

Minoryx présente les résultats intermédiaires positifs de l'étude d'enregistrement NEXUS évaluant leriglitazone chez des patients atteints d'ALD pédiatrique et présentant une adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD)

Mise en évidence d'une stabilisation de la maladie chez tous les patients via des évaluations radiologiques, cliniques et des biomarqueurs plasmatiques après 6 mois (24 semaines) de traitement

Mataró, Barcelone, Espagne, le 26 avril 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 les résultats intermédiaires à 24 semaines de l'étude NEXUS. Cet essai clinique ouvert d'enregistrement évalue la sécurité et l'efficacité de la [leriglitazone](#), le candidat phare de Minoryx, un nouvel agoniste PPAR gamma sélectif et capable de pénétrer dans le cerveau, pour le traitement de patients pédiatriques présentant une adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD) – un phénotype d'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD). Les résultats seront présentés à l'occasion de la [réunion annuelle 2023 de l'Académie Américaine de Neurologie](#)¹.

Les données intermédiaires à 24 semaines soutiennent l'utilisation de la leriglitazone dans le traitement de patients pédiatriques présentant une cALD progressive, un phénotype neurodégénératif rapide et mortel de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X caractérisé par une démyélinisation cérébrale inflammatoire. Après 24 semaines de traitement, l'ensemble des patients évaluables étaient cliniquement stables et présentaient, suite à un examen radiologique, un arrêt de la maladie ou une stabilisation de la croissance des lésions. Ces résultats répondent aux critères prédéfinis pour la poursuite de l'essai. Jusqu'à présent, les changements radiologiques évalués au moyen du score de Loes (LS) étaient similaires à ceux obtenus par les thérapies à base de transplantation de cellules souches hématopoïétiques, ou HSCT (soit ils ne montraient aucun changement, soit une croissance minimale atteignant un plateau à la 24^{ème} semaine), et les niveaux plasmatiques de neurofilaments avaient tendance à se stabiliser, parallèlement aux résultats sur le volume des lésions. La leriglitazone a été bien tolérée par tous les patients. Aucun effet indésirable grave lié au traitement et aucun arrêt du traitement en raison d'effets indésirables n'a été observé. Une évaluation de confirmation de l'arrêt de la maladie sera effectuée après 96 semaines de traitement.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (ou HSCT) allogénique et la thérapie génique eli-cel approuvée par la FDA sont actuellement les seuls traitements disponibles pour les patients pédiatriques souffrant de cALD. Certains patients peuvent toutefois ne pas être éligibles à ces approches thérapeutiques basées sur la transplantation ou ne pas trouver de donneur compatible. Par ailleurs, bien que la HSCT puisse stopper la progression de la maladie, il existe un fort besoin de thérapies moins invasives pouvant être administrées immédiatement à l'identification de la lésion.

¹ Abstract numéro 1159 intitulé « *Interim Results from the NEXUS Open-Label Phase 2 Study on the Safety and Efficacy of Leriglitazone in the Treatment of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy* » accepté pour un poster et une présentation orale. Cet abstract fera l'objet d'une présentation en présentiel à l'occasion de la réunion annuelle se tenant au *Boston Convention and Exhibition Center*. La présentation orale aura lieu lors de la session **ES2 : Emerging Science 2 le jeudi 25 avril 2023, de 17h36 à 17h42**. Le poster sera présenté lors de cette même session (**poster n°002**).

« Bien que la transplantation allogénique de cellules souches (HSCT) puisse stopper le développement de la maladie, cette option reste limitée par le manque de donneurs compatibles, son accès limité à un niveau régional, un délai de plusieurs mois entre le diagnostic de la cALD et la première perfusion, les possibles rejets de greffe et des effets secondaires très lourds. Avec l'avènement du dépistage néonatal, ouvrant la voie à des traitements de sauvetages toujours plus précoces, il existe désormais un véritable besoin non satisfait de traitements moins invasifs pouvant être administrés dès le moment où les premières lésions sont identifiées, » déclare **Patricia Musolino, Investigateur Principal au niveau mondial de NEXUS**. « Notre analyse intermédiaire montre des changements précoces dans l'histoire naturelle de la cALD chez les jeunes garçons traités par la leriglitzone. Les lésions expérimentent une croissance plus lente que celles non traitées et plus proche de celle des lésions de cALD typiquement traitées par une HSCT. Nous avons pu observer des signes de cet effet à la fois par neuroimagerie et via les biomarqueurs sériques. Ces résultats prometteurs devront toutefois être confirmés par le bénéfice clinique de la leriglitzone après 96 semaines. »

« Minoryx est plus que jamais engagée pour fournir des options thérapeutiques aux patients souffrant d'X-ALD – une maladie orpheline dévastatrice présentant un besoin médical majeur et non satisfait, » poursuit **Marc Martinell, Directeur Général de Minoryx**. « Les données issues de NEXUS viennent compléter les résultats d'ADVANCE, montrent le potentiel de la leriglitzone à réduire la progression des lésions cérébrales chez les patients atteints d'X-ALD et soutiennent de manière générale son utilisation chez les patients atteints de cALD. La leriglitzone pourrait ainsi, à terme, devenir un outil complémentaire très important dans la prise en charge de cette population de patients. »

« Cette annonce sur le potentiel de la leriglitzone à réduire la progression des lésions cérébrales est une étape importante dans le développement de cette thérapie de premier plan. Neuraxpharm se réjouit de poursuivre sa collaboration avec Minoryx dans le cadre du programme clinique de la leriglitzone, dont nous détenons les droits exclusifs en Europe, afin de soulager les patients européens souffrant de cette maladie rare et dévastatrice », conclut le **Dr. Jörg-Thomas Dierks, Directeur Général de Neuraxpharm**.

L'essai NEXUS a recruté 20 jeunes garçons âgés de 2 à 12 ans, atteints de cALD et qui présentaient des lésions cérébrales avec ou sans marquage au gadolinium. L'analyse intermédiaire à 24 semaines était conçue initialement pour être réalisée lorsqu'un maximum de 13 patients auraient été recrutés et atteindraient la 24^{ème} semaine de traitement. Au moment de l'arrêt de la collecte des données, 16 patients avaient été recrutés ; 11 patients étaient évaluable avec les données de la 24^{ème} semaine, dont 5 présentaient des lésions cérébrales sans marquage au gadolinium (population 1) et 6 présentaient des lésions avec marquage au gadolinium (population 2) ; 2 patients ont dû quitter l'étude prématurément après avoir été admis pour une HSCT allogénique ou autologue alors que certains critères spécifiques au protocole de la HSCT n'aient pas été remplis pour chacun d'entre eux ; et 3 patients n'ont pas encore atteint la 24^{ème} semaine de traitement. Les critères de poursuite de l'essai ont tous été atteints : les 11 patients évaluable ont tous démontré un ralentissement de la croissance des lésions ou un arrêt complet de la maladie (Intervalle de Confiance, ou IC, à 95% : 71,5, 100). La limite de l'IC à 95% était bien supérieure au seuil pré-spécifié de 10%, impliquant qu'un nombre suffisant de patients répondait aux critères permettant de justifier la poursuite de l'étude. Tous les patients sont restés cliniquement stables (sans incapacité fonctionnelle majeure, ou MFD) et avec un score de fonctionnalité neurologique stable ≤ 1 (NFS). 5 patients ont présenté un arrêt complet

de la maladie (45,5%, IC 95% : 16,7 – 76,6%). La croissance des lésions a été déterminée par des rapporteurs indépendants ayant évalué les images IRM et fourni une analyse experte de la croissance des lésions sur la base de la volumétrie et des données publiées sur l'histoire naturelle de la maladie.

La croissance des lésions chez les 11 sujets évaluables à la 24^{ème} semaine a été jugée soit stable, sans croissance, soit inférieure à celle attendue sur la base des données issues de l'histoire naturelle de la maladie. Les concentrations de chaînes légères de neurofilaments se sont également stabilisées chez la plupart des patients, sur un modèle similaire au changement de volume des lésions. Les concentrations de métalloprotéinase matricielle-9 ont diminué chez tous les patients. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé.

La FDA et l'EMA ont attribué le statut de médicament orphelin pour le traitement de la X-ALD à la leriglitzone. La FDA lui a également attribué les désignations « *fast track* » et « maladie pédiatrique rare » pour le traitement de la X-ALD.

A propos de NEXUS

NEXUS est une étude ouverte multicentrique d'une durée de 96 semaines pour l'enregistrement en Europe (NEXUS ; NCT04528706) de la leriglitzone orale en prise unique quotidienne. L'étude NEXUS a déjà recruté 20 patients. La finalisation du recrutement devrait intervenir à la fin du mois d'avril 2023. Les résultats finaux sont attendus au second semestre 2025, lorsque le dernier patient aura effectué 96 semaines de traitement. Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients dont la maladie est cliniquement et radiologiquement arrêtée à la 96^{ème} semaine (critère de réussite : intervalle de confiance unilatéral à 95 % [IC] > 10 %). Les critères d'évaluation secondaires incluent le changement par rapport à la ligne de base du score de fonctionnalité neurologique (NFS) et du score de Loes (LS). Le changement par rapport à la ligne de base du volume des lésions et des concentrations plasmatiques des biomarqueurs sont des critères exploratoires.

A propos de la leriglitzone

La leriglitzone (MIN-102) est un nouvel agoniste PPAR gamma sélectif et biodisponible par voie orale développé par Minorityx, présentant le profil d'un potentiel premier et meilleur de sa classe dans les troubles du Système Nerveux Central. La leriglitzone a d'ores et déjà montré sa capacité à pénétrer dans le cerveau et un profil de sécurité favorable. La leriglitzone 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 leriglitzone a montré un bénéfice clinique à la fois pour les patients atteints d'X-ALD et pour ceux souffrant d'ataxie de Friedreich. Neuraxpharm, société spécialiste du SNC, détient les droits de licence pour la leriglitzone en Europe tandis que Sperogenix les détient pour la Chine.

A propos de l'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 adrénomyélonéuropathie (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 leriglitazone (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