

Brève AFM

<https://www.afm-telathon.fr/actualites/fsh-premiers-resultats-pour-losmapimod-140323>

FSH : premiers résultats pour le losmapimod

Évalué dans le cadre d'un essai de phase I dans la FSH de type 1 et chez des volontaires sains, le losmapimod serait bien toléré et ciblerait efficacement les muscles.

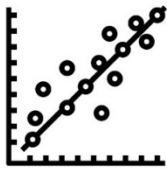
Dans un communiqué de presse du 24 mars 2020, la société *Fulcrum Therapeutics* annonce la bonne tolérance du losmapimod au cours d'un essai de phase I conduit chez 20 personnes atteintes de myopathie facio-scapulo-humérale de type 1 (FSH1) et 10 volontaires indemnes de cette maladie. Chez les malades, le candidat-médicament se montrerait aussi actif dans les muscles. En témoigne l'inhibition de l'enzyme cible du losmapimod, la MAP-kinase p38, observée sur les biopsies musculaires.

Une molécule réorientée vers la FSH

Conditionné sous forme de comprimés, le losmapimod a été désigné médicament orphelin dans la FSH par les autorités de santé américaines début 2020. Il a déjà été évalué par le passé dans d'autres maladies (infarctus du myocarde, bronchopneumopathie chronique obstructive...) sans montrer d'efficacité mais avec, semble-t-il, une bonne tolérance. Les chercheurs de *Fulcrum Therapeutics* l'ont retenu après avoir réalisé un criblage moléculaire destiné à identifier, dans des modèles cellulaires, des composés capables de réduire l'expression du gène *DUX4*, lequel est anormalement exprimé dans la FSH. Une étude réalisée par une autre équipe, américaine, a confirmé que l'inhibition de p38 réduit l'expression de *DUX4* dans des modèles cellulaires et animaux de la maladie.

ReDUX4 et son extension en France

L'essai de phase I du losmapimod avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et le devenir dans l'organisme de deux dosages du losmapimod (7,5 ou 15 mg/jour) par voie orale en deux prises pendant 14 jours, comparé à un placebo pour certains participants. Ses résultats confortent le choix de la dose de 15 mg de losmapimod, testée depuis août 2019 dans un essai de phase II appelé [ReDUX4](#). L'objectif de ce deuxième essai est d'évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité pendant 6 mois du losmapimod contre placebo chez 80 personnes atteintes de FSH, âgées de 18 à 65 ans, dans 4 pays dont la France (CHU de Nice). À son terme, tout participant pourra intégrer l'extension en ouvert de l'essai ReDUX4, laquelle évaluera la tolérance et la sécurité d'utilisation du losmapimod à long terme (jusqu'à 5 ans). À noter que le losmapimod fait l'objet d'[un autre essai de phase II](#), en ouvert, aux Pays-Bas avec 14 participants.

Le losmapimod	Essai de phase I 30 participants atteints de FSH ou indemnes de la maladie	Essai ReDUX4 80 participants atteints de FSH
		
• Dans la FSH, réduit l'expression de DUX4 • Bien toléré dans d'autres maladies	• Bonne tolérance du losmapimod • Cible efficacement le muscle	• Phase II, international, en cours • Y compris en France (Nice) • Suivi d'une extension en ouvert

Sources

[Clinically Advanced p38 Inhibitors Suppress DUX4 Expression in Cellular and Animal Models of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy.](#)

Oliva J, Galasinski S, Richey A, Campbell AE, Meyers MJ, Modi N, Zhong JW, Tawil R, Tapscott SJ, Sverdrup FM.

J Pharmacol Exp Ther. 2019 (Aout) 370(2):219-230.

Communiqué de presse de *Fulcrum Therapeutics* du 24 mars 2020 « [Fulcrum Therapeutics Announces Complete Data from Phase 1 Trial with Losmapimod in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy \(FSHD\)](#) »

Le losmapimod est bien toléré dans la myopathie facio-scapulo-humérale de type 1

Le losmapimod est un inhibiteur de la MAP-kinase p38, qui a déjà montré une bonne tolérance dans plusieurs maladies (infarctus du myocarde, bronchopneumopathie chronique obstructive...). Dans la FSH, des résultats encourageants *in vitro* et *in vivo* montrant que le losmapimod réduit l'expression du gène *DUX4* ont conforté le lancement d'essais cliniques par la société *Fulcrum Therapeutics*.

Les premiers résultats d'un essai de phase I du losmapimod ont été communiqués le 24 mars 2020 par *Fulcrum Therapeutics*. Cet essai a évalué la sécurité d'utilisation et la tolérance de deux doses du losmapimod (7,5 ou 15 mg/jour) par voie orale en deux prises quotidiennes pendant 14 jours, chez 30 personnes atteintes de FSH de type 1 ou indemnes de la maladie, et divisées en trois cohortes. Les résultats de cet essai mettent en évidence :

- une bonne tolérance et une pharmacocinétique du produit similaires chez les volontaires sains et les personnes atteintes de FSH aux deux doses examinées ; elles confirment les données de tolérance du losmapimod déjà acquises dans d'autres maladies ;
- un ciblage efficace des muscles lors de l'analyse de biopsies musculaires.

Un essai international de phase II du losmapimod, l'[essai ReDUX4](#), est actuellement en cours, y compris en France (CHU de Nice). Il évalue la sécurité d'utilisation et l'efficacité pendant 6 mois de 15mg/jour de losmapimod chez 80 personnes atteintes de FSH, âgées de 18 à 65 ans. Tous les participants qui ont terminé cet essai se voient ensuite proposé [son extension en ouvert](#), d'une durée de 5 ans.

Sources

[Clinically Advanced p38 Inhibitors Suppress DUX4 Expression in Cellular and Animal Models of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy.](#)

Oliva J, Galasinski S, Richey A, Campbell AE, Meyers MJ, Modi N, Zhong JW, Tawil R, Tapscott SJ, Sverdrup FM.

J Pharmacol Exp Ther. 2019 (Aout) 370(2):219-230.

Communiqué de presse de *Fulcrum Therapeutics* du 24 mars 2020 « [Fulcrum Therapeutics Announces Complete Data from Phase 1 Trial with Losmapimod in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy \(FSHD\)](#) »