Maladies neuromusculaires

Brève AFM
https://www.afm-telethon.fr/actualites/retour-sur-conference-medico-scientifique-2021-mda-140789

Retour sur la Conférence médico-scientifique 2021 de la MDA

Organisée par la Muscular Dystrophy Association, cette conférence en ligne a fait le point sur la recherche dans les maladies neuromusculaires.

Depuis maintenant plus d'un an, la pandémie du coronavirus oblige à repenser l'organisation des congrès et des conférences scientifiques, mettant temporairement en pause les regroupements physiques entre chercheurs, cliniciens, laboratoires pharmaceutiques et personnes concernées, pour privilégier les rassemblements virtuels, plus sûrs, devant l'ordinateur. Cette année, l'édition 2021 de la Conférence médicale et scientifique de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) s'est donc elle aussi déroulée « en ligne » du 15 au 18 mars. Grâce à une plateforme virtuelle, plus de 1200 participants et de 100 orateurs ont pu assister, en direct ou en *replay*, à des visioconférences et visionner des e-posters, sur des sujets aussi divers que la recherche translationnelle et préclinique, la prise en charge ou encore la Covid-19 et son impact dans les maladies neuromusculaires. Cette conférence a aussi été l'occasion de partager des résultats d'essais cliniques dans les maladies neuromusculaires, comme l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*, la dystrophie musculaire de Duchenne ou la myopathie de ceintures R4 liée au β-sarcoglycane.

L'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*

- De nouvelles données positives du **Zolgensma** (onasemnogène abeparvovec) ont été présentées : elles mettent en évidence une amélioration du développement moteur (tenir assis, se mettre debout et marcher, entre autres) chez les nourrissons traités en présymptomatique, un réel bénéfice chez les enfants plus âgés ainsi qu'un effet durable sur le long terme (plus de 5 ans) après le traitement.
- Des résultats de l'essai SUNFISH montrent une amélioration ou une stabilisation de la fonction motrice des personnes atteintes de SMA de type II et III après deux ans sous **Evrysdi** (risdiplam).

La dystrophie musculaire de Duchenne

- Des données complémentaires sur le **vamorolone**, un anti-inflammatoire mieux toléré que les corticoïdes habituels, confirment sa capacité à ralentir le déclin de la fonction motrice après 2 ans et demi de traitement tandis que l'administration de **l'ataluren** pendant 4 ans et demi retarde la perte de la marche de 2,5 années ainsi que le déclin de la fonction respiratoire.
- Côté sauts d'exons, l'administration de **l'eteplirsen** (oligonucléotides anti-sens ciblant le saut d'exon 51 et qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis) agit positivement à long terme sur la marche tandis que celle du **casimersen** (ciblant le saut d'exon 45 et qui a obtenu récemment une autorisation de mise sur le marché américain) est relativement bien tolérée ; des résultats chez la souris de l'oligonucléotide anti-sens **SRP-5051** (saut d'exon 51) développé par le laboratoire *Sarepta Therapeutics* confirment une efficacité dose dépendante de ce produit déjà en essai clinique.
- Des résultats de l'essai du **scAAV.U7.ACCA**, une molécule de saut d'exon ciblant les duplications de l'exon 2 du gène *DMD,* indiquent (chez 2 premiers patients), que le produit est bien toléré après 3 mois, et permet la production d'une dystrophine pleine longueur à des taux modestes ; une diminution de le créatine kinase (CK) dans le sang est observée en parallèle.
- Versant thérapie génique, l'essai du **SGT-001** une molécule du laboratoire *Solid biosciences* associant un vecteur AAV et un gène de micro-dystrophine, a repris (essai IGNITE-DMD) avec une nouvelle formulation du produit ; les premiers résultats sur le premier patient traité montrent que le produit est bien toléré et permet une production de dystrophine.

La myopathie de ceintures R4 liée au β-sarcoglycane (ex-LGMD2E)

- Des résultats préliminaires de l'essai de thérapie génique **SRP-9003** visant à apporter le gène du β-sarcoglycane mettent en évidence chez les trois premiers participants une expression du β-sarcoglycane dans les muscles, persistant au moins deux ans après l'injection unique d'une faible dose du produit, et qui s'accompagne d'une amélioration fonctionnelle à deux ans. Les trois participants ayant reçu une forte dose (un an plus tard que ceux sous faible dose) présentent aussi une augmentation de l'expression du β-sarcoglycane ainsi qu'une amélioration fonctionnelle un an après l'injection.

Sources

New Zolgensma data demonstrate age-appropriate development when used early, real-world benefit in older children and durability 5+ years post-treatment.
Novartis, Communiqué de presse du 15 mars 2021.

Results from the Second Year of Evrysdi™ (risdiplam) Treatment Demonstrated Sustained Improvement of Motor Function in a Broad Range of SMA Patients.
PTC Therapeutics, Communiqué de presse du 16 mars 2021.

New two-year data show Roche's Evrysdi (risdiplam) continues to demonstrate improvement or maintenance of motor function in people aged 2-25 with Type 2 or Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA).
Roche, Communiqué de presse du 16 mars 2021.

Sarepta Therapeutics to Present Results from its Gene Therapy and RNA Platforms at the 2021 Annual MDA Clinical and Scientific Conference
Sarepta Therapeutics, Communiqué de presse du 15 mars 2021.

Solid Biosciences Reports Efficacy and Safety Data from the Ongoing IGNITE DMD Clinical Trial and Resumption of Patient Dosing in the 2E14 vg/kg Cohort
Solid Biosciences, Communiqué de presse du 15 mars 2021.

Sarepta Therapeutics' Investigational Gene Therapy SRP-9003 for the Treatment of Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2E Shows Sustained Expression and Functional Improvements 2 Years After Administration.
Sarepta Therapeutics, Communiqué de presse du 18 mars 2021.

Brève AIM
https://www.institut-myologie.org/2021/04/01/conference-clinique-et-scientifique-de-la-mda-organisee-en-ligne-du-15-au-18-mars-2021/

Conférence clinique et scientifique de la MDA : organisée « en ligne » du 15 au 18 mars 2021

Cette année, la Conférence clinique et scientifique de la *Muscular Dystrophy Association* (MDA) a réuni « en ligne » plus de 1200 participants et de 100 orateurs du 15 au 18 mars 2021. Connecté à une plateforme virtuelle, chacun pouvait suivre des visioconférences ou visionner des e-posters portant sur la recherche et le développement, la prise en charge des maladies neuromusculaire, l'impact du Covid-19 sur les maladies neuromusculaires. Plusieurs résultats d'essais cliniques ont été présentés.

Dans la SMA

- Pour le **Zolgensma (onasemnogène abeparvovec) :** un développement moteur adapté (tenir assis, se mettre debout, marcher notamment) chez les nourrissons traités en présymptomatique, un réel bénéfice chez les enfants plus âgés ainsi qu'un effet durable sur le long terme (plus de 5 ans) après le traitement.
- Pour **l'Evrysdi (risdiplam) :** une amélioration ou une stabilisation de la fonction motrice des enfants et adultes atteints de SMA de type II et III après deux ans sous Evrysdi (essai SUNFISH).

Dans la DMD

- Pour **le vamorolone** *(Santhera – ReveraGen),* anti-inflammatoire récent : une confirmation de sa capacité à ralentir le déclin de la fonction motrice après 2,5 ans de traitement ;
- Pour **l'ataluren** (*PTC Therapeutics*) administré pendant 4 ans et demi : un ralentissement de la perte de la marche de 2,5 années et une moindre atteinte des capacités respiratoires.
- Côté thérapies innovantes, des résultats ont porté sur 3 oligonucléotides antisens (*Sarepta Therapeutics*) : **l'eteplirsen** (oligonucléotides anti-sens ciblant le saut d'exon 51) administré à long terme préserverait la marche tandis que le **casimersen** (ciblant le saut d'exon 45) est relativement bien tolérée. Quant au **SRP-5051** (saut d'exon 51) déjà en essai clinique, il a été montré chez la souris une efficacité dose dépendante confirmant l'intérêt du protocole mis en place pour l'essai clinique.

- Enfin le du **scAAV.U7.ACCA** (*Audentes Therapeutics*) une molécule de saut d'exon ciblant les duplications de l'exon 2 du gène DMD, en administration unique chez 2 patients, est bien toléré après 3 mois et permet la production d'un taux modeste de dystrophine pleine longueur et une diminution de la CKémie.
- En thérapie génique, l'essai du **SGT-001** (*Solid Biosciences)* (AAV9-micro-dystrophine), a repris (IGNITE-DMD) : les premiers résultats sur le premier patient traité avec la nouvelle formulation du produit montrent une bonne tolérance et une production de dystrophine.

Dans la LGMD R4 liée au β-sarcoglycane (ex-LGMD2E)
- Pour le produit de thérapie génique **SRP-9003** apportant le gène du β-sarcoglycane : une amélioration fonctionnelle est observée à deux ans après l'injection pour les trois patients qui ont reçu une faible dose et un an après l'injection pour les trois qui ont reçu (plus tardivement) une forte dose. Cette amélioration est associée à une expression soutenue du β-sarcoglycane dans les muscles.

Sources

New Zolgensma data demonstrate age-appropriate development when used early, real-world benefit in older children and durability 5+ years post-treatment.
Novartis, Communiqué de presse du 15 mars 2021.

Results from the Second Year of Evrysdi™ (risdiplam) Treatment Demonstrated Sustained Improvement of Motor Function in a Broad Range of SMA Patients.
PTC Therapeutics, Communiqué de presse du 16 mars 2021.

New two-year data show Roche's Evrysdi (risdiplam) continues to demonstrate improvement or maintenance of motor function in people aged 2-25 with Type 2 or Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA).
Roche, Communiqué de presse du 16 mars 2021.

Sarepta Therapeutics to Present Results from its Gene Therapy and RNA Platforms at the 2021 Annual MDA Clinical and Scientific Conference
Sarepta Therapeutics, Communiqué de presse du 15 mars 2021.

Solid Biosciences Reports Efficacy and Safety Data from the Ongoing IGNITE DMD Clinical Trial and Resumption of Patient Dosing in the 2E14 vg/kg Cohort
Solid Biosciences, Communiqué de presse du 15 mars 2021.

Sarepta Therapeutics' Investigational Gene Therapy SRP-9003 for the Treatment of Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2E Shows Sustained Expression and Functional Improvements 2 Years After Administration.
Sarepta Therapeutics, Communiqué de presse du 18 mars 2021.