

Minoryx présente les résultats principaux de son étude de Phase 2/3 « ADVANCE » qui démontrent un bénéfice clinique significatif du leriglitzone dans l'adrénomyélonéuropathie (AMN)

- ADVANCE est la plus grande étude clinique prospective d'efficacité menée à ce jour dans l'AMN, une maladie orpheline grave à fort besoin médical.
- Le leriglitzone réduit de manière significative la progression des lésions cérébrales et les symptômes liés à la myélopathie
- Minoryx prépare actuellement ses futures discussions avec les autorités réglementaires pour l'approbation du leriglitzone dans le traitement des patients souffrant d'AMN

Mataró, Barcelone, Espagne, le 26 janvier 2021 - Minoryx Therapeutics, société de biotechnologie au stade clinique de Phase 3 spécialisée dans le développement de nouvelles options thérapeutiques différenciées pour les troubles orphelins du Système Nerveux Central (SNC), annonce aujourd'hui les résultats positifs de son essai clinique de Phase 2/3 ADVANCE, qui évaluait le leriglitzone, un nouvel agoniste sélectif des PPAR γ , chez des patients masculins atteints d'adrénomyélonéuropathie (AMN), une maladie neurodégénérative entraînant une paraparésie spastique progressive¹ et un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Les patients souffrant d'AMN sont par ailleurs plus susceptibles de développer des lésions cérébrales progressives, une forme dévastatrice de la maladie à l'origine de l'apparition rapide de handicaps sévères et pouvant être mortelle en l'absence de traitement approprié.

« Il existe un réel besoin médical pour la prise en charge et le traitement de l'AMN, une condition grave pour laquelle aucun traitement approuvé n'existe à ce jour. L'étude de Phase 2/3 ADVANCE de Minoryx pose un premier jalon dans cette indication, étant la première étude solide, définitive et de grande envergure dont le protocole a été approuvé à la fois par l'Agence Européenne du Médicament (AEM) et par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, » commente Uwe Meya, Directeur Médical de Minoryx Therapeutics. « Bien que le critère d'évaluation principal ne soit pas concluant dans la population globale, le leriglitzone a montré des bénéfices cliniques significatifs dans plusieurs critères d'évaluation chez des patients souffrant d'AMN. Ces résultats cliniques, combinés à ceux démontrant une réduction de la progression des lésions cérébrales, sont porteurs de promesses pour cette population de patients pour laquelle aucune option thérapeutique viable n'existe à ce jour. »

L'essai ADVANCE était une étude pivot multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo menée en Europe et aux Etats-Unis. L'étude a recruté 116 patients, randomisés entre les groupes de traitement par leriglitzone ou par le placebo selon un ratio de 2:1. La durée du traitement était fixée à 96 semaines, l'étude ayant été complétée par 96 patients au total. Parmi eux, environ 90% ont choisi d'intégrer l'extension ouverte du programme au cours de laquelle la collecte de données se poursuivra. Le traitement par leriglitzone a notamment montré chez tous les patients un engagement des PPAR γ , évalué par un biomarqueur (l'adiponectine), au niveau requis pour considérer une efficacité.

¹ La paraparésie est une forme atténuée de paraplégie, la paralysie des membres inférieurs. Elle est caractérisée par une faiblesse progressive des membres inférieurs et peut être accompagnée de contractures musculaire (paraparésie spastique)

Les résultats principaux clés de la phase de traitement en double aveugle menée sur deux ans incluent :

- Une différence statistique et cliniquement significative observée chez les patients présentant des symptômes précoces, malgré le critère d'évaluation principal, un changement par rapport au niveau de référence dans le test de 6 minutes de marche (6MWT), non concluant dans la population globale.
- Au niveau de l'équilibre du corps, qui reflète le système neurophysiologique le plus affecté par l'AMN, les patients traités par leriglitzone ont montré des différences statistiquement significatives par rapport au placebo sur plusieurs paramètres et dans des conditions incluant les positions « yeux fermés, pieds joints » (respectivement $p=0,036$ et $p=0,003$, pour les critères totaux et médiatéraux de l'analyse de la covariance (ANCOVA)) et « yeux clos, pieds écartés » ($p=0,004$ pour les critères antéropostérieurs de l'ANCOVA). Ces données suggèrent fortement que le leriglitzone peut ralentir la progression de l'AMN et la perte de contrôle de l'équilibre et de la posture du corps.
- Le leriglitzone a également montré des tendances positives cohérentes par rapport au placebo dans les deux outils de mesure clinique de référence utilisés, *l'Expanded Disability Status Scale* (EDSS) et le *Severity Score System for Progressive Myelopathy* (SSPROM), avec des valeurs p inférieures à 0,1 (selon l'ANCOVA). De plus, ces effets bénéfiques sur la progression de la myélopathie étaient plus importants chez les patients dont les symptômes étaient plus récents.
- L'amélioration dans ces tests fonctionnels et sur les échelles neurologiques a par ailleurs démontré un effet clinique significatif et cohérent dans la population globale. Cette amélioration s'est également traduite par un effet dans l'évaluation de l'amélioration globale par le patient, par le médecin et par l'échelle de mesure de la qualité de vie EuroQol (EQ-5D-5L).
- Enfin, le leriglitzone a réduit de manière significative la progression des lésions cérébrales, un critère secondaire d'évaluation pré-spécifié, comme ont pu le montrer l'évaluation par imagerie et le suivi clinique :
 - La lecture centrale de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), évaluée par deux lecteurs indépendants en aveugle par rapport à la répartition des groupes de traitement, a montré que 8 des 39 patients du bras traité par placebo ont développé de nouvelles lésions ou ont montré une progression des lésions déjà existantes, contre 3 patients sur les 77 du bras actif ($p=0,0066$; test de Fisher unilatéral).
 - 6 patients randomisés du bras traité par placebo ont montré une progression des lésions cérébrales existantes et ont été indépendamment diagnostiqués d'une Adrénoleucodystrophie cérébrale (ALDc) par leur centre clinique. Aucun cas similaire n'a été observé parmi les 77 patients randomisés dans le bras de traitement actif ($p=0,0015$; test de Fisher unilatéral).
 - Par ailleurs, dans la population de patients globale, les patients traités par leriglitzone ont présenté une amélioration significativement moins importante au niveau des scores de Loes, une mesure neuroradiologique des lésions cérébrales ($p=0,024$ selon l'ANCOVA).
 - Des marqueurs biochimiques du dommages neuronal et de l'inflammation, tels que les neurofilaments légers, ont confirmé l'effet protecteur du leriglitzone sur les tissus neuronaux.
- De manière générale, le leriglitzone a présenté un profil de sécurité sûr et a été bien toléré. Comme prévu sur la base du mécanisme d'action du composé, la prise de poids et l'œdème étaient les effets secondaires indésirables les plus fréquents associés au traitement par leriglitzone. Surtout, aucun événement indiquant une augmentation du risque cardiaque n'a été détecté dans cette population de patients.

« L'apparition d'une inflammation cérébrale constitue un danger mortel chez les patients souffrant d'AMN. Nos données suggèrent que ce risque peut être réduit de manière significative, » commente **Wolfgang Koehler, MD, coordinateur et investigateur principale d'ADVANCE, Université du Centre Médical de Leipzig.** « Dans l'AMN, la neurodégénérescence est en général plus forte chez les patients au stade le plus précoce de la maladie et elle se stabilise à plus long terme. En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, un effet avait déjà pu être observé sur l'ensemble de la population de patients mais pour le critère d'évaluation principal de cet essai clinique, nous avons pu observer des différences claires par rapport au placebo pour les patients dont la maladie était plus récente, soulignant la nécessité de traiter cette pathologie le plus tôt possible. »

« Sur la base des résultats de cet essai clinique, Minoryx se prépare à échanger avec les autorités réglementaires afin de définir un plan d'action pour enregistrer le leriglitazone et permettre son accès aux patients souffrant d'AMN, » conclut **Marc Martinell, Directeur Général de Minoryx Therapeutics.** « Minoryx entend poursuivre son évaluation des bénéfices du leriglitazone dans une population plus large de patients et conduit actuellement une étude pédiatrique évaluant les effets du leriglitazone sur la progression de la maladie chez des garçons âgés de 2 à 12 ans souffrant d'Adrénoleucodystrophie cérébrale, l'un des phénotypes de l'ALD liée à l'X les plus courants. »

Le leriglitazone s'est vu octroyé par l'AME et la FDA le statut de médicament orphelin pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X) et a obtenu de la FDA la désignation « *fast track* » et celle d'application aux maladies pédiatriques rares pour le traitement de l'ALD-X. Minoryx Therapeutics poursuit actuellement l'analyse des données de son étude et prévoit d'échanger avec les autorités réglementaires dans les prochains mois afin de discuter des possibilités d'enregistrement.

À propos de Minoryx : www.minoryx.com

Minoryx est une société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies ciblant les maladies orphelines du Système Nerveux Central à fort besoin médical. Le programme phare de la société, le leriglitazone (MIN-102), un nouvel agoniste sélectif des PPAR γ , est actuellement en cours d'évaluation dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD-X) et dans l'ataxie de Friedreich (FRDA). La société est soutenue par un syndicat d'investisseurs expérimentés, qui comprend : Caixa Capital Risc, Roche Venture Fund, Ysios Capital, Kurma Partners, Fund+, Chiesi Ventures, S.R.I.W, Idinvest, SFPI-FPIM, HealthEquity et Sambrinvest ainsi qu'un réseau d'autres organisations. Fondée en 2011, Minoryx est basée en Espagne et dispose d'une filiale en Belgique. Depuis sa création, Minoryx a levé plus de 85 millions d'euros.

À propos du leriglitazone :

Le leriglitazone (MIN-102) est un nouvel agoniste PPAR γ oralement biodisponible et sélectif, le premier et potentiellement le meilleur de sa catégorie, indiqué pour les maladies du Système Nerveux Central (SNC). Il a montré une capacité à pénétrer dans le cerveau et un profil de sécurité favorable. Il a également montré de solides preuves de concepts précliniques dans les modèles animaux de plusieurs pathologies, en modifiant les voies liées au dysfonctionnement mitochondrial, au stress oxydatif, à la neuroinflammation, à la démyélinisation et à la dégénérescence axonale.

À propos de l'ALD-X :

L'ALD-X (Adrénoleucodystrophie liée à l'X) est une maladie neurodégénérative orpheline dont l'incidence globale est d'environ 6,2/100 000 naissances. L'AMN (Adrénomyélongueuropathie) et l'ALDc (Adrénoleucodystrophie cérébrale) en sont les deux phénotypes les plus communs.

L'AMN affecte tous les patients qui atteignent l'âge adulte et est caractérisée par une paraparésie spastique progressive, un dysfonctionnement sensoriel et une incontinence. Les symptômes de cette forme de la maladie, qui progresse de manière chronique, se révèlent de manière générale à l'âge adulte. L'AMN affecte aussi bien les hommes que les femmes et présente un pronostic très sombre.

L'ALDc affecte surtout les hommes, les symptômes apparaissant généralement entre 4 et 8 ans. Des études récentes suggèrent par ailleurs que jusqu'à 60% des patients souffrant d'AMN finissent par développer une ALDc, en moyenne 10 ans après l'apparition de la myélopathie. Lorsqu'elle n'est pas traitée, l'ALDc progresse très vite. Une altération grave des fonctions neurologiques se développe dans les 6 à 24 mois qui suivent l'apparition de la maladie, entraînant un handicap permanent et la mort dans les 2 à 4 ans.

Il n'y a actuellement pas de traitement approuvé disponible pour l'AMN et le seul traitement disponible pour l'ALDc consiste en une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, aucune preuve scientifique solide ne permet d'établir que cette transplantation permet d'empêcher les patients de développer une AMN plus tard dans leur vie.

Contacts Presse :

NewCap

Arthur Rouillé / Ambre Delval

Tél : +33 (0)1 44 71 00 15 / +33 (0)1 44 71 98 52

arouille@newcap.fr / adelval@newcap.fr