

# LES THERAPIES INNOVANTES FUTURES PROCHES

## COTE « ENFANTS »

Emmanuelle Lagrue

Service « Neuropédiatrie et Handicaps » Tours

Réunion Thérapies Innovantes FILNEMUS 03/12/2019

# CE DONT ON PARLERA...OU PAS

- Etat de lieux à faire en 15 minutes...
- DMD et SMA « seulement »
- Peu / pas d'explication sur les ressorts physiopathologiques des différentes thérapeutiques
- Je m'excuse par avance de diapositives (trop) chargées
- Je suis à disposition ce soir au demain pour toute question
- Je donne le topo à qui veut
- Disclosures: Board / symposia / participations à des congrés avec Avexis, Biogen, Roche, Santhera, Sarepta

# DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

- Restauration de la dystrophine
- Réduction de l'inflammation et de la fibrose
- Augmentation de la masse musculaire
- Autres axes:
  - Amélioration du statut énergétique cellulaire
  - Homéostasie calcique

# RESTAURATION PAR EXON SKIPPING

- Sarepta®
  - ASO / oligonucléotide antisens type morpholino
  - Skipping du 51: Exondys 51, déjà sur le marché aux USA, essai Européen en cours 12 patients
  - Casimersen skipping du 45 / Golodirsén skipping du 53 (Vivondys 53): étude ESSENCE, phase 3 internationale (i-Motion, Nantes, Toulouse), résultats intermédiaires encourageants, augmentation de la dystrophine sur les biopsies
  - Rejet par la FDA du Vivondys 53 aux USA en 08/19
- Wave Life Sciences:
  - Skipping du 51: suvodirsén
  - ASO stereopurs, phase 2/3 DYSTANCE 51 (USA, Canada, Australie, Japon)
  - Premier essai sélectionné par la FDA dans le programme pour les « complex innovative trial design »
- NS Pharma / Nippon Shinyaku:
  - Skipping du 53: viltolarsén
  - Phase 2/3, RACER 53, USA et Japon, fin en 2024

# RESTAURATION PAR THERAPIE GENIQUE

- Sarepta: AAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin, couvre les exons 18 à 58 soit 60-70% des patients, 28 garçons (4 traités puis 24 double aveugle), 4-7 ans, ambulants, sous stéroïdes
- Pfizer: AAV microdystrophine, 6 garçons, 5-12 ans, ambulants, sous stéroïdes, arrêté en 07/19 pour SAE (atteinte rénale chez un enfant)
- Solid Biosciences: IGNITE DMD, 4 garçons, 4-17 ans, ambulants ou non, sous stéroïdes, arrêté pour la deuxième fois en 06/2019 pour SAE (activation du complément)

# REDUCTION INFLAMMATION / FIBROSE

- Edasanolexent (Catabasis): inhibition du NF- $\kappa$ B, indépendant de la mutation, 4-7 ans, essai POLARIS-DMD (USA, Europe, Australie, pas de centre français), recrutement fini
- Vamorolone (ReveraGen Biopharma / Santhera / Idorsia): stéroïde dissocié, phase 2B VISION-DMD
- Tamoxifene: cf Andoni
- Déflazacort (Emflaza, PTC Therapeutics)

# AUGMENTATION DE LA MASSE

- Givinostat (Italfarmaco): activation de la follistatine, phase 3, USA-Canada et Europe, régime de corticoïde variable (iMotion, Nantes)
- RG6206 (Roche/Genentech): inhibition de la myostatine, essai SPITFIRE phase 2/3, Europe et USA, (iMotion, Lyon, Nantes, Strasbourg)

# AUTRES AXES

- Amélioration du statut énergétique cellulaire: Idébénone / Puldysa (Santhera): phase 3 USA, Israël, Europe (iMotion, Nantes, Montpellier, Paris, Toulouse)
- Homéostasie calcique: riméporide (EspeRare Foundation)





# AMYOTROPHIE SPINALE

- Remplacement du gène
- Augmentation de SMN2
- Augmentation de la masse musculaire

# REEMPLACEMENT DU GENE

- Zolgensma (RegenX/Avexis/Novartis):
  - STRIVE EU: 33 patients, âge < 6 mois, 1 ou 2 copies SMN2, une seul site français (i Motion)
  - ATU nominative, 2 centres ayant injecté actuellement (Necker, Toulouse)
  - STRONG: administration intra thécale, essai suspendu par la FDA fin octobre 2019 suite à données animales

# SMN 2 BACK UP (1)

- Spinraza (Biogen): escalade de dose (28 mg ou 50 mg, calendrier différent)
  - Groupe A: début > 6 mois, enfants âges de 2 à 15 ans
  - Groupe B:
    - Début avant 6 mois et enfant de moins de 7 mois
    - Début après 6 mois, âge 2-10 ans, station assise indépendante, score HFMSE 10-54
  - Groupe C: patients adultes ambulatoires

# SMN2 BACK UP (2)

- Risdiplam (Roche / PTC / SMA Foundation):
  - FIREFISH: nourrissons type 1 âgés de 1 à 7 mois
  - SUNFISH: patients type 2 et 3 âgés de 2 à 25 ans
  - JEWELFISH: patients type 2 et 3 âgés de 12 à 60 ans ayant précédemment reçu du nusinersen ou participé à un essai SM2 modificateur
  - RAINBOWFISH: nourrissons présymptomatiques de la naissance à 6 semaines
- Branaplam (Novartis): phase 1-2 terminée

# AUGMENTATION DE LA MASSE

- Reldesemtiv (Cytokinetics / Astellas):
  - Activateur de la troponine
  - Type 2 à 4
  - Phase 2
- SRK015 (Scholar Rock): activateur de la myostatine, phase 2 à venir

# TAKE HOME MESSAGES

- Multiples pipelines en cours
- Plus de questions que de réponses
- En particulier, capacité de système de soins à intégrer ces nouvelles prises en charge (finances, charge médicale, etc...)





# ASO STEREOPURS VS STANDARDS

- Brins courts d'ADN ou ARN
- Stabilisés par phosphorothiate
- Ce qui crée une chiralité à chaque phosphate incorporé
- ASO standards: pas de sélection des diastéréo-isomères, 20 nucléotides, 19 phosphates modifiés, 500.000 isomères possibles, risque d'effets pharmacologiques non souhaités
- ASO stéréopurs: R ou S sélectionné à chaque phosphate

# COMPLEX INNOVATIVE TRIAL DESIGNS PROGRAM / FDA

- Utilisation de statistiques Bayésiennes ou autres techniques innovantes
- Inclut deux interactions avec les experts de la FDA
- Approche Bayésienne:
  - Permet de déterminer à partir de faibles effectifs la probabilité à postériori que le traitement testé amène du bénéfice
  - Permet aussi d'estimer la probabilité que l'effet se situe dans un intervalle spécifique ou encore la taille de l'effet le plus probable
  - Résout le problème des difficultés de recrutement