

Amylyx Pharmaceuticals annonce la publication de données cruciales sur l'AMX0035 dans le New England Journal of Medicine, démontrant un bénéfice statistiquement significatif chez les personnes atteintes de SLA

- Les patients ont conservé leurs fonctions plus longtemps avec l'AMX0035 par rapport au placebo ; l'étude a atteint son critère d'évaluation principal grâce à une différence sur l'échelle d'évaluation fonctionnelle révisée de la SLA

- L'AMX0035 est la première thérapie expérimentale à démontrer un bénéfice statistiquement significatif sur ce résultat primaire prédéfini chez les personnes atteintes de SLA depuis l'approbation de la thérapie Edaravone

- L'AMX0035 a montré des avantages quantifiés sur les résultats secondaires, y compris des mesures de la force musculaire, de la respiration et des hospitalisations

- L'AMX0035 a été généralement bien toléré avec des taux similaires d'événements indésirables enregistrés dans les groupes AMX0035 et placebo

Amylyx Pharmaceuticals, Inc., société pharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux traitements pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives, a annoncé aujourd'hui la publication des résultats de l'essai pivot CENTAUR évaluant l'AMX0035 - une thérapie neuroprotectrice expérimentale conçue pour réduire la mort et le dysfonctionnement des motoneurones - chez les personnes atteintes de SLA dans le [New England Journal of Medicine \(NEJM\)](#).

"CENTAUR a atteint le critère d'évaluation principal qu'il s'était fixé, démontrant un bénéfice clinique et statistiquement significatif du traitement selon l'échelle ALSFRS-R (Revised ALS Functional Rating Scale), l'échelle la plus couramment utilisée dans les cliniques du monde entier pour mesurer la fonction dans la SLA", a déclaré la Dr Sabrina Paganoni, Ph.D., chercheuse principale de l'essai CENTAUR, chercheuse au Centre Sean M. Healey & AMG pour la SLA à Mass General et professeure adjointe de MPR à la Harvard Medical School et au Spaulding Rehabilitation Hospital. "Ces résultats marquent une étape importante pour la communauté de la SLA, et je suis ravie des perspectives qu'offre cette thérapie aux personnes atteintes de SLA".

L'essai CENTAUR, mené auprès de 137 personnes atteintes de SLA, a été réalisé dans 25 centres médicaux de premier plan aux États-Unis par le consortium Northeast ALS (NEALS). Il a démontré que le traitement par l'AMX0035 était bien toléré et a réduit le taux de déclin de l'ALSFRS-R par rapport au placebo chez les personnes atteintes de SLA.

"Les données publiées aujourd'hui dans le New England Journal of Medicine révèlent que l'AMX0035 a démontré un bénéfice cliniquement significatif et un profil de sécurité favorable pour les personnes vivant avec la SLA. Ce développement est une avancée pour la communauté de la SLA et nous travaillons en collaboration et avec diligence avec les agences du monde entier pour faire avancer cette nouvelle option de traitement potentielle", a déclaré Josh Cohen, co-PDG, président et co-fondateur d'Amylyx.

"Ces données publiées aujourd'hui démontrent clairement et de façon convaincante que l'AMX0035 devrait être mis à la disposition des personnes atteintes de SLA dès que possible", a déclaré Calaneet Balas, président et directeur général de l'ALS Association. "Nous sommes impatients de travailler avec Amylyx, la FDA et toute la communauté pour contribuer à la réalisation de cet objectif. Nous sommes reconnaissants à tous les donateurs de l'Ice Bucket Challenge dont les contributions ont permis de rendre cet essai possible".

Résultats de l'essai CENTAUR :

Résultats principaux :

- Au terme de 24 semaines, les patients traités par l'AMX0035 ont obtenu en moyenne 2,32 points de plus sur l'ALSFRS-R que le groupe placebo ($p=0,03$) selon l'analyse primaire prédéfinie de l'étude. Un changement par rapport à l'analyse de base a également été effectué et a démontré que le groupe AMX0035 a obtenu un score supérieur de 2,92 points à la fin du suivi de 24 semaines ($p=0,01$).
 - L'ALSFRS-R est un questionnaire en 48 points qui mesure les fonctions quotidiennes telles que la capacité à marcher, à s'habiller de manière autonome, à se nourrir, à parler et à respirer.
 - Une simple variation de 1 à 2 points dans le score ALSFRS-R peut indiquer une réduction significative de la capacité d'un patient à fonctionner de manière autonome. L'ALSFRS-R mesure de nombreuses fonctions quotidiennes différentes, de sorte que les écarts de points peuvent se manifester différemment selon les patients. Parmi les exemples d'un changement de deux points sur cette échelle, on peut citer la différence entre une personne qui mange avec succès malgré quelques difficultés et celle qui a besoin d'un tube de nutrition, ou qui marche avec de l'aide et celle qui ne marche pas du tout.

Résultats secondaires :

- Comme pour le résultat primaire, les patients sous AMX0035 ont également présenté des avantages quantitatifs sur les résultats secondaires, notamment des mesures de la force musculaire, de la respiration et de la fréquence d'hospitalisation, bien que l'étude n'ait pas été dimensionnée pour les résultats secondaires.
 - La progression de la fonction pulmonaire (pourcentage de capacité vitale lente prédite) était numériquement plus lente chez les patients prenant l'AMX0035 (différence des moindres carrés=5,11 points, $p=0,08$).
 - Les participants du groupe AMX0035 ont été hospitalisés moins fréquemment (rapport de risque=0,54, $p=0,09$).
 - Le taux de diminution de la force musculaire globale (pourcentage prévu d'ATLIS) était numériquement plus lent chez les patients prenant l'AMX0035 (différence des moindres carrés=2,82 points, $p=0,12$). L'effet de l'AMX0035 sur la progression était nominalement statistiquement significatif pour les mesures des membres supérieurs (différence des moindres carrés=4,27 points, $p=0,04$).

Innocuité générale :

- La quasi-totalité des participants (46 patients sur 48 dans le groupe placebo (96%) contre 86 patients sur 89 dans le groupe AMX0035 (97%)) ont rapporté un ou plusieurs effets indésirables liés au traitement (EIT) pendant l'essai. La plupart étaient sans gravité, n'ont pas entraîné de modification ou d'interruption du dosage du médicament étudié et n'ont pas été considérés comme liés à l'étude.
- Dans l'ensemble, la sécurité était comparable entre les groupes, avec moins d'événements indésirables graves dans le groupe actif par rapport au groupe placebo (9 patients sur 48 (19%) dans le groupe placebo contre 11 patients sur 89 (12%) dans le groupe AMX0035).
- Les effets indésirables gastro-intestinaux, généralement caractérisés comme légers par les chercheurs, sont survenus plus fréquemment dans le groupe actif au cours des trois premières semaines de l'essai (28,1% contre 12,5% pour le placebo) et sont revenus à des niveaux comparables au placebo par la suite.

La plupart des participants à l'essai CENTAUR (77 %) ont reçu un traitement approuvé contre la SLA (riluzole, edaravone, ou les deux) pendant et/ou avant l'entrée dans l'essai. Des analyses de sensibilité tenant compte de la durée du traitement au riluzole, à l'edaravone ou aux deux ont confirmé que l'effet du traitement de l'AMX0035 était indépendant des thérapies de fond approuvées pour la SLA.

CENTAUR a bénéficié de la subvention ALS ACT, et est soutenu par [l'ALS Association](#), [ALS Finding a Cure](#), un programme de la Fondation Leandro P. Rizzuto, le [Northeast ALS Consortium](#), [Le Healey Center for ALS du Mass General](#), et a été en partie financé par l'ALS Ice Bucket Challenge.

"Je suis très fier des efforts de la communauté de la SLA qui ont rendu cette étape possible", a déclaré la Dr Merit Cudkowicz, docteure en cheffe d'ALS Finding a Cure®, directrice du Sean M. Healey & AMG Center for ALS, cheffe du service de neurologie au Mass General, et professeure de neurologie Julianne Dorn à la Harvard Medical School. "L'essai CENTAUR a été conçu et mené par NEALS, a été soutenu par un partenariat entre l'ALS Association et ALS Finding a Cure, et illustre de façon phénoménale ce qui peut arriver lorsqu'une communauté travaille en étroite collaboration pour accélérer les progrès de la SLA".

Survie à long terme et données de prolongation AMX0035, projets futurs

Les participants qui ont terminé CENTAUR ont eu la possibilité, après l'essai, de prendre part à une étude d'extension ouverte et de recevoir l'AMX0035 à long terme. 92% des participants éligibles à CENTAUR ont choisi de s'inscrire à l'étude d'extension. Les données provisoires de l'étude d'extension ouverte en cours seront bientôt soumises à une revue à comité de lecture et seront publiées dans les prochains mois.

Une analyse de survie à long terme a également été réalisée pour les patients des groupes AMX0035 et placebo. Ces données seront soumises à une revue à comité de lecture dans un avenir proche.

"Nous sommes profondément reconnaissants envers tous les participants de CENTAUR et nos partenaires qui continuent d'aider à développer cette importante thérapie pour les personnes vivant avec la SLA", a déclaré Justin Klee, co-PDG et co-fondateur d'Amylyx. "Nous nous réjouissons également de partager dans les prochains mois les résultats de l'étude d'extension ouverte CENTAUR et de l'analyse de survie à long terme, et nous continuerons à tenir la communauté informée des prochaines étapes."

À propos de CENTAUR

CENTAUR était un essai clinique de Phase 2/3, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines, qui a évalué l'innocuité et la tolérabilité de l'AMX0035 et a évalué l'impact du médicament sur la progression de la maladie, tel que mesuré par l'échelle fonctionnelle de la sclérose latérale amyotrophique (ALSFRS-R) par rapport au placebo. L'essai a également évalué les effets de l'AMX0035 sur d'autres mesures essentielles pour les personnes atteintes de SLA, notamment la force musculaire, la capacité vitale des poumons et les biomarqueurs de la dégénérescence neuronale.

CENTAUR a recruté des patients âgés de 18 à 80 ans atteints d'une SLA avérée, et ce dans les 18 mois suivant l'apparition des symptômes. L'essai n'a pas empêché les patients de recevoir de l'edaravone ou du riluzole. De plus amples informations sur l'essai CENTAUR sont disponibles à l'adresse suivante <https://amylyx.com/trials/> ou www.clinicaltrials.gov, NCT03127514.

A propos de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La SLA est une maladie neurodégénérative implacable, progressive et mortelle, causée par la mort des motoneurons du cerveau et de la moelle épinière. La perte de motoneurons dans la SLA entraîne une détérioration de la fonction musculaire, l'incapacité de bouger et de parler, une paralysie respiratoire et finalement la mort. La grande majorité des patients atteints de SLA (>90 %) présentent une maladie sporadique, sans antécédents familiaux clairs. Environ 6 000 personnes sont diagnostiquées chaque année aux États-Unis avec un nombre de décès annuels à peu près similaire.

À propos de l'AMX0035

L'AMX0035 est une thérapie neuroprotectrice expérimentale conçue pour réduire la mort et le dysfonctionnement des neurones. L'AMX0035 cible le réticulum endoplasmique et les voies de dégénérescence neuronale dépendantes des mitochondries dans la SLA et d'autres maladies neurodégénératives.

À propos d'Amylyx Pharmaceuticals

Amylyx Pharmaceuticals, Inc. est une société pharmaceutique qui travaille au développement d'un nouveau traitement pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives.

(Source: <https://www.businesswire.com/news/home/20200903005759/fr/>)