

# Les avancées de la thérapie génique et des nouvelles molécules: espoirs et contraintes

Samedi 16 mars 2019, Montpellier

Docteur Giulia COARELLI  
Centre de référence Neurogénétique  
Département de Génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière  
ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière)  
[giulia.coarelli@icm-institute.org](mailto:giulia.coarelli@icm-institute.org)

## Essais en cours et à venir

- Recherches cliniques en cours AF : ORFA, CARFA, SPEECHATAAX, NICOFA, essais à venir
- Autres : Etravirine, Omaveloxolone
- Recherches cliniques en cours et à venir SCA : ATRIL, READISCA, CERMOI

# Périmètre CRMR Neurogénétique

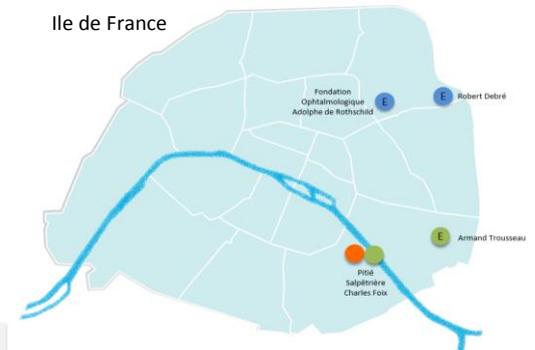
CARTOGRAPHIE DU CRMR « Neurogénétique »



● Site coordonnateur   ● Sites constitutifs   ● CCMR   ● E CCMR Enfant

- ✓ Relabellisation Mai 2017
- ✓ 1 centre coordonnateur
- ✓ 5 centres constitutifs
- ✓ 18 centres de compétences

Ile de France



Légende  
● Site coordonnateur  
● Sites constitutifs  
● E CCMR Enfant

# Plan d'actions du CRMR Neurogénétique

- ✓ **Mission d'expertise** \_Permettre un recueil d'information pour l'ensemble des maladies rares.  
Implémenter la BNDMR

Critères : nombre de sites du CRMR implémentant la BNDMR dans les 5 ans.

- ✓ **Mission d'expertise** \_Diffuser l'expertise et les recommandations de prise en charge.

Critères : nombre de réunions (5/an), rédaction de guides de bonnes pratiques.

- ✓ **Mission de coordination** \_Optimiser la prise en charge médico-sociale.

Critères : création de nouvelles structure, nombre de conventions et d'interventions dans les structures.

- ✓ **Missions de coordination et de recherche** \_Optimiser l'offre de diagnostic moléculaire

Critères : nombre de guidelines, nouvelles activités de laboratoire créées dans les 5 ans.

- ✓ **Mission de recours et de recherche** \_ Déploiement européen et international (ERN-RND (Rare Neurological Diseases)).

Critères : nombre de participations aux études de recherche fondamentale, clinique et thérapeutique européens.

# ORFA

## Analyse longitudinale de la communication ORale dans l'Ataxie de Friedreich (ORFA)

➤ **Objectifs** : mettre en évidence des biomarqueurs d'évolution de l'AF en lien avec l'audition, la parole et la voix ; corrélérer les données articulatoires avec les données cliniques et biologiques recueillies dans EFACTS.

➤ **Résultats** : 40 patients inclus, suivi de 12 mois

Premiers résultats en cours de publication : mise en évidence de l'évaluation de la mobilité bucco-oro-faciale comme un marqueur sensitif d'évolution de la maladie, aux stades avancés.

# SPEECHATAX

Etude multicentrique internationale, randomisée, de l'utilisation d'un logiciel de **rééducation orthophonique à domicile** sur l'intelligibilité phonétique chez les personnes atteintes d'Ataxie de Friedreich

➤ **Objectifs :**

Augmenter l'intelligibilité des patients

Valider le 1<sup>er</sup> outil de rééducation orthophonique dans l'AF

➤ **Inclusion** : 40 patients au total, 15 pour Paris.

➤ **Durée de participation** : 4 ou 5 mois, 1 visite par mois

**5 centres :**

- Australie (Auckland, Melbourne)
- Allemagne (Tübingen)
- Nouvelle-Zélande
- France (Paris)

# SPEECHATAX

## ➤ **Traitement :**

Randomisation : un bras avec traitement direct, un bras avec traitement à “entrée différée”

45 min par jour d’exercices orthophonique sur tablette pendant 4 semaines

Suivi téléphonique hebdomadaire avec un orthophoniste

## ➤ **Début attendu :** Septembre 2019

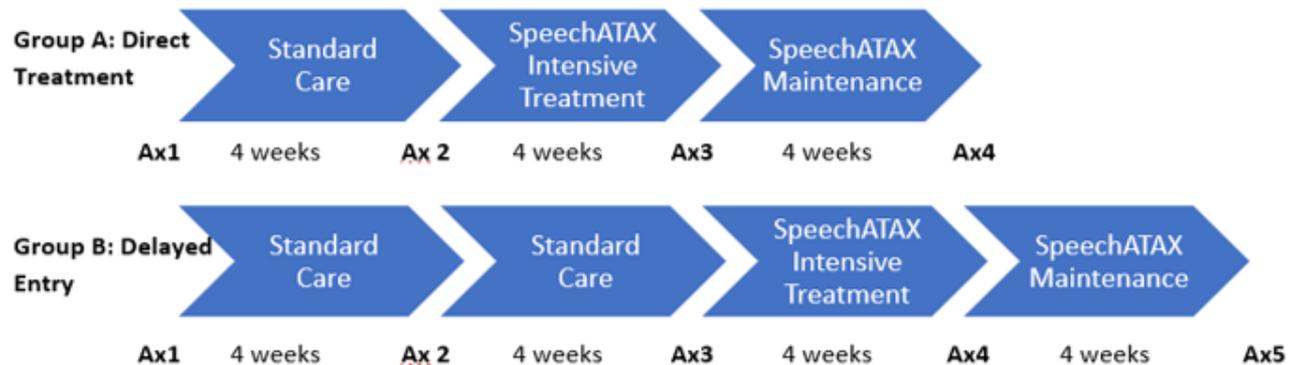


Figure 2: SpeechATAx Study design

# CARFA

## Etude visant à caractériser le phénotype **CAR**diaque des personnes atteintes d'**A**taxie de **F**riedreich

➤ **Objectifs** : Caractériser la cardiomyopathie associée à l'ataxie de Friedreich ;  
Évaluer la reproductibilité du test d'effort comme évaluation fonctionnelle de cette cardiomyopathie

➤ **Durée de l'étude** : juillet 2016 - juin 2018

20 patients et 20 témoins inclus, suivi de 12 mois

Analyse des données en cours



# NICOFA

**Etude multicentrique de phase IIb/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité d'une dose journalière de NICotinamide chez des patients atteints d'Ataxie de F**riedreich

➤ **Inclusion**

225 patients au total (75 placebo, 150 traitement), environ 13 patients pour la France

SARA entre 7 et 28, âge inférieur à 50 ans, poids minimum 50kg

➤ **Durée de participation** : 24 mois, 6 visites (tous les 4 à 6 mois), 3 IRM

**6 centres :**

- Allemagne (Aachen, Munich)
- Autriche (Innsbruck)
- Italie (Milan)
- Espagne (Madrid)
- France (Paris)



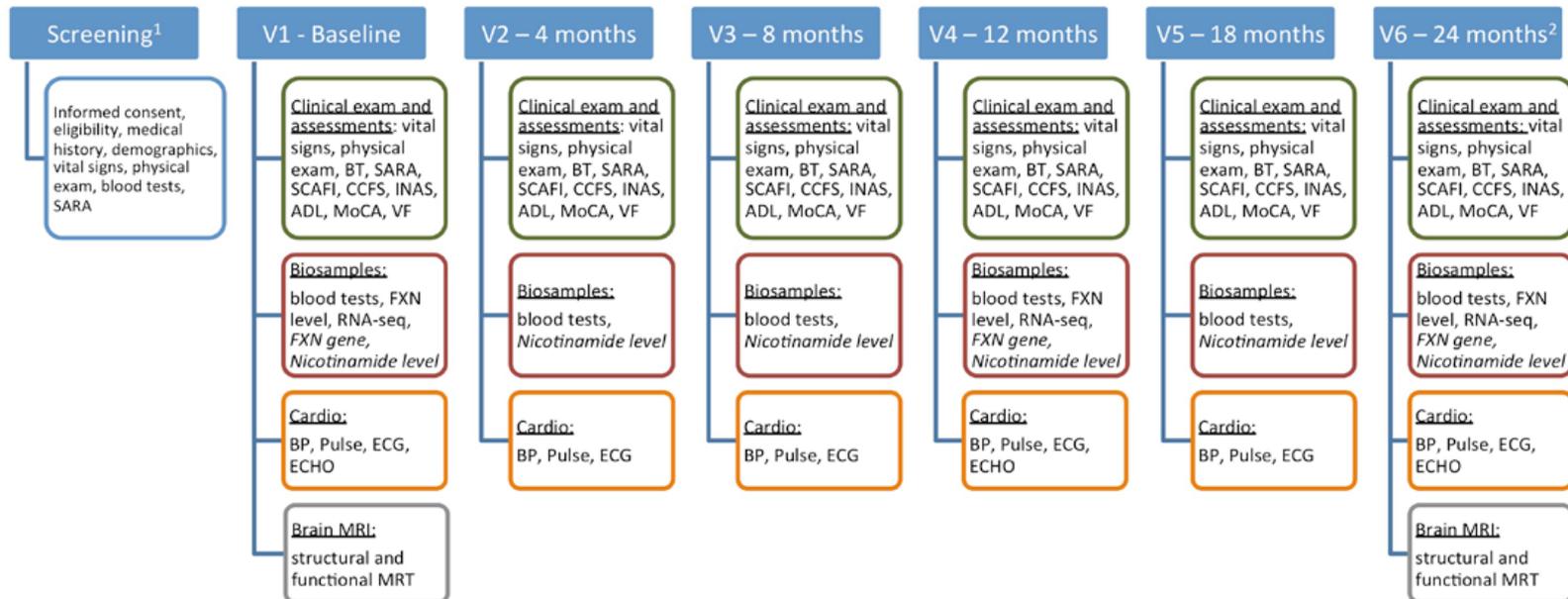
# NICOFA

- **Traitement** : Vitamine B3 (Nicotinamide), randomization 2:1

Dose : escalade de dose le 1er mois, puis 4 g maximum par jour (voie orale)

Déjà utilisée dans une étude exploratoire au Royaume-Uni (Libri et al., 2014)

- **Début attendu** : Septembre 2019



<sup>1</sup>Duration of recruitment 9 months; <sup>2</sup>starting open-label study within the EFACTS register framework; at all visits adverse events will be recorded, analysed and followed-up  
**Abbrev.** ADL, Activity of Daily Living; BP, blood pressure; BT, body temperature; ECG, electrocardiogram; ECHO, echocardiogram, *FXN*, Frataxin; INAS, Inventory of Non-Ataxia Signs; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; MRI, Magnetic Resonance Imaging; SARA, Scale for the Assessment and Rating Ataxia; SCAFI, Spinocerebellar Ataxia Functional Index, V, visit; VF, verbal fluency

# FRAMES

**Etude de phase IIa, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité de MIN-102 versus placebo chez des patients atteints d'Ataxie de Friedreich**

➤ **Critère d'inclusion principaux :**

Age entre 12 et 60 ans

SARA <25

SARA item 1 (marche)  $\geq 2$  et  $\leq 6$

Début de la maladie avant 25 ans

**4 centres :**

- France (Paris)
- Belgique (Bruxelles)
- Royaume-Uni
- Allemagne (Munich)

➤ **Durée de participation :** 12 mois, 6 visites (tous les 1 à 3 mois), 3 IRM

➤ **Participants :** 36 patients, environ 10 pour la France

➤ **Traitement :** Action attendue sur la fonction mitochondriales et sur la survie neuronale (diminution de l'inflammation et du stress oxydative)

Movement disorders,

9 jan 2019

Italie

Préclinique

## Drug Repositioning Screening Identifies Etravirine as a Potential Therapeutic for Friedreich's Ataxia

Giulia Alfedi, MSc,<sup>1</sup> Riccardo Luffarelli, MSc,<sup>1</sup> Ivano Condò, PhD,<sup>1</sup> Giorgia Pedini, MSc,<sup>2</sup> Liliana Mannucci, PhD,<sup>2</sup> Damiano S. Massaro, PhD,<sup>1</sup> Monica Benini, PhD,<sup>1,3</sup> Nicola Toschi, PhD,<sup>4,5</sup> Giorgia Alaimo, PhD,<sup>1,3</sup> Luca Panarello, MSc,<sup>1</sup> Laura Pacini, PhD,<sup>2</sup> Silvia Fortuni, PhD,<sup>1</sup> Dario Serio, BS,<sup>1</sup> Florence Malisan, PhD,<sup>1</sup> Roberto Testi, MD<sup>1,3</sup> and Alessandra Rufini, PhD<sup>1,3\*</sup> 

Culture de Cellules HEK-293 transfectées avec pCMV-fxn-ProLabel

Bibliothèque de 853 molécules , 10 micM, 24h

19 drogues candidates (augmentent précurseur FTXN)

→ Etravirine : Déjà utilisé en chronique dans le VIH et bien toléré, depuis 2008 (FDA)

Cellules lymphoblastoïdes dérivée de patients

Augmente 50% la FTXN mature dès 300 nM (jusqu'au niveau d'un hétérozygote)

sans toxicité apparente après 96 h

Sans lien avec la présence/taille de l'expansion GAA

Améliore la fonction mitochondriale (activité aconitase) et protège du stress oxydatif

Mécanisme possible : augmente la translation de l'ARNm ?

Annals of Clinical and translational  
neurology ,

Nov 2018

US

Patients AF, Phase II (en cours)

Pharma : Reata Pharmaceuticals, Inc.

## Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia

David R. Lynch<sup>1</sup>, Jennifer Farmer<sup>2</sup>, Lauren Hauser<sup>1</sup>, Ian A. Blair<sup>3</sup>, Qing Qing Wang<sup>3</sup>,  
Clementina Mesaros<sup>3</sup>, Nathaniel Snyder<sup>3</sup>, Sylvia Boesch<sup>4</sup>, Melanie Chin<sup>5</sup>, Martin B. Delatycki<sup>6</sup>,  
Paola Giunti<sup>7</sup>, Angela Goldsberry<sup>4</sup>, Chad Hoyle<sup>8</sup>, Michael G. McBride<sup>1</sup>, Wolfgang Nachbauer<sup>4</sup>,  
Megan O'Grady<sup>5</sup>, Susan Perlman<sup>9</sup>, S. H. Subramony<sup>10</sup>, George R. Wilmot<sup>11</sup>, Theresa Zesiewicz<sup>12</sup> &  
Colin Meyer<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Division of Neurology, The Children's Hospital of Philadelphia, 502 Abramson Research Center, 3615 Civic Center Blvd, Philadelphia, Pennsylvania 19104-4318

<sup>2</sup>Friedreich's Ataxia Research Alliance, 533 W Uwchlan Ave, Downingtown, Pennsylvania 19335

<sup>3</sup>Department of Systems Pharmacology and Translational Therapeutics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104

<sup>4</sup>Department of Neurology, Medizinische Universität Innsbruck, Christoph-Probst-Platz 1, Innrain 52 6020, Innsbruck, Austria

<sup>5</sup>Reata Pharmaceuticals, 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, Texas 75063

*Voie Nrf2 impliquée dans le stress oxydatif et altérée dans les modèles FA*

*Son activation augmente la fonction mitochondriale*

*Omaveloxolone RTA 408 : activateur Nrf2.*

*A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia (MOXIe). 2015-2020.*

Randomisation 3:1, contrôlé par placebo, multicentrique.

Part I : 69 patients, 12 semaines. Pharmacocinétique, tolérance, efficacité

Tolérance : augmentation des infections respiratoires hautes. Elévation enzymes hépatiques et CPK à forte dose.

Etude négative : amélioration non significative au test d'effort et de l'échelle mFARS (effet sur patients sans pieds creux : de 6 pts/baseline et 4,4 pts/placebo)

Part II (efficacité) a débuté fin 2018 (150 mg/placebo) : **en cours**

Neurology, sept 2018  
 Brescia (Italie)  
 tDCS, éval TMS et clinique  
 à 3 mois, ataxies variées

# Cerebello-spinal tDCS in ataxia

A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial

Alberto Benussi, MD, Valentina Dell'Era, MD, Valentina Cantoni, MS, Elisa Bonetta, MS, Roberto Grasso, PsyD, Rosa Manenti, PhD, Maria Cotelli, PhD, Alessandro Padovani, MD, PhD, and Barbara Borroni, MD

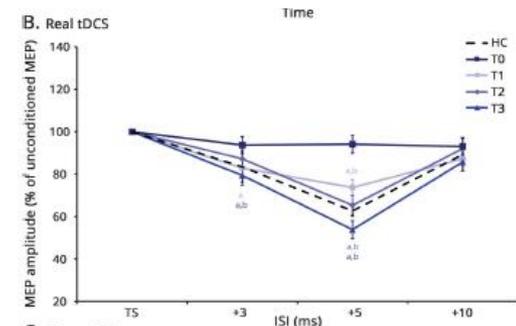
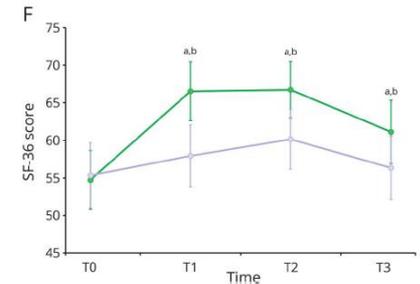
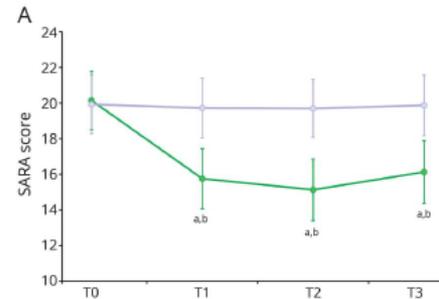
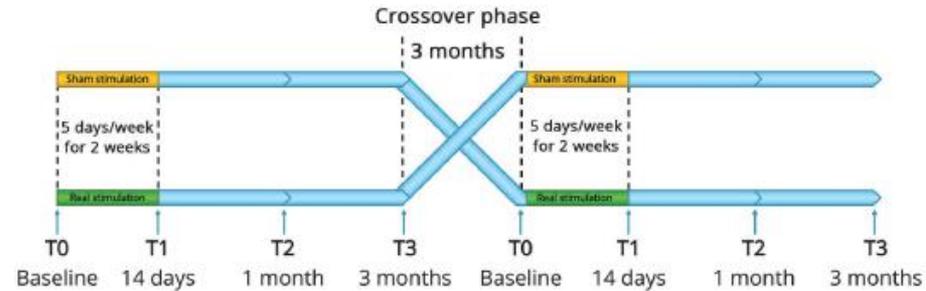
*Stimulation directe transcranienne (tDCS) du cervelet : amélioration des paramètres cliniques et excitabilité corticale dans les ataxies variées. Benussi 2015, 2017.*

*Et effet étudié démences/Parkinson sur paramètres moteurs et cognitifs variés*

tDCS cerebello-spinale, randomisé en double aveugle contre sham, 20 patients avec ataxies variées génétiques ou non, 10 contrôles

Amélioration SARA (moy 4 pts dès J15), ICARS, 9Hole, 8m walking time, SF36, surtout chez patients les moins atteints  
 Amélioration excitabilité du cortex moteur dès J15

Durée effet à plus long terme?  
 Groupes hétérogènes



# STIMATAX

## ➤ **Traitement :**

tDCS cérébello-spinale, randomisé en double aveugle contre sham

## ➤ **Critères d'Inclusion :**

20 patients AF et 20 patients SCA3

SARA 10-26

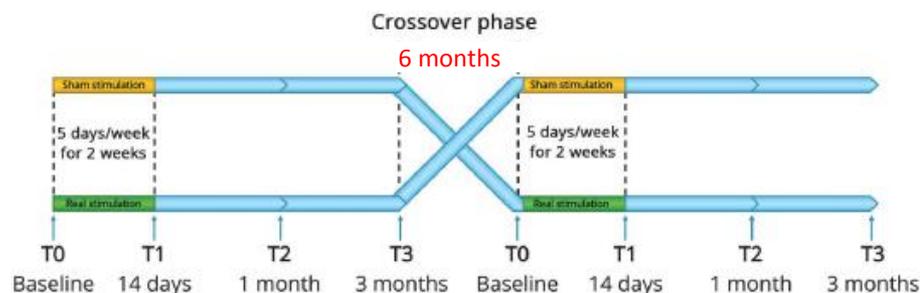
## ➤ **Objectif primaire :**

Amélioration du score SARA à 3 mois du traitement

## ➤ **Objectif secondaire :**

Amélioration du score SARA à 1 mois du traitement,  
évolution du CCFS, étude de la cinétique de tDCS,  
amélioration des paramètres d'excitabilité corticale

## ➤ **Soumission au PHRC 2019**



Nom

Centre

EWENCZYK

Paris

GOIZET / GUEHL

Bordeaux

HOUETO

Poitiers

ORY MAGNE

Toulouse

MARELLI

Montpellier

VERNY

Angers

# ATRIL

**Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité du Riluzole chez des patients atteints de l'Ataxie Spinocérébelleuse de type 2 (SCA2)**

- **Objectif** : Mesurer l'efficacité du traitement par riluzole chez des patients SCA2  
Durant 12 mois
- **Critère principal** : proportion de patients avec un score SARA amélioré d'au moins un point au bout de 12 mois ; IRM (volumétrie)
- **Critères secondaires** : qualité de vie (SF-36), CCFS, INAS
- **Inclusions** : 42 patients
- **Durée de participation** : 12 mois

# ATRIL

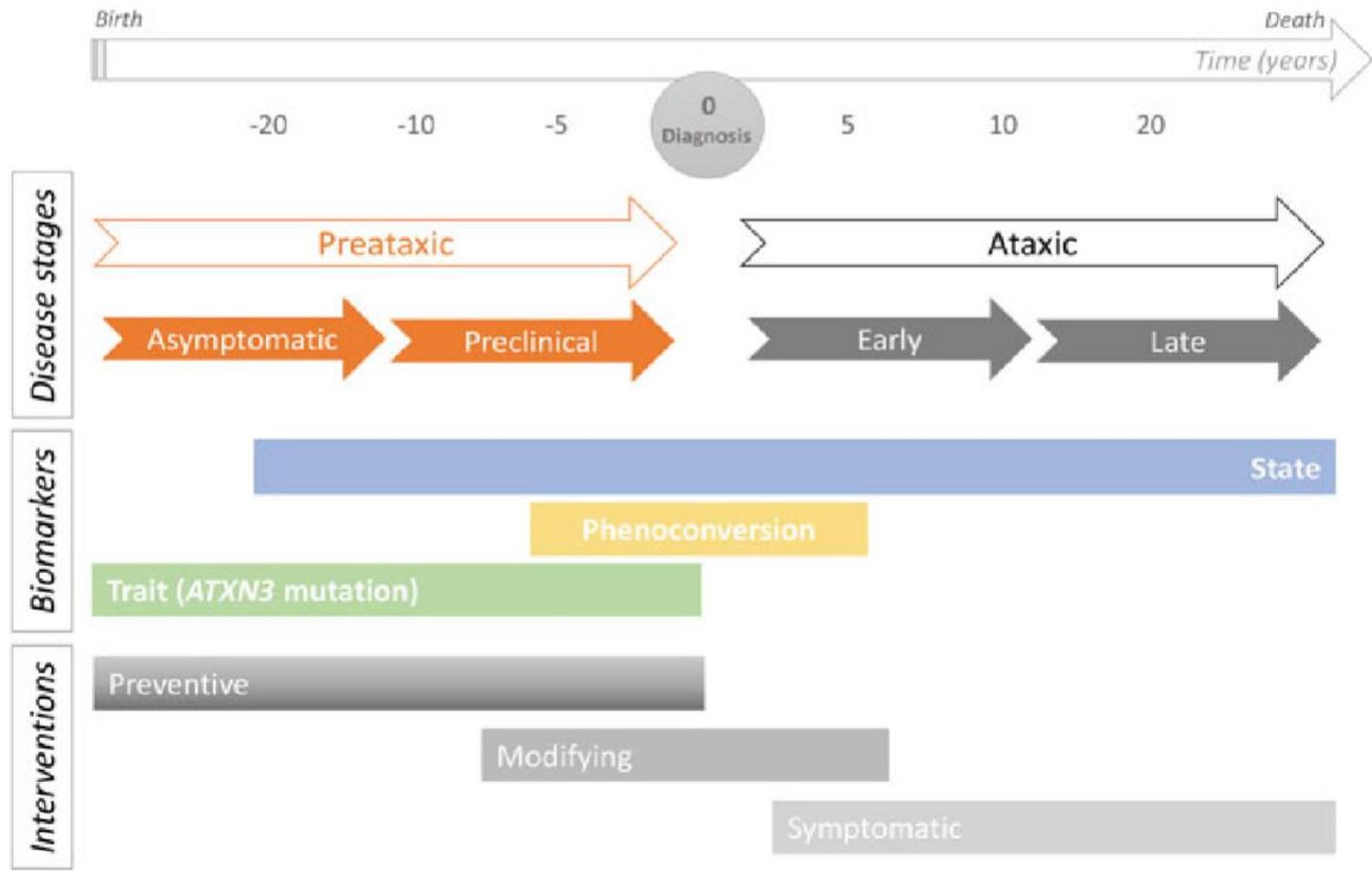
## Centres de référence maladies rares (BRAIN TEAM Filière)



Nom	Centre
ANHEIM	Strasbourg
AZULAY	Marseille
CALVAS	Toulouse
DEVOS	Lille
DURR	Paris
GOIZET	Bordeaux
MARELLI	Montpellier
THOBOIS	Lyon
VERNY	Angers

Total patients  
inclus : **42**

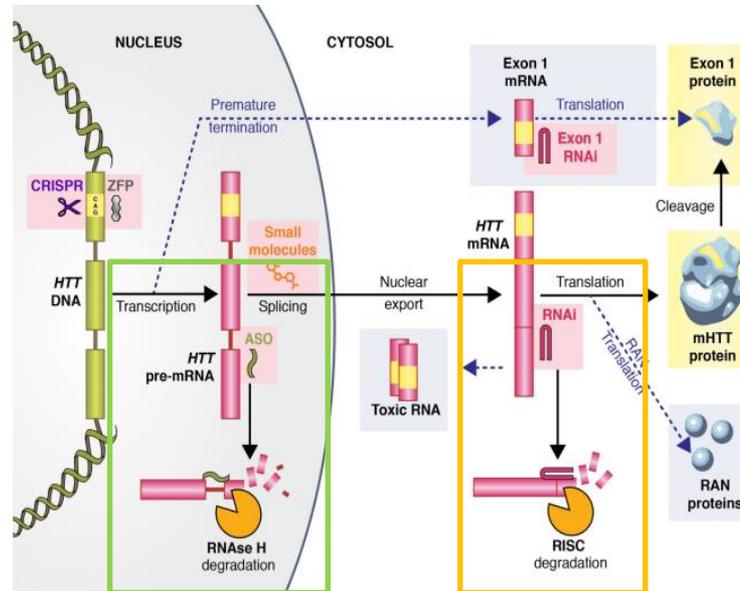
# Etudes des biomarqueurs



# Thérapies ciblant l'ARN

## Oligonucléotide antisens (ASOs)

- Les ASOs peuvent cibler les introns et les exons
- Bonne diffusion dans le SNC d'un seul brin d'ADN par voie intrathécale (ne passe pas la BHE)
- Déjà approuvés par la FDA comme traitement de la dystrophie de Duchenne (*exon skipping*) et l'amyotrophie spinale (*exon retention*)
- En cours de développement pour la SLA (*SOD1*, *c9orf72*), la dystrophie myotonique, la maladie d'Alzheimer (*APP*, *ApoER2*), la démence fronto-temporale (*MAPT*), les maladies à expansion de polyQ
- Pharmacocinétique dose-dépendante
- Thérapie par multiples administration
- Courte demi-vie

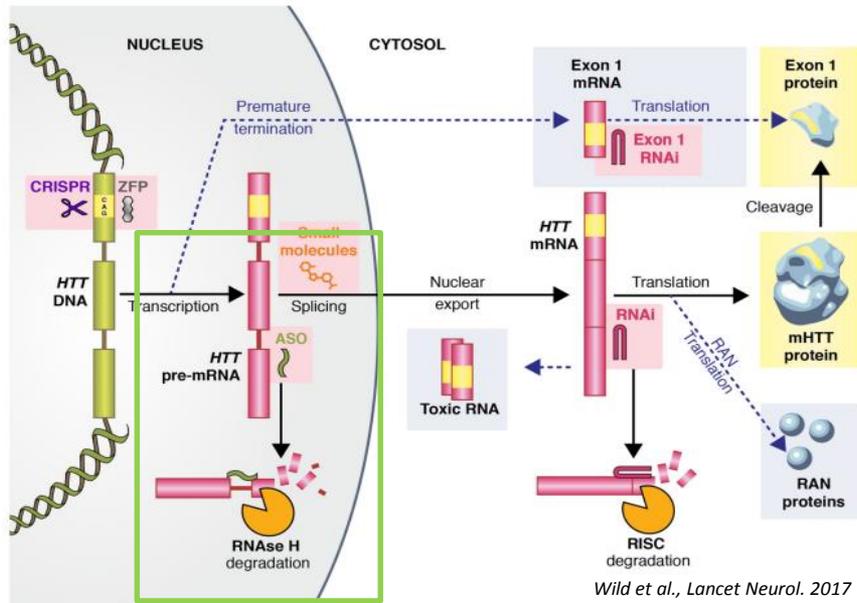


## ARN interférence

(siRNA, miRNA, short harpain RNA)

- siRNAs : taux élevés de l'inhibition de la traduction et de la dégradation de l'ARN ciblé
- Inhibition effective sur une durée très longue ; pas d'administration répété
- Activité observée pour de faibles concentrations de siRNA : risques de toxicité limités dans un contexte thérapeutique
- Ne traverse pas la membrane cellulaire ou la BHE : faciliter le passage par vecteurs viraux/plasmide/nanoparticules/exosomes
- Diffusion dans le SNC limitée/ chirurgie stéréotaxique
- Bons résultats chez les modèles animaux : pas de donnée chez l'homme

# Oligonucleotides antisens et maladies à expansion de polyQ



Essai thérapeutique HTTRx de phase 1b/2a dans la maladie de Huntington par ASO :

- Administration par voie intrathécale toutes les 4 semaines (placebo ou ASOs)
- Extension de l'étude en ouvert
- Diminution de la protéine hungtintine dose-dépendante
- Bonne tolérance pendant toute la phase d'escalade

## Evaluation of Antisense Oligonucleotides Targeting ATXN3 in SCA3 Mouse Models

Lauren R. Moore,<sup>1,3</sup> Gautam Rajpal,<sup>1,3</sup> Ian T. Dillingham,<sup>1</sup> Maya Qutob,<sup>1</sup> Kate G. Blumenstein,<sup>1</sup> Danielle Gattis,<sup>2</sup> Gene Hung,<sup>2</sup> Holly B. Kordasiewicz,<sup>2</sup> Henry L. Paulson,<sup>1</sup> and Hayley S. McLoughlin<sup>1</sup>

## Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2

Daniel R. Scoles<sup>1</sup>, Pratap Meera<sup>2</sup>, Matthew D. Schneider<sup>1</sup>, Sharan Paul<sup>1</sup>, Warunee Dansithong<sup>1</sup>, Karla P. Figueroa<sup>1</sup>, Gene Hung<sup>3</sup>, Frank Rigo<sup>3</sup>, C. Frank Bennett<sup>3</sup>, Thomas S. Otis<sup>2†</sup> & Stefan M. Pulst<sup>1</sup>

### NEURODEGENERATIVE DISORDERS

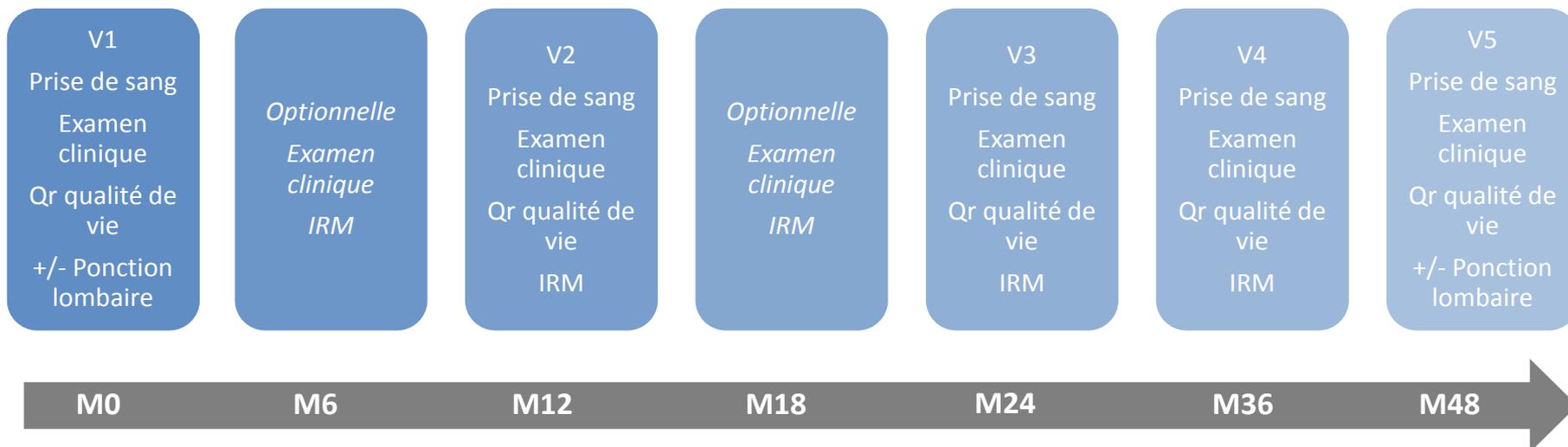
## Antisense oligonucleotides targeting mutant Ataxin-7 restore visual function in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 7

Chenchen Niu<sup>1</sup>, Thazah P. Prakash<sup>2</sup>, Aneesa Kim<sup>2</sup>, John L. Quach<sup>3</sup>, Laryssa A. Huryn<sup>1</sup>, Yuechen Yang<sup>5</sup>, Edith Lopez<sup>2</sup>, Ali Jazayeri<sup>2</sup>, Gene Hung<sup>2</sup>, Bryce L. Sopher<sup>6</sup>, Brian P. Brooks<sup>4</sup>, Eric E. Swayze<sup>2</sup>, C. Frank Bennett<sup>2</sup>, Albert R. La Spada<sup>1,5,7,8,9\*</sup>

# READISCA

## Etude de préparation aux essais cliniques pour les patients atteints d'ataxie spinocérébelleuse de type 1 et 3

- **Objectif** : identification de biomarqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie des personnes porteuses de la mutation ATXN1 ou ATXN3 ou des personnes ayant 50% de risque d'être porteur de cette mutation afin de préparer des essais thérapeutiques futurs



# READISCA

➤ **Inclusions** : US : 18 sites - Europe : 2 sites (Bonn, Paris)

Total de 200 patients

Inclusions au 08/03/2019

	Total per Cohort	SCA1 Clinic	SCA1 MR	SCA1 LP	SCA3 Clinic	SCA3 MR	SCA3 LP
Early Stage	26	9	3	2	17	6	4
Premanifest	3	2	0	2	1	1	1
50%-at-risk	17	7	4	5	10	5	2
Previously Early Stage	7	4		2	3		1
<b>Totals</b>	<b>53</b>	22	7	11	31	12	8
<b>Results After GeneTesting at Utah (testing done on 20 subjects)</b>							
	Total per Cohort	SCA1 Clinic	SCA1 MR	SCA1 LP	SCA3 Clinic	SCA3 MR	SCA3 LP
Early Stage	11	4	2	1	7	4	4
Premanifest	6	4	1	3	2	2	2
Controls	3	2	1	2	1	1	1
Previously Early Stage	0	0		0	0		0

Early stage – stade précoce :

18 et 65 ans

SARA  $\geq 3$  et  $\leq 9.5$

Premanifest – présymptomatique :

32 et 65 ans

SARA  $\geq 0$  et  $\leq 2,5$

50% at risk – 50% à risque :

32 et 65 ans

SARA  $\geq 0$  et  $\leq 2,5$

➤ **Début attendu** : 2<sup>er</sup> trimestre 2019

CPP avis favorable le 15/11/2018

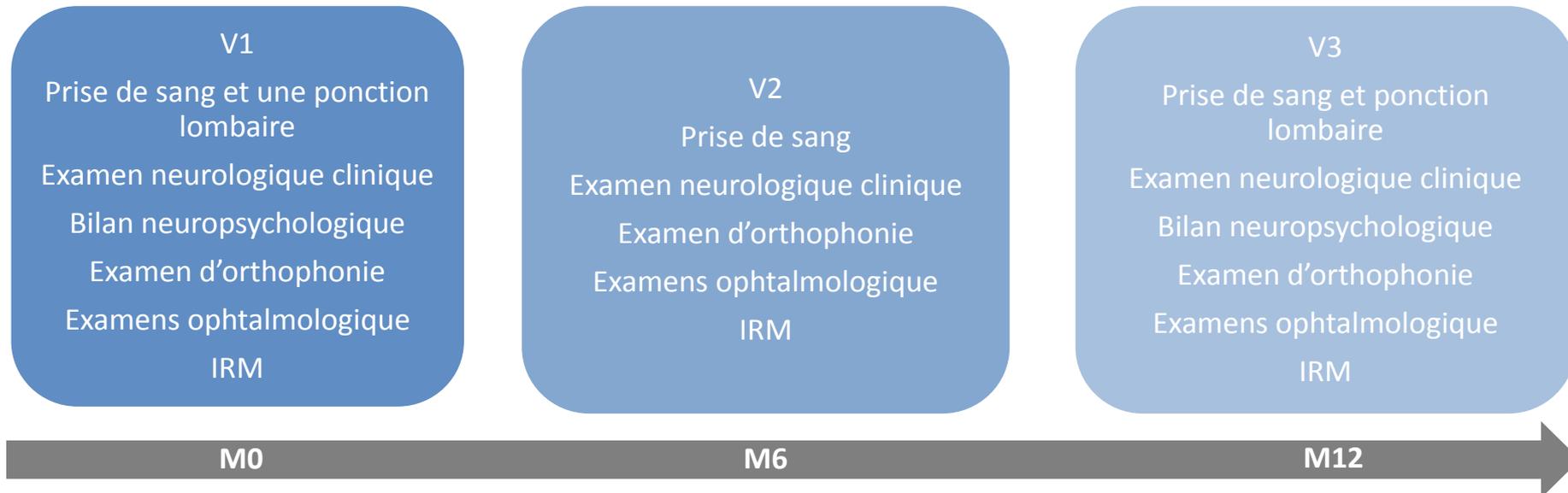
ANSM autorisation le 16/11/2018

CNIL demande d'autorisation en cours

# CERMOI

## Evaluation fonctionnelle intégrée du cervelet chez des patients atteints d'ataxie spinocérébelleuse

- **Objectif :** Déterminer les biomarqueurs biologiques, cliniques et /ou d'imagerie potentiels chez les personnes porteuses de la mutation *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3* ou *ATXN7* selon une évaluation multimodale durant 1 an



# CERMOI

➤ **Critères d'inclusions :**

Diagnostic génétique de SCA1 / SCA2 / SCA3 ou SCA7

Capacité à marcher 9 mètres sans dispositif d'assistance

Capacité de tenir debout 30 secondes sans assistance

Agé  $\geq$  18 ans

Capacité à réaliser une IRM et une ponction lombaire

➤ **Début attendu :** 2<sup>er</sup> trimestre 2019

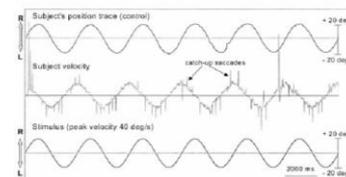
➤ Autorisation CPP, ANSM : soumissions en cours

# CERMOI

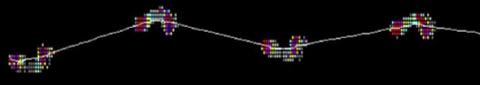
**Examen neurologique:**  
SARA, CCFS, INAS, MBS



**Enregistrement des  
mouvements oculaires:**  
Taches de saccades/antisaccades

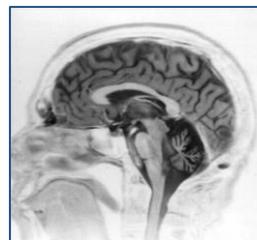


**Normal**



**Analysis posturale :**  
sensors APDM

**Advanced Ataxia**

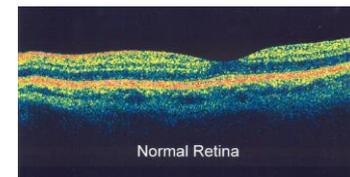


**IRM cérébrale:**  
Volumétrie et  
spectroscopie

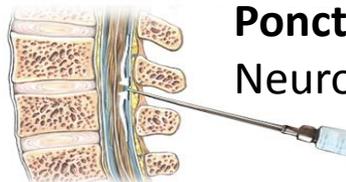
**Evaluation neuropsychologique :**  
Cerebellar Cognitive Affective/  
Schmahmann Syndrome



**Examen ophtalmologique :**  
OCT, ERG, acuité visuelle, etc.  
(SCA1 and SCA7)



**Evaluation orthophonique :**  
Oral-Lingual-Facial Motility (MBLF)  
evaluation



**Ponction lombaire et prise de sang:**  
Neurofilament, mutant protein, etc.

# CLICK & DANCE

YOUR DANCE PRESCRIPTION  
GO TO THIS WEBSITE  
[WWW.CLICKANDDANCE.COM](http://WWW.CLICKANDDANCE.COM)



CLICK  DANCE

Dance for well-being

CLICK ON

-   [FIRST STEPS](#)
- [DOSES OF DANCE](#)
- [NEED SUPPORT?](#)
- [NEED TO SIT?](#)

FOLLOW 1-3 VIDEOS  
AT LEAST \_\_\_ TIMES A DAY

**FIRST STEPS** RECOMMENDED FOR PATIENTS WITH NO DANCE EXPERIENCE, ABLE TO WALK UNAIDED  
**DOSES OF DANCE** RECOMMENDED FOR PATIENTS HAVING FOLLOWED ALL "FIRST STEPS" VIDEOS OR WITH PREVIOUS DANCE EXPERIENCE  
**NEED SUPPORT** RECOMMENDED FOR PATIENTS WITH BALANCE ISSUES WHEN STANDING OR WALKING  
**NEED TO SIT** RECOMMENDED FOR PATIENTS UNABLE TO WALK UNAIDED OR WITH MAJOR MOBILITY OR BALANCE ISSUES

## Contemporary Dance Practice Improves Motor Function and Body Representation in Huntington's Disease: A Pilot Study

Iris Trinkler<sup>a,h,\*</sup>, Philippe Chèhère<sup>b</sup>, Julie Salgues<sup>b</sup>, Marie-Lorraine Monin<sup>a,c</sup>,  
Sophie Tezenas du Montcel<sup>d,e</sup>, Sonia Khani<sup>a</sup>, Marcela Gargiulo<sup>c,f,g</sup> and Alexandra Durr<sup>a,c</sup>

# MERCI DE VOTRE ATTENTION !

## Equipe clinique

Pr. Alexandra DURR

Dr. Perrine CHARLES

Dr. Claire EWENCZYK

Dr. Anna HEINZMANN



## Equipe recherche clinique ICM

Marie BIET

Juliette HENNESSY

Rania HILAB

Hortense HURMIC

Elodie PETIT

Sabrina SAYAH

