

Minoryx obtient l'autorisation de la FDA pour le lancement d'un essai clinique de Phase 3 chez des patients souffrant d'Adrénoleucodystrophie cérébrale

Lancement de l'essai américain évaluant la lériglitazone prévu mi-2023, fournissant ainsi une voie d'accès au marché américain approuvée par la FDA pendant que l'EMA évalue la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Mataró, Barcelone, Espagne, le 31 mai 2023 - [Minoryx Therapeutics](#), société de biotechnologie en phase d'enregistrement spécialisée dans le développement de thérapies pour les troubles orphelins du système nerveux central (SNC), annonce aujourd'hui l'approbation par la *Food and Drug Administration* américaine (FDA) de son essai clinique de Phase 3 (CALYX) évaluant son candidat principal, la [lériglitazone](#), pour le traitement de patients masculins adultes atteints [d'adrénoleucodystrophie liée à l'X \(X-ALD\)](#) couplée à une adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD).

Le protocole de l'essai CALYX a reçu l'approbation de la FDA et du Comité d'Examen Institutionnel central. Les principaux préparatifs pour le début de l'essai ont été achevés et le recrutement des patients devrait commencer d'ici la fin du deuxième trimestre 2023, les résultats étant attendus d'ici la fin de l'année 2025.

« Minoryx s'efforce de développer des options thérapeutiques pour les patients atteints de X-ALD et nous disposons désormais d'une voie approuvée vers le marché américain et d'un essai de phase 3 conçu pour confirmer le potentiel de modification de la maladie de la lériglitazone », déclare Marc Martinell, Directeur Général de Minoryx. « CALYX sera financé d'une part par un financement de série C et d'autre part par le produit de notre collaboration européenne stratégique avec Neuraxpharm. Nous sommes impatients de lancer cet essai qui pourrait fournir une option thérapeutique importante aux patients souffrant de cette maladie orpheline dévastatrice qui présente de forts besoins médicaux non satisfaits. »

CALYX recrutera 40 patients adultes de sexe masculin atteints de X-ALD et présentant une cALD progressive, définie par la présence de lésions cérébrales rehaussées par gadolinium. Une campagne de présélection sera lancée dans les sites participants afin d'identifier les patients adultes présentant des lésions cérébrales. Il s'agit d'un essai contrôlé par placebo avec une randomisation 1:1, dont le critère d'évaluation principal est le « délai jusqu'au décès » ou « jusqu'à l'alitement avec assistance respiratoire permanente ». La durée de l'essai est adaptable et une première lecture d'efficacité pré-spécifiée est attendue à 18 mois. Si nécessaire, des évaluations d'efficacité ultérieures à 27 et 36 mois pourront également être menées. Une option permettra de finaliser l'étude à n'importe lequel de ces trois points dans le temps si la différence statistique significative est atteinte. Les patients adultes atteints de cALD et présentant des lésions marquées au gadolinium subissent une détérioration cognitive rapide et leur survie est comprise entre 3 et 4 ans.

La conception de CALYX s'appuie sur les résultats des essais ADVANCE et NEXUS et du programme d'utilisation compassionnelle en cours, dans le cadre duquel la lériglitazone a démontré sa capacité à stopper la progression des lésions. L'analyse intermédiaire de l'étude NEXUS (récemment présentée à

la conférence de *l'American Academy of Neurology*) a montré qu'après 24 semaines de traitement, tous les patients étaient cliniquement stables et présentaient, après évaluation radiologique, soit un arrêt de la maladie soit une stabilisation de la croissance des lésions. Les changements radiologiques identifiés étaient similaires à ceux obtenus avec la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) ou la thérapie génique *ex-vivo*. La lériglitazone devrait donc apporter un bénéfice clinique similaire aux patients atteints de cALD.

L'essai CALYX sera mené dans des centres d'excellence sélectionnés aux États-Unis et en Amérique du Sud. Minoryx a nommé le Dr. Ali Fatemi du *Kennedy Krieger Institute* de Baltimore, aux États-Unis, en qualité d'investigateur principal au niveau mondial de l'essai.

« Il existe un besoin médical majeur non satisfait pour un traitement capable d'arrêter ou de ralentir la progression de la maladie dans la cALD, la majorité des patients, et en particulier les adultes, ne disposant d'aucune option thérapeutique », conclut le Dr Ali Fatemi, investigateur principal mondial de CALYX. « Les résultats de la lériglitazone sont jusqu'à présent très encourageants et l'objectif, avec CALYX, est de confirmer le bénéfice clinique de la lériglitazone et de fournir aux patients atteints de cALD un traitement capable d'arrêter ou de ralentir leur déclin neurologique et de prolonger leur vie ».

A propos de CALYX :

L'essai CALYX recrutera 40 patients adultes de sexe masculin atteints de X-ALD couplée à une cALD progressive, définie par la présence de lésions cérébrales rehaussées par gadolinium, et pour lesquels la transplantation de cellules souches hématopoïétiques n'est pas recommandée ou est refusée par le patient. Les patients seront randomisés entre la lériglitazone et le placebo, selon une randomisation 1:1. Les principaux critères d'exclusion incluent un score de Loes supérieur à 12 et les patients ayant déjà reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une thérapie génique. La durée de l'essai est adaptative et intègre une lecture initiale des premiers résultats d'efficacité à 18 mois ainsi que, si nécessaire, des évaluations ultérieures de l'efficacité du produit à 27 et 36 mois. Une option prévue permettra de finaliser l'étude à n'importe lequel de ces trois points dans le temps une fois que la différence statistique significative sera atteinte. L'analyse statistique sera en permanence effectuée en utilisant un alpha unilatéral de 0,05. Le critère d'évaluation principal est le « délai jusqu'au décès » ou « jusqu'à l'alitement avec assistance respiratoire permanente ». Les critères d'évaluation secondaires comprennent un critère d'évaluation secondaire clé de progression radiologique par le biais du score de Loes, des critères d'évaluation cliniques comprenant l'incapacité fonctionnelle majeure, les activités de la vie quotidienne et les troubles neurocognitifs majeurs, ainsi que des biomarqueurs du plasma tels que la chaîne légère des neurofilaments. Des mesures de sécurité et de pharmacocinétique seront également effectuées.

A propos de la lériglitazone :

La lériglitazone (MIN-102) est un nouvel agoniste PPAR gamma sélectif et biodisponible par voie orale développé par Minoryx, présentant le profil d'un potentiel premier et meilleur de sa classe dans les troubles du Système Nerveux Central. La lériglitazone a d'ores et déjà montré sa capacité à pénétrer dans le cerveau et un profil de sécurité favorable. La lériglitazone a également démontré une solide preuve de concept préclinique dans des modèles animaux de plusieurs pathologies en modulant des voies conduisant au dysfonctionnement mitochondrial, au stress oxydatif, à la neuro-inflammation, à la démyélinisation et à la dégénérescence axonale. Au cours de ses essais cliniques, la lériglitazone a

montré un bénéfice clinique à la fois pour les patients atteints d'X-ALD et pour ceux souffrant d'ataxie de Friedreich. La FDA et l'EMA ont accordé à la lériglitazone le statut de médicament orphelin dans la X-ALD et la FDA lui a accordé le statut *Fast Track* et la désignation de maladie pédiatrique rare pour le traitement de la X-ALD.

A propos de la X-ALD :

L'X-ALD (adrénoleucodystrophie liée à l'X) est une maladie neurodégénérative orpheline. L'incidence mondiale de l'X-ALD est d'environ 6 à 8 pour 100 000 naissances vivantes. Les patients atteints d'X-ALD atteignant l'âge adulte développent une adrénomyélongueuropathie (AMN), caractérisée par une paraparésie spastique progressive, une détérioration progressive de l'équilibre et des fonctions sensorielles, et le développement d'une incontinence urinaire. Cette forme progresse de manière chronique avec l'apparition des symptômes à l'âge adulte et est dotée d'un mauvais pronostic.

Environ un tiers des patients adultes de sexe masculin atteints d'X-ALD développeront également une ALD cérébrale (cALD) entre 4 et 8 ans, tandis qu'un autre tiers la développera à l'âge adulte. La cALD se caractérise par une inflammation cérébrale agressive et, en l'absence de traitement, les patients évoluent rapidement vers une déficience neurologique grave, qui entraîne souvent un handicap permanent et la mort dans les 3 à 4 ans.

Il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique pour les adultes atteints d'X-ALD. Dans l'enfance, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) peut stopper la maladie, mais il s'agit d'une procédure agressive, disponible pour une minorité de patients. La HSCT autologue peut être envisagée mais elle n'est pas disponible dans le monde entier et nécessite de recourir à une thérapie d'hémo-ablation, dont les données de sécurité à long terme sont toujours en cours de collecte et pouvant entraîner des comorbidités associées. Chez les adultes, l'expérience en matière de HSCT est très limitée et l'intervention n'est souvent pas indiquée.

A propos de Minoryx :

Minoryx est une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies pour les maladies orphelines du SNC dont les besoins médicaux importants ne sont pas satisfaits. Le programme principal de la société, la lériglitazone (MIN-102), un nouvel agoniste PPAR gamma sélectif et capable de pénétrer dans le cerveau est actuellement en développement dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD) et dans d'autres maladies orphelines du SNC. Minoryx est soutenue par un groupe d'investisseurs expérimentés, qui comprend notamment Columbus Venture Partners, CDTI Innvierte, Caixa Capital Risc, Fund+, Ysios Capital, Roche Venture Fund, Kurma Partners, Chiesi Ventures, S.R.I.W, Idinvest Partners / Eurazeo, SFPI-FPIM, HealthEquity, Sambrinvest et Herrecha et bénéficie par ailleurs du soutien d'un réseau d'autres organisations. Minoryx a été fondée en 2011 et est basée en Espagne. Minoryx possède également des structures en Belgique et a levé jusqu'à présent plus de 120 millions d'euros.

Pour en savoir plus, rendez-vous sur : <http://www.minoryx.com/>

Contacts :

Relations Médias France – NewCap

Arthur Rouillé

+33 (0)1 44 71 00 15

arouille@newcap.fr