressiva perdita della mielina, la guaina protettiva che riveste le fibre nervose, accompagnata da infiammazione e danno neuronale. Alla risonanza magnetica compaiono lesioni cerebrali che possono evolvere rapidamente, causando un grave deterioramento neurologico e, nei casi più avanzati, la morte.

Nelle fasi iniziali, le lesioni possono non captare il mezzo di contrasto al gadolinio (*Gd-negative*). Con il progredire della malattia, possono invece diventare captanti (*Gd-positive*), indicando un danno della barriera ematoencefalica e la presenza di un processo infiammatorio attivo.

L'evoluzione clinica può portare a perdita dei movimenti volontari, disfasia, perdita della comunicazione verbale, cecità corticale, incontinenza e morte, con una sopravvivenza media di tre o quattro anni in assenza di interventi efficaci. Attualmente non esiste una terapia farmacologica autorizzata per la cALD; il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*Hematopoietic Stem-Cell Transplantation*, HSCT) resta l'unica opzione consolidata in grado di arrestare o rallentare la progressione della malattia, se eseguito precocemente ed in pazienti selezionati [2-3]. Nel luglio 2021 l'EMA aveva concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per una terapia genica (elivaldogene autotemcel), che tuttavia è stata ritirata già nel novembre 2021 su richiesta dell'Azienda titolare. In questo contesto, Nezglyal rappresenta l'unica opzione farmacologica per questi pazienti, rispondendo ad un importante bisogno medico insoddisfatto.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto del parere

Il parere del CHMP si basa principalmente sui risultati dello studio in aperto di Fase II/III (NEXUS), che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del leriglitazone su 20 pazienti di età compresa tra 2 e 12 anni affetti da cALD, inclusi sia soggetti con lesioni *Gd-negative* sia con lesioni *Gd-positive*. Il

trattamento è stato effettuato fino a 96 settimane o fino all'esecuzione del trapianto. I dati disponibili mostrano che 7 pazienti (35%) hanno mantenuto una stabilità clinica e radiologica, definita come assenza di peggioramento significativo della malattia.

Questa percentuale è superiore a quella attesa considerando la naturale evoluzione della cALD, generalmente caratterizzata da un peggioramento rapido e spesso irreversibile. I benefici del leriglitazone sono risultati particolarmente evidenti nei pazienti trattati nelle fasi iniziali della malattia, quando le lesioni non captavano ancora il gadolinio (*Gd-negative*): in questo gruppo, 6 pazienti su 9 (66,7%) hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia. Al contrario, tra i pazienti con lesioni già captanti il gadolinio (*Gd-positive*), la stabilizzazione è stata osservata soltanto in 1 caso su 11 (9,1%).

Questi risultati suggeriscono che il trattamento possa essere più efficace se iniziato precocemente, prima che l'infiammazione attiva provochi un danno significativo alla barriera ematoencefalica. Per quanto riguarda la sicurezza, gli effetti avversi segnalati più di frequente sono stati aumento di peso, gonfiore delle palpebre, leucopenia e neutropenia [4].

Lo sviluppo clinico del leriglitazone è tuttora in corso. In particolare, si attende la conclusione dello studio di Fase 3 CALYX, condotto su pazienti adulti affetti da cALD con lesioni *Gd-positive*, popolazione per la quale attualmente il farmaco non è autorizzato per il parere negativo del CHMP del 2024 [5–6].

Bibliografia

1. [EMA. Nezglyal – Summaries of positive opinion.](#)
2. [Comunicato Stampa Neuraxpharm. NEZGLYAL® \(leriglitazone\) riceve il parere positivo del CHMP per il trattamento dell'adrenoleucodistrofia cerebrale \(cALD\), una malattia neurodegenerativa rara.](#)
3. [Notiziario Chimico Farmaceutico – Adrenoleucodistrofia cerebrale.](#)
4. [Clinicaltrials.gov. A Clinical Study in Male Pediatric Patients With Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy \(Cald\) to Assess the Effects of MIN-102 Treatment on Disease Progression Prior to Human Stem Cell Transplant \(HSCT\) \(NEXUS\).](#)
5. [Clinicaltrials.gov. A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Leriglitazone in Adult Male Subjects With Cerebral Adrenoleukodystrophy \(CALYX\).](#)
6. EMA. Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Nezglyal (leriglitazone). 14 giugno 2024.