

Les essais cliniques en cours et à venir dans l'AF - Dr Claire Ewencyk (Centre de Référence NeuroGénétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière)
Avril 2019

1- Tableau des divers essais en cours dans le monde et leur stade :

Voir le Pipeline des essais réalisé par Jen Farmer (FARA- US) - Mars 2019.

Pipeline des essais sur <http://curefa.org/pipeline>

La plupart des essais sont en Phase 1 et 2. En phase 3, développement à un plus grand nombre (essai Moxie).

Lecture du Pipeline : à gauche et de haut en bas

- 1er groupe : améliorer la fonction mitochondriale et réduire le stress oxydatif
- 2ème groupe: agir sur les symptômes de l'AF
- 3ème groupe: moduler les voies métaboliques contrôlées par la frataxine
- 4ème groupe: remplacer, stabiliser ou améliorer la frataxine
- 5ème groupe: augmenter l'expression du gène FA
- 6ème groupe: thérapie génique
- 7ème groupe: thérapie par cellules souches

2- Essai MOXIe (1^{er} groupe)

- **Tester l'Omaveloxolone RTA 408** : activateur Nrf2 sur le stress oxydatif, la fonction mitochondriale
- Reata Pharmaceuticals, Inc. USA - 2015-2020.
- USA, Londres et Autriche.
- Phase 1 (effets indésirables, dose) : augmentation des infections respiratoires hautes et élévation des enzymes hépatiques et CPK avec la forte dose.
- Phase 2 (efficacité) a débuté fin 2018 (150 mg/placebo)

3- Essai avec le RT001 (1^{er} groupe)

- Agit sur la fonction mitochondrie
- phase 1/2 : bien toléré - amélioration sur l'épreuve d'effort
- Californie (USA)

4- Essai avec l'EPI 743 (2^{ème} groupe)

- Oxydoréduction - recherche d'impact sur la fonction visuelle
- Floride, Los Angeles, Philadelphie (USA)
- Bonne tolérance
- Phase 2 : Pas d'effet constaté sur la vision pour l'instant

5- **Resvératrol micronisé** - Martin Delatycki, Australie (2^{ème} groupe)

- Recherche de l'efficacité du resvératrol micronisé dans le traitement de l'ataxie, en termes de réduction de la gravité des symptômes de l'ataxie à 24 semaines, par le biais d'un essai croisé randomisé et contrôlé avec placebo.

En cours de recrutement de 40 patients atteints de l'ataxie sur 3 sites. Le critère de jugement principal est le changement du score mFARS (Friedreich Ataxia Rating Scale) modifié entre le début et la fin du traitement à 24 semaines.

Début mi 2019

6- **Essai Frames** (3^{ème} groupe)

- Evaluer l'efficacité de **MIN-102 (Minoryx Therapeutics)** - Métabolite actif de la pioglitazone. Meilleur profil de sécurité et de pénétration. Fonction sur la survie neuronale (inflammation et stress oxydatif-production énergétique)- efficacité sur études précliniques
- Etude Européenne - Collaboration entre Minoryx et EFACTS- 4 centres : France (Paris), Belgique (Bruxelles), Espagne (Barcelone), Allemagne (Munich)
- 40 patients (10 en France)
- Phase 2a, randomisée, versus placebo chez des patients AF (2 reçoivent la molécule, 1 le placebo), en double aveugle (ni le patient ni le clinicien ne savent ce qu'il prend)
- Critères d'inclusion principaux : entre 12 et 60 ans, âge de début < 25 ans, SARA (Notion de sévérité) <25 (légère à modérée), marche (quelques pas)
- Durée : 12 mois, 7 visites, 3 IRM
- Début : été 2019

7- **Essai NICOFA** (5^{ème} groupe)

- Evaluer l'efficacité du **Nicotinamide (B3)** : modification de l'acetylation des histones, désenroulement de l'ADN et augmentation de la transcription du gène FTXN (épigénétique)
- 10 centres : Allemagne (Aachen, Munich, Bonn, Tübingen) Autriche (Innsbruck) Italie (Milan) Espagne (Madrid) France (Paris) Royaume-Uni (Londres)

- Etude multicentrique de phase 2b/3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
- 225 patients, 13 à 17 patients pour la France
- 2/1 (2 avec la molécule/1 avec le placebo)
- SARA entre 7 et 28, âge entre 18 et 50 ans, poids minimum 50kg
- Durée de participation : 24 mois, 6 visites (tous les 4 à 6 mois), 3 IRM
- Début : fin 2019

8- Etravirine (4ème groupe)

➤ *Evaluer la capacité de l'Etravirine et de molécules proches, à augmenter le niveau de frataxine, vérifier la tolérance et la sécurité (effets secondaires)*

- L'Etravirine est un anti-viral qui en 2008 a reçu l'agrément de la FDA pour le traitement du VIH (SIDA).
- En laboratoire, une étude préliminaire a montré sa capacité à élever le niveau de frataxine sur les **cultures de cellules** de la peau (fibroblastes) et du sang (lymphoblastes), issues de patients ataxiques, en laboratoire.
- Mécanismes d'action, doses toxicité etc. à établir
- Projet d'étude sur des souris présentant le modèle cardiaque de l'ataxie.
- Projet d'étude sur un petit nombre par le Dr Testi, Université de Rome.