



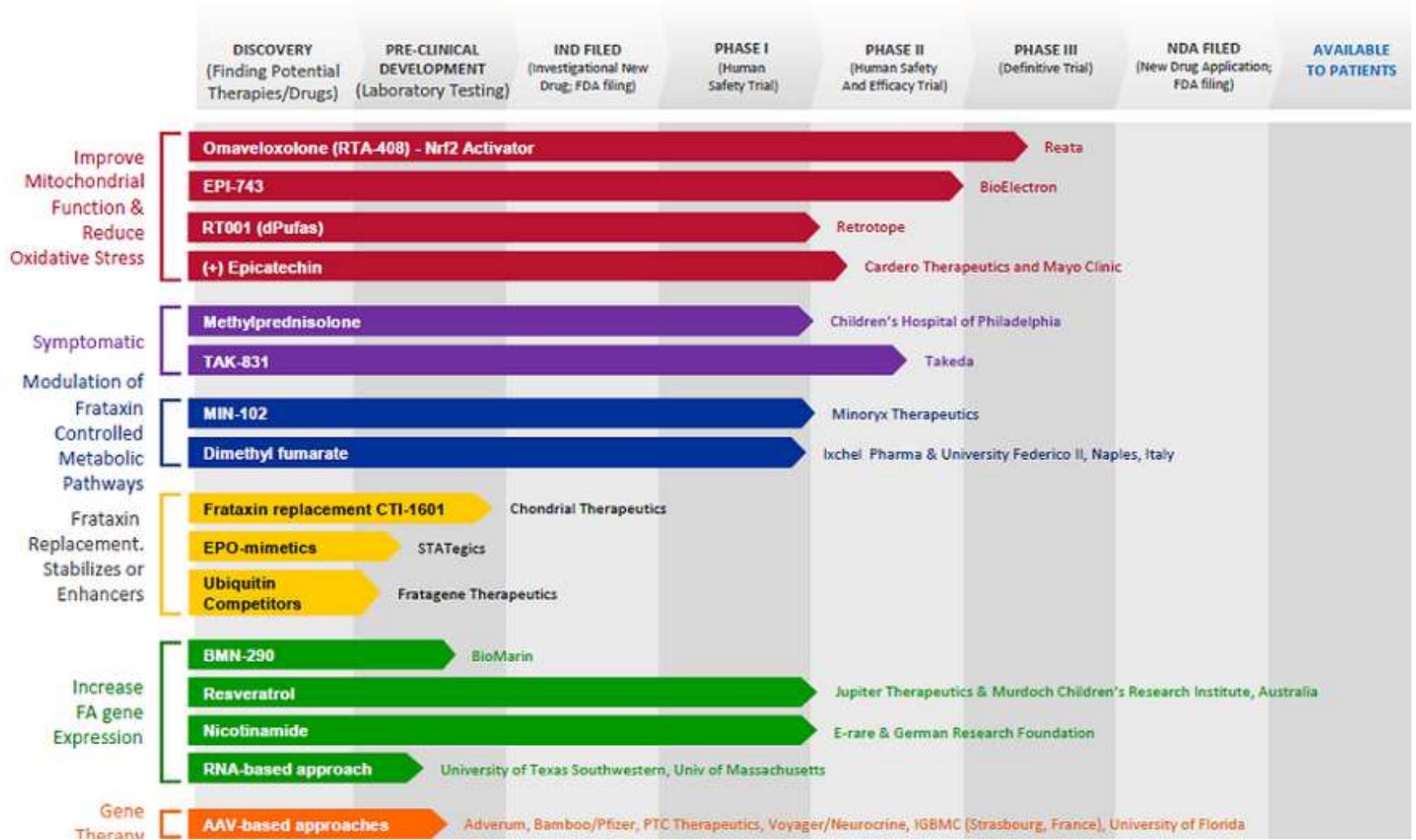
ESSAIS CLINIQUES EN COURS ET A VENIR

Docteur Claire EWENCZYK
Centre de référence Neurogénétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière



Samedi 13 AVRIL 2019

FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE





FRAMES
A Clinical Study in FRDA



Etude de phase 2a, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité de MIN-102 versus placebo chez des patients atteints d'Ataxie de Friedreich

*****40 patients, 10 pour la France***
2/1 (traitement/placebo)**

➤ Critères d'inclusion principaux :

Âge ≥ 12 et ≤ 60 ans

ONSET < 25 ans

SARA < 25

SARA item 1 (marche) ≥ 2 et ≤ 6

➤ Durée de participation : 12 mois, 7 visites, 3 IRM

➤ Traitement : Métabolite actif de la pliogitazone. Meilleur profil de sécurité et de pénétration. Fonction sur la survie neuronale (inflammation et stress oxydatif-production énergétique)- efficacité sur études précliniques

4 centres :

- France (Paris)
- Belgique (Bruxelles)
- Espagne (Barcelone)
- Allemagne (Munich)



*Début prévu :
Fin-Avril 2019*

Critères d'évaluations :

Clinique	Imagerie	Biochimie
<p>SARA</p> <p>CGI-S, CGI-I</p> <p>PGI-I</p> <p>Cerebellar Composite Functional Scale (CCFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> 9-hole pegboard Clicking <p>EQ-5D-5L (QoL)</p> <p>Fatigue Severity Scale</p> <p>Activities of Daily Living</p>	<p>MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> Spinal cord area C2-C3 (mm²) DTI diffusivity Fractional anisotropy Fixel-based analysis <p>Quantitative susceptibility mapping (QSM)</p> <ul style="list-style-type: none"> Dentate nucleus volume Iron concentration <p>MRS</p> <ul style="list-style-type: none"> tNAA/mIns ratio 	<ul style="list-style-type: none"> Gene expression of frataxin, PGC-1 alpha, NRF1, TFAM in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) Neurofilament light chain (Nfl) in plasma, and CSF (optional)



NICOFA



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

➤ Inclusion

225 patients , **13 à 17 patients pour la France**

2/1 (traitement/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

➤ **Nicotinamide (B3)** : modification de l'acétylation des histones, désenroulement de l'ADN et augmentation de la transcription du gène FTXN (épigénétique)

Libri et al. 2014 Lancet-Phases I-II : augmentation de l'expression de la FTXN.

10 centres :

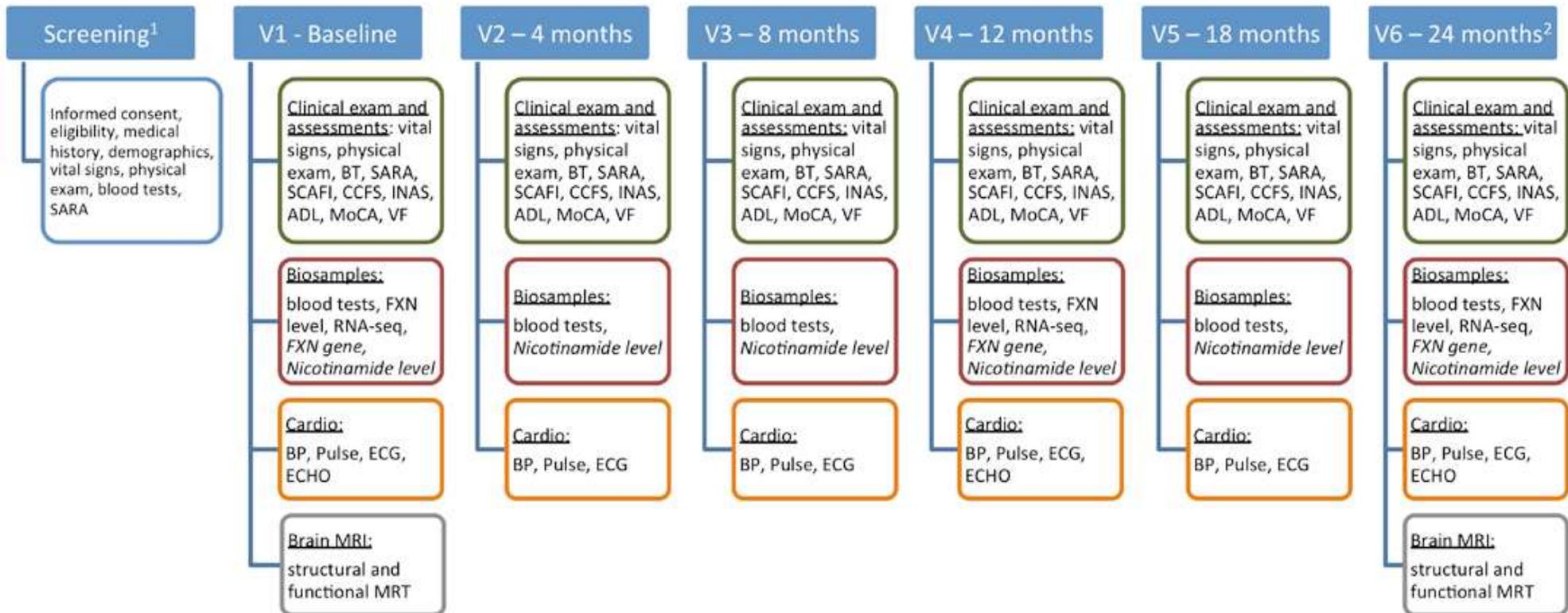
- Allemagne (Aachen, Munich, Bonn, Tübingen)
- Autriche (Innsbruck)
- Italie (Milan)
- Espagne (Madrid)
- France (Paris)
- Royaume-Uni (Londres)



*Début prévu :
Septembre 2019*

NICOFA

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



Omaveloxolone RTA 408 : activateur Nrf2 (stress oxydatif, fonction mitochondriale).

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

Reata Pharmaceuticals, Inc. USAugmentation des infections respiratoires hautes. Elévation

→ Tolérance : enzymes hépatiques et CPK à forte dose.

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

EPI 743 Phase II (oxydoréduction)-

Florida (USA). Bien toléré, Pas d'effet visuel

RT001 phase I/II (fonction mitochondrie)– Californie (USA) .

Bien toléré; amélioration sur une epreuve d'effort (watt/kg)



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. Lynch¹, Jennifer Farmer², Lauren Hauser¹, Ian A. Blair³, Qing Qing Wang³, Clementina Mesaros³, Nathaniel Snyder³, Sylvia Boesch⁴, Melanie Chin⁵, Martin B. Delatycki⁶, Paola Giunti⁷, Angela Goldsberry⁴, Chad Hoyle⁸, Michael G. McBride¹, Wolfgang Nachbauer⁴, Megan O'Grady⁵, Susan Perlman⁹, S. H. Subramony¹⁰, George R. Wilmot¹¹, Theresa Zesiewicz¹² & Colin Meyer⁵

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

²Friedreich's Ataxia Research Alliance, 533 W Uwchlan Ave, Downingtown, Pennsylvania 19335

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

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

⁵Reata 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**

EPI 743 Vincerinone™ para-benzoquinone (Completed)

Safety and Efficacy Study of EPI-743 on Visual Function in Patients With Friedreich's Ataxia. Drug:

Placebo/ EPI-743 400 mg/ 200 mg

Los Angeles, Florida, Philadelphia,

EPI-743 in Friedreich's Ataxia Point Mutations (Completed)

University of South Florida

The primary objective of this study is to investigate whether treatment with EPI-743 has a discernible impact on visual + safety of treatment with EPI-743.

Traitement pendant 6 mois contre placebo. Bien toléré, pas d'effet clinique

Neurodegener Dis Manag. 2018 Aug;8(4) Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. Zesiewicz et al.

A First in Human Study of RT001 in Patients With Friedreich's Ataxia (Completed)

Drug: RT001

California, Florida

inhibits lipid peroxidation and is hypothesized to reduce cellular damage and recover mitochondrial function in degenerative diseases such as Friedreich's ataxia.

a phase I/II double-blind, comparator-controlled trial with 2 doses of RT001 in 19 Friedreich's ataxia patients

Bien toléré; amélioration sur une epreuve d'effort (watt/kg)

Mov Disord. 2018; Randomized, clinical trial of RT001: Early signals of efficacy in Friedreich's ataxia. Zesiewicz et al.



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^{er} 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)



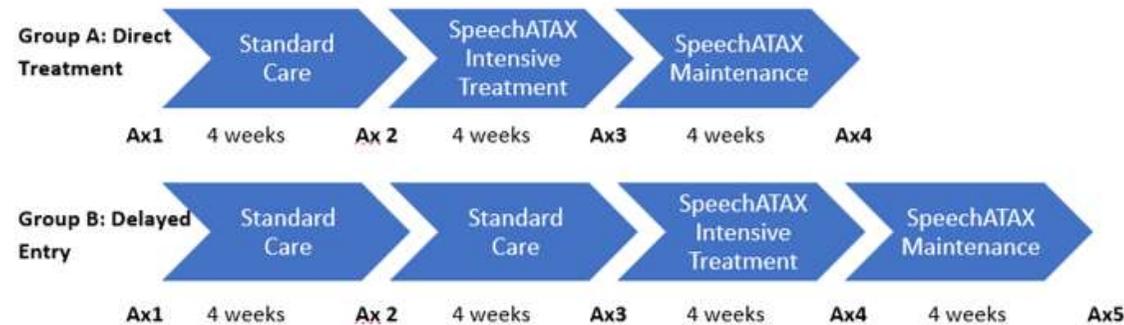
*Début prévu :
Juillet 2019*

➤ **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





EFACTS

European Friedreich's Ataxia Consortium for
Translational Studies



❖ Objectifs

1. Créer une base de données et alimenter un « registre » européen sur l'AF*
2. Améliorer la caractérisation clinique de l'ataxie de Friedreich*
3. Etudier la structure et la fonction de la frataxine
4. Etudier la pathogénicité dans l'AF
5. Etudier les mécanismes de répression du gène de la frataxine
6. Créer de nouveaux modèles de la maladie: modèles cellulaires et animaux
7. Découvrir des biomarqueurs
8. Identifier de nouveaux gènes modificateurs dans l'AF
9. Développer de nouvelles approches thérapeutiques*

*participation du site Paris

15 partenaires européens :

- Belgique (Bruxelles, Leuven) - **COORDINATEUR**
- Allemagne (Aachen)
- France (Paris, Strasbourg)
- Autriche (Innsbruck)
- Italie (Milan)
- Espagne (Madrid, Valence)
- Royaume-Uni (Londres, Brunel, Oxford)
- USA



❖ Durée de l'étude : octobre 2011 – juillet 2020

- 66 patients et 4 témoins inclus



Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study

*Kathrin Reetz, Imis Dogan, Raff-Dieter Hilgers, Paola Giunti, Caterina Mariotti, Alexandra Durr, Sylvia Boesch, Thomas Klopstock, Francisco Javier Rodriguez de Rivera, Ludger Schöls, Thomas Klockgether, Katrin Bürk, Myriam Rai, Massimo Pandolfo, Jörg B Schulz, for the EFACTS Study Group**

Summary
Background The European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) is a prospective international registry investigating the natural history of Friedreich's ataxia. We used data from EFACTS to assess

Lancet Neurol 2016; 15: 1344-54
doi:10.1016/S1473-3099(16)03100-0

Neurology, 2015 Mar 24;84(12):1225-32. doi: 10.1212/WNL.0000000000001403. Epub 2015 Feb 25.

Quantifiable evaluation of cerebellar signs in children.

Filipovic Pierucci A¹, Mariotti C¹, Panzeri M¹, Giunti P¹, Boesch S¹, Schulz JB¹, Pandolfo M¹, Durr A¹, Tezenas du Montcel S²; EFACTS Study Group.

RESEARCH PAPER

Friedreich and dominant ataxias: quantitative differences in cerebellar dysfunction measurements

Audrey Tanguy Melac,¹ Caterina Mariotti,² Antoine Filipovic Pierucci,³ Paola Giunti,⁴ Javier Arpa,⁵ Sylvia Boesch,⁶ Thomas Klopstock,^{7,8,9} Jennifer Müller vom Hagen,^{10,11} Thomas Klockgether,^{12,13} Katrin Bürk,^{14,15} Jörg B Schulz,¹⁶ Kathrin Reetz,¹⁶ Massimo Pandolfo,¹⁷ Alexandra Durr,¹⁸ Sophie Tezenas du Montcel,^{1,19,20} on behalf of the EFACTS group



Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data

Kathrin Reetz, Imis Dogan, Ana S Costa, Manuel Dafotakis, Kathrin Fedosov, Paola Giunti, Michael H Parkinson, Mary C Sweeney, Caterina Mariotti, Maria Panzeri, Lorenzo Nanetti, Javier Arpa, Irene Sanz-Gallego, Alexandra Durr, Perrine Charles, Sylvia Boesch, Wolfgang Nachbauer, Thomas Klopstock, Ivan Kirin, Chantal Depoindt, Jennifer Müller vom Hagen, Ludger Schöls, Ilaria A Giordano, Thomas Klockgether, Katrin Bürk, Massimo Pandolfo, Jörg B Schulz

Summary
Background Friedreich's ataxia is a rare autosomal recessive neurodegenerative disorder. Here we report cross-sectional baseline data to establish the biological and clinical characteristics for a prospective, international, European

Lancet Neurol 2015; 174-82

Diapositive 16

A1

Auteur; 10/04/2019

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



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 ; corrélés 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 sensible d'évolution de la maladie, aux stades avancés.

MERCI DE VOTRE ATTENTION!

Equipe clinique

Pr. Alexandra DURR

Dr. Claire EWENCZYK

Dr. Perrine CHARLES

Dr. Giulia COARELLI

Dr. Anna HEINZMANN



Equipe recherche clinique ICM

Marie BIET

Juliette HENNESSY

Rania HILAB

Hortense HURMIC

Elodie PETIT

Sabrina SAYAH



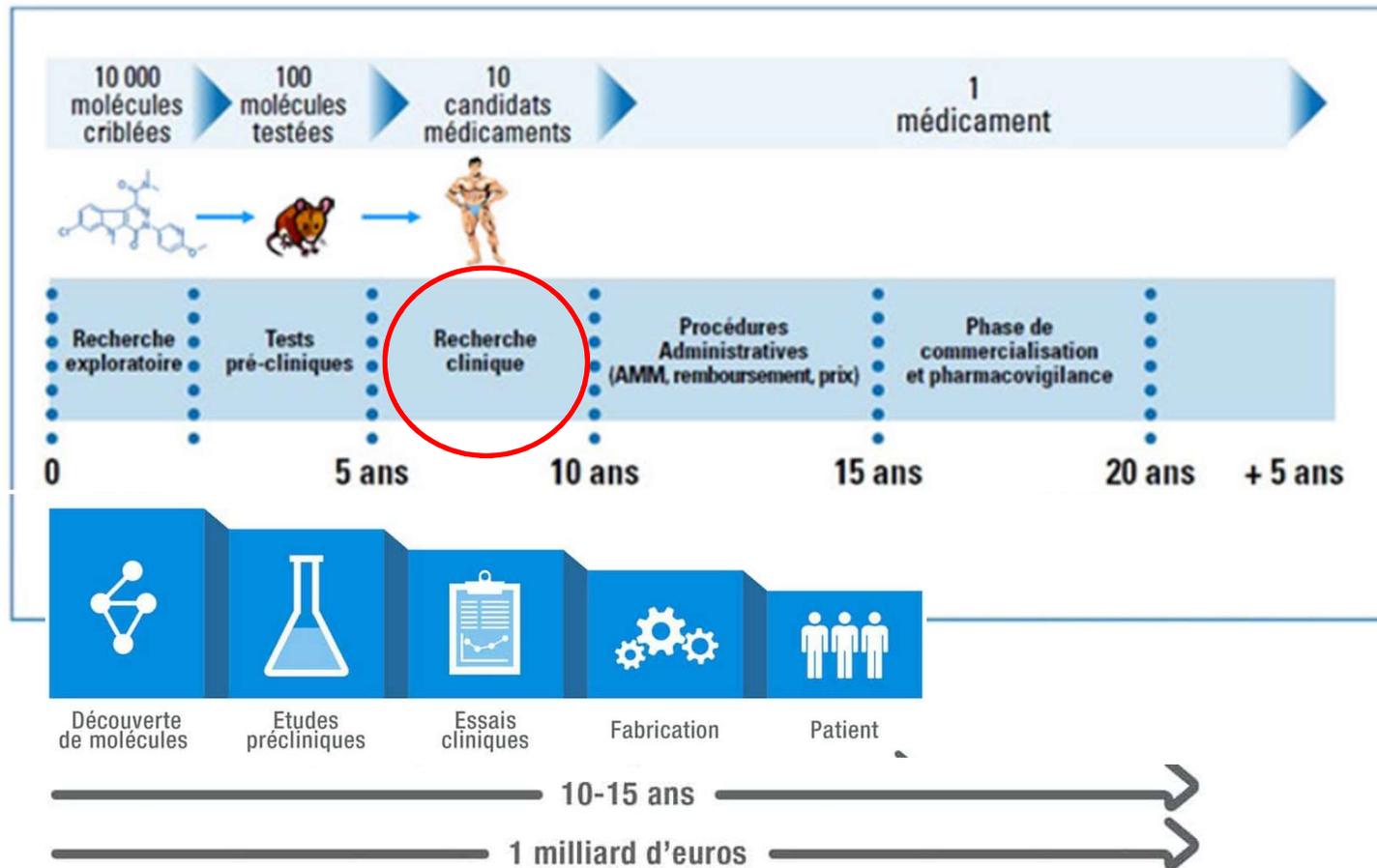
**Un merci tout particulier aux associations de patients, et aux patients participants aux études,
et au réseau du Centre de Référence Maladies Rares Neurogénétiques**



LES ACTEURS DE LA RECHERCHE CLINIQUE



LES ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT



LES DIFFERENTES PHASES DE LA RECHERCHE CLINIQUE



20-80 personnes



100-300 personnes



plusieurs milliers de participants

PHASE 1

- **évaluer** la tolérance du produit sur l'organisme,
- **étudier** comment il est transformé et éliminé par le corps,
- **déterminer** la dose et le protocole d'administration auxquels le médicament montre une certaine efficacité avec le moins d'effets secondaires.

PHASE 2

- **déterminer** la dose optimale et le protocole d'administration du médicament.

PHASE 3

- **comparer** l'efficacité du nouveau traitement au traitement de référence,
- **évaluer** le bénéfice et le risque du nouveau traitement face au placebo.

LES ETAPES D'UN ESSAI CLINIQUE

