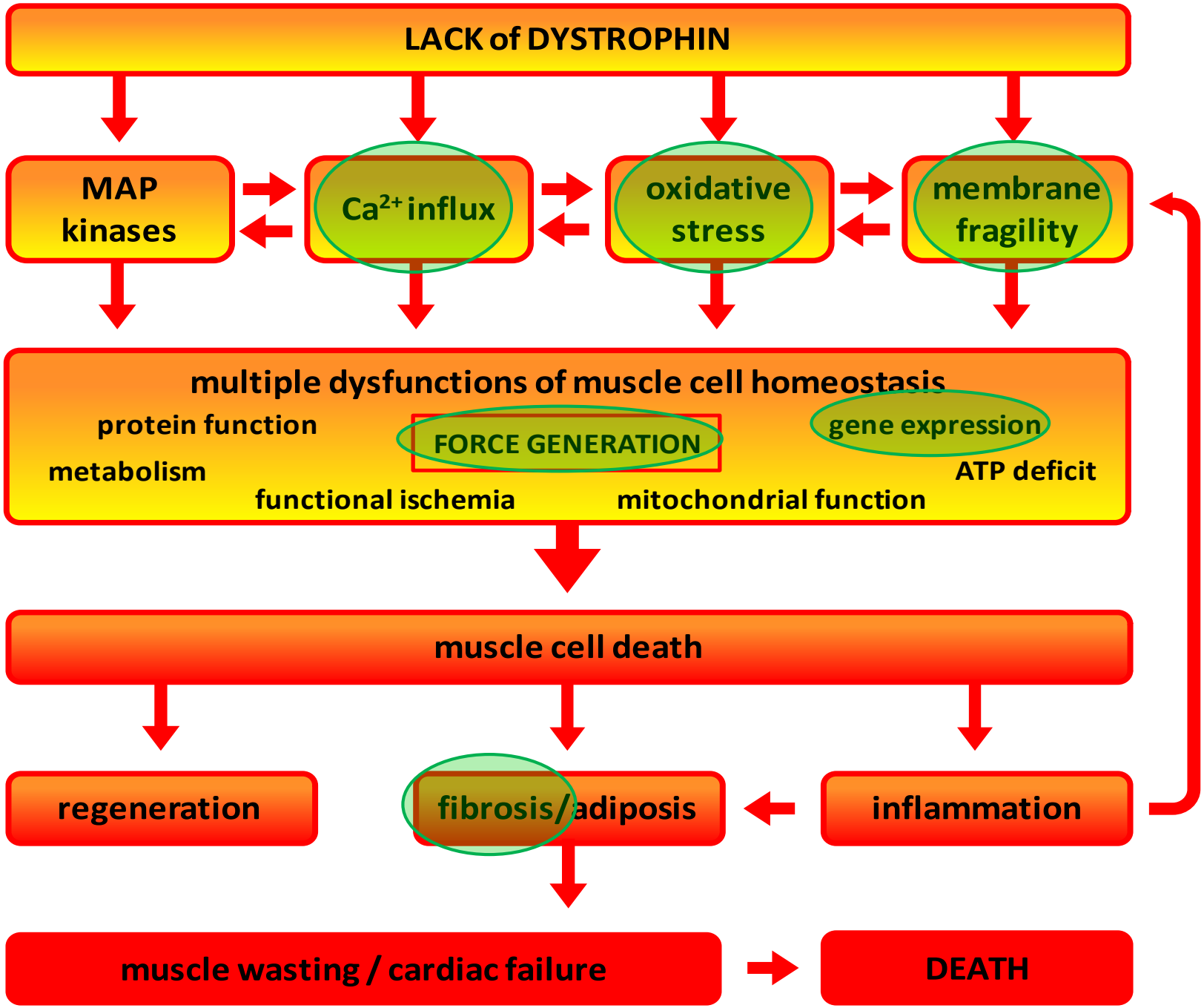
Repositionnement et innovation

- **Qu'est ce qui constitue une innovation thérapeutique** ?
  - La molécule elle-même ?
  - Son indication ?
- **trois exemples récents**
  - Tamoxifène et dystrophie musculaire de Duchenne
  - Salbutamol dans les SMC et dans la SMA
  - Metformine et maladie de Steinert
- **des questionnements en commun**
  - niveaux de preuve exigibles
  - prescriptions hors AMM
  - responsabilité médicale
  - Politique de remboursement
  - Le risque d'auto-prescription

Tamoxifène et DMD

- **Molécule utilisée dans le K du sein hormono-dépendant**
  - non pour ses effets anti-mitotiques
  - mais pour son action sur le récepteur aux oestrogènes
  - Modulateur non-stéroidien du récepteur à l'oestradiol
  - 40 ans de recul
  - des millions d'individus exposés, majoritairement des femmes
  - bonne tolérance dans l'ensemble (cf. poster WMS 2019)

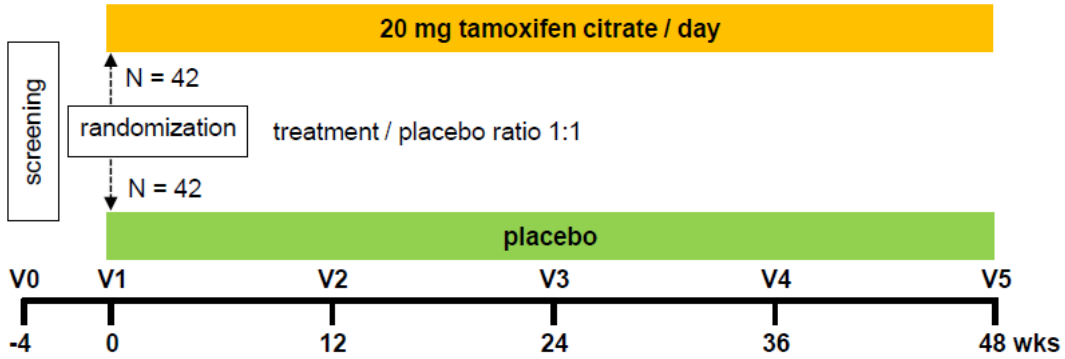
- **Les travaux chez l'animal**
  - Effets bénéfiques chez la souris mdx (O. Dorchies et d'autres)
  - mais aussi sur d'autres modèles musculaires (souris 'myotubulaire')


LACK of DYSTROPHIN
MAP kinases
Ca2+ influx
oxidative stress
membrane fragility
multiple dysfunctions of muscle cell homeostasis
protein function
FORCE GENERATION
gene expression
metabolism
ATP deficit
functional ischemia
mitochondrial function
muscle cell death
regeneration
fibrosis/adiposis
inflammation
muscle wasting / cardiac failure
DEATH

Tamoxifène et DMD

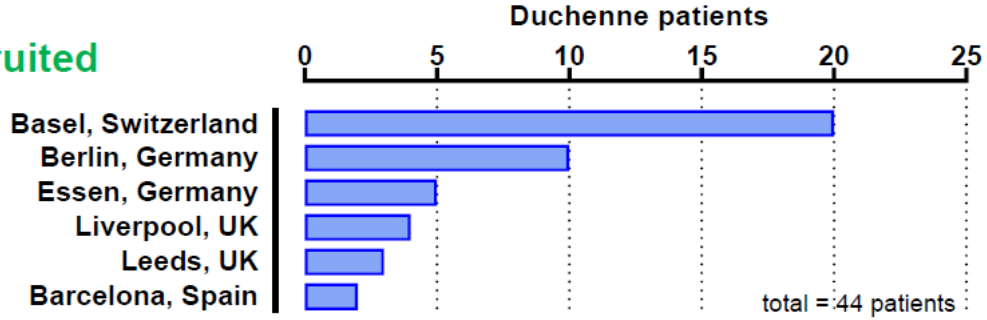
- **Essai multicentrique international 'TAMDMD'**
  - PI : D. Fischer (neuropédiatre, CHU Bâle)
  - Double aveugle, contre placebo, durée 48 semaines
  - Critère de jugement principal : D1 (MFM)
  - Financement associatif (fonds européens [E-Rare] et Duchenne-UK)
  - Groupe A ambulants (84 = 2 x 42) et groupe B non ambulants (16)
  - Recrutement UE + Turquie
  - La situation en France
    - deux centres de référence sur les rangs (Garches et Strasbourg)
    - refus initial des autorités de santé (début 2018) pour des questions méthodologiques
  - Les actions menées (HH, VL, DF, SSK)
    - recours amiable auprès de l'Agence du Médicament
    - accueilli favorablement le 4 octobre 2019
    - nouveau passage en commission CPP (3 décembre 2019)

- **TAMDMD:** Phase 3, international, placebo-controlled, double-blind, randomised, safety and efficacy trial (n = 100 boys)
- 6.5 to 12 yrs, ambulant, on steroids
- Placebo vs tamoxifen (20 mg/day)



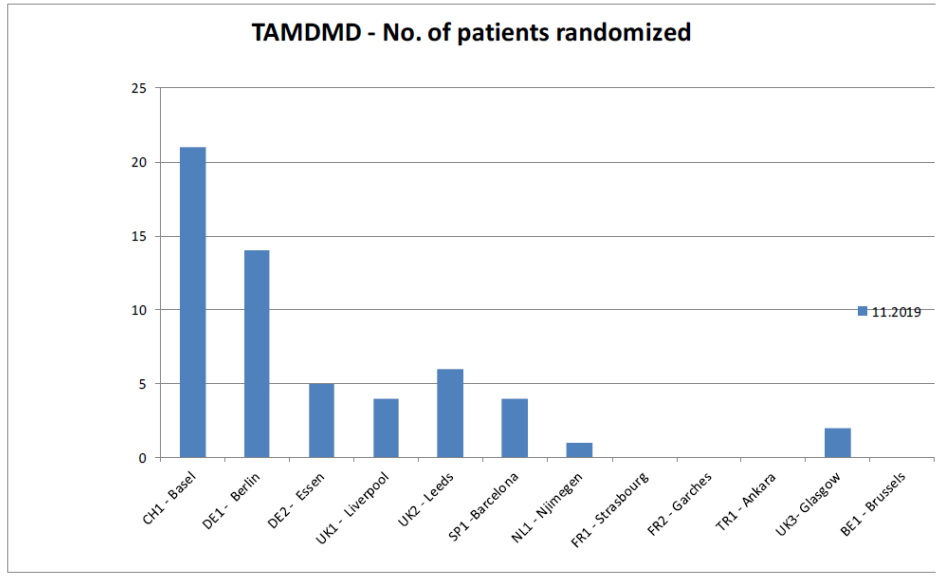
Prof. Dirk FISCHER
Basel Children's Hospital (UKBB)

- **44 / 100 patients recruited in 5 countries (Sept. 2019)**
- **No safety concern**



(see https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03354039)

Recruitment



Tamoxifène et DMD

- **Composition du groupe de travail**
  - Coordination assurée par Filnemus (Urtizberea)
  - Scientifiques (Dorchies, Briand)
  - Médecins (Amthor, Laugel, Isapof, Sarret, Pontier, Solé, Mercier, Barnerias…)
  - Représentants des associations de patients (Malaterre, Segovia, Brignol, Tabel, Petkovic-Lamy)
  - + invités à la demande (Fischer, …)

  - Une réunion constitutive le 19 septembre 2019
  - Contacts informels et partage d’informations depuis

Tamoxifène et DMD

- **Une mise au point dans les Cahiers de Myologie**
  - Olivier Dorchies & Tuy Nga Brignol
  - Juin 2019, numéro électronique libre de droits et d'accès
  - pp. 25-27
  - Etat des lieux au niveau scientifique, annonce du groupe de travail
- **Un poster présenté à la WMS 2019** (Copenhague)
  - Équipe Olivier Dorchies
- **Une mise au point dans un prochain numéro de VLM** (avril 2020)

MISE AU POINT

Cah. Myol. 2019 ; 19 : 25-27
© O. Dorchies et T.N. Brignol, publié par EDP Sciences, 2019

Le tamoxifène dans l'arsenal thérapeutique des maladies neuromusculaires ?

Olivier Dorchies, Tuy Nga Brignol

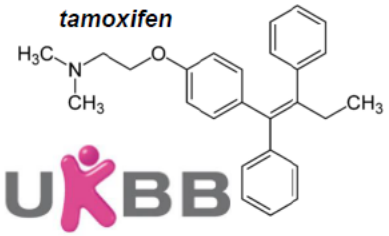
Compte tenu des coûts importants du développement clinique de nouvelles molécules et de la lenteur de la découverte de nouveaux traitements, repositionner un médicament « ancien » dans une nouvelle indication s'avère parfois une solution intéressante. Elle implique de réutiliser un composé dont la sécurité et la tolérance ont déjà été démontrées, avec potentiellement une réduction des délais et des budgets de développement, mais aussi une augmentation des chances de succès. Le tamoxifène, utilisé en oncologie depuis près de 40 ans, est ainsi considéré comme un candidat médicament prometteur pour la dystrophie musculaire de Duchenne mais aussi pour la myopathie myotubulaire liée à l'X. Point d'étape…

Paediatric use of tamoxifen: Good safety profile for boys with Duchenne muscular dystrophy and X-linked myotubular myopathy

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DES SCIENCES
ISPSO
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE SUISSE OCCIDENTALE
http://www.unige.ch/sciences/pharm/pb

Olivier M. DORCHIES [1], Laurence A. NEFF [1], Elinam GAYI [1], Coraline BAULET [1], Solenn FABIEN [1], Rosa de MESTRAL [1], Patricia HAFNER [2], Dirk FISCHER [2], Talya DOR [3], and Leonardo SCAPOZZA [1]

[1] Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Geneva, Switzerland,
[2] Division of Neuropaediatrics, University Children's Hospital, Basel, Switzerland
[3] Pediatric Neurology Unit, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel



UKBB
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Hadassah Medical Center

BACKGROUND

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is caused by the lack of dystrophin, a protein that connects the extracellular matrix to the cytoskeleton in muscle fibres. DMD boys develop progressive muscle wasting, leading to cardiac and respiratory failure and premature death.

X-linked myotubular (centronuclear) myopathy (XLMTM) is a very severe myopathy characterized by generalized hypotonia from birth and death of most patients before the age of 2.

Tamoxifen (a drug used against breast cancer) may be helpful for boys with DMD and XLMTM, as demonstrated by our preclinical work in mice (Dorchies, *Am J Physiol*, 2013; Gayi, *Nat Commun*, 2018; Gayi, *Chimia*, 2018; Dorchies, *Cah. Myol.*, 2019).

TAMDMD, a phase 3 placebo-controlled clinical trial, led by Professor Dirk Fischer (Basel, Switzerland) is being conducted in 5 European countries to assess the efficacy of tamoxifen on >100 DMD boys, of which 16 non-ambulant. Dr Talya Dor (Jerusalem, Israel) is conducting an **open-label trial** on 30 DMD boys, which suggests that tamoxifen is safe and stops motor decline in DMD boys. A clinical trial with tamoxifen for XLMTM is about to be set in both North America and Europe.

Tamoxifen is causing excitement in the Duchenne community and many families are giving the drug to their boys on their own. This goes along with concerns about off-label prescription, quality of alternative sourcing and safety of chronic modulation of estrogen signaling in boys.

METHODS

In the present work, we have identified and reviewed more than 30 papers dealing with paediatric usage of tamoxifen, including authorized prescription for McCune Albright syndrome, off-label prescription for gynecomastia, clinical trials for fibrotic disorders and gliomas and case reports of compassionate use for a variety of life-threatening diseases. The papers were scrutinized for doses, age and adverse events.

CONCLUSIONS

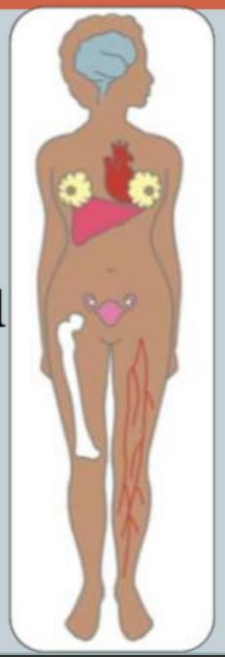
The use of tamoxifen in children seems not to be associated with any serious adverse events. No adverse event was reported in boys and no concern was raised as to the development of their genital tract, even at high doses for several years. Available data suggest that tamoxifen is safe for boys.

Communication affichée Congrès WMS, Copenhague, octobre 2019

Effect of Drug on Body Systems

Adverse Drug Reactions

- Increased risk of uterine cancer
  - Agonist in uterine ER
  - Increased cell proliferation
- Increased risk of blood clot formation
  - Increase in clotting factors
- Increased risk of cataract
  - Ophthalmic toxicities



Benefits of Drug

- Reduced risk of breast cancer
  - ER Antagonist
- Strengthens bones
  - ER Agonist
- Lower risk of heart disease
  - Increase HDL cholesterol
  - Reduce LDL cholesterol

Finally, **32 papers accounting for 339 patients** were scrutinized for age, tamoxifen doses, treatment duration and adverse events. We did not focus on tamoxifen efficacy in the conditions it was used for. Data were analyzed and graphs constructed by OMD and LAN.

Author	Year	Journal	Condition	Gender
Akgül, S	2012	*J Pediatr Endocrinol Med*	Pubertal gynecomastia	M
Akgül, S	2016	*J Pediatr Endocrinol Med*	Pubertal gynecomastia	M
Alagaratnam, TT	1987	*J R Coll Gen Pract*	Pubertal gynecomastia	M
Ben Arush, MW	1999	*Pediatr Hematol Oncol*	Gliomas (astrocytoma)	M / F
Broniscer, A	2000	*J Clin Oncol*	Gliomas (brainstem)	M / F
de G. Buff Passone, C	2015	*Horm Res Pediatr*	McCune Albright Syndrome	F
Dedeoglu, F	2001	*J Rheumatol*	Retroperitoneal fibrosis	F
Demir, K	2010	*J Pediatr Adolesc Gynecol*	Juvenile breast hypertrophy	F
Derman, O	2003	*Int J Adolesc Med Health*	Pubertal gynecomastia	M
Derman, O	2004	*J Pediatr Endocrinol Med*	Pubertal gynecomastia	M
Derman, O	2008	*J Pediatr Endocrinol Med*	Pubertal gynecomastia	M
Eugster, EA	1999	*J Pediatr Endocrinol Med*	McCune Albright Syndrome	F
Eugster, EA	2003	*J Pediatr*	McCune Albright Syndrome	F
González-Niño, C	2007	*J Pediatr Endocrinol Med*	Precocious puberty in BPES	F
Hooper, PD	1985	*J R Coll Gen Pract*	Pubertal gynecomastia	M
Kirmizibekmez, H	2015	*Cancer*	McCune Albright Syndrome	F
König, R	1987	*Klin Padiatr*	Pubertal gynecomastia	M
Kreher, NC	2005	*Pediatrics*	Short stature in boys	M
Lackner, H	2004	*J Pediatr Hematol Oncol*	Desmoid tumours	M / F
Lawrence, S	2004	*J Pediatr*	Pubertal gynecomastia	M
Maddalozzo	1993	*Int J Pediatr Otorhinolaryngol*	Desmoid tumours	M
Madden, JR	2001	*Med Pediatr Oncol*	Ependymoma (spinal cord)	F
Michalski, A	2010	*J Neurooncol*	Gliomas (pontine gliomas)	M / F
Mukherjee, A	1995	*Br J Urol*	Desmoid tumours	M
Nóvoa, F	2002	*Horm Res*	Pubertal gynecomastia	M
Pollack, IF	1997	*Clin Cancer Res*	Gliomas (refractory malignan	M / F
Saito, R	2014	*Horm Res Pediatr*	Gynecomastia due to PAIS	M
Sawathiparnich, P	2006	*J Pediatr Endocrinol Med*	McCune Albright Syndrome	F
Skapek, SX	2013	*Pediatr Blood Cancer*	Desmoid tumours	M / F
Walter, AW	2000	*J Pediatr Hematol Oncol*	Gliomas (low-grade)	M / F
Yoffe, R	2007	*Pediatr Blood Cancer*	Childhood ependynoma	F
Zehetner, A	2015	*Int J Pediatr Adolec Med*	Pubertal gynecomastia	M

+ Veille biblio sur la toxicité oculaire (TN Brignol)

Tamoxifène et DMD

- **Projet d'enquête** (premier trimestre 2020)
- Questions:
  - Pour sujets non encore traités : intentions d'entrer dans un essai randomisé
  - Ampleur du phénomène des prescriptions
  - Chez DMD (enfants et adultes) et BMD (enfants et adultes)
  - Modalités des prescriptions (CCRMR, MT, auto-prescription doses, …)
  - Effets positifs et négatifs rapportés
  - Raisons de l'initiation du traitement
  - Raisons de l'arrêt du traitement si arrêt
  - Autres médications: *médicaments + suppléments alimentaires (citrulline, anti-oxydants, créatine)*

Tamoxifène et DMD

- **Recueil standardisé de données** (à venir)
  - À faire dans les CRMR et CCMR pour les prescriptions hors essai
  - Efficacité :
    - Chiffres de MFM, du test de 6 minutes de marche
    - Autres scores fonctionnels
    - Spirométrie (capacité vitale)
    - Echocardiographie (fonction VG)
  - Tolérance :
    - hépatique, oculaire, hématologique, autres
  - Quelle posologie ?
  - Dosages pharmaco sophistiqués ?
    - Taux tamoxifène et trois métabolites majeurs (4-hydroxy-TAM, n-desmethyl-TAM et endoxifen)
    - statut Cyp2D6 et Cyp3A4
  - Création d'un observatoire ou d'un simple registre ?
  - Ou nouveau pétale de l'entrepôt de données DMD en cours de déploiement ?

Autres molécules en repositionnement

Filnemus
Filière Neuromusculaire

Metformine et maladie de Steinert

Filnemus
Filière Neuromusculaire

- **Eléments de contexte**

  - Suite à criblage de molécules in vitro (M. Peschanski et al)
  - Un essai randomisé (G. Bassez et al.) positif pour la metformine
  - Efficacité sur la marche (test de 6 minutes de marche)
  - Effets secondaires connus (digestifs)
  - Depuis, assez peu de prescriptions
  - Peu d'encadrement ou de recueil standardisé de données
  - Familles/patients un peu perdues
  - Que faire docteur ?
  - Pas de laboratoire prêt à déposer une demande d'extension d'AMM
  - un essai en cours (ou à venir) en Italie ?