

Compte-rendu du staff multi-sites

11/12/2018

Présents : env. 70 personnes
19 connexions:

2 personnes pour **Maolya** (Dr Isabelle Meunier et pour la filière SENSGENE : Annie Charnet) ; **CIC XV-XX** : 25 personnes (9 médecins dont Dr Saddek Mohand Said, Pr Isabelle Audo, Dr Catherine Vignal, Dr Pierre Olivier Barale, Dr Pierre Queromes, Dr Caroline Bottin, Pr Michel Pâques, Dr Chiara Eandi, Dr Emmanuel Héron ; 8 internes, 1 conseillère en génétique, Camille Andieux, 3 ARCs, 2 Orthoptistes, 1 cadre de santé et pour la filière SENSGENE : Larissa Moutsimilli) ; 2 personnes pour le **CHU de Toulouse** (Pr Patrick Calvas et Dr Nicolas Chassaing) ; 7 personnes au **CARGO** (Pr Hélène Dollfus, Dr Muring Laura, Fouzia Studer (orthoptiste), Valérie Pelletier (conseillère en génétique) Filière SENSGENE : Maryline Oswald, Caroline Iberg, Francesco Rotolo) ; **CHU de Montpellier** (Dr Anne Françoise Roux) ; **CHRU de Tours** (Dr Annick Toutain) ; **FOR** (Dr Elsa Laumonier), **HEGP** (Christophe Orssaud) ; **Clinique Jules Verne** (4 personnes dont Pr Xavier Zanlonghi) ; **CHU de Nantes** (Dr Guylène Lemeur), **Necker**, 14 personnes (Dr Sandrine Marlin, Dr Sophie Valeix, Pr Dominique Bremond-Gignac, Dr Mathieu Robert, et pour la filière SENSGENE : Zoia Mincheva, Ines Ben Aissa), **CHU de Clermont-Ferrand** (Dr Christine Francannet) ; **CHU de Lyon** (Christelle Bonifas) ; **CHIC** (7 personnes dont Pr Eric Souied, Dr Rocio Blanco Garavito, Dr Olivia Zambrowski et 4 autres)

1^e Partie présentée par le CRMR du CHNO des XV-XX, Dr Saddek Mohand Said/ Pr Isabelle Audo

«Dégénérescences Neurorétiniennes d'origine génétique: Essais cliniques en cours »

But du staff:

- Mise à jour des essais cliniques en cours
- Adresser les patients vers les centres qui réalisent les EC
- Répondre aux questions des patients sur les EC en cours

I-Essai clinique sur la thérapie génique dans la Maladie de Stargardt (SAR422459[NCT01367444 et NCT01736592]) (cf site Sensgene : <http://www.sensgene.com>

]

Essai de phase I/IIa

Débuté depuis 2011

27 patients (à un stade avancé de la maladie) traités dans différentes cohortes, suivi à long terme, à l'heure actuelle on ne note pas d'effet du traitement.

Les nombreux amendements ont donné lieu à l'étude sur une dernière cohorte 6/7 avec des patients jeunes (âge ≤ 18 ans), présentant un début récent de la maladie avec des signes de progression évidents (tels que BAV, baisse de sensibilité rétinienne, critères anatomiques...)

Les résultats du dernier DSMB (Data Safety and Monitoring Board = comité de surveillance et de suivi des données) vont définir le début des inclusions.

II-Essai clinique sur la thérapie génique dans le syndrome de USHER (cf site Sensgene)

Essai de phase I/II

Patients présentant le Sd de Usher de type 1B avec la mutation Myo7A

Etude de Sécurité/Tolérance

Dernière cohorte/dose maximale/recrutement d'enfants

Du fait des problèmes inflammatoires, le traitement a été suspendu en attendant les conclusions du dernier DSMB.

Pour ces deux études le centre ayant une cohorte importante, le recrutement se fera aisément. Toutefois, les autres centres sont sollicités pour proposer cet EC à leurs patients s'ils correspondent.

III-Essai clinique OPH2005 sur la thérapie pharmacologique dans la Maladie de Stargardt (cf site Sensgene)

Essai de phase 2B/essai randomisé en double aveugle

Promoteur Ophotech

2 groupes de patients (Traitement Zimura (inhibiteur de la voie C5 du complément) vs Sham)

La délivrance du traitement étant complexe, sur les 30 patients des XV-XX à qui l'essai a été proposé aucun n'a souhaité y participer.

3 centres sont ouverts en France, les XV-XX, le CHU de Lyon et le CHIC qui a inclus 1 patient

IV-Essai clinique ACUCELA sur la thérapie pharmacologique dans la Maladie de Stargardt (à venir)

Essai de phase III/multicentrique internationale/randomisée/en aveugle/évaluation de l'efficacité et la sécurité du traitement l'Emixustat hydrochloride (inhibiteur du cycle visuel de l'isomérolase RPE 65

Promoteur : Acucela Inc.

190 patients à inclure en comptabilisant les screen failure

2 groupes : Emixustat vs placebo

Patients âgés d'au moins 16 ans

Durée du traitement : 2 ans

Il est à noter que l'appréciation clinique de la Maladie de Stargardt dépendra du clinicien, néanmoins, au moins une mutation du gène ABCA4 doit être trouvée

Les critères d'inclusion (taille de l'atrophie maculaire secondaire à la Maladie de Stargardt, BCVA à l'ETDRS

Le critère d'évaluation primaire est la taille de la lésion

V-Essai clinique sur la Restauration de la vision par Optogénétique (à venir)

Essai de phase I/IIa/escalade de doses pour évaluer la tolérance et la sécurité du GS030 chez des patients atteints de RP à un stade avancé

2 centres (XV-XX et Manchester)

Essai de thérapie génique combinée (injection en IVT de GS030 combinée à un dispositif médical correspondant à des lunettes amplifiant le signal et stimulant les photorécepteurs artificiels)

Promoteur : Gensight Biologics

18 patients prévus dont 1 déjà traité en Angleterre

Début en 2019 en France, les autres centres peuvent adresser au XV-XX leurs patients pour cet essai.

VI-Essai clinique STREAM sur le remplacement de l'épithélium pigmentaire rétinien dans les rétinopathies monogéniques

Essai de phase I/II/ouverte/étude de faisabilité pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité d'une implantation de souches embryonnaires humaine dérivées de l'EPR

Promoteur : CECS/ISTEMCECS/ISTEM

12 patients prévus (atteints d'une RP liée à une mutation d'une des protéines impliquées dans le cycle de la vitamine A dans le EPR; LRAT, MERK, RPE65) répartis en deux groupes, groupe 1 (2 patients en cécité légale) et groupe 2 (10 patients à un stade moins avancé) si tous les éléments de sécurité sont rassemblés.

VII-Essai clinique de thérapie génique ; projet RdCVF pour les patients atteints de RP

Essai de phase I/II/escalade de dose pour évaluer la sécurité et la tolérance d'une injection sous-rétinienne d'un AAV-RdCVF

Promoteur : Sparing Vision

Processus réglementaire en cours

Pour homogénéiser les populations, deux types de mutations sont ciblées, les RP autosomiques dominantes qui ne font l'objet d'aucune thérapie génique, ce sont donc les mutations sur le gène de la rhodopsine et les mutations sur PDE 6A/6B

Actuellement, une étude rétrospective sur l'histoire naturelle est en cours afin d'identifier les patients avec un fort potentiel évolutif susceptibles de participer à cet essai.

VIII-Essai clinique PROQR nucléotides oligoantisens pour les patients atteints du syndrome de Usher avec la mutation USH2A et ceux atteints de l'Amaurose Congénitale de Leber (à venir)

Essai de phase III, les essais de phase I et II ayant donné des résultats encourageants notamment sur la sensibilité rétinienne.

Début en février 2019 au XV-XX

Promoteur : PROQR

Les nucléotides *oligoantisens* *silencent* des mutations pour induire des sauts d'exons, deux mutations sont ciblées pour cette thérapie :

- une mutation de l'exon 13 du gène USH2A
- une mutation du gène CEP290

Le traitement va consister en des injections IVT itératives du produit.

Le critère d'inclusion connu à l'heure actuelle concerne l'AV qui doit être supérieure à la perception lumineuse, les autres critères seront communiqués ultérieurement.

IX- Informations sur la délivrance du Luxturna (Médicament Novartis)

Thérapie génique pour le traitement de la dégénérescence rétinienne d'origine génétique.

Les RP liées à une mutation biallélique du RPE65 sont ciblées.

Les patients ciblés sont âgés de moins de 20 ans, ils doivent présenter une certaine préservation rétinienne caractérisée par une absence d'atrophie maculaire évaluée en OCT, CV et FO.

Le Luxturna a été validé aux USA

Il est désormais disponible en France et délivré dans le cadre d'une ATU de cohorte,

Les XV XX ont été sélectionnés pour le dispenser, actuellement deux patients ont reçu le traitement.

2^e Partie présentée par le CHU de Nantes, Dr Guylène Lemeur

« Thérapie génique des dystrophies rétiniennes »

Le service collabore depuis plusieurs années avec le laboratoire INSERM U1089, lequel a apporté des preuves de concept dans trois modèles canins de dystrophies rétiniennes.

Ainsi un premier essai de thérapie génique pour le gène RPE65 de phase I et II a été mené mais du fait de l'arrivée sur le marché du Luxturna, la phase III n'a pas été développée.

Le service a mené un second essai de thérapie génique ciblant le gène PDE6 β dans un modèle canin RCD1 (dystrophie bâtonnets-cônes) qui présente une mutation naturelle non-sens dans la partie c terminale de la sous unité β de PDE6 (enzyme localisée sur la membrane des disques des segments externes des photorécepteurs).

Les résultats obtenus après thérapie génique réalisée sur ce modèle montrent :

- une préservation de la rétine (vue en OCT)
- une restauration de la fonction des bâtonnets et des cônes chez les animaux traités jusqu'à 40j après l'injection
- une amélioration du comportement de déplacement en ambiance scotopique
- une conservation des structures rétiniennes dans toutes les couches nucléaires

L'ensemble de ces résultats et ceux obtenus avec la thérapie génique RPE65 ont permis le développement d'un essai clinique débuté en 2018, essai de phase I, monocentrique (CHU de Nantes) pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique PDE6 β chez des patients avec une RP liée à la mutation PDE6 β .

Promoteur : Horama

Il s'agit d'une étude prospective, ouverte, non randomisée, d'escalade de doses sur 4 cohortes. La durée de l'inclusion est de 24 mois, le suivi est de 3 ans et la durée totale de l'essai est de 5 ans.

15 patients sont prévus, âgés de 18 ans et plus.

L'objectif principal de cet essai est l'évaluation de la sécurité d'une administration unilatérale sous rétinienne de HORA-PDE6B

Les objectifs secondaires sont l'évaluation des réponses immunitaire, potentielle, humorale et cellulaire, la bio-élimination et l'efficacité d'une administration unilatérale sous rétinienne de Hora-PDE6B.

Les cohortes sont constituées selon des critères d'AV et la dose de produit est fixée en fonction :

Cohorte 1 : 60 lettres à l'ETDRS, dose faible, 3 patients

Cohorte 2 : <75 lettres, doses moyenne et forte 3x2 patients

Cohorte 3 : 85 lettres, dose la moins problématique, 3 patients

Actuellement les inclusions sont en cours pour la sous cohorte 2 à la dose moyenne et le centre est à la recherche de patients pour la sous cohortes2 à la dose forte et la cohorte 3.

Les critères d'inclusion sont notamment :

- Patient RP avec une mutation du gène PDE6B
- Réponse minimale au niveau de la fovéola

Les difficultés de cet essai sont liées à l'altération du CV alors que l'AV doit être préservée.

Une revérification des mutations pathogéniques sur le chromosome du gène PDE6B, et de l'étude de Coségrégation par un laboratoire certifié par le promoteur.

Les critères d'exclusion sont notamment

- Patients monophthalmes
- Absence de chirurgie ou d'autres pathologies oculaires....

Les difficultés de recrutement sont liées à la faible prévalence du gène (4-5% dans la littérature contre 1.6 % après les analyses de la cohorte des CHU de Nantes et Montpellier), d'où la sollicitation des autres centres pour adresser leurs patients.

Remarque d'Isabelle Meunier

La caractérisation du phénotype RP PDE6B est difficile car il est banal, un essai clinique sur les RP avec un phénotype évocateur est à venir à Montpellier.

3^e Partie présentée par le CRMR des XV-XX, Dr Catherine Vignal

« Les essais cliniques en cours sur les Neuropathies Optiques Héréditaires de Leber »

Tous les essais cliniques portent sur des **patients avec la mutation du gène ND4**, ce qui concerne environ 70% des patients NOHL.

Un rappel sur la technique d'administration a été fait, il s'agit d'une injection IVT unique d'un vecteur viral AAV2 avec une expression allotopique du gène ND4 pour un ciblage mitochondrial direct dans la cellule ganglionnaire.

Deux études ont commencé en 2018 succédant aux études démarrées en 2011, il s'agit des études **REFLECT** et **Registre Reality**.

L'essai clinique REFLECT :

- Dose retenue : 9×10^{10} vg/œil utilisée dans l'essai de phase I
- Patient avec une BAV récente ≤ 12 mois, AV \geq compte les doigts
- Age ≥ 15 ans

Les patients vont recevoir une injection bilatérale du produit, le GS010, deux bras sont constitués :

- Bras 1 GS010 pour les 2 yeux
- Bras 2 GS010 pour le premier œil atteint et placebo pour l'autre œil.

Les patients recevront une corticothérapie générale 2j avant le traitement pour éviter la réaction inflammatoire observée dans les deux autres études sur le NOHL en cours de phase I/II rescue et reverse (recrutement terminé)

Le critère d'évaluation primaire est la différence dans l'évolution de l'AV (comparée à la baseline) entre les seconds yeux (affectés ou non) traités par GS010 ou placebo.

Les endpoints seront faits à 1an, 18 mois et 2 ans.

L'étude Registre Reality

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective afin de constituer un registre sur les patients NOHL.

Le critère d'inclusion est un génotype prouvé NOHL quelque soit la mutation (ND1-4 ou 6).

Le but de cette étude est :

- d'obtenir des données épidémiologiques
- de définir l'impact de la maladie sur la qualité de vie, les retombées financières
- de déterminer les facteurs contribuant au phénotype NOHL (environnement, biologie, démographie)

La difficulté de recrutement pour cette étude repose sur le fait que les patients doivent être naïfs de tout traitement ou avoir reçu un traitement à l'Idébénone, avoir 2 mesures d'AV entre 1 et 3 ans avant le début de la maladie.

Plusieurs centres sont ouverts en France dont celui des xv-xx.

Pour conclure le Dr Mohand Said rappelle que tous ces essais/études avec des recrutements en cours ou à venir pourront connaître un succès dans le recrutement grâce à un travail en réseau des centres, des études de cohortes, d'histoire naturelle pour identifier les patients cibles, des études de corrélation phénotype-génotype, anatomo-fonctionnelle pour identifier des marqueurs sensibles et fiables pour sélectionner les patients, évaluer les effets des traitements et développer des moyens d'exploration tels que des outils de mesure de la vision fonctionnelle (questionnaire de qualité de vie, tests simulant les tâches de la vie quotidienne)

Il suggère l'organisation d'un staff sur les études de cohorte des centres de la filière afin de réaliser une mise à jour de l'ensemble des programmes.

4^e Partie présentée par le CRMR de Toulouse, Pr Patrick Calvas « Cohorte Radico ACOEIL »

But de la cohorte :

- Connaître l'histoire naturelle de tous les enfants qui vont naître en France avec une dysgénésie oculaire, anophtalmie, microphotalmie, dysgénésie du segment antérieur.
- Collecter les patients, les catégoriser indépendamment d'une mutation retrouvée au niveau génomique afin de diffuser les données sur les patients atteints de maladies rares au niveau national par l'intermédiaire du site Sensgene et plus tard au niveau européen.

21 centres participent à la constitution de la cohorte

Objectif de recrutement : 80 patients/an pendant 10 ans. Actuellement 41 patients ont été inclus avec Strasbourg en tête dans le recrutement.

Le Pr Calvas appelle les autres centres à collaborer avec l'équipe Radico pour accroître le recrutement, un ARC pourra être mis à disposition pour aider au remplissage du CRF.

Question de Xavier Zanlonghi

L'inclusion des patients avec colobome est-elle possible ?

Réponse de Patrick Calvas

Seuls les patients avec des colobomes sévères avec un retentissement fonctionnel peuvent être inclus.

Pour conclure sur le staff Le Pr Dollfus propose que les résultats des études soient si possible annoncés.