

Thérapies Innovantes & Maladies NeuroMusculaires

Intrication étroite entre Recherche Clinique, Essais Thérapeutiques et Soins

*Mme F Auriol, Unité de Recherche Clinique, Hôpital des Enfants, Toulouse
Dr E Wallach, Dr C Cancès, CR MNM AOC & Neurologie Pédiatrique, Toulouse*

Liens d'intérêts

Activités de consultant :

Pfizer, Roche

Investigateur principal :

Roche, Sarepta, Novartis Gene Thérapy

Financement de projet de recherche :

-

Financement de congrès :

Novartis Gene Thérapy

Médicaments de Thérapie Innovante

Défini par le règlement européen n° 1394/2007, décret n° 2012-1236 du 6/11/2012 : **notion de MTI, avec un statut juridique spécifique, encadrant la recherche et le développement, puis l'obtention de l'AMM**

Les médicaments de "thérapie génique"

Les médicaments de "thérapie cellulaire somatique"

Les médicaments "issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire"

Les médicaments "combinés de thérapie innovante"

...Exigences applicables après AP

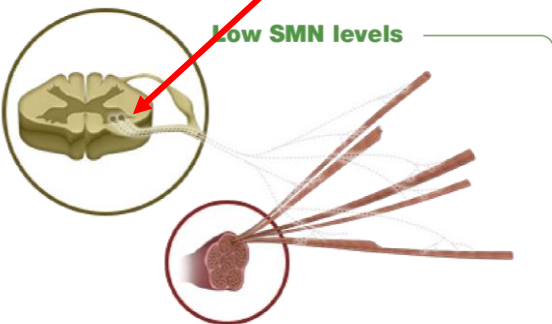
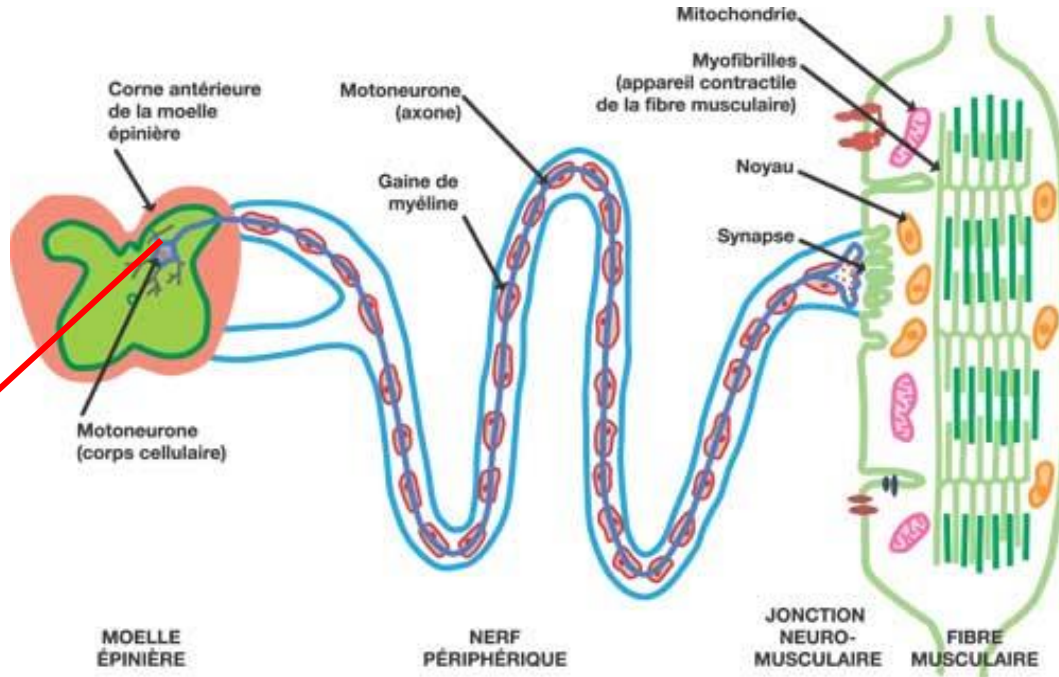
Un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables

Une gestion adaptée des risques

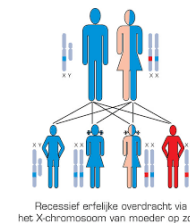
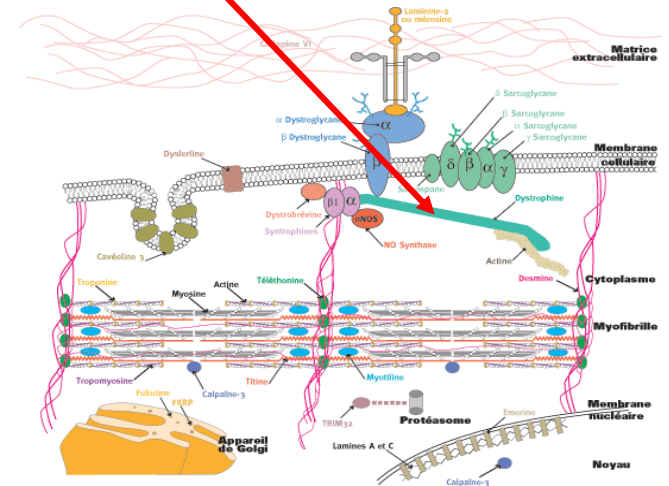
Les Maladies NeuroMusculaires

SMA

DMD



Amyotrophie Spinale Infantile



Dystrophie Musculaire de Duchenne

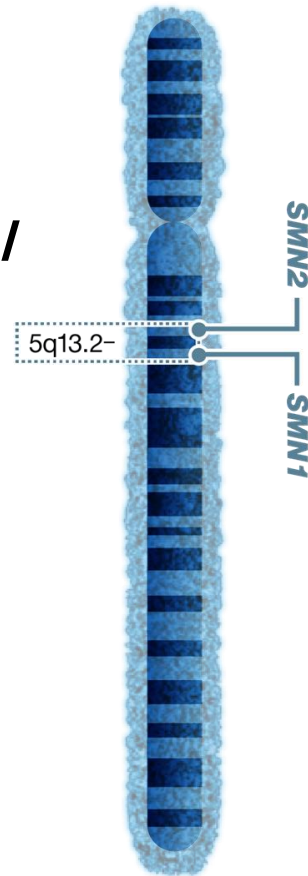
SMA : aspects génétiques

Incidence :

1/10 000, soit environ **70 à 80 / an** (dont 35 à 40 SMA1)

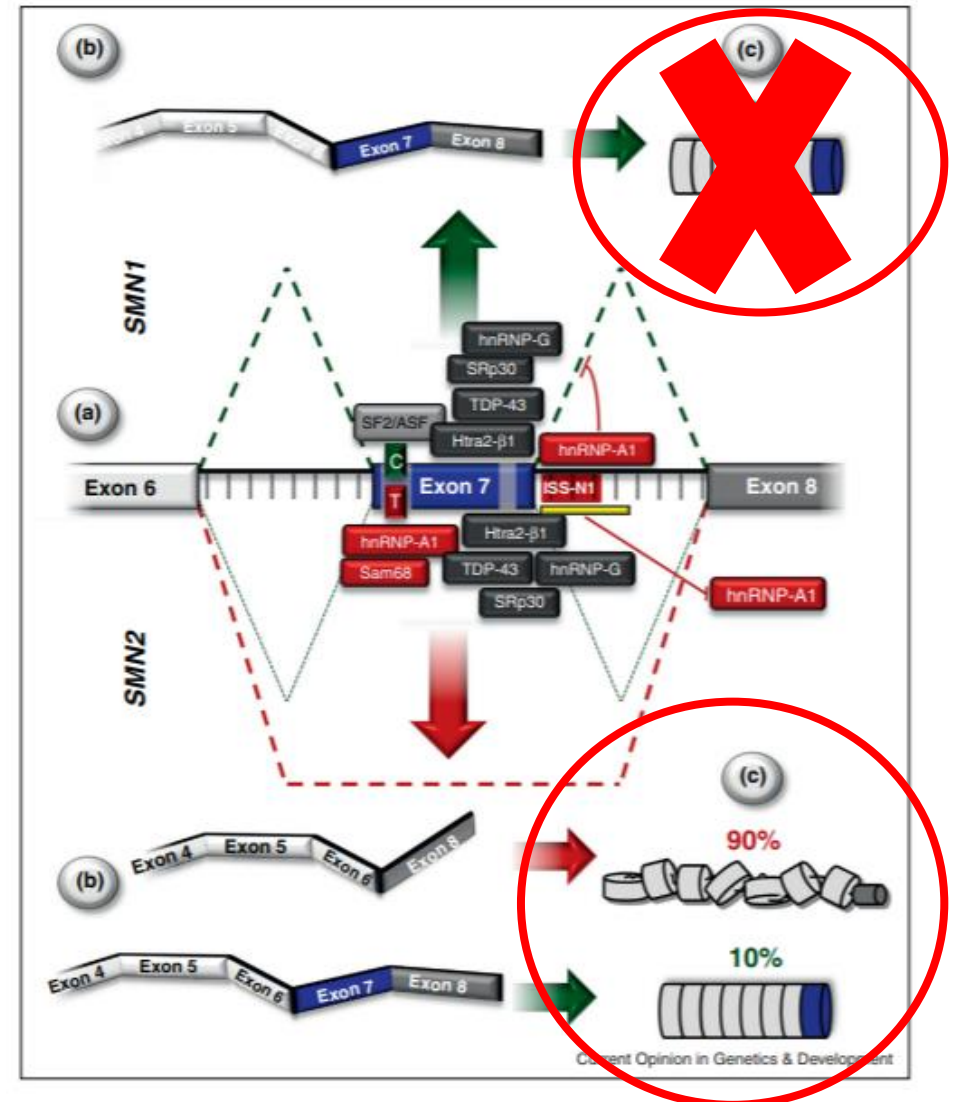
Prévalence :

2 500 personnes, tous types confondus

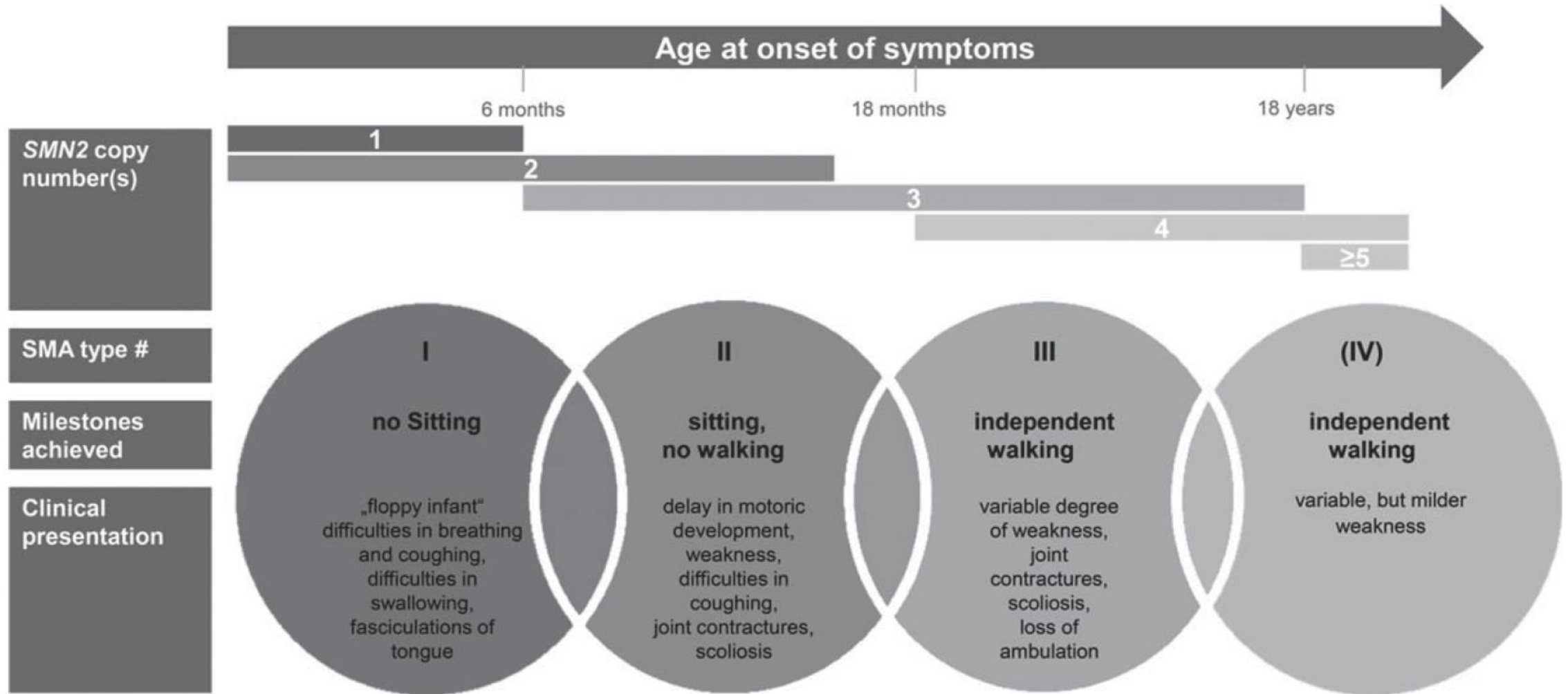


Gène SMN1

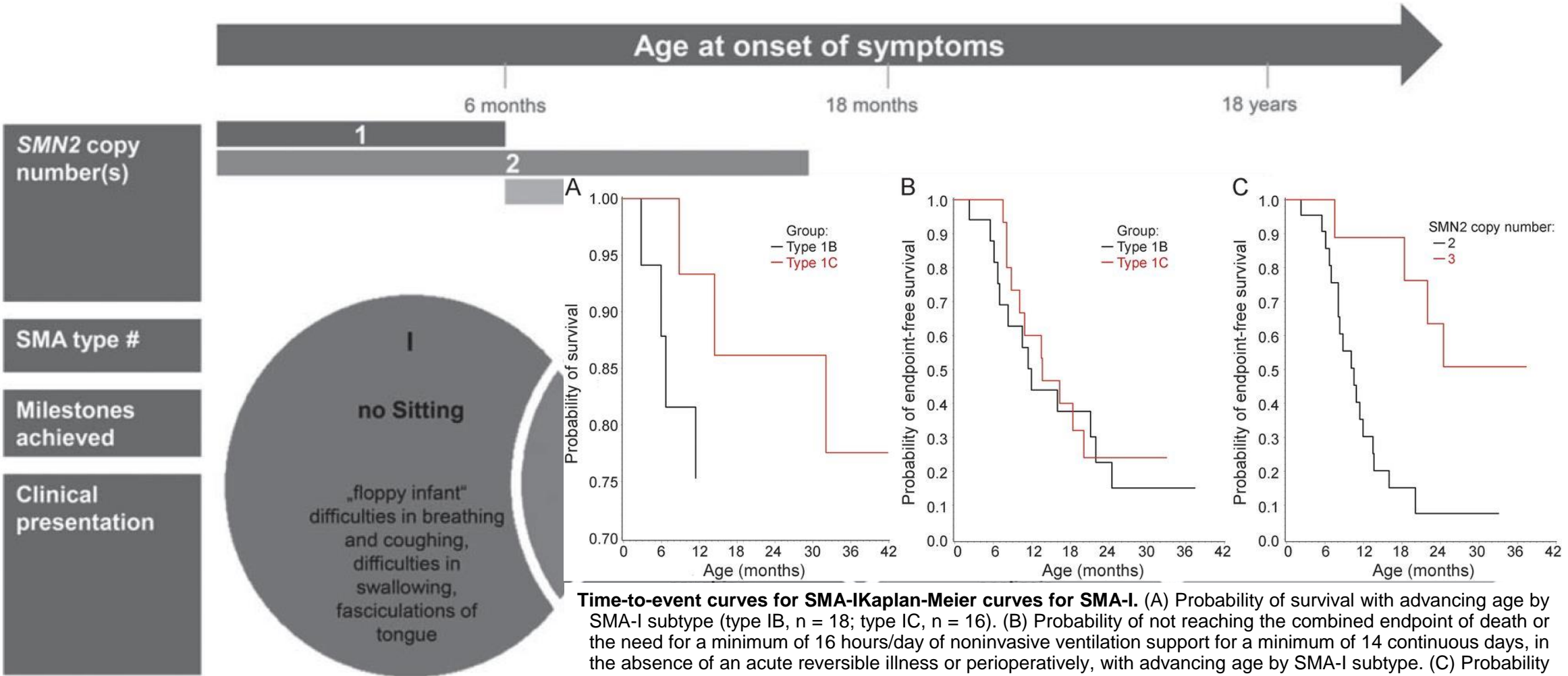
Gène SMN2



SMA : aspects cliniques



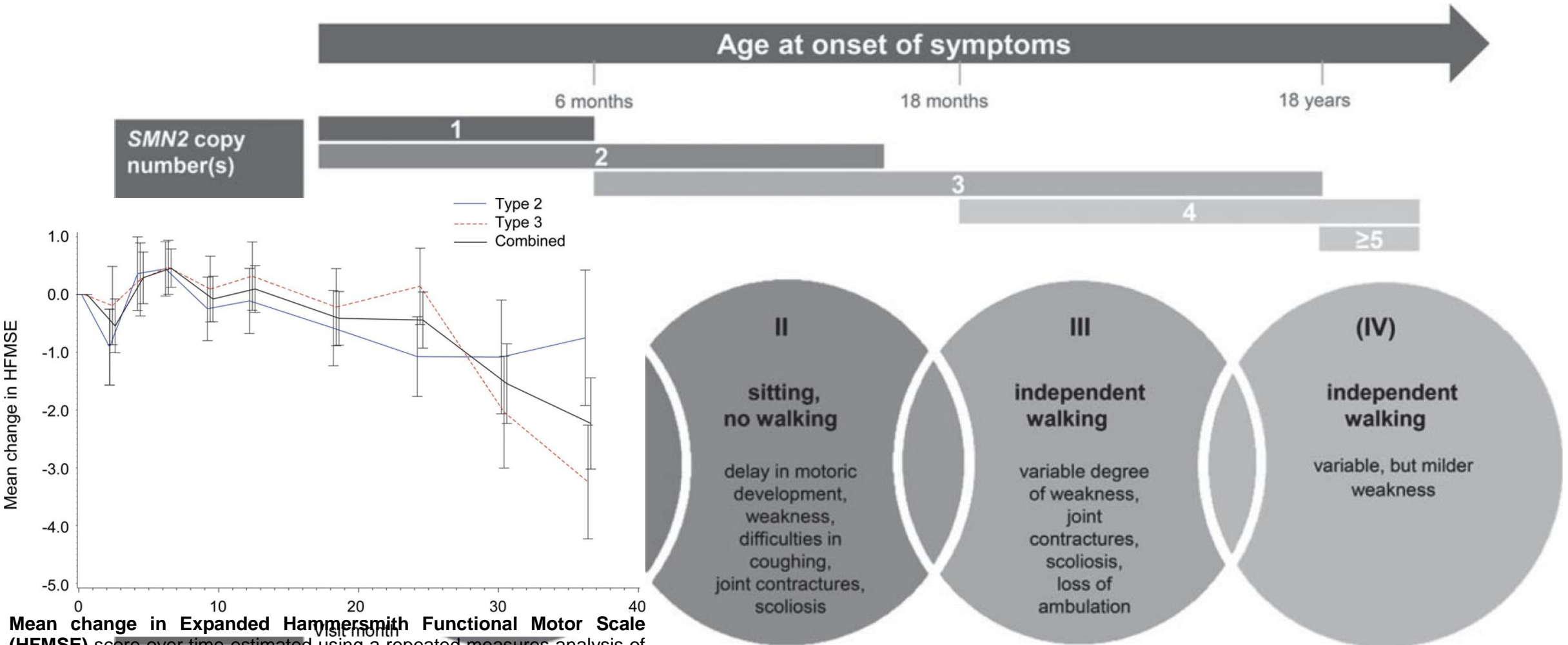
SMA1 : histoire naturelle & survie



Time-to-event curves for SMA-I-Kaplan-Meier curves for SMA-I. (A) Probability of survival with advancing age by SMA-I subtype (type 1B, n = 18; type 1C, n = 16). (B) Probability of not reaching the combined endpoint of death or the need for a minimum of 16 hours/day of noninvasive ventilation support for a minimum of 14 continuous days, in the absence of an acute reversible illness or perioperatively, with advancing age by SMA-I subtype. (C) Probability of not reaching the combined endpoint with advancing age by SMN2 copy number (2 copies, n = 23; 3 copies, n = 9). SMA-I = spinal muscular atrophy type I.

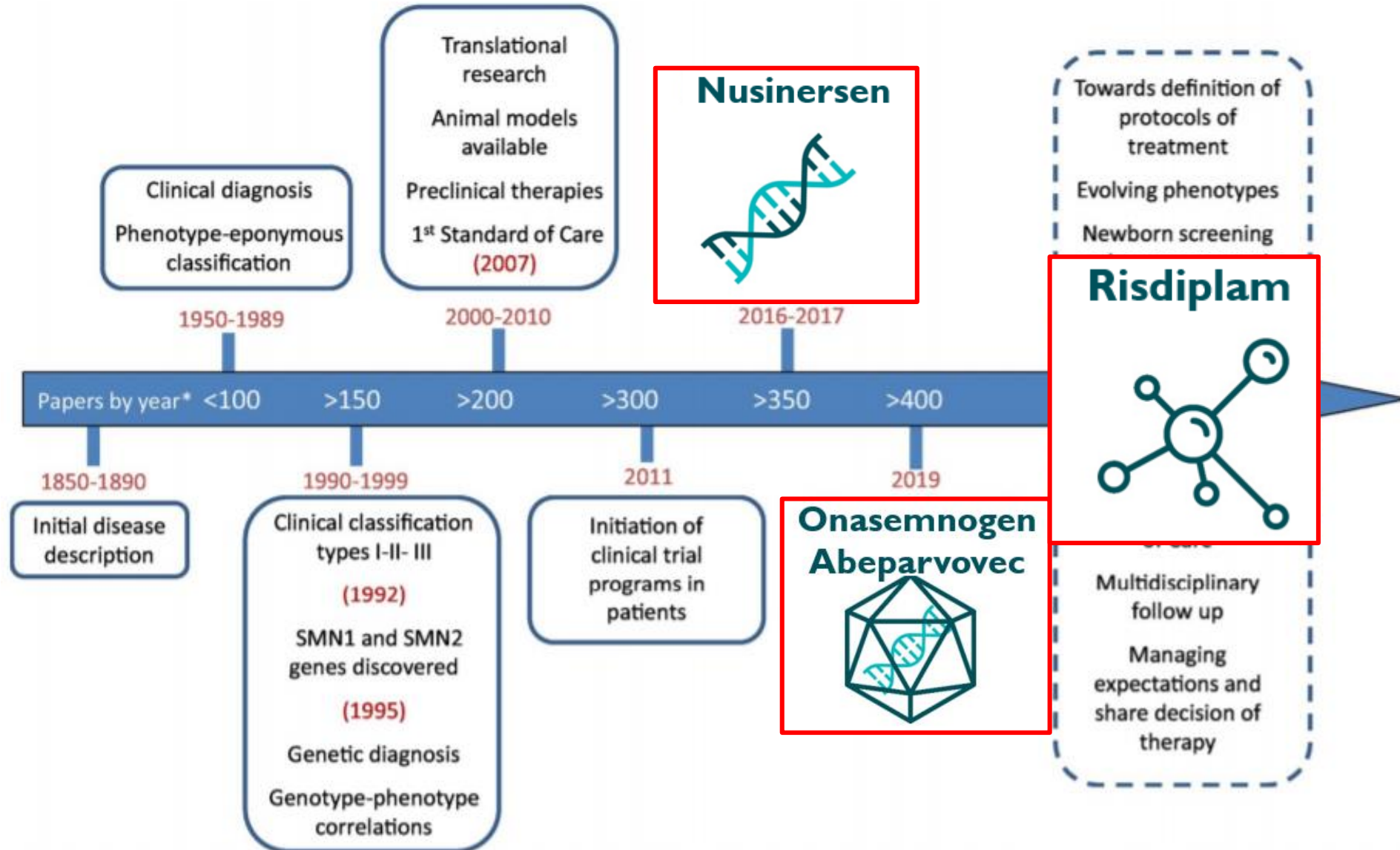
Survie : 8% à 20 mois

SMA2 et 3: histoire naturelle fonctionnelle

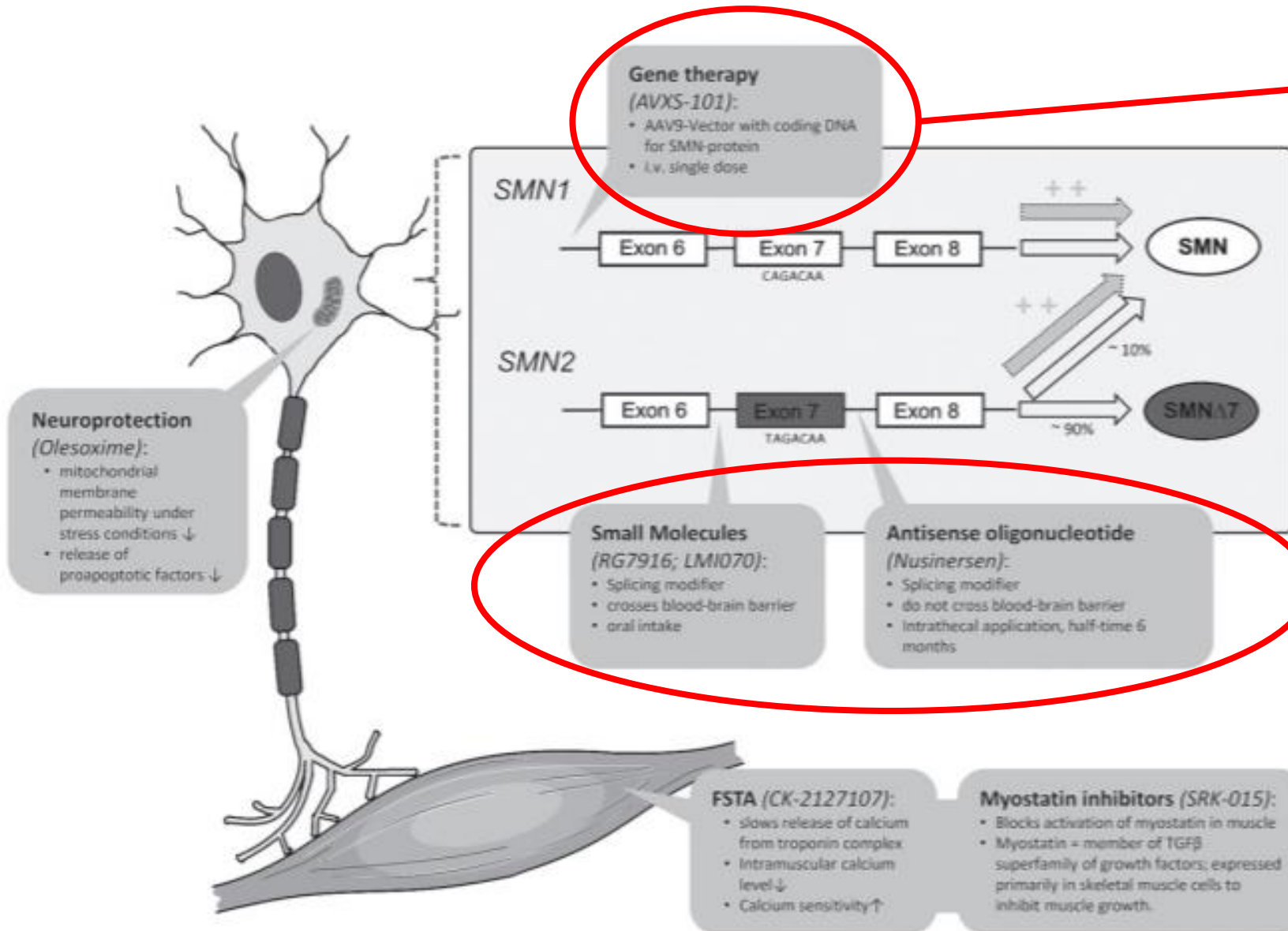


Mean change in Expanded Hammersmith Functional Motor Scale (HFMSE) score over time estimated using a repeated measures analysis of covariance model with time treated as a categorical variable Error bars indicate 1 SEM. Mean changes are plotted for spinal muscular atrophy (SMA) 2 and SMA 3 combined, SMA 2 only, and SMA 3 only.

SMA : Emergence des Thérapies innovantes



SMA & Traitements « ciblées »



Thérapie Génique
Mai 2019



Modulateurs de l'épissage du gène SMN2
2017 & 2020





SMA : Mécanisme d'action du Nusinersen (ASO)

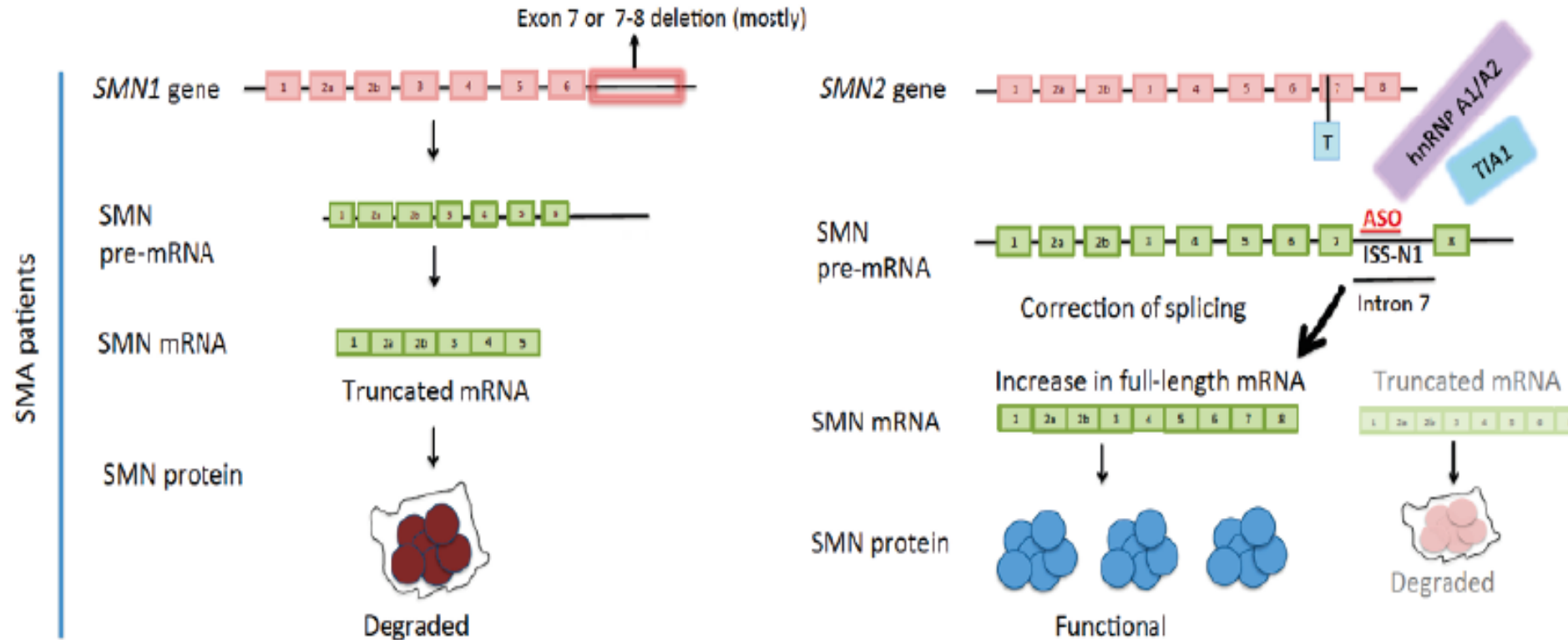
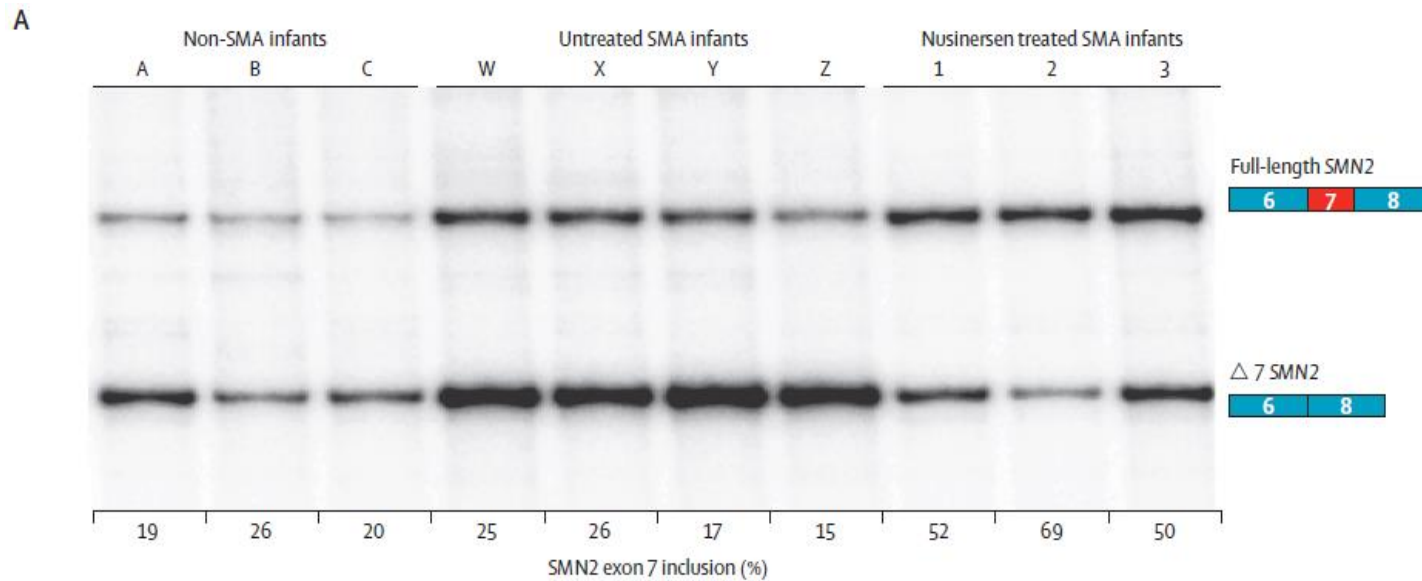


Figure 2. Binding region of ASO (nusinersen) in SMN2 pre-mRNA.

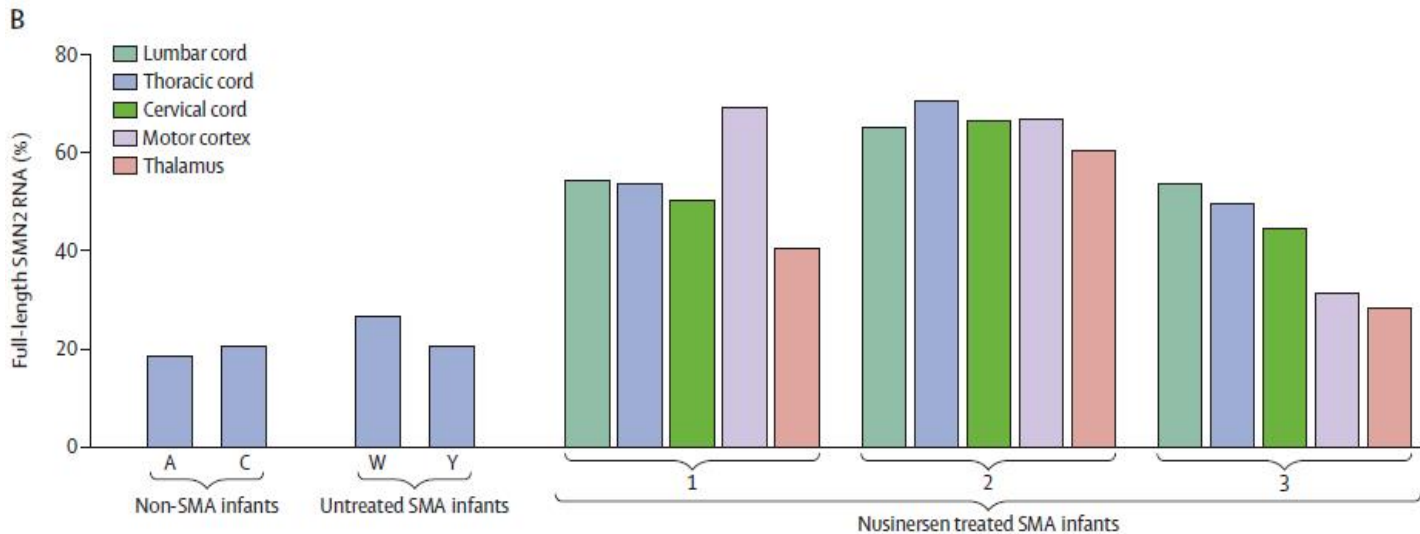
Oligonucléotide antisens qui se lie à un site d'inactivation intronique de l'épissage présent dans l'intron 7 de l'ARN pré-messager du gène SMN2, et déplace les facteurs d'épissage, induisant une « rétention » de l'exon 7 dans l'ARNm de SMN2



SMA : Mécanisme d'action du Nusinersen (ASO)



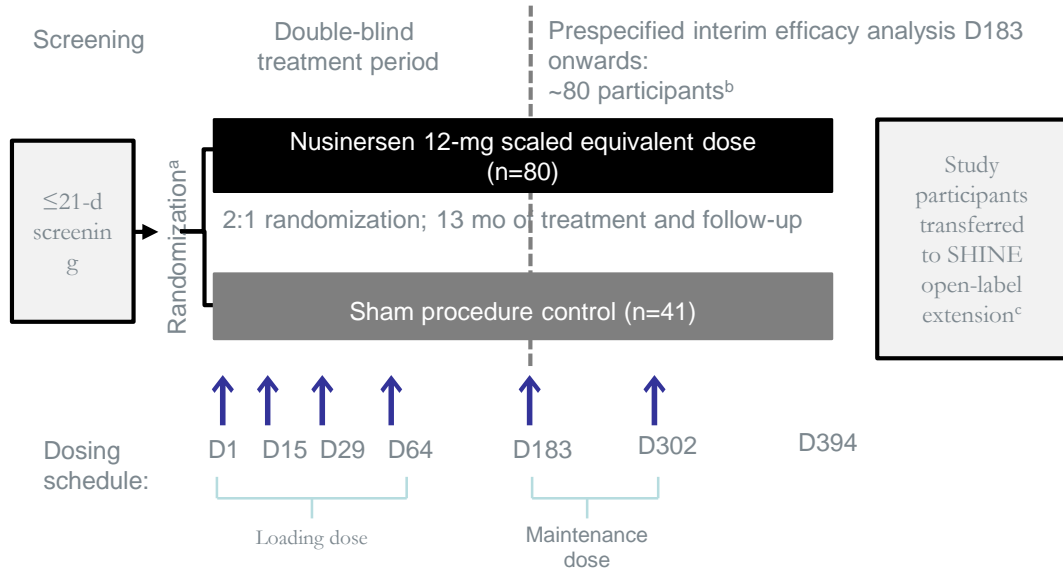
Augmentation de 2 à 3 fois la production de SMN



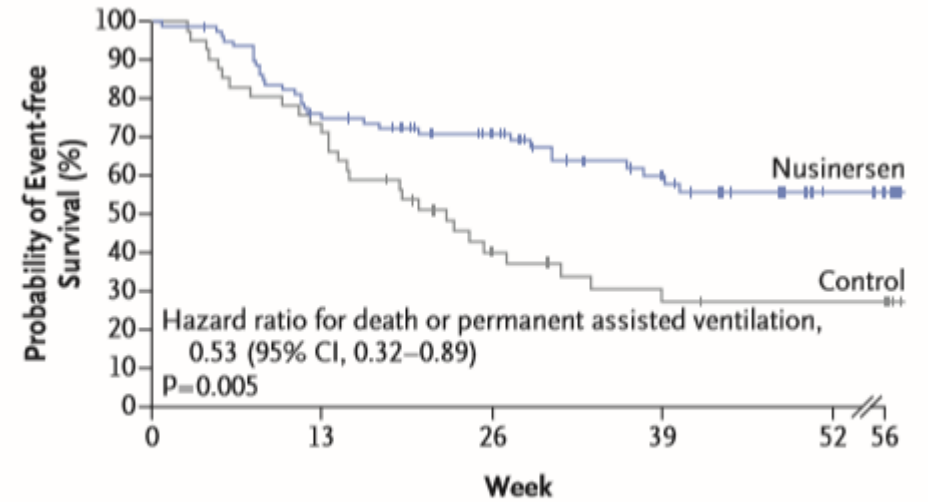


Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, N.L. Kuntz, J. Kirschner, C.A. Chiriboga, K. Saito, L. Servais, E. Tizzano, H. Topaloglu, M. Tulinius, J. Montes, A.M. Glanzman, K. Bishop, Z.J. Zhong, S. Gheuens, C.F. Bennett, E. Schneider, W. Farwell, and D.C. De Vivo, for the ENDEAR Study Group*



A Event-free Survival



No. at Risk

	0	13	26	39	52	56
Nusinersen	80	59	46	29	16	13
Control	41	30	14	9	7	7



SMA1 : Etapes du développement moteur sous Nusinersen



Sitting without support



Hands and knees crawling



Standing with assistance



Walking with assistance



Standing alone



Walking alone

0,4 ans

Nusinersen dans ENDEAR et SHINE (Délai médian depuis l'administration de la 1ère dose du nusinersen jusqu'au MMDR J1 = 2.08 ans)

2,08 ans

MMDR Jour 1 (n = 59)	22 (37%)	1 (2%)	5 (8%)	3 (5%)	0	0
MMDR Jour 480 (n = 58)	37 (64%)	3 (5%)	11 (19%)	4 (7%)	1 (2%)	1 (2%)

3,4 ans

Nusinersen dans SHINE (Traitement simulé dans ENDEAR; Délai médian de la 1ère dose à MMDR Jour 1 = 1.34an)

MMDR Jour 1 (n = 22)	0	0	0	0	0	0
MMDR Jour 480 (n = 20)	1 (5%)	0	0	0	0	0

Scoliose : 30%

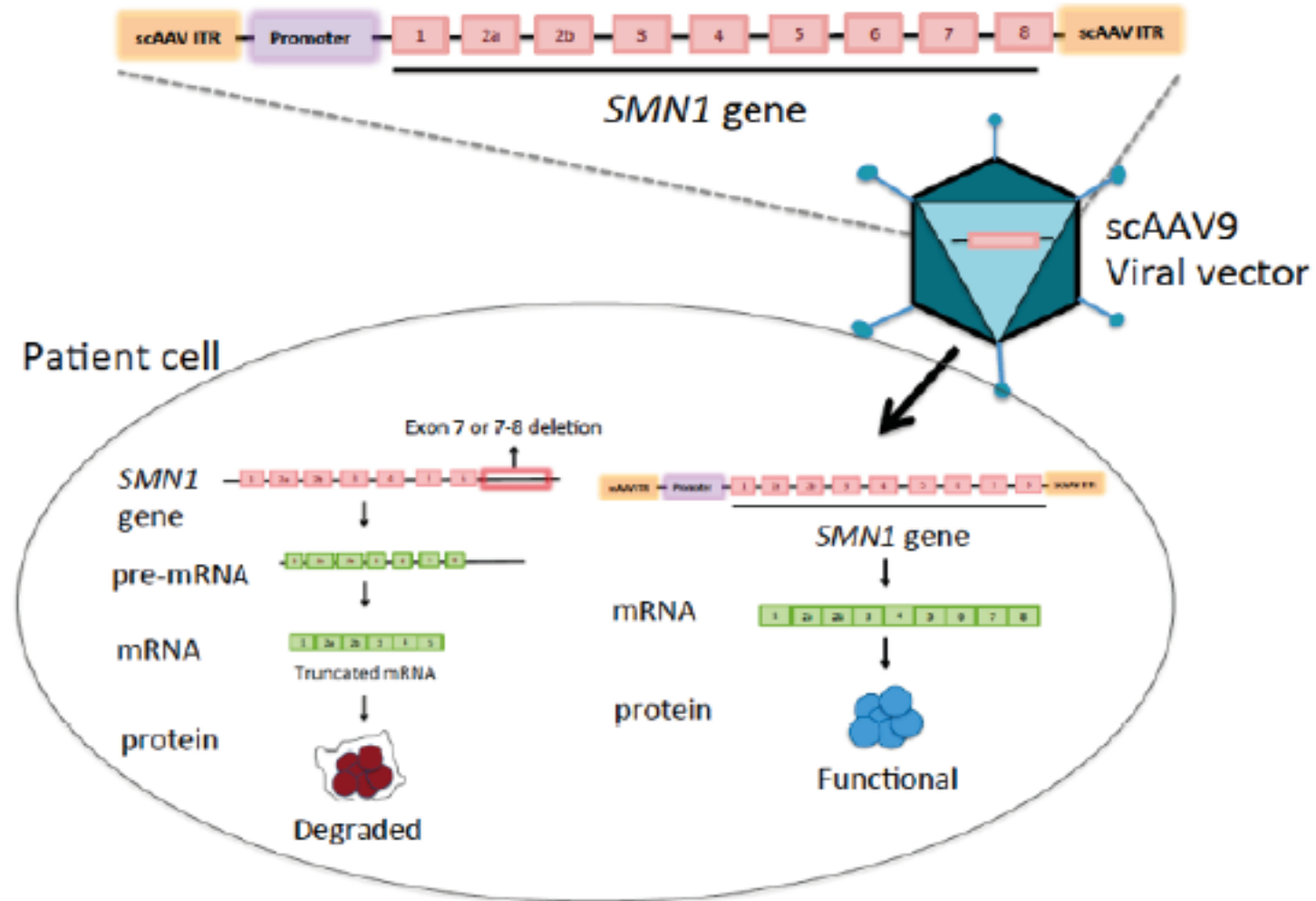
Data cutoff: 27 August 2019.

^a WHO motor milestones were not assessed in ENDEAR.

Castro D, et al. *Neurology*. 2020;94(15 suppl):1640.



SMA : mécanisme d'action de la Thérapie génique



AVXS-101 produit dans des cellules embryonnaires de rein humain/ADN recombinante

Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy

J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, K. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar

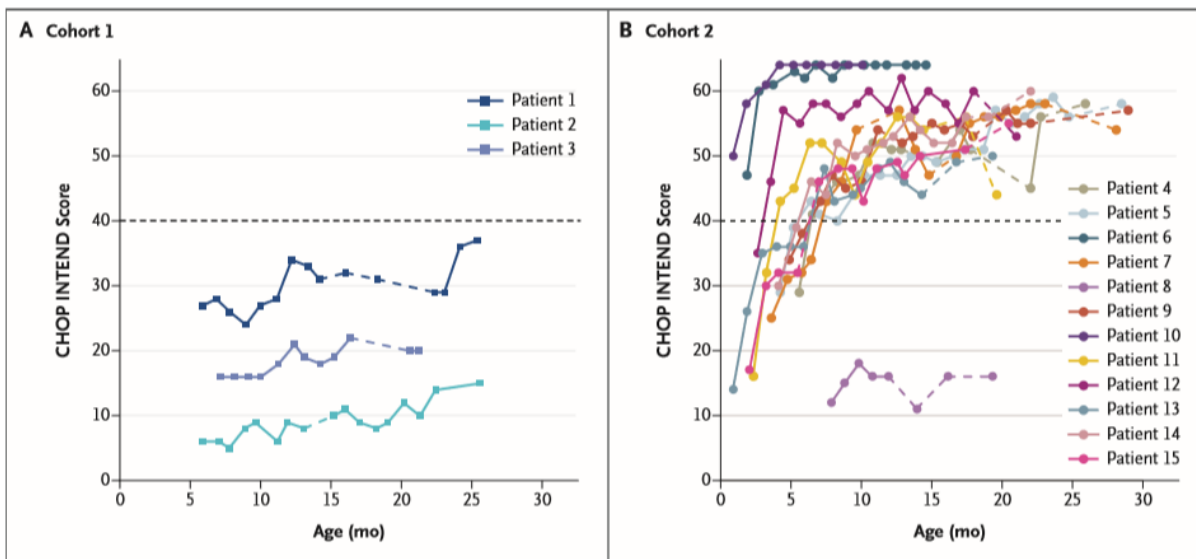
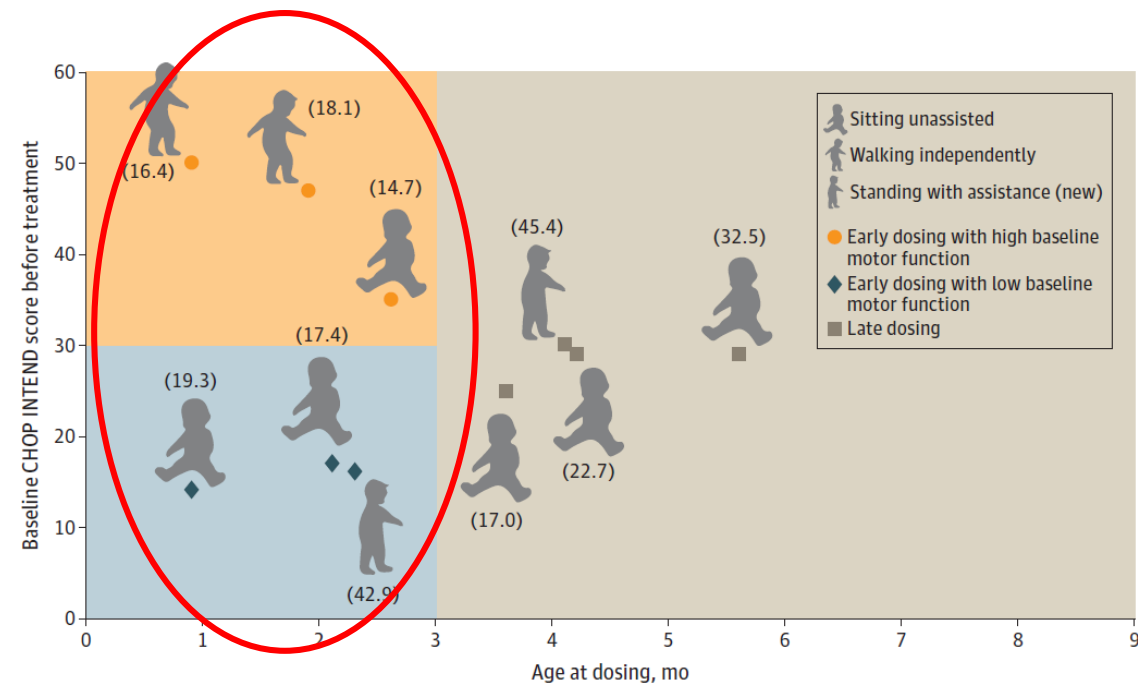


Figure 2. Motor Function after Gene Therapy.

Shown are changes in the score for motor function on the CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) scale among the 3 patients in cohort 1 (Panel A) and the 12 patients in cohort 2 (Panel B) who received gene therapy with adeno-associated viral vector containing DNA coding for SMN. The scale ranges from 0 to 64, with higher scores indicating better motor function; historical controls with spinal muscular atrophy type 1 never reach 40 points (indicated by the black dashed line). The dashed lines on the individual patient curves indicate either a missed assessment or a partial assessment because of illness, lack of cooperation, or fatigue of the patient; such data were not included in the analyses. The timing of the administration of gene therapy in Figure 1 can be matched with the data shown here for each patient.

Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abepravovec in Spinal Muscular Atrophy

Jerry R. Mendell, MD; Samiah A. Al-Zaidy, MD; Kelly J. Lehman, MSN; Markus McColly, BA; Linda P. Lowes, PT, PhD; Lindsay N. Alfano, PT, DPT; Natalie F. Reash, PT, DPT; Megan A. Iammarino, PT, DPT; Kathleen R. Church, MSW; Aaron Kleyn, PhD; Matthew N. Meriggioli, MD; Richard Shell, MD



Cohorte 2 : 10 patients
(médiane de suivi : 4,8 ans (4,6-5,6))

VNI permanente : 0%
Station Assise : > 59%
Station Debout : 40%

Cohorte 1+2 : 13 patients
(médiane de suivi : 7 ans)

VNI permanente : 0%
Station Assise : 100%
Station Debout : 40%
Marche : 2

SMA, une maladie « traitée »

Molécules de Thérapies Innovantes, Phases III & SMA1

Nusinersen



Onasemnogen
Abeparvovec



Risdiplam



	Nusinersen (ENDEAR) 12/13 mois	Thérapie Génique (STRIVE US) 18 mois	Risdiplam (FIREFISH) 12 mois
Age (mois)	5.3	3.7 (1-6)	6.7
Durée des symptômes (mois)	1.2	1.8	4
Nombre Patients	80 (vs 41)	22	41
Station assise (>30")	8%	59% (à 18 mois)	29%, mais à 5"
Station debout (%)	1		
Marche	0	0	
Survie <small>(No death or use of permanent assisted ventilation)</small>	61% (49/80)	92% (20/22) à 14 mois	85%
Gastrostomie ou éq.		14% (31% ont eu, ou ont)	(< 5%)

SMA, une maladie « traitée » Initialement, sans données

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy

R.S. Finkel, E. Mercuri, B.T. Darras, A.M. Connolly, N.L. Kuntz, J. Kirschner, C.A. Chiriboga, K. Saito, L. Servais, E. Tizzano, H. Topaloglu, M. Tulinius, J. Montes, A.M. Glanzman, K. Bishop, Z.J. Zhong, S. Gheuens, C.F. Bennett, E. Schneider, W. Farwell, and D.C. De Vivo, for the ENDEAR Study Group*

N Engl J Med 377;18 nejm.org November 2, 2017

ATU en janvier 2017



Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial

John W Day, Richard S Finkel, Claudia A Chiriboga, Anne M Connolly, Thomas O Crawford, Basil T Darras, Susan T Iannaccone, Nancy L Kuntz, Loren D M Peña, Perry B Shieh, Edward C Smith, Jennifer M Kwon, Craig M Zaidman, Meredith Schultz, Douglas E Feltner, Sira Tauscher-Wisniewski, Haojun Ouyang, Deepa H Chand, Douglas M Sproule, Thomas A Macek, Jerry R Mendell

N Engl J Med 385;5 nejm.org July 29, 2021

ATU en mai 2019

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

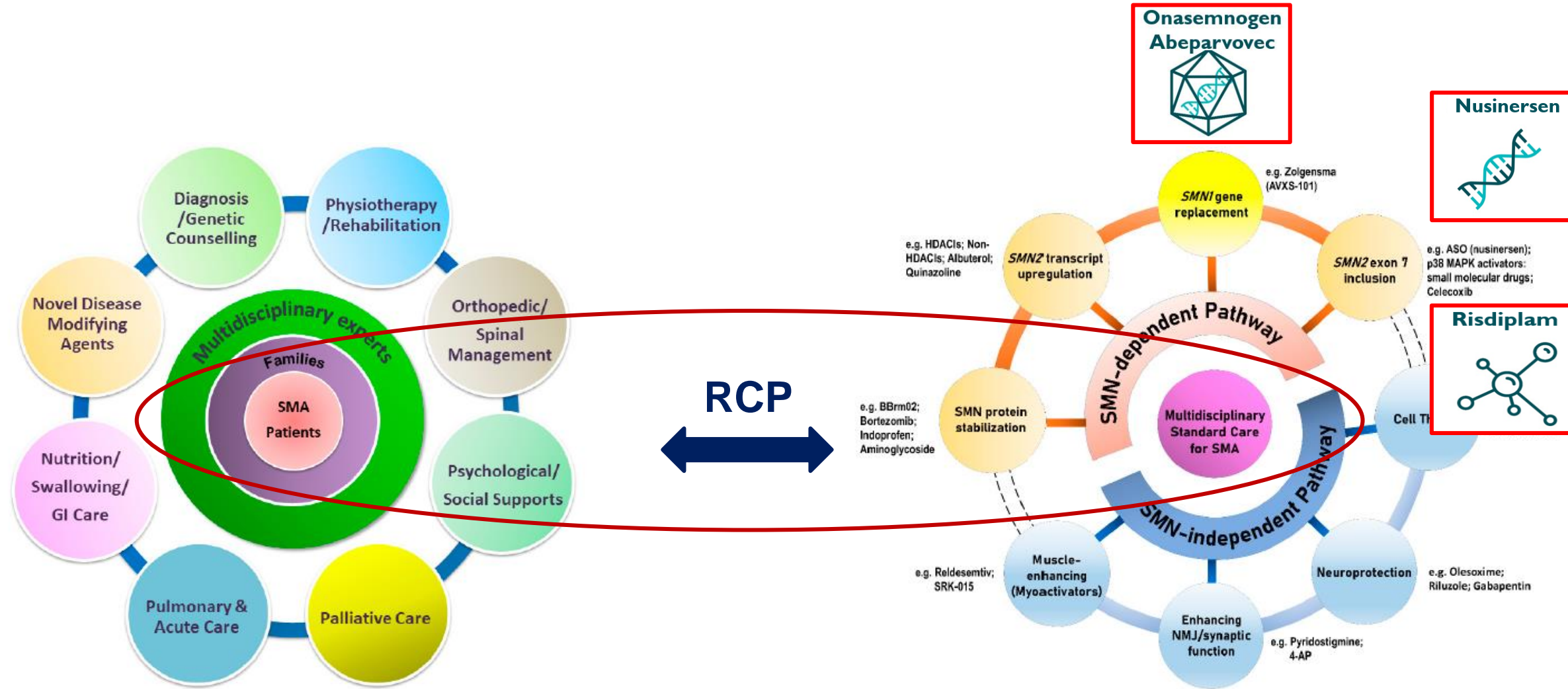
Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls

B.T. Darras, R. Masson, M. Mazurkiewicz-Beldzińska, K. Rose, H. Xiong, E. Zanuteli, G. Baranello, C. Bruno, D. Vlodayets, Y. Wang, M. El-Khairi, M. Gerber, K. Gorni, O. Khwaja, H. Kletzl, R.S. Scalco, P. Fontoura, and L. Servais, for the FIREFISH Working Group*

Lancet Neurol 2021; 20: 284–93

ATU en juin 2020

SMA : une évolution de la prise en charge



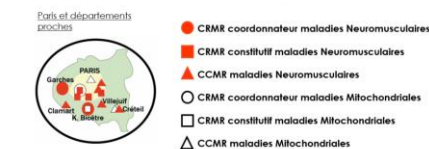
Quelles stratégies thérapeutiques, pour quels patients, pour quel devenir ?



Filnemus
Filière Neuromusculaire

Mise en place des Thérapies Innovantes dans la SMA

Organisation en réseau national



RCP nationale MNM SFNP & FILNEMUS

= Réunions de la commission des MNM de la SFNP

+ RCP Thérapies Innovantes de la SFNP&FILNEMUS (initiées courant 2017)

+ Réunion **COMET – Ped** (comité de pilotage, charte, etc...)

23 centres de références constitutifs & 12 centres de compétences

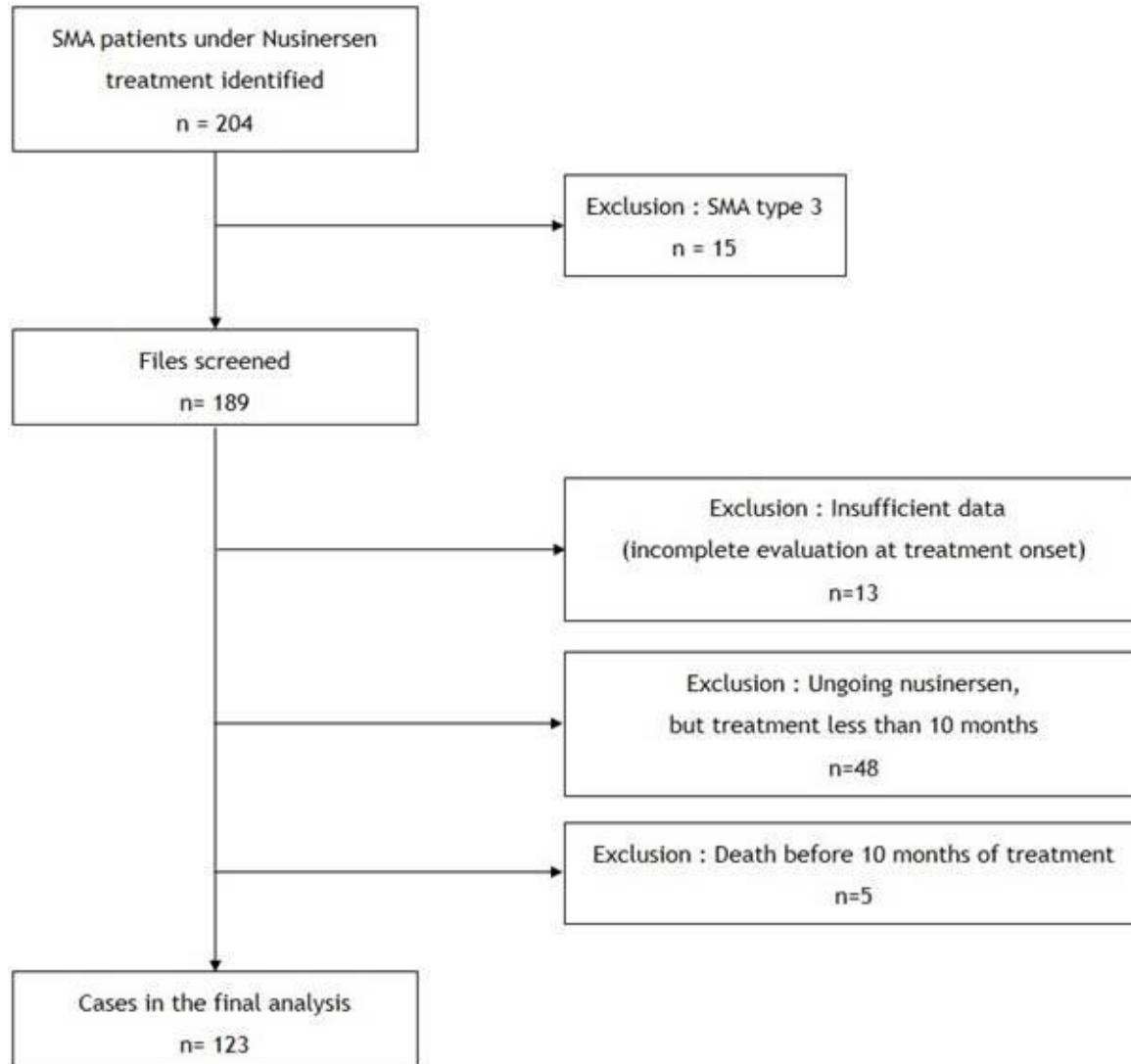
= 63 membres / mailing, soit une trentaine de membres « actifs »

2 réunions « Rofim » par mois + 2 réunions « d'urgence clinique »



SMA, une maladie « traitée »

Nusinersen, en vie réelle : cohorte française à 12 mois



Audic et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:148
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01414-8>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study



SMA type	Age at treatment onset				SMN2 copy number				Total
	< 2 y	2–5 y	6–17 y	Total	2	3	4	ND	
Type 1a/b	10	0	0	10	6	4	0	0	10
Type 1c	11	10	3	24	7	16	0	1	24
Type 2	9	37	43	89	5	76	3	5	89
Total	30	47	46	123	18	96	3	6	123

30% des patients acquièrent une station assise

Efficacité du traitement chez les patients jeunes



B. Ha., 3A2M, SMA1, 2 SMN2





SMA, une maladie « traitée »

Nusinersen, en vie réelle : cohorte française à 36 mois

	SMN2 copy number			
	2	3	4	Total
Type 1a/b	10	4	0	14
Type 1c	11	8	0	19
Type 2*	0	25	2	27
Total	21	37	2	60

*Type 2 with unknown SMN2 copy number: 1



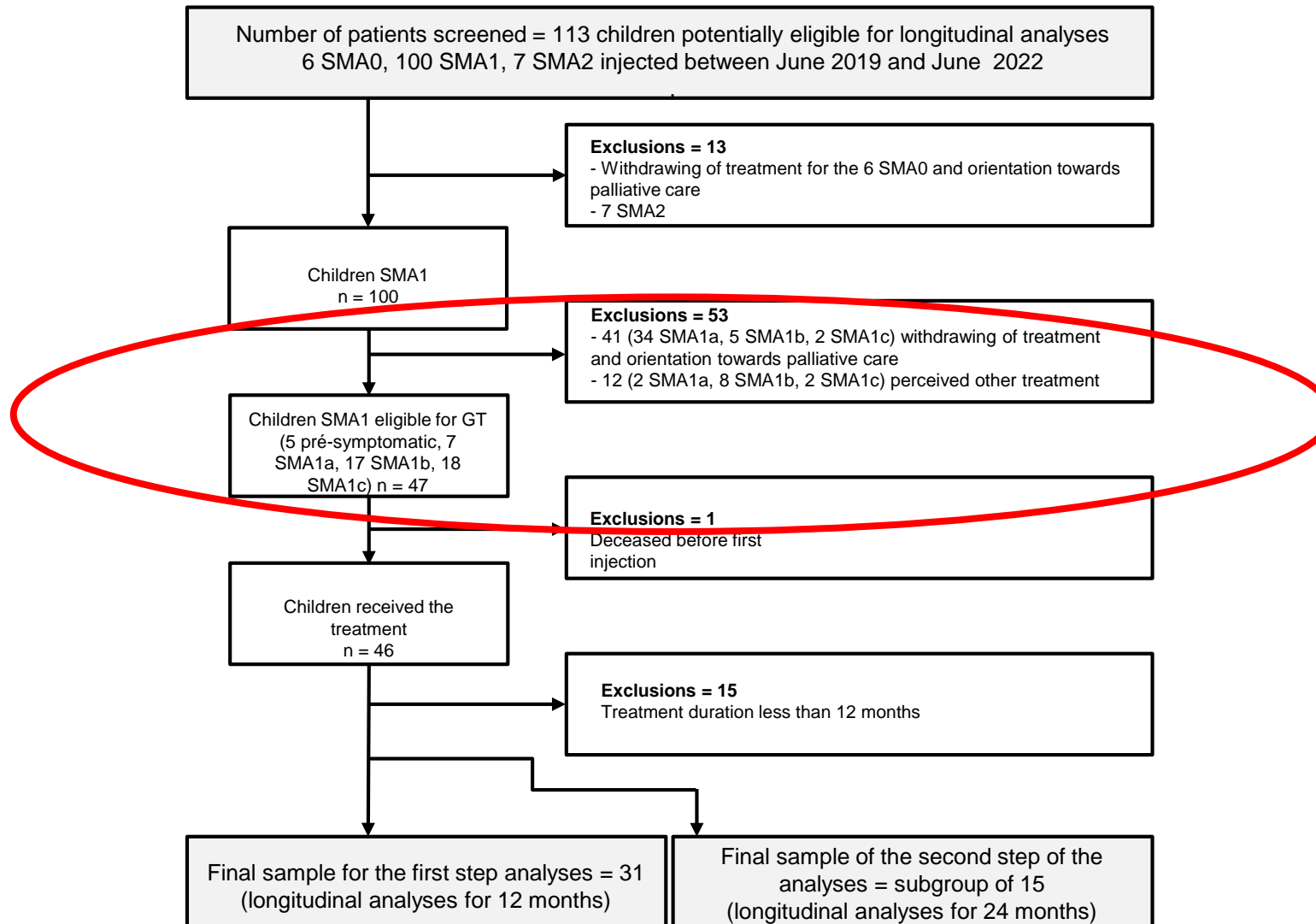
Figure 3: Individual details from baseline (T0) to 3 years (T36) of treatment with intrathecal nusinersen.

Different items with yes/no answer were used to evaluate patients before (T0) and after 3 years (T36) with intrathecal nusinersen. All evaluated items are listed in row. Individuals are in column. ■ data is not available; ● the patient is able to achieve the assessed motor skill; ● the patient needs a nutritional or respiratory support; ● the patient has a scoliosis or wears a corset; ● the patient is socialized at school or daycare; an empty case means the answer to the item is “no”.



SMA, une maladie « traitée »

Thérapie génique, en vie réelle : cohorte française à 24 mois

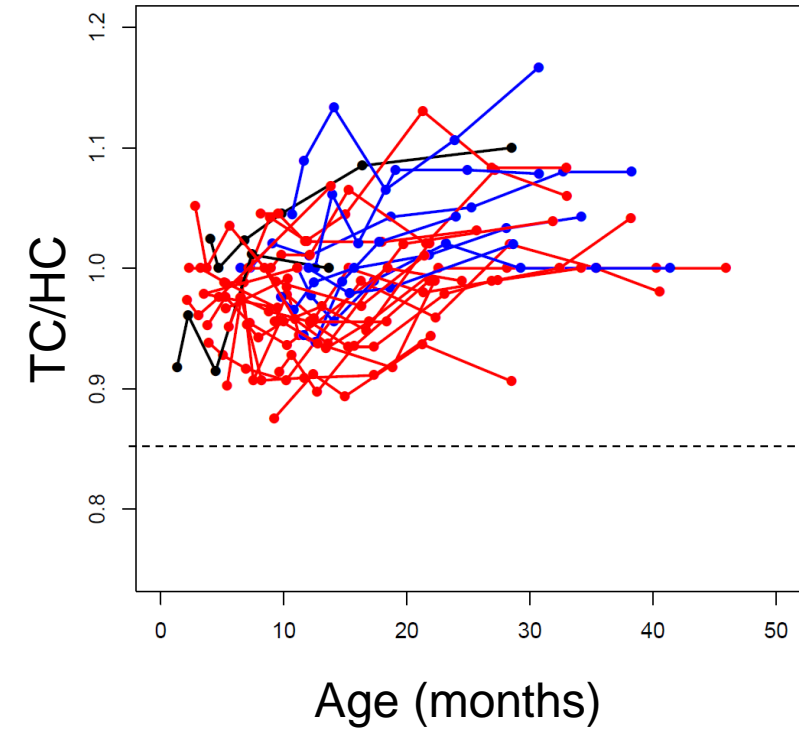
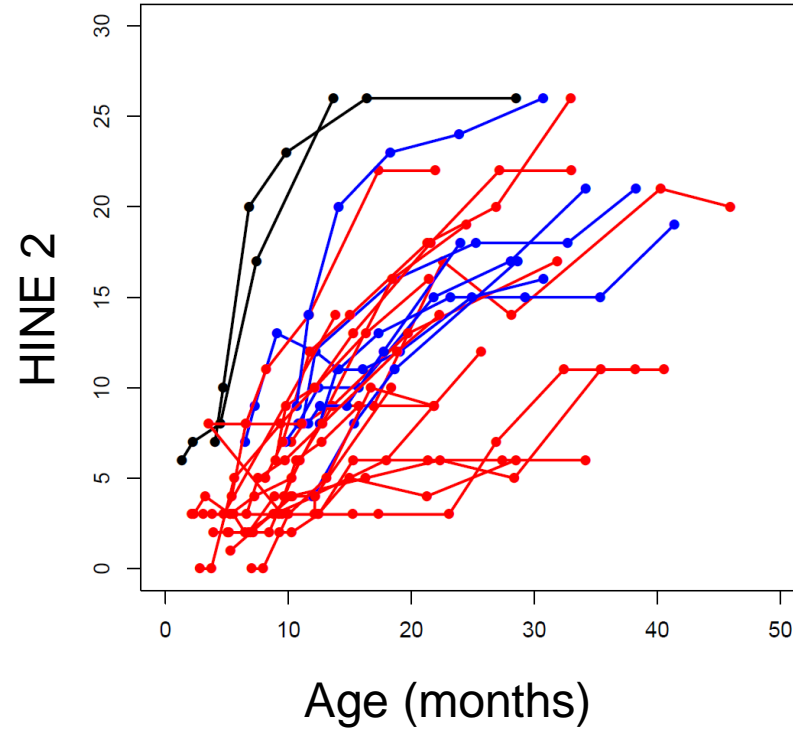
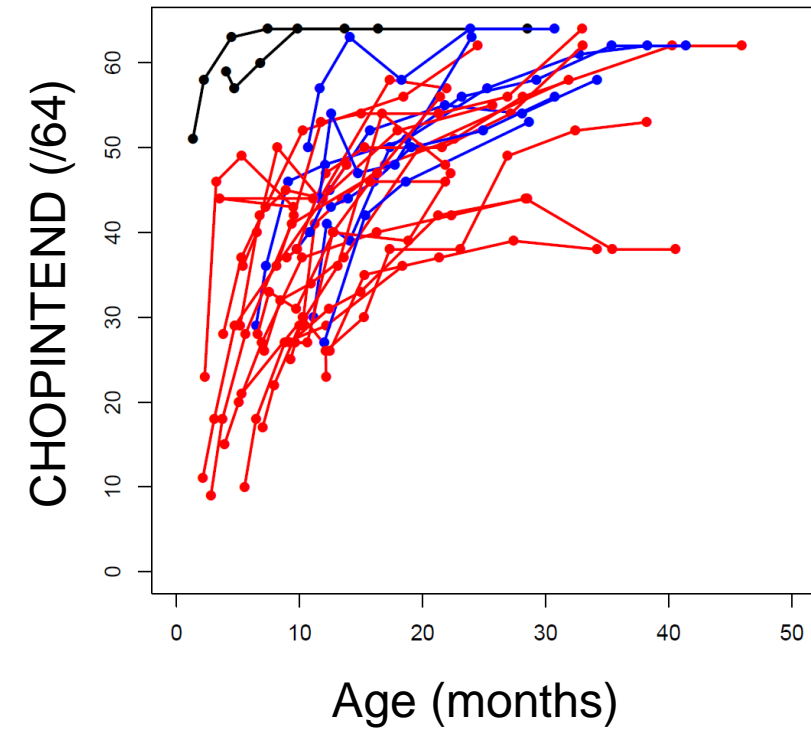


Study diagram :

Distribution of SMA1 patients discussed between June 2019 and June 2022 and presentation of the various treatment options proposed by the FILNEMUS national expert committee.

SMA, une maladie « traitée »

Thérapie génique, en vie réelle : cohorte française à 24 mois



- 2 SMN2
- 3 SMN2
- Presymptomatic



SMA, une maladie « traitée »

Thérapie génique, en vie réelle : cohorte française à 24 mois

		2 SMN2 copy number																				3 SMN2						presympt.		
Initial	Numero	30	21	23	2	31	28	33	32	6	10	29	17	12	19	11	1	15	14	8	9	22	4	5	7	13	18	26	20	3
	Age Gene therapy	2,8	5,5	2,1	3,9	7	5,3	2,3	12	9,3	7,1	9,2	9,6	3,8	6,6	5,2	10	9	5,4	8,1	9	12	6,5	11	9,8	13	12	11	1,3	4
	ASI type	1b	a/b	1a	1b	1b	1b	1a	b/1c	1b	1b	1b	1c	1b	1b	1b	1c	1b	1b	1c	1c	1c	1c	1c	1c	2/1c	1c	1c		
	gender	f	f	f	m	f	m	m	m	m	m	m	f	f	f	f	m	f	f	f	f	m	m	f	f	f	f	f	m	f
	initial CHOP	9	10	11	15	17	21	23	23	25	26	27	27	28	28	29	29	35	36	36	37	27	29	30	38	43	44	50	51	59
M0 (N=29)	VNI	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gastrotomie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Corset	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Head holding	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	-	●
M12 (N=29)	VNI	-	●	-	-	-	●	-	●	●	-	●	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Gastrotomie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Corset	-	●	-	●	-	●	-	●	●	-	-	●	●	-	●	●	-	●	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	
	Head holding	●	●	●	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	Sitting 30 s	●	-	●	-	●	-	-	-	-	●	-	●	-	●	-	●	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Supporting	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●
M24 (N=18)	VNI	-	-	■	-	-	■	●	●	●	-	■	-	■	-	-	■	-	-	-	■	-	-	-	■	-	■	■	-	
	Gastrotomie	-	-	■	-	-	■	●	-	-	■	-	■	-	-	■	-	-	-	-	■	-	-	-	■	-	■	-	-	
	Corset	-	●	■	●	-	■	●	●	●	●	■	●	■	●	■	●	■	●	●	■	●	●	●	■	●	■	-	-	
	Head holding	●	●	■	●	●	■	●	●	●	■	●	■	●	■	●	■	●	●	●	■	●	●	●	■	●	■	●	●	
	Sitting 30 s	●	●	■	-	●	■	●	●	-	●	■	●	■	●	■	●	■	●	●	■	●	●	●	■	●	■	●	●	
	Supporting	●	●	■	-	-	■	●	-	●	■	●	■	●	■	●	■	●	●	●	■	●	●	●	■	●	■	●	●	

■	data not available
-	absent
●	VNI or gastrostomy or corset present
●	head holding or 30s unaided sitting or supporting present



3. SMA, une maladie « qui change »

EI, SMA1c, 2 copies SMN2, traitée avec TG, puis RIS

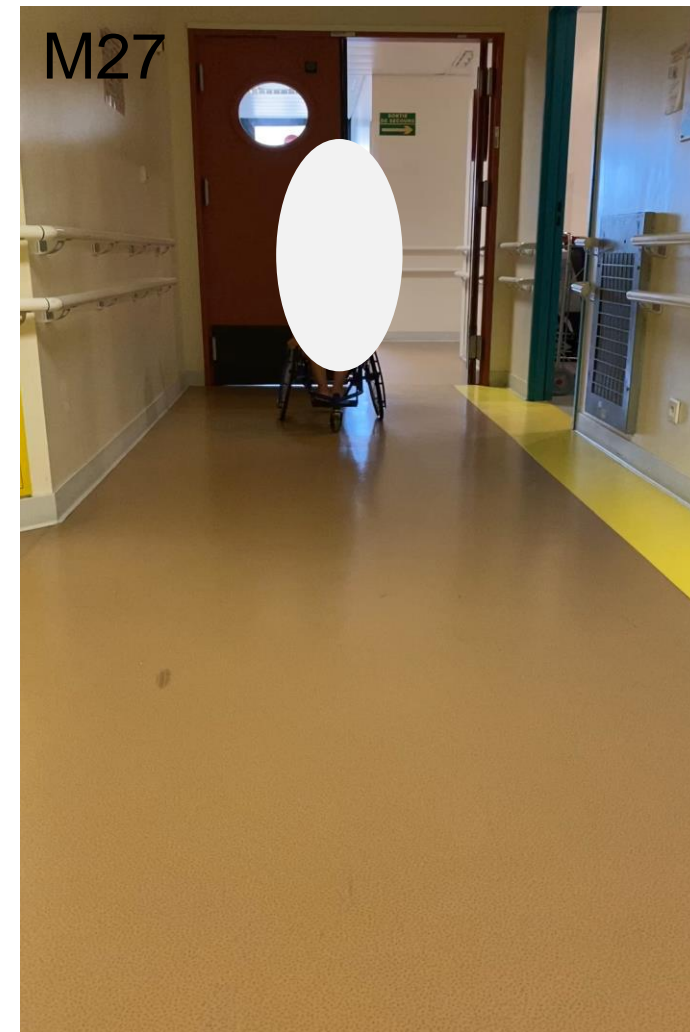
M7



M13



M27



SMA, une maladie « traitée »

Molécules de Thérapies Innovantes, en pré-symptomatique

OPEN
Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial

Kevin A. Strauss^{1,2,3}, Michelle A. Farrar^{4,5}, Francesco Muntoni^{6,7}, Kayoko Saito⁸, Jerry R. Mendell^{9,10}, Laurent Servais^{11,12}, Hugh J. McMillan¹³, Richard S. Finkel^{14,15}, Kathryn J. Swoboda¹⁶, Jennifer M. Kwon¹⁷, Craig M. Zaidman¹⁸, Claudia A. Chiriboga¹⁹, Susan T. Iannaccone²⁰, Jena M. Krueger²¹, Julie A. Parsons²², Perry B. Shieh²³, Sarah Kavanagh²⁴, Sitra Tauscher-Wisniewski²⁴, Bryan E. McGill²⁵ and Thomas A. Macek²⁴

SPR1NT (NCT03505099) was a Phase III, multicenter, single-arm study to investigate the efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for presymptomatic children with biallelic SMN1 mutations treated at ≤6 weeks of life. Here, we report final results for 14 children with two copies of SMN2, expected to develop spinal muscular atrophy (SMA) type 1. Efficacy was compared with a matched Pediatric Neuromuscular Clinical Research natural-history cohort (n=23). All 14 enrolled infants sat independently for ≥30 seconds at any visit ≤18 months (Bayley-III Item #26; P<0.001; 11 within the normal developmental window). All survived without permanent ventilation at 14 months as per protocol; 13 maintained body weight (≥3rd WHO percentile) through 18 months. No child used nutritional or respiratory support. No serious adverse events were considered related to treatment by the investigator. Onasemnogene abeparvovec was effective and well-tolerated for children expected to develop SMA type 1, highlighting the urgency for universal newborn screening.

Table 3 | Summary of SPR1NT results and other SMA studies and cohorts*

	PNCR ²	Onasemnogene abeparvovec				Nusinersen	
		Symptomatic patients		Presymptomatic children		Presymptomatic children	
		STRIVE-US ¹⁰	STRIVE-EU ¹¹	SPR1NT two-copy cohort	SPR1NT three-copy cohort	NURTURE ⁸ two-copy cohort ²³	NURTURE ⁸ three-copy cohort ²³
Intention-to-treat population, n	23	22	32	14	15	15	10
SMN2 copies	2	2	2	2	3	2	3
Median (range) age at diagnosis, days	N/A	67 (56–126) ^c	76 (26–156)	8 (1–14)	8 (2–26)	N/A	N/A
Median (range) age at infusion, days	N/A	105 (15–177)	123 (54–180)	21 (8–34)	32 (9–43)	19 (8–41)	23 (3–42)
Baseline median (range) CHOP INTEND	32.5 (31–33) ^d	33.5 (18–52)	28.0 (14–55)	48.5 (28–57)	N/A	45.0 (25–60)	53.5 (40–60)
Baseline median (range) CMAP amplitude, mV ^e	0.3 (0.04–1.1)	N/A	N/A	3.9 (2.1–6.1)	4.1 (2.7–7.0)	3.2 (1.1–9.7)	4.0 (0.2–7.0)
Sitting independently by 18 months, n (%) ^f	0	14 (64)	14 (44)	14 (100)	N/A	N/A	N/A
Sitting independently by 24 months, n (%) ^f	0	N/A	N/A	N/A	14 (93)	15 (100)	10 (100)
Standing independently by 18 months of age, n (%) ^f	0	1 (5)	1 (3)	11 (79)	N/A	N/A	N/A
Standing independently by 24 months of age, n (%) ^f	0	N/A	N/A	N/A	15 (100)	9 (60)	10 (100)
Walking independently by 18 months, n (%) ^f	0	1 (5)	1 (3)	9 (64)	N/A	N/A	N/A
Walking independently by 24 months, n (%) ^f	0	N/A	N/A	N/A	14 (93)	9 (60)	10 (100)
Alive without permanent ventilation at 18 months, n (%) ^g	6 (26) ^h	20 (91)	31 (97)	14 (100)	15 (100)	15 (100)	10 (100)

N/A, not available. *There are no published head-to-head studies of onasemnogene abeparvovec and nusinersen. Differences in trial design, including primary endpoints, how endpoints were measured, and eligibility criteria, make direct comparison of results from these studies infeasible. The PNCR measured CHOP INTEND, NURTURE measured WHO and HINE-2 criteria, and STRIVE-US and STRIVE-EU measured WHO criteria and CHOP INTEND. ^bNURTURE results represent interim analysis at data cut of 29 March 2019. At the time of this analysis, the median age of the infants was 34.8 months (25.7–45.4)²³. ^cMedian (range) is reported as the interquartile range. ^dValues indicate median (interquartile range) obtained for patients with symptom onset <3 months of age, a group that included seven patients with two SMN2 copies and one patient with three SMN2 copies. ^eUlnar CMAP amplitude recorded from the abductor digiti minimi muscle at baseline for the PNCR study (n=34 patients with SMA type 1; n=23, two SMN2 copies and n=9, three SMN2 copies) and peroneal CMAP amplitude recorded from the tibialis anterior muscle for the SPR1NT and NURTURE studies. ^fMilestones were evaluated over different observation periods between studies, and included 18 months for STRIVE-US, STRIVE-EU, and the SPR1NT two-copy cohort, 24 months for the SPR1NT three-copy cohort, and a median follow-up time of 35 months for NURTURE. ^gSurvival without permanent ventilation at 14 months.

SMA, une maladie « dépistée »

En recherche : SMA France « DEPISMA »

Démontrer faisabilité d'un dépistage néonatal de la SMA en France

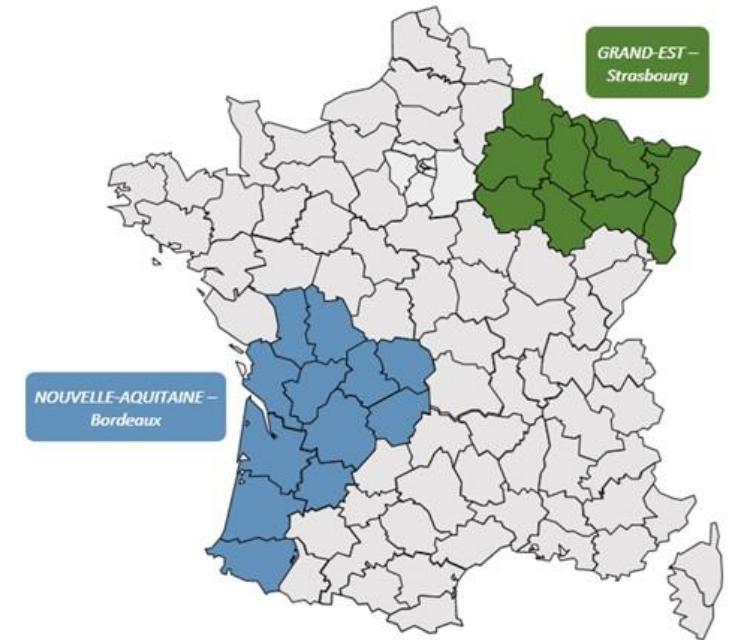
Appui sur RCP nationale et registre R-SMA comme les patients non dépistés

« Deliverables » pour généralisation nationale après avis HAS

Organisation du projet en continuité avec organisation de dépistage de routine

Financement public-privé

Analyse intermédiaire à 1 an pour prévoir autres régions : binôme CRMR / CRDN dans chaque région ?



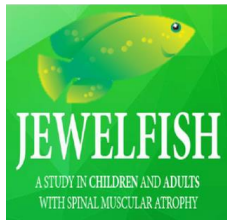
SMA, une maladie « traitée »

En recherche : Essais thérapeutiques en cours, en France

CLINICAL TRIAL PROTOCOL

SRK-015-003

Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Apitegromab (SRK-015) in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy Receiving Background Nusinersen or Risdiplam Therapy



Jewelfish - BP39054

"An Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RO7034067 in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy"



Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy



Novartis Research and Development

SEPTEMBRE 2021

OAV101

Clinical Trial Protocol COAV101A12306

A Phase IIIb, open-label, single-arm, single-dose, multicenter study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of gene replacement therapy with intravenous OAV101 (AVXS-101) in pediatric patients with spinal muscular atrophy (SMA)

Trial Newsletter
Issue 1

COAV101B12302

Phase IIIb, open-label, single-arm, multi-center study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of OAV101 administered intrathecally (1.2×10^{14} vector genomes) to participants 2 to 12 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) who have discontinued treatment with nusinersen (Spinraza®) or risdiplam (Evrysdi®)

STRENGTH trial

April 2023

SMA : « Intrication étroite entre Recherche Clinique, Essais Thérapeutiques et Soins »

Une pathologie rare, « avec une urgence thérapeutique »



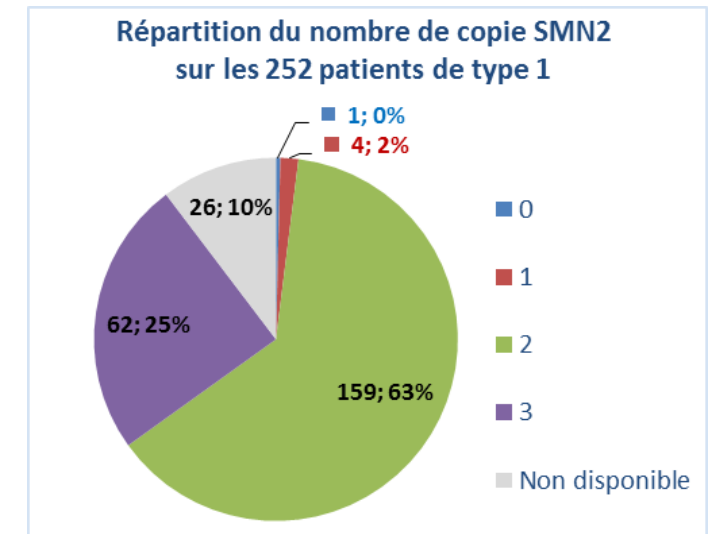
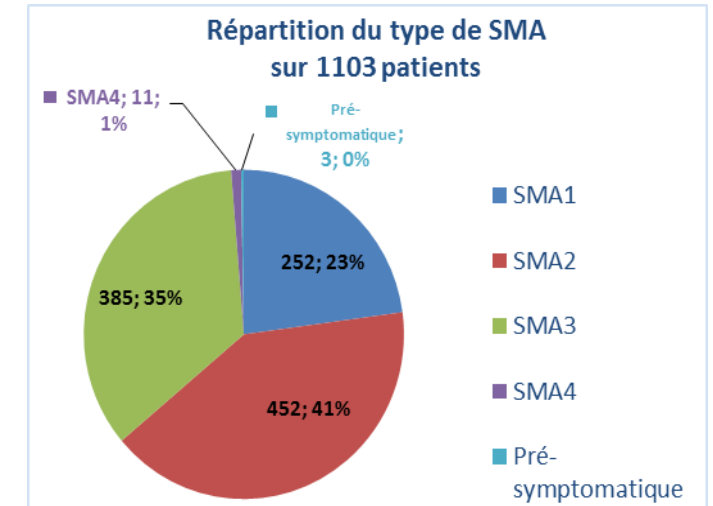
Des essais thérapeutiques, de faible échantillonnage et de courtes durées...

Une nécessité de poursuivre les recherches
Fondamentales et cliniques,
Nouveaux essais : convaincre nos partenaires,
En vie réelle, « au plus près des ET »

SMA France – Entrepôt de données R-SMA

Un « outil » de recherche clinique

1103 patients inclus
(544 (51%) pédiatrie, 569 (49%) adulte)
60 centres ouverts
58 CENTRES ACTIFS
Sur 64 centres ayant donné leur accord



Répartition des traitements sur 1103 patients

(NB : 147 patients ont reçu différents traitements)

Spinraza® (nusinersen)	563 (45%)
Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)	72 (6%)
Evrysdi® (risdiplam)	293 (23%)
Non traités	322 (26%)

Thérapies Innovantes dans les MNM

Intrication étroite entre recherche clinique, essais thérapeutiques et soins

Le « soin courant » devient le *prolongement* des Essais Thérapeutiques

L'*absence de données robustes* nécessite une organisation en réseau :

Réflexions sur les « stratégies thérapeutiques actuelles et à venir »

Recueil harmonisé des données cliniques, à moyen et long terme (au moins au niveau national)

Partenariat avec les sponsors pharmaceutiques

L'obtention d'une AMM ne dispense pas de la *poursuite des Essais Thérapeutiques*

« Réflexions sur le regard des CPP » dans les Essais Thérapeutiques, selon les maladies rares

Encadrement éthique plus « ajusté »

Intégrer les guidelines de prises en charge / pathologies (par exemple, dans l'évaluation des CI, ou en les mentionnant dans les NICE)

Disposer d'un avis RCP (si existante) pour une « potentielle participation du patient » à un essai thérapeutique

Bien s'assurer du prolongement des essais thérapeutiques, « en ouvert », sur une longue période

Si la « cinétique d'évolution » de la maladie le justifie

Pour recueillir des données à moyen et long terme



AVIS135

L'ACCÈS AUX INNOVATIONS
THÉRAPEUTIQUES :
ENJEUX ÉTHIQUES

Merci pour votre attention