

DÉPISTAGE NÉONATAL : ÉTAT D'AVANCEMENT

7^{ÈME} JOURNÉE FILNEMUS – 09/10/2020

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL DNN AFM / FILNEMUS



LE DÉPISTAGE NÉONATAL

CONTEXTE DANS LES MALADIES RARES ET NEUROMUSCULAIRES

- Plan national maladies rares 3 – 2018/2022
 - Une prévention élargie des maladies rares en facilitant la mise en place de nouveaux dépistages néonataux validés par la HAS
- Plan stratégique AFM – 2018/2022
 - Objectif stratégique 5 : Mettre fin à l'errance diagnostique, Axe 2 : Défendre la généralisation du dépistage néonatal pour l'ensemble des maladies concernées par les traitements précoces
- Plan stratégique FILNEMUS
 - AXE 1 : Diagnostic et prise en charge, Action n°7 « Accélérer la réflexion et le déploiement du dépistage néonatal (DNN) en population générale » - Groupe de travail piloté par AFM-Téléthon (C. Cottet, Directeur Général) et CRMNM (Pr Desguerre, Necker)
- Projet de loi n° 474, adopté avec modifications, par l'Assemblée nationale, en deuxième lecture, relatif à la bioéthique – 31/07/2020
 - « Lorsque le dépistage néonatal recourt à un examen des caractéristiques génétiques, les dispositions du chapitre Ier du titre III du livre Ier de la première partie du présent code sont adaptées par décret en Conseil d'État. Ce décret adapte notamment les modalités d'information de la parentèle prévues au I de l'article L. 1131-I pour les rendre applicables uniquement lorsque le diagnostic de la maladie génétique est établi. »

→ Groupe de travail DNN AFM / FILNEMUS

LE DÉPISTAGE NÉONATAL

LES MISSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

1. Définir les conditions et la faisabilité du dépistage néonatal de la SMA, en proposant, le cas échéant, une expérience pilote en utilisant des outils de biologie moléculaire.
2. Travailler sur la pertinence de mettre en place le DNN dans la myopathie de Duchenne et d'autres maladies pédiatriques graves dans le cadre de la lutte contre l'errance diagnostique et de l'amélioration du conseil génétique donné aux familles.
3. Recenser de manière exhaustive les maladies neuromusculaires et mitochondriales pour lesquelles un dépistage néonatal aurait un impact sur la prise en charge des patients et serait réalisable.

AXE I : PROJET PILOTE SMA

VUE GÉNÉRALE

- Amyotrophie Spinale : maladie génétique autosomique récessive
- 1 / 7.000 naissances
- Mutation *SMN1*, sévérité dépend de nombre de copies de *SMN2*
- Paralysie progressive jusqu'à atteinte respiratoire et alimentaire
- 60% type I avec 95% décès à 24 mois

- Traitements modifiant le cours de la maladie :
 - SPINRAZA* (Nusinersen) – Injections intrathécales répétées
 - ZOLGENSMA* - Injection intraveineuse unique
 - EVRYSDI* (Ridisplam) – Prise orale quotidienne

- Test fiable disponible pour faire le diagnostic



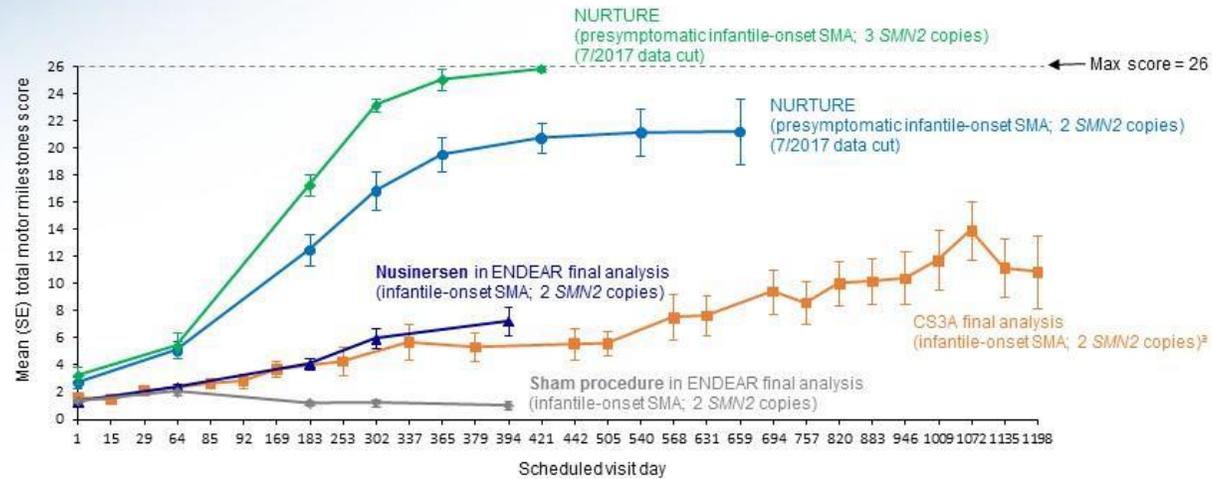
AXE I : PROJET PILOTE SMA

TRAITEMENT PRÉ-SYMPATOMATIQUE : NUSINERSEN

HINE Motor Milestone Scores Over Time Across Studies

- The greatest improvements in total HINE Section 2 motor milestones were observed in infants treated with nusinersen in the presymptomatic stage of SMA in NURTURE

● NURTURE (2 SMN2 copies) (N=15) ● NURTURE (3 SMN2 copies) (N=10) ■ CS3A (N=17) ▲ ENDEAR-nusinersen (N=73) ◆ ENDEAR-sham procedure (N=36)



NURTURE (2 SMN2 copies)	15	15	15	12	12	11	7	5
NURTURE (3 SMN2 copies)	10	10	9	7	5	5		
CS3A (2 SMN2 copies)	17	17	16	17	16	15	15	12
ENDEAR-nusinersen	73	66	59	36	26			
ENDEAR-sham procedure	36	29	22	15	10			

NURTURE study interim analysis data cutoff date: July 5, 2017. [§]CS3A end of study data for the cohort of infants with 2 SMN2 copies.

De Vivo DC, Bertini E, Hwu W-L, Foster R, Bhan I, Gheuens S, Farwell W, Reyna SP. Nusinersen in Presymptomatic Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study. Presented at: 2018 Muscular Dystrophy Association Clinical Conference (MDA); Mar 11-14, 2018; Arlington, VA.

AXE I : PROJET PILOTE SMA

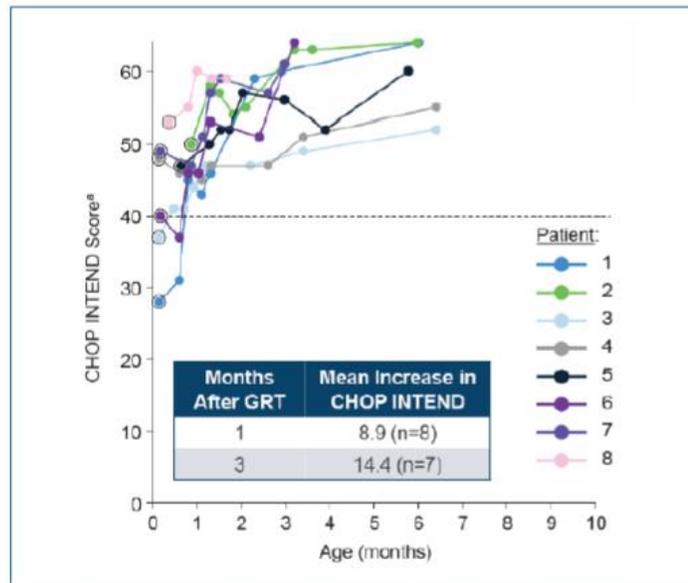
TRAITEMENT PRÉ-SYMPATOMATIQUE : ZOLGENSMA

Patients treated pre-symptomatically show rapid improvement in motor function



Open label, data as of March 8, 2019
 2 copies: median 5.4 months of follow-up
 3 copies: median 2.2 months of follow-up

Patients with 2 copies of *SMN2* had early increases in mean CHOP-INTEND score from baseline



Increase from baseline CHOP-INTEND +8.9 pts

All patients with 2 copies of *SMN2* achieved or maintained a CHOP-INTEND score of $\geq 50^b$

- 6 patients achieved a score of ≥ 60 points
- 3 patients achieved maximum score of 64

^aCHOP-INTEND data are presented for patients with 2 copies of *SMN2* only.
^bPatients are counted as having achieved a score if it is achieved at any post-baseline visit.
^cAVXS-101 Gene-Replacement Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: SPRINT Study Update," K. Strauss, et al. AAN, 2019.



AXE I : PROJET PILOTE SMA

TEST DE DEPISTAGE RETENU

- Test choisi pour le projet pilote : solution commerciale entièrement automatisée Perkin-Elmer (trousse Eonis™ SCID-SMA)
 - Marquage CE-IVD
 - Mise à disposition des automates et maintenance
 - Consommables et réactifs inclus
 - Processus incluant le poinçonnage du buvard, l'extraction d'ADN, l'analyse du gène *SMN1*
 - Identification uniquement des délétions homozygotes *SMN1*
 - Efficacité du dépistage par le kit établie sur 3085 échantillons dont 49 cas SMA avec délétion homozygote de l'exon 7 de *SMN1*

AXE I : PROJET PILOTE SMA

LES GRANDES LIGNES

- Proposition d'un projet pilote Grand Est et Nouvelle Aquitaine
- Tour de table opérationnel : neuropédiatres, généticiens, néonatalogues, psychologues, CRDN, SFDN, FILNEMUS, AFM-Téléthon
- Tour de table financier : pouvoirs publics, AFM-Téléthon, secteur privé en discussion
- Arbres décisionnels en cours de discussion : expérience des projets pilotes en Allemagne et Belgique notamment
- Décision en cours d'un DNN généralisé SMA en Belgique



AXE I : PROJET PILOTE SMA

EQUIPE PROJET

CHU Strasbourg + CRDN Grand Est (Reims, Nancy, Strasbourg)

- Investigateur :
 - Pr Vincent LAUGEL
- Laboratoire de diagnostic génétique :
 - Valérie BIANCALANA
 - Nadège CALMELS

AFM-Téléthon

- Christian COTTET – Directeur général
- Dr Sandrine SEGOVIA-KUENY – Directrice des Actions Médicales
- Caroline STALENS – Direction des Actions Médicales
- Carole ANDRE – Direction Scientifique
- Hervé NABARETTE – Directeur adjoint des Affaires Publiques
- Géraldine BOLET – Direction Juridique des Affaires Scientifiques et Médicales

CHU Bordeaux + CRDN Nouvelle Aquitaine

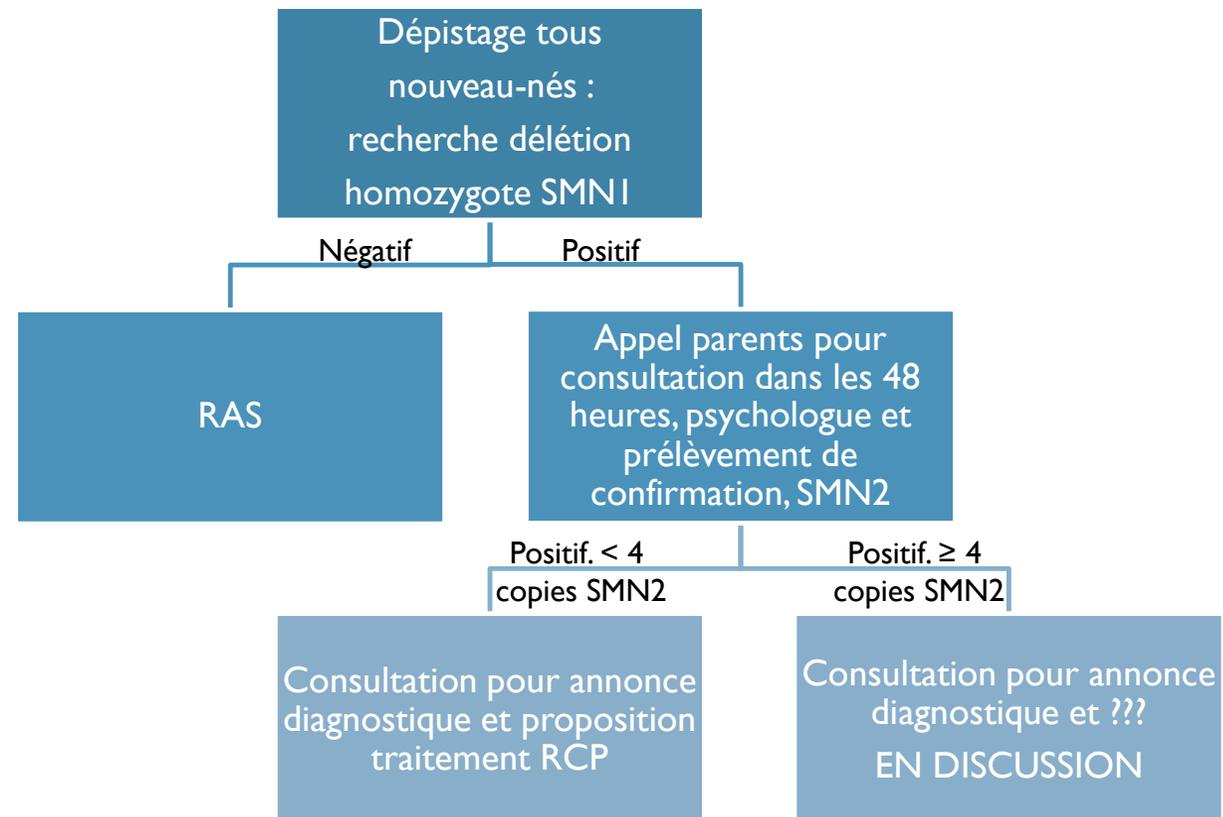
- Investigateurs :
 - Pr Didier LACOMBE, Coordonnateur CRDN NA
 - Dr Caroline ESPIL-TARIS
- Laboratoire de génétique moléculaire :
 - Pr Benoît ARVEILER
 - Virginie RACLET
 - Marie-Pierre REBOUL

Filnemus

- Pr Shahram ATTARIAN : Coordonnateur de filière

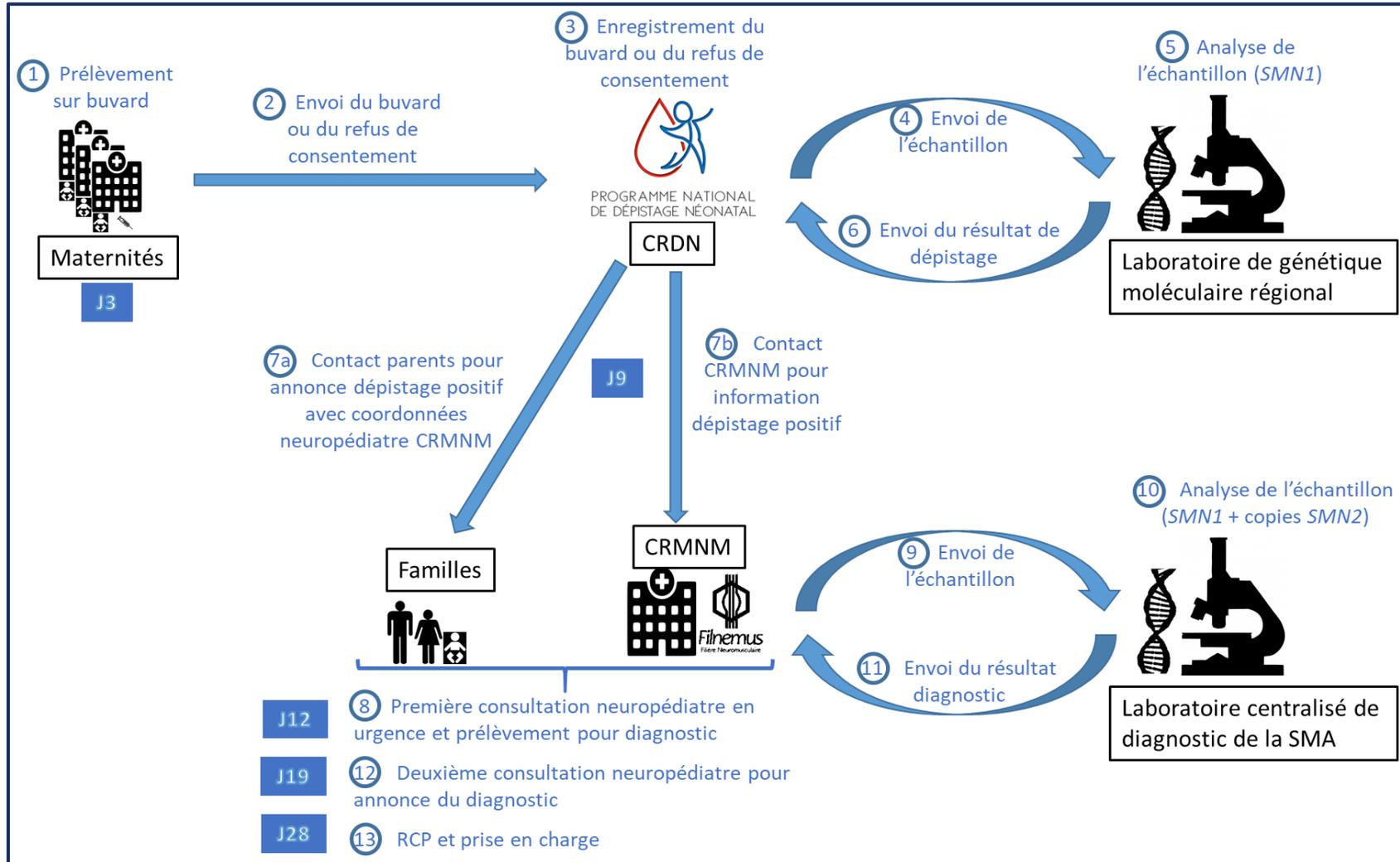
AXE I : PROJET PILOTE SMA

ARBRE DÉCISIONNEL NON FINALISÉ



AXE I : PROJET PILOTE SMA

MISE EN PLACE LOGISTIQUE



AXE I : PROJET PILOTE SMA

RÉALISATIONS 2020

- Rencontre avec DG ARS grand Est en février 2020 (VL, SSK) suivis de deux réunions par visio (juin et septembre 2020)
- Rencontre avec l'ARS Nouvelle Aquitaine septembre 2020 (DL, CE, SSK, CS)
- Réunion commune avec les deux ARS septembre 2020 (DL, CE, VL, BA, VR, MPR, SSK, CS, HN...)
- Rencontre avec le DG CHU Bordeaux (DL, CE, BA, VR, MPR, SSK) septembre 2020
- Rencontre avec le DG CHU Strasbourg octobre 2020 (VL, VB, NC, SSK)
- Rédaction d'un draft de protocole (CPP) et de CRF (cahier d'observation) septembre 2020
- Elaboration d'un budget préliminaire septembre 2020

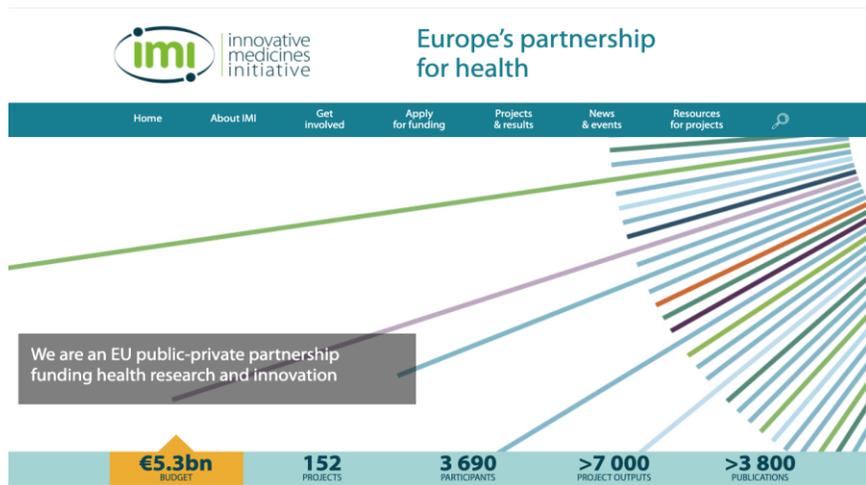
AXE I : PROJET PILOTE SMA

AGENDA PRÉVISIONNEL

- Dialogue précoce avec la HAS
 - Dès que possible
 - Promoteur, investigateurs, Filnemus, AFM-Téléthon
- Réunion au ministère
 - Fin octobre
 - Mission maladies rares, DGOS, DGS, ARS, promoteur, investigateurs, Filnemus, AFM-Téléthon
- Dépôt réglementaire
 - Q1 2021
- Démarrage opérationnel du projet
 - Q2/Q3 2021

AXE 2 : TRAVAIL SUR LA MISE EN PLACE D'UN DNN DANS LA DMD

APPEL D'OFFRE IMI



■ Appel d'offre IMI 23 – Sujet 5 – « Accélérer le diagnostic des maladies rares grâce au dépistage néonatal génétique et aux technologies digitales » publié en Juin 2020

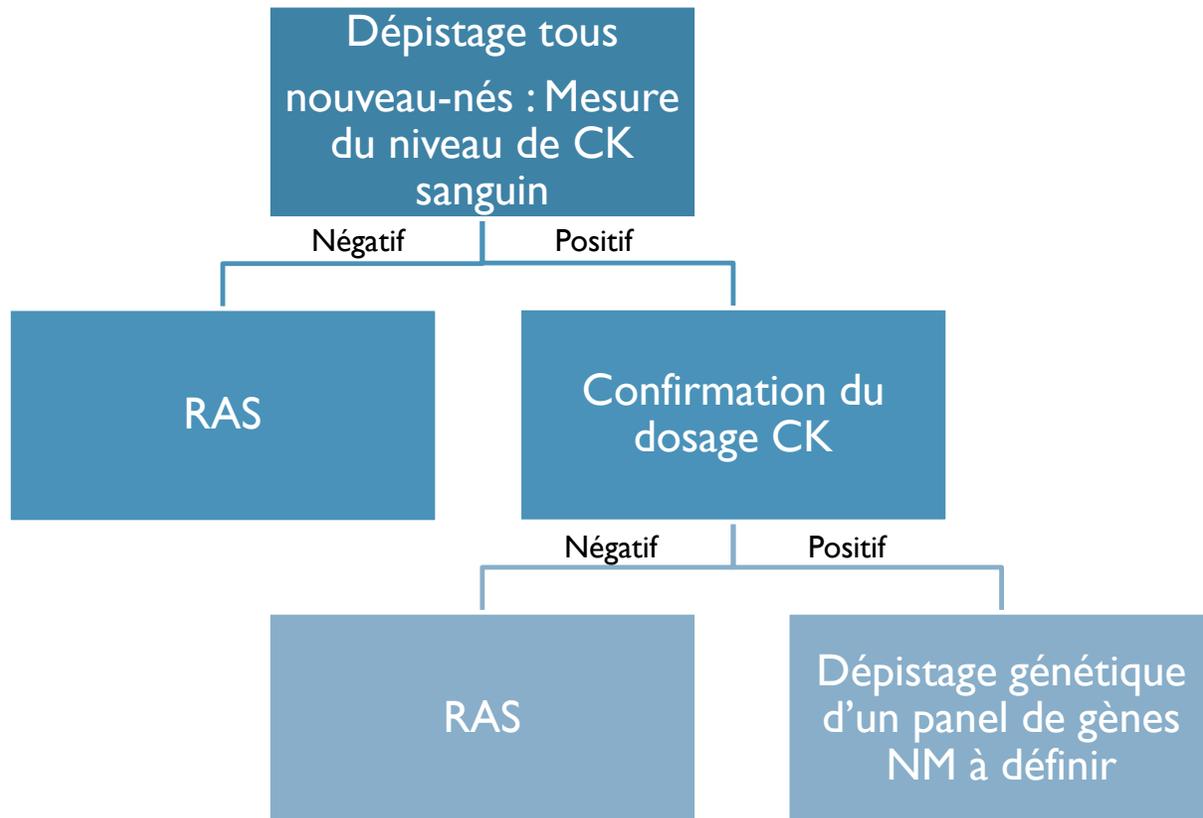
■ Consortium coordonné par EURORDIS et incluant l'EJP-RD, OrphaNET, les ERNs, World Duchenne Organization, AFM-Téléthon et FILNEMUS structuré au cours de l'été

■ Soumission d'un pré-projet le 29 septembre 2020 intégrant une participation au développement :

- d'un algorithme de diagnostic utilisant l'Intelligence artificielle et les données des registres patients.
- d'un protocole de dépistage néonatal pour les maladies neuromusculaires associées à un niveau de Créatine Kinase anormal à la naissance

AXE 2 : TRAVAIL SUR LA MISE EN PLACE D'UN DNN DANS LA DMD

PRINCIPE DU PILOTE



- La participation au projet IMI consiste à :
 - Participer à la définition d'un protocole de dépistage néonatal des maladies neuromusculaires en 2 étapes: Dosage sanguin de la Créatine Kinase suivi d'un panel de gènes (à définir)
 - Démontrer la faisabilité du protocole sous la forme d'un pilote
 - L'Île-de-France pourrait être une région candidate pour ce pilote

AXE 2 : TRAVAIL SUR LA MISE EN PLACE D'UN DNN DANS LA DMD

PROCHAINES ETAPES

- Evaluation du pré-projet par le Comité Scientifique de IMI (et experts externes)
- Sélection d'un unique consortium (information courant décembre)
- Discussion avec les partenaires pharmaceutiques de l'EFPIA afin de définir leurs apports en nature
- Soumission du projet final au plus tard le 17 mars 2021
- Projet de 5 ans

PERSPECTIVES

- Axe 1: Dépistage néonatal de la SMA, les feux sont au vert : à venir rencontre ministère de la Santé, Dialogue HAS, bouclage du budget et dépôt CPP (T1 2021)
- Axe 2 : Projet dépistage néonatal DMD et autres maladies du muscle : échéances du projet IMI. (Décembre 2020 / mars 2021)
- Axe 3 : Inventaire des maladies neuromusculaires et mitochondriales pour lesquelles un dépistage néonatal aurait un impact sur la prise en charge des patients et serait réalisable : A LANCER 2021