

# LA THERAPIE GENIQUE DES MALADIES GENIQUES

## Un témoignage contemporain

### Ses enjeux éthiques et économiques

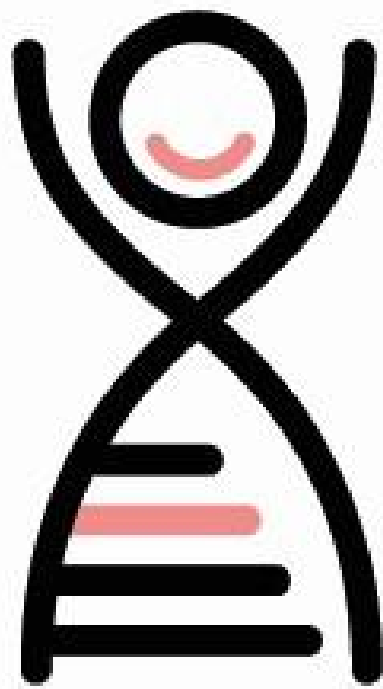
Dr M Vincent

Coordonnateur du conseil scientifique ASAP for children

Présentation du 11 Octobre 2022

# Présentation Rotary Octobre 202266

- Une expérience médicale de maladie ultra-rare: La SMA-PME
- Une maladie rare: la SMA
- Des pionniers de la thérapie génique
- La révolution AAV
- Enjeux éthiques et économiques



# ASAP

*for Children*

« As Soon As Possible » pour les Enfants  
Association pour la recherche médicale sur le gène ASAH1  
Présentation Rotary 12 Octobre 22

# Tout savoir sur ASAP for Children

## Notre histoire

2008

**3 Mai 2008** – Naissance de Calixte

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

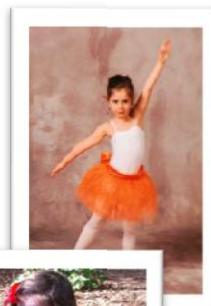
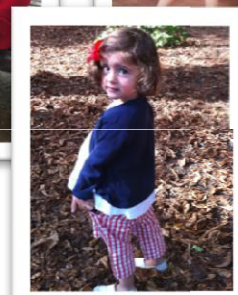
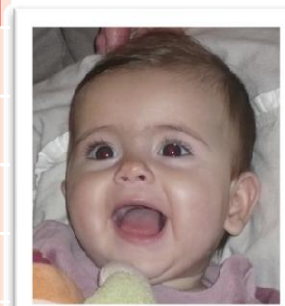
2016

2017

2018

2019

2020



**Aout 2016** - 1<sup>ère</sup> chute de Calixte

-> Surdité confirmée en Septembre + 1<sup>er</sup> diagnostic neurologique : absence épileptique infantile en Novembre

**9 Novembre 2018** - Hypothèse maladie génétique

**11 Janvier 2019** – Confirmation SMA-PME

2<sup>e</sup>  
ERRA  
DIAGN

# Tout savoir sur ASAP for Children

La SMA- PME en quelques mots

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

= *Spinal Muscular Atrophy & Progressive Myoclonic Epilepsy*



Maladie **GÉNÉTIQUE**



Mutation du **gène ASAH1** / Chromosome 8 (identifié en 2012 par Judith Melki)  
Gène récessif - 2 parents porteurs → 1 risque sur 4 que l'enfant soit malade

Déficit en **céramidase** = enzyme qui détruit la céramide  
(lipide présent dans les membranes cellulaires)



-> accumulation toxique de céramide = maladie de surcharge / lysosomale

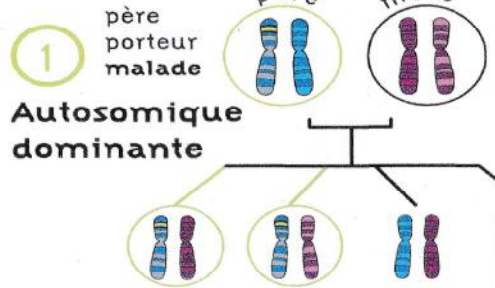
• Maladie **NEURODÉGÉNATIVE**



-> dégradation progressive des organes qui commence par une faiblesse musculaire ... crises d'épilepsie myocloniques, tremblements, pertes d'audition

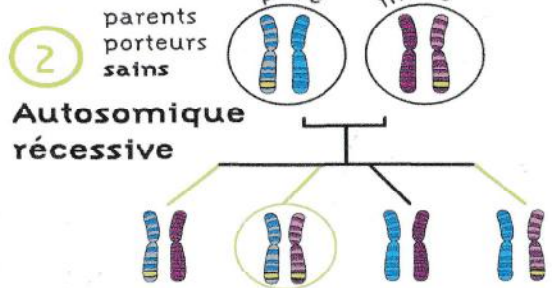
• Maladie ULTRA **RARE** : 12 cas dans le monde référencés en cours

## Transmission d'une maladie génétique



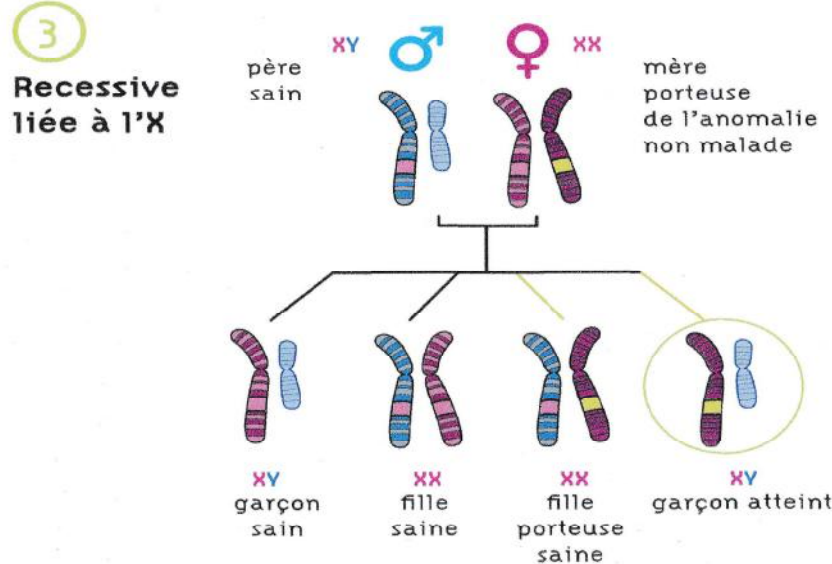
### Autosomique dominante

Ex: chorée de Huntington



### Autosomique récessive

Ex: mucoviscidose, drépanocytose



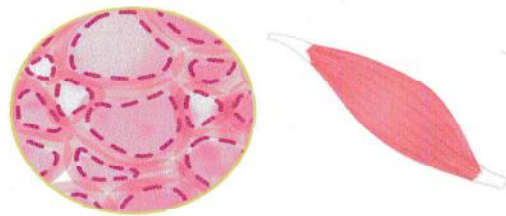
Ex: myopathie de Duchenne, hémophilie A

## Exemple: la myopathie de Duchenne

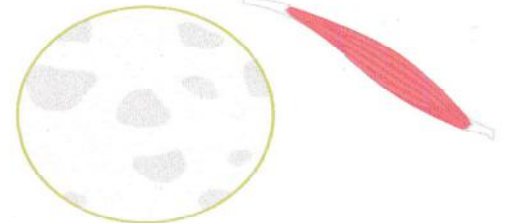
C'est une maladie génétique à transmission récessive liée à l'X. L'anomalie se trouve sur un gène du chromosome sexuel X et seuls les garçons en sont atteints (il existe de rares cas où les filles sont atteintes).

**Dystrophine**: protéine qui joue un rôle d'amortisseur cellulaire lors des contractions musculaires; son absence (totale ou partielle), sa malformation peut entraîner la destruction des cellules musculaires: c'est la myopathie de Duchenne.

### Fibres    Muscle



Dystrophine fabriquée



Dystrophine non fabriquée

Les cellules des muscles se détruisent.

Les muscles s'atrophient



LA RECHERCHE POUR GUÉRIR

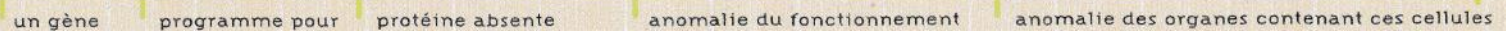
# Les maladies génétiques

**Maladie génétique**: maladie due à la déficience d'un ou de plusieurs gènes. Nos cellules fabriquent différentes protéines dont le plan de construction est inscrit dans les gènes. Ces protéines sont essentielles à la vie cellulaire. Lorsqu'un gène est muté, la protéine est modifiée ou même absente: les cellules peuvent fonctionner anormalement. Ces mutations sont présentes dans les cellules dès la naissance.



Généthon

## De la mutation à la maladie



ecole-adn@genethon.fr

# Tout savoir sur ASAP for Children

Nos premières actions **COLLOQUE ASAP for Children – 26 & 27 Juin 2019**

2008  
2009  
2010  
2011  
2012  
2013  
2014  
2015  
2016  
2017  
2018  
**2019**  
2020

## Journée académique | Journée Grand Public

Association pour la recherche médicale sur le gène ASAH1

### Stratégies pour les maladies de Farber et SMA-PME

27 - 28 Juin 2019

Lieu : Centre Jean Bosco, 14 Rue Roger Radisson 69005 LYON, France.  
Organisé par : M. Vincent, O. Boespflug-Tanguy, A. Buj-Bella, O. Dymont.

Avec le soutien de :

### Mercredi 26 juin – BIENVENUE

17h00 - 18h00 Accueil des participants à la journée académique au centre Jean Bosco

### Jeudi 27 juin – JOURNEE ACADEMIQUE

8h00 - 9h00 Petit-déjeuner et accueil

9h00 - 12h15 ● **Du diagnostic clinique aux traitements**  
Animateur : A. Calender, O. Boespflug-Tanguy

9h00 - 9h20 ● Données cliniques à partir de la maladie de Farber pour un patient  
Prof. J. Mitchell, Montreal Children's Hospital

9h20 - 9h40 ● Données cliniques et génétiques de la SM  
Dr J. Melki, CHU Paris Sud Le Kremlin-Bicêtre

9h40 - 10h00 ● Diagnostic biologique du déficit en céramide  
Prof. F. Levade, CHU Toulouse, France

10h00 - 10h20 ● Deux cas non publiés de SMA-PME avec a  
Dr M.T. Vanier, Dr J. Lion-François CHU Lyon

10h20 - 10h50 ● Pause café

10h50 - 11h10 ● Le développement de la thérapie par stem  
Prof. E. Schuchman, Mount Sinai Hospital

11h10 - 11h30 ● L'exemple des autres maladies lysosomales  
Dr C. Sewin, University Hospital Kremlin

11h30 - 12h15 ● Tour de table avec les intervenants et les a

12h30 - 14h00 ● Déjeuner

14h00 - 17h00 ● **Session sur la thérapie génique**  
Animateur : A. Buj-Bella, O. Dymont

14h00 - 14h30 ● Thérapie génique du mousteronne  
Dr A. Buj-Bella, Genethon Evry, France

14h30 - 15h00 ● Transplantation médullaire, thérapie génic  
thérapie génique intracérébrale des Leuco  
Dr C. Sewin, CHU Kremlin-Bicêtre, Paris, FR

15h00 - 15h30 ● L'intérêt potentiel du modèle de culture a  
Prof. O. Dymont et S. Bennett, Ottawa, Can

15h30 - 16h00 ● Pause café

### Vendredi 28 juin – RENCONTRE ENTRE DECIDEURS POLITIQUES, CHERCHEURS, ADMINISTRATIFS, COMPAGNIES ET FAMILLES

(Journée avec traduction simultanée Français-Anglais)

Tour de table : La perspective de la thérapie génique et aboutissement clinique. Synthèse de la journée et discussion de recommandations pour la maladie de Farber et la SMA-PME

15h30 - 16h00 ●

Temps libre avec possibilité de visiter le Vieux Lyon (départ de la visite au pied de la cathédrale St Jean à 18h15)

17h00 - 18h00 ●

Dîner dans un bouchon lyonnais - Chez Paul, 11 rue Major Martin, Lyon 2ème

20h15 ●

12h20 - 14h00 ● Déjeuner

14h00 - 16h00 ● **Du traitement compassionnel à l'essai clinique et au développement commercial dans les maladies rares**  
Animateur : N. Morgenstern, J.F. Morrox

14h00 - 14h20 ● L'expérience d'Enzyvant  
Dr A. Solym, Directeur médical du développement clinique, Enzyvant

14h20 - 14h40 ● Recherche en thérapie génique et sécurité du médicament  
Dr N. Morgenstern, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), France

14h40 - 15h00 ● Association de patients et gouvernance de problème de santé  
Dr V. Rabe-Horowitz, Centre de sociologie de l'innovation UMRIS CNRS Mines Paris Tech, France

14h00 - 14h20 ●

14h20 - 14h40 ●

14h40 - 15h00 ●

15h00 - 15h15 ●

15h20 - 15h15 ●

15h40 - 16h00 ●

16h00 - 16h15 ●

16h30 - 17h00 ●

16h30 - 16h45 ●

16h45 - 17h00 ●

17h00 - 17h15 ●

17h15 - 17h30 ●

17h30 - 17h45 ●

17h45 - 18h00 ●

18h00 - 18h15 ●

18h15 - 18h30 ●

18h30 - 18h45 ●

18h45 - 19h00 ●

19h00 - 19h15 ●

19h15 - 19h30 ●

19h30 - 19h45 ●

19h45 - 20h00 ●

20h00 - 20h15 ●

20h15 - 20h30 ●

20h30 - 20h45 ●

20h45 - 21h00 ●

21h00 - 21h15 ●

21h15 - 21h30 ●

21h30 - 21h45 ●

21h45 - 22h00 ●

22h00 - 22h15 ●

22h15 - 22h30 ●

22h30 - 22h45 ●

22h45 - 23h00 ●

23h00 - 23h15 ●

23h15 - 23h30 ●

23h30 - 23h45 ●

23h45 - 24h00 ●

24h00 - 24h15 ●

24h15 - 24h30 ●

24h30 - 24h45 ●

24h45 - 25h00 ●

25h00 - 25h15 ●

25h15 - 25h30 ●

25h30 - 25h45 ●

25h45 - 26h00 ●

26h00 - 26h15 ●

26h15 - 26h30 ●

26h30 - 26h45 ●

26h45 - 27h00 ●

27h00 - 27h15 ●

27h15 - 27h30 ●

27h30 - 27h45 ●

27h45 - 28h00 ●

28h00 - 28h15 ●

28h15 - 28h30 ●

28h30 - 28h45 ●

28h45 - 29h00 ●

29h00 - 29h15 ●

29h15 - 29h30 ●

29h30 - 29h45 ●

29h45 - 30h00 ●

30h00 - 30h15 ●

30h15 - 30h30 ●

30h30 - 30h45 ●

30h45 - 31h00 ●

31h00 - 31h15 ●

31h15 - 31h30 ●

31h30 - 31h45 ●

31h45 - 32h00 ●

32h00 - 32h15 ●

32h15 - 32h30 ●

32h30 - 32h45 ●

32h45 - 33h00 ●

33h00 - 33h15 ●

33h15 - 33h30 ●

33h30 - 33h45 ●

33h45 - 34h00 ●

34h00 - 34h15 ●

34h15 - 34h30 ●

34h30 - 34h45 ●

34h45 - 35h00 ●

35h00 - 35h15 ●

35h15 - 35h30 ●

35h30 - 35h45 ●

35h45 - 36h00 ●

36h00 - 36h15 ●

36h15 - 36h30 ●

36h30 - 36h45 ●

36h45 - 37h00 ●

37h00 - 37h15 ●

37h15 - 37h30 ●

37h30 - 37h45 ●

37h45 - 38h00 ●

38h00 - 38h15 ●

38h15 - 38h30 ●

38h30 - 38h45 ●

38h45 - 39h00 ●

39h00 - 39h15 ●

39h15 - 39h30 ●

39h30 - 39h45 ●

39h45 - 40h00 ●

40h00 - 40h15 ●

40h15 - 40h30 ●

40h30 - 40h45 ●

40h45 - 41h00 ●

41h00 - 41h15 ●

41h15 - 41h30 ●

41h30 - 41h45 ●

41h45 - 42h00 ●

42h00 - 42h15 ●

42h15 - 42h30 ●

42h30 - 42h45 ●

42h45 - 43h00 ●

43h00 - 43h15 ●

43h15 - 43h30 ●

43h30 - 43h45 ●

43h45 - 44h00 ●

44h00 - 44h15 ●

44h15 - 44h30 ●

44h30 - 44h45 ●

44h45 - 45h00 ●

45h00 - 45h15 ●

45h15 - 45h30 ●

45h30 - 45h45 ●

45h45 - 46h00 ●

46h00 - 46h15 ●

46h15 - 46h30 ●

46h30 - 46h45 ●

46h45 - 47h00 ●

47h00 - 47h15 ●

47h15 - 47h30 ●

47h30 - 47h45 ●

47h45 - 48h00 ●

48h00 - 48h15 ●

48h15 - 48h30 ●

48h30 - 48h45 ●

48h45 - 49h00 ●

49h00 - 49h15 ●

49h15 - 49h30 ●

49h30 - 49h45 ●

49h45 - 50h00 ●

50h00 - 50h15 ●

50h15 - 50h30 ●

50h30 - 50h45 ●

50h45 - 51h00 ●

51h00 - 51h15 ●

51h15 - 51h30 ●

51h30 - 51h45 ●

51h45 - 52h00 ●

52h00 - 52h15 ●

52h15 - 52h30 ●

52h30 - 52h45 ●

52h45 - 53h00 ●

53h00 - 53h15 ●

53h15 - 53h30 ●

53h30 - 53h45 ●

53h45 - 54h00 ●

54h00 - 54h15 ●

54h15 - 54h30 ●

54h30 - 54h45 ●

54h45 - 55h00 ●

55h00 - 55h15 ●

55h15 - 55h30 ●

55h30 - 55h45 ●

55h45 - 56h00 ●

56h00 - 56h15 ●

56h15 - 56h30 ●

56h30 - 56h45 ●

56h45 - 57h00 ●

57h00 - 57h15 ●

57h15 - 57h30 ●

57h30 - 57h45 ●

57h45 - 58h00 ●

58h00 - 58h15 ●

58h15 - 58h30 ●

58h30 - 58h45 ●

58h45 - 59h00 ●

59h00 - 59h15 ●

59h15 - 59h30 ●

59h30 - 59h45 ●

59h45 - 60h00 ●

60h00 - 60h15 ●

60h15 - 60h30 ●

60h30 - 60h45 ●

60h45 - 61h00 ●

61h00 - 61h15 ●

61h15 - 61h30 ●

61h30 - 61h45 ●

61h45 - 62h00 ●

62h00 - 62h15 ●

62h15 - 62h30 ●

62h30 - 62h45 ●

62h45 - 63h00 ●

63h00 - 63h15 ●

63h15 - 63h30 ●

63h30 - 63h45 ●

63h45 - 64h00 ●

64h00 - 64h15 ●

64h15 - 64h30 ●

64h30 - 64h45 ●

64h45 - 65h00 ●

65h00 - 65h15 ●

65h15 - 65h30 ●

65h30 - 65h45 ●

65h45 - 66h00 ●

66h00 - 66h15 ●

66h15 - 66h30 ●

66h30 - 66h45 ●

66h45 - 67h00 ●

67h00 - 67h15 ●

67h15 - 67h30 ●

67h30 - 67h45 ●

67h45 - 68h00 ●

68h00 - 68h15 ●

68h15 - 68h30 ●

68h30 - 68h45 ●

68h45 - 69h00 ●

69h00 - 69h15 ●

69h15 - 69h30 ●

69h30 - 69h45 ●

69h45 - 70h00 ●

70h00 - 70h15 ●

70h15 - 70h30 ●

70h30 - 70h45 ●

70h45 - 71h00 ●

71h00 - 71h15 ●

71h15 - 71h30 ●

71h30 - 71h45 ●

71h45 - 72h00 ●

72h00 - 72h15 ●

72h15 - 72h30 ●

72h30 - 72h45 ●

72h45 - 73h00 ●

73h00 - 73h15 ●

73h15 - 73h30 ●

73h30 - 73h45 ●

73h45 - 74h00 ●

74h00 - 74h15 ●

74h15 - 74h30 ●

74h30 - 74h45 ●

74h45 - 75h00 ●

75h00 - 75h15 ●

75h15 - 75h30 ●

75h30 - 75h45 ●

75h45 - 76h00 ●

76h00 - 76h15 ●

76h15 - 76h30 ●

76h30 - 76h45 ●

76h45 - 77h00 ●

77h00 - 77h15 ●

77h15 - 77h30 ●

77h30 - 77h45 ●

77h45 - 78h00 ●

78h00 - 78h15 ●

78h15 - 78h30 ●

78h30 - 78h45 ●

78h45 - 79h00 ●

79h00 - 79h15 ●

79h15 - 79h30 ●

79h30 - 79h45 ●

79h45 - 80h00 ●

80h00 - 80h15 ●

80h15 - 80h30 ●

80h30 - 80h45 ●

80h45 - 81h00 ●

81h00 - 81h15 ●

81h15 - 81h30 ●

81h30 - 81h45 ●

81h45 - 82h00 ●

82h00 - 82h15 ●

82h15 - 82h30 ●

82h30 - 82h45 ●

82h45 - 83h00 ●

83h00 - 83h15 ●

83h15 - 83h30 ●

83h30 - 83h45 ●

83h45 - 84h00 ●

84h00 - 84h15 ●

84h15 - 84h30 ●

84h30 - 84h45 ●

84h45 - 85h00 ●

85h00 - 85h15 ●

85h15 - 85h30 ●

85h30 - 85h45 ●

85h45 - 86h00 ●

86h00 - 86h15 ●

86h15 - 86h30 ●

86h30 - 86h45 ●

86h45 - 87h00 ●

87h00 - 87h15 ●

87h15 - 87h30 ●

87h30 - 87h45 ●

87h45 - 88h00 ●

88h00 - 88h15 ●

88h15 - 88h30 ●

88h30 - 88h45 ●

88h45 - 89h00 ●

89h00 - 89h15 ●

89h15 - 89h30 ●

89h30 - 89h45 ●

89h45 - 90h00 ●

90h00 - 90h15 ●

90h15 - 90h30 ●

90h30 - 90h45 ●

90h45 - 91h00 ●

91h00 - 91h15 ●

91h15 - 91h30 ●

91h30 - 91h45 ●

91h45 - 92h00 ●

92h00 - 92h15 ●

92h15 - 92h30 ●

92h30 - 92h45 ●

92h45 - 93h00 ●

93h00 - 93h15 ●

93h15 - 93h30 ●

93h30 - 93h45 ●

93h45 - 94h00 ●

94h00 - 94h15 ●

94h15 - 94h30 ●

94h30 - 94h45 ●

94h45 - 95h00 ●

95h00 - 95h15 ●

95h15 - 95h30 ●

95h30 - 95h45 ●

95h45 - 96h00 ●

96h00 - 96h15 ●

96h15 - 96h30 ●

96h30 - 96h45 ●

96h45 - 97h00 ●

97h00 - 97h15 ●

97h15 - 97h30 ●

97h30 - 97h45 ●

97h45 - 98h00 ●

98h00 - 98h15 ●

98h15 - 98h30 ●

98h30 - 98h45 ●

98h45 - 99h00 ●

99h00 - 99h15 ●

99h15 - 99h30 ●

99h30 - 99h45 ●

99h45 - 100h00 ●

100h00 - 100h15 ●

100h15 - 100h30 ●

100h30 - 100h45 ●

100h45 - 101h00 ●

101h00 - 101h15 ●

101h15 - 101h30 ●

101h30 - 101h45 ●

101h45 - 102h00 ●

102h00 - 102h15 ●

102h15 - 102h30 ●

102h30 - 102h45 ●

102h45 - 103h00 ●

103h00 - 103h15 ●

103h15 - 103h30 ●

103h30 - 103h45 ●

103h45 - 104h00 ●

104h00 - 104h15 ●

104h15 - 104h30 ●

104h30 - 104h45 ●

104h45 - 105h00 ●

105h00 - 105h15 ●

105h15 - 105h30 ●

105h30 - 105h45 ●

105h45 - 106h00 ●

106h00 - 106h15 ●

106h15 - 106h30 ●

106h30 - 106h45 ●

106h45 - 107h00 ●

107h00 - 107h15 ●

107h15 - 107h30 ●

107h30 - 107h45 ●

107h45 - 108h00 ●

108h00 - 108h15 ●

108h15 - 108h30 ●

108h30 - 108h45 ●

108h45 - 109h00 ●

109h00 - 109h15 ●

109h15 - 109h30 ●

109h30 - 109h45 ●

109h45 - 110h00 ●

110h00 - 110h15 ●

110h15 - 110h30 ●

110h30 - 110h45 ●

110h45 - 111h00 ●

111h00 - 111h15 ●

111h15 - 111h30 ●

111h30 - 111h45 ●

111h45 - 112h00 ●

112h00 - 112h15 ●

112h15 - 112h30 ●

112h30 - 112h45 ●

112h45 - 113h00 ●

113h00 - 113h15 ●

113h15 - 113h30 ●

113h30 - 113h45 ●

113h45 - 114h00 ●

114h00 - 114h15 ●

114h15 - 114h30 ●

114h30 - 114h45 ●

114h45 - 115h00 ●

115h00 - 115h15 ●

115h15 - 115h30 ●

115h30 - 115h45 ●

115h45 - 116h00 ●

116h00 - 116h15 ●

116h15 - 116h30 ●

116h30 - 116h45 ●

116h45 - 117h00 ●

117h00 - 117h15 ●

117h15 - 117h30 ●

117h30 - 117h45 ●

117h45 - 118h00 ●

118h00 - 118h15 ●

118h15 - 118h30 ●

118h30 - 118h45 ●

118h45 - 119h00 ●

119h00 - 119h15 ●

119h15 - 119h30 ●

119h30 - 119h45 ●

119h45 - 120h00 ●

120h00 - 120h15 ●

120h15 - 120h30 ●

120h30 - 120h45 ●

120h45 - 121h00 ●

121h00 - 121h15 ●

121h15 - 121h30 ●

121h30 - 121h45 ●

121h45 - 122h00 ●

122h00 - 122h15 ●

122h15 - 122h30 ●

122h30 - 122h45 ●

122h45 - 123h00 ●

123h00 - 123h15 ●

123h15 - 123h30 ●

123h30 - 123h45 ●

123h45 - 124h00 ●

124h00 - 124h15 ●

124h15 - 124h30 ●

124h30 - 124h45 ●

124h45 - 125h00 ●

125h00 - 125h15 ●

125h15 - 125h30 ●

125h30 - 125h45 ●

125h45 - 126h00 ●

126h00 - 126h15 ●

126h15 - 126h30 ●

126h30 - 126h45 ●

126h45 - 127h00 ●

127h00 - 127h15 ●

127h15 - 127h30 ●

127h30 - 127h45 ●

127h45 - 128h00 ●

128h00 - 128h15 ●

128h15 - 128h30 ●

128h30 - 128h45 ●

128h45 - 129h00 ●

129h00 - 129h15 ●

129h15 - 129h30 ●

129h30 - 129h45 ●

129h45 - 130h00 ●

130h00 - 130h15 ●

130h15 - 130h30 ●

130h30 - 130h45 ●

130h45 - 131h00 ●

131h00 - 131h15 ●

131h15 - 131h30 ●

131h30 - 131h45 ●

131h45 - 132h00 ●

132h00 - 132h15 ●

132h15 - 132h30 ●

132h30 - 132h45 ●

132h45 - 133h00 ●

133h00 - 133h15 ●

133h15 - 133h30 ●

133h30 - 133h45 ●

133h45 - 134h00 ●

134h00 - 134h15 ●

134h15 - 134h30 ●

134h30 - 134h45 ●

134h45 - 135h00 ●

135h00 - 135h15 ●

135h15 - 135h30 ●

135h30 - 135h45 ●

135h45 - 136h00 ●

136h00 - 136h15 ●

136h15 - 136h30 ●

136h30 - 136h45 ●

136h45 - 137h00 ●

137h00 - 137h15 ●

137h15 - 137h30 ●

137h30 - 137h45 ●

137h45 - 138h00 ●

138h00 - 138h15 ●

138h15 - 138h30 ●

138h30 - 138h45 ●

138h45 - 139h00 ●

139h00 - 139h15 ●

139h15 - 139h30 ●

139h30 - 139h45 ●

139h45 - 140h00 ●

140h00 - 140h15 ●

140h15 - 140h30 ●

140h30 - 140h45 ●

140h45 - 141h00 ●

141h00 - 141h15 ●

141h15 - 141h30 ●

141h30 - 141h45 ●

141h45 - 142h00 ●

142h00 - 142h15 ●

142h15 - 142h30 ●

142h30 - 142h45 ●

142h45 - 143h00 ●

143h00 - 143h15 ●

143h15 - 143h30 ●

143h30 - 143h45 ●

143h45 - 144h00 ●

144h00 - 144h15 ●

144h15 - 144h30 ●

144h30 - 144h45 ●

144h45 - 145h00 ●

145h00 - 145h15 ●

145h15 - 145h30 ●

145h30 - 145h45 ●

145h45 - 146h00 ●

146h00 - 146h15 ●

146h15 - 146h30 ●

146h30 - 146h45 ●

146h45 - 147h00 ●

147h00 - 147h15 ●

147h15 - 147h30 ●

147h30 - 147h45 ●

147h45 - 148h00 ●

148h00 - 148h15 ●

148h

# Tout savoir sur ASAP for Children

Nos premières actions **COLLOQUE ASAP for Children – 26 Juin** Journée académique

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020



S. Bennett



Prof J. Mitchell



Prof E. Schuchman



Prof D. Dymont



Dr A. Buj Bello

Dr J. Melki





# Tout savoir sur ASAP for Children

Nos premières actions **COLLOQUE ASAP for Children – 27 Juin** Journée Grand Public

2008

Dr M. Vincent



2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

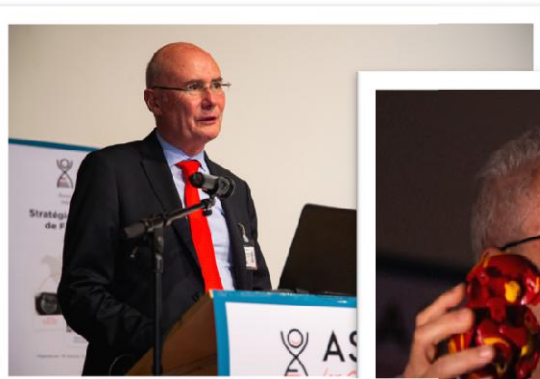
2016

2017

2018

2019

2020



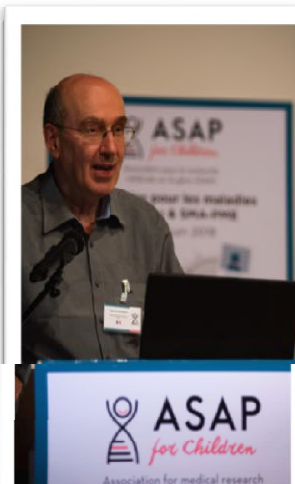
Pr F. Chauvis



Pr JF. Mornexcentre



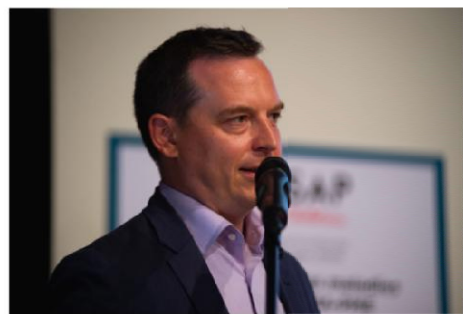
JL. Touraine



Pr D. Scherman



Dr N. Morgensztejn



Dr A. Solyom



Pr O. Boepsflug-Tanguy



Pr L. Cebotaru



# Tout savoir sur ASAP for Children

Nos premières actions **COLLOQUE ASAP for Children – 27 Juin** Journée Grand Public

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

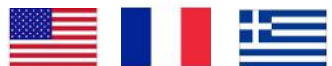
2018

2019

2020



Parents de Brayden, Calixte et Georgia



Georgia et sa mama

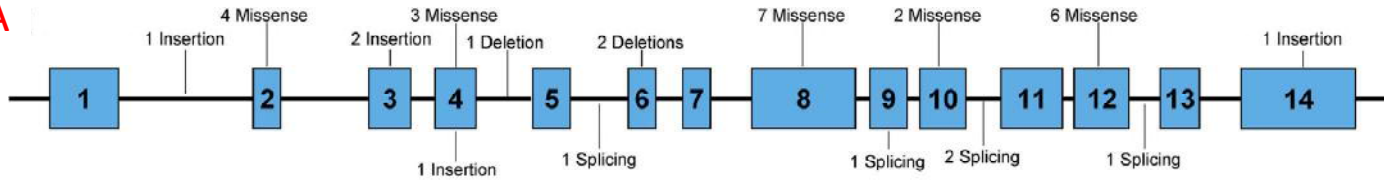


Dr A. Buj Bello, Dr M. Vincent & Pr O. Boepsflug-Tanguy

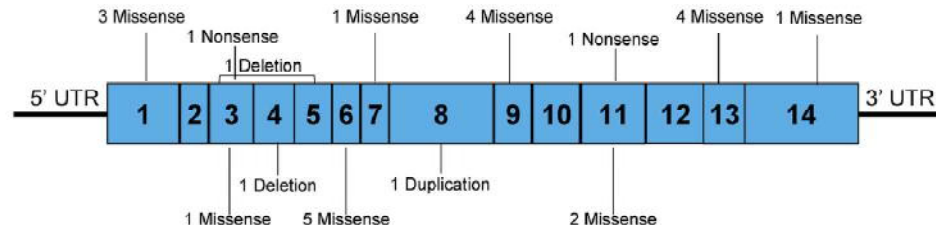


# MUTATIONS in the ASAH1 gene

DNA



RNA

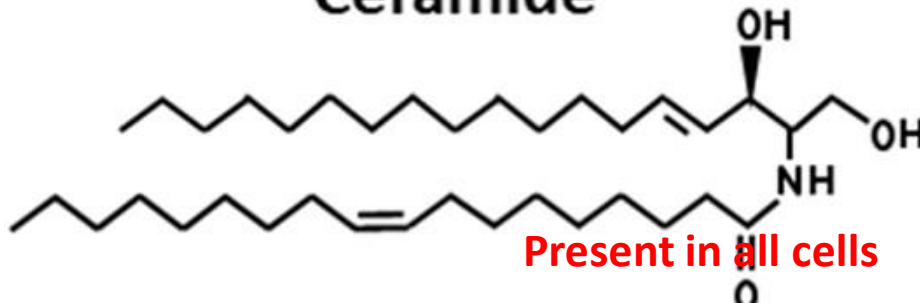


Protein



affect the activity  
of the acid ceramidase

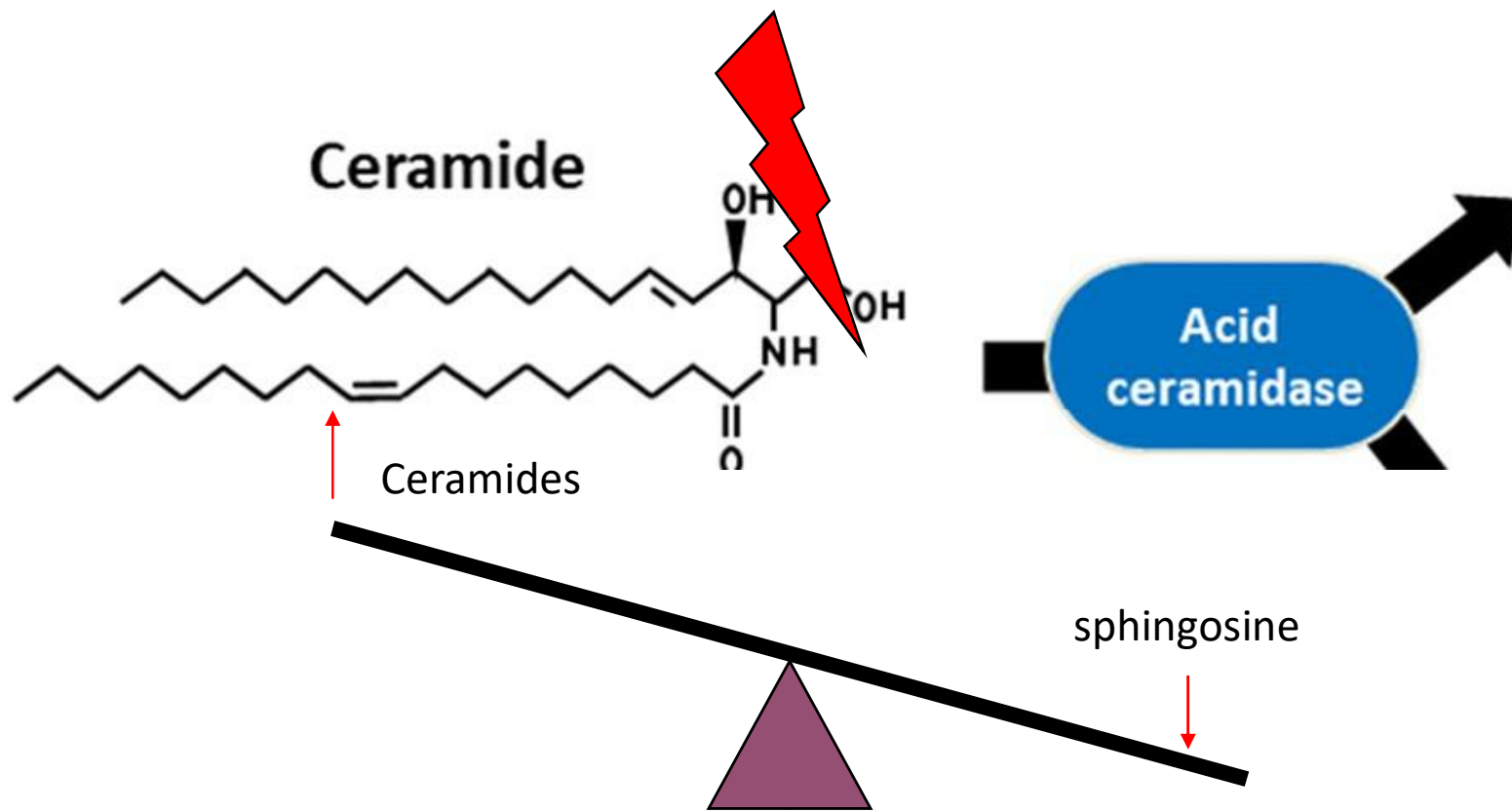
Ceramide



Present in all cells



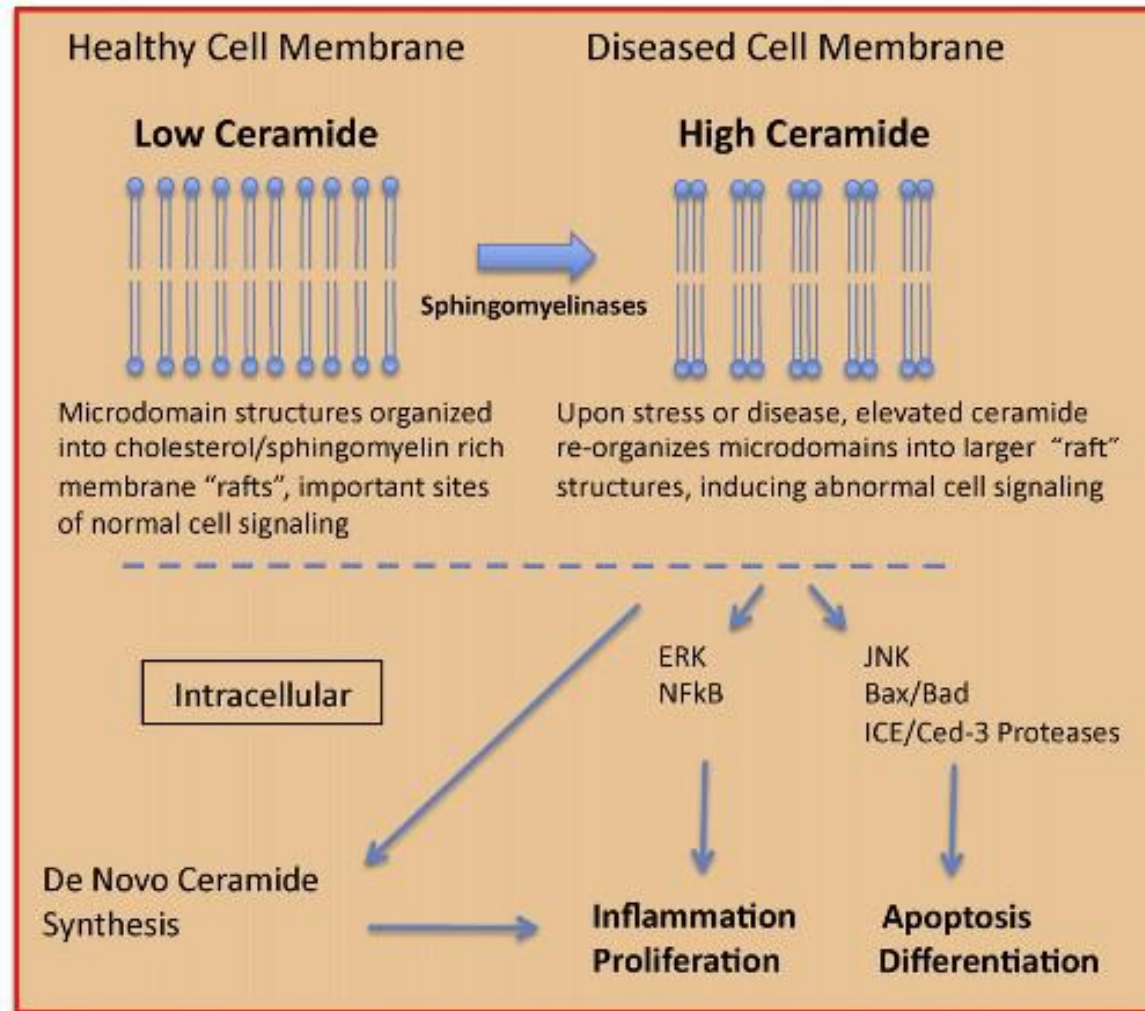
**Accumulation of CERAMIDES  
Deficit of SPHINGOSINE**



accumulations of storage material: macrophage+++

**Réfléchir à toutes les approches possibles par les modèles existants, du remplacement enzymatique à l'action de tout médicament sur les voies de signalisation associées aux céramides**

SCHUCHMAN EH, 206, BBA; 1862: 1459



**United States Patent**  
Schuchman

(10) Patent No.: US 10,238,721 B2  
(45) Date of Patent: \*Mar. 26, 2019

## FARBER DISEASE (FD)

## MULTIVISCERAL INVOLVMENT

102 cases

140 cases

### Severe classical forms

### Intermediate mild forms

	Shorter survival	Longer survival
Onset	6 +/- 4.5 months	1.5 +/-1.4 years
Death	6 +/- 4.5 months	14.3 +/-8 years

**progressive neurovisceral disease** that is associated with

- early-onset subcutaneous nodules (96%)
- progressive arthritis with joint deformities (96%)
- laryngeal hoarseness (90%)

### Late neurological involvment

62%

22%

Yu et al 2018, 1952 -2018

# SPINAL MUSCULAR (SMA) PROGRESSIVE MYOCLONUS EPILEPSY (PME)

## *Nervous system INVOLVEMENT*

### Later onset longer survival

	23 cases	22 cases
	<b>classical SMA-PME forms</b>	<b>SMA-PME like</b>
	Shorter survival	Longer survival
Onset	6 +/- 4 years	9 +/-7 years
Death	14. +/- 3 years	22 +/- 17 years

When the Neurological degradation starts evolution is rapid

No nodules, joints deformities

45%

Respiratory involvement

26%

Yu et al 2018, 1952 -2018

# Tout savoir sur ASAP for Children

## Les Pistes Thérapeutiques

Année	ENZYMOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE	GREFFE DE MOELLE OSSEUSE	THÉRAPIE GÉNIQUE	
			EX VIVO VIA AUTO GREFFE	IN VIVO VIA AAV
2008				
2009				
2010				
2011				
2012	On apporte au malade l'enzyme manquante (la céramidase)	On apporte au malade de nouvelles cellules saines, capables de fabriquer l'enzyme manquante (la céramidase)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas besoin de donneur</li> <li>• Chimio, aplasie</li> <li>• Guérit partiellement</li> <li>• On ne peut pas faire 2 thérapies Géniques</li> </ul>	On injecte le gène sain au malade par voie intraveineuse, via un vecteur viral, pour pallier l'activité défailante du gène malade
2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement à vie</li> <li>• Pas encore disponible</li> <li>• Soigne mais ne guérit pas</li> </ul>			
2014				
2015				
2016				
2017				
2018		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besoin d'un donneur 100 % compatible</li> <li>• Chimio, aplasie</li> <li>• Possible tout de suite</li> <li>• Guérit partiellement</li> </ul>		
2019				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas besoin de donneur</li> <li>• Pas de chimio, aplasie ...</li> <li>• Pas possible tout de suite</li> <li>• Cher</li> <li>• Guérit complètement</li> </ul>
2020				



# Le reconditionnement thérapeutique

- Partenariat avec Société Apteeus Institut Pasteur Lille
- Cultures de fibroblastes d'enfants malades
- Mise en évidence élévation Céramide
- Robot pour screening de 2000 molécules
- Etude baisse Céramide
- Essai clinique

# Résultats et conclusion Allogreffe revue Elhert 2019

**Results:** After mainly busulfan-based preparative regimens, all patients engrafted with one late graft loss. The inflammatory symptoms resolved completely in all patients. Abnormal neurologic findings were present pre-transplant in 4/10 patients, post-transplant in 6/10 patients. Mutational analyses revealed new mutations in the *ASAHI* gene and a broad diversity of phenotypes without a genotype/phenotype correlation. With a median follow-up of 10.4 years, overall survival was 80% with two transplant-related deaths.

**Conclusion:** Allogeneic HCT leads to complete and persistent resolution of the inflammatory aspects in FD patients. It appears to have no beneficial effect on progression of nervous system involvement. New mutations in the acid ceramidase gene were identified. A genotype/phenotype correlation could not be established.

# Tout savoir sur ASAP for Children

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

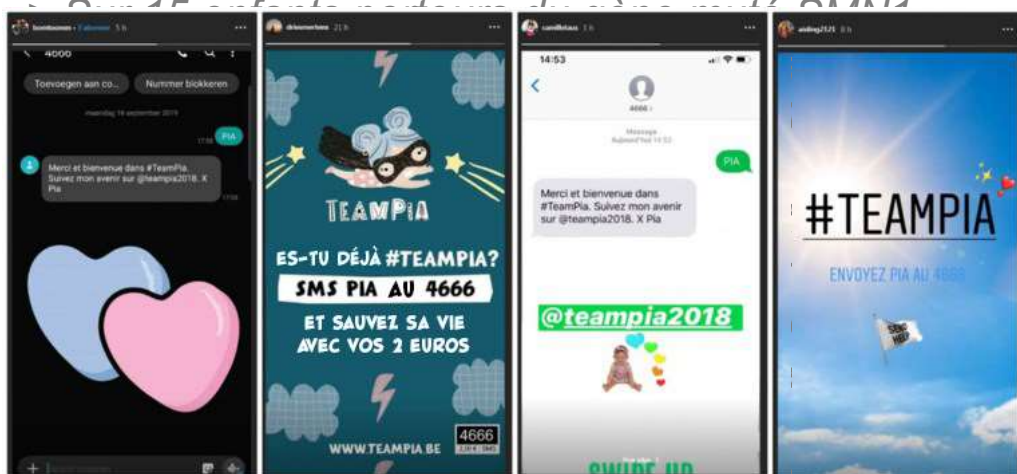
2019

2020

L'exemple de la SMA

-> des résultats remarquables pour la thérapie génique IN VIVO

*Contre l'amyotrophie spinale de type 1.  
Une étude, menée par l'équipe de Kaspar B.K en  
2017 (N Eng J Med 2017; 377: 1713- 22J, a donné  
des résultats remarquables.*



Le ZOLGENSMA

-> 1<sup>er</sup> traitement de thérapie génique autorisé aux États-Unis



Pia



1,9 million d'euros, pour une injection unique  
« Si un Belge sur dix envoie un sms, notre fille sera sauvée », racontait la mère de l'enfant lorsque l'appel aux dons a été lancé.

*AVT. Une technologie de transfert de gène via un vecteur AAV 9 mise au point par le Généthon.*

# Les signes cliniques de la SMA de type 1



---

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

---

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 2, 2017

VOL. 377 NO. 18

Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular  
Atrophy

R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, K. Berry, J. Church, J.T. Kissel, S. Nagendran, J. L'Italien, D.M. Sproule, C. Wells, J.A. Cardenas, M.D. Heitzer, A. Kaspar, S. Corcoran, L. Braun, S. Likhite, C. Miranda, K. Meyer, K.D. Foust, A.H.M. Burghes, and B.K. Kaspar

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the 15 Patients.\***

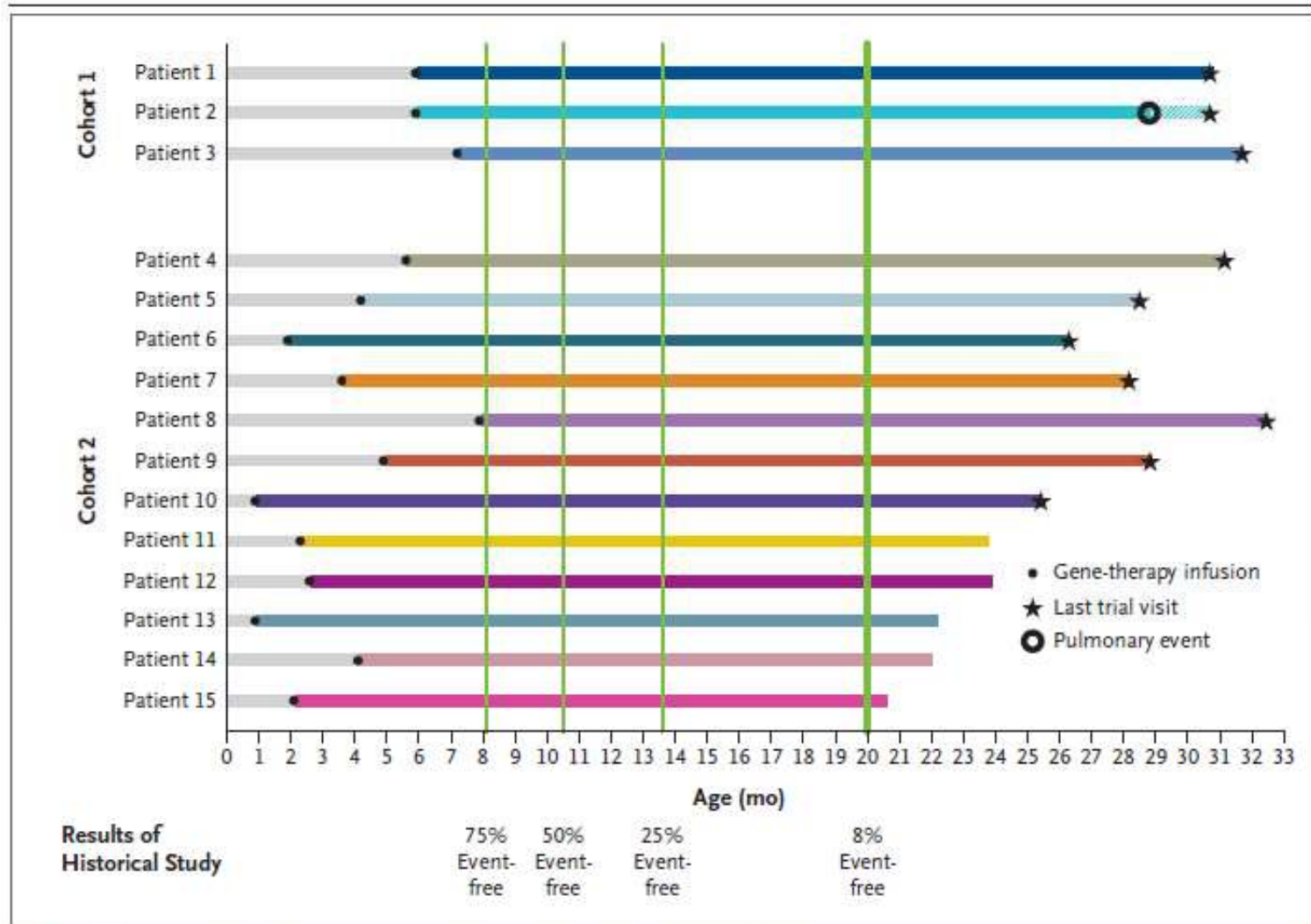
Characteristic	Cohort 1 (N= 3)	Cohort 2 (N= 12)
Mean age (range) — mo	6.3 (5.9–7.2)	3.4 (0.9–7.9)
Mean weight (range) — kg	6.6 (6.0–7.1)	5.7 (3.6–8.4)
Sex — no. (%)		
Male	1 (33)	5 (42)
Female	2 (67)	7 (58)
Race — no. (%)†		
White	3 (100)	11 (92)
Other	0	1 (8)
Mean age at symptom onset (range) — mo	1.7 (1.0–3.0)	1.4 (0–3.0)
Mean age at genetic diagnosis (range) — days‡	33 (4–85)	60 (0–136)
Mean score on CHOP INTEND scale (range)§	16 (6–27)	28 (12–50)
Patients with clinical support — no. (%)		
Nutritional	3 (100)	5 (42)
Ventilatory	3 (100)	2 (17)

\* Of the 15 study patients, the 3 patients in cohort 1 received a low dose of adeno-associated virus serotype 9 carrying *SMN* ( $6.7 \times 10^{13}$  vg per kilogram) and the 12 patients in cohort 2 received a high dose ( $2.0 \times 10^{14}$  vg per kilogram).

† Race was reported by the parents of the patients.

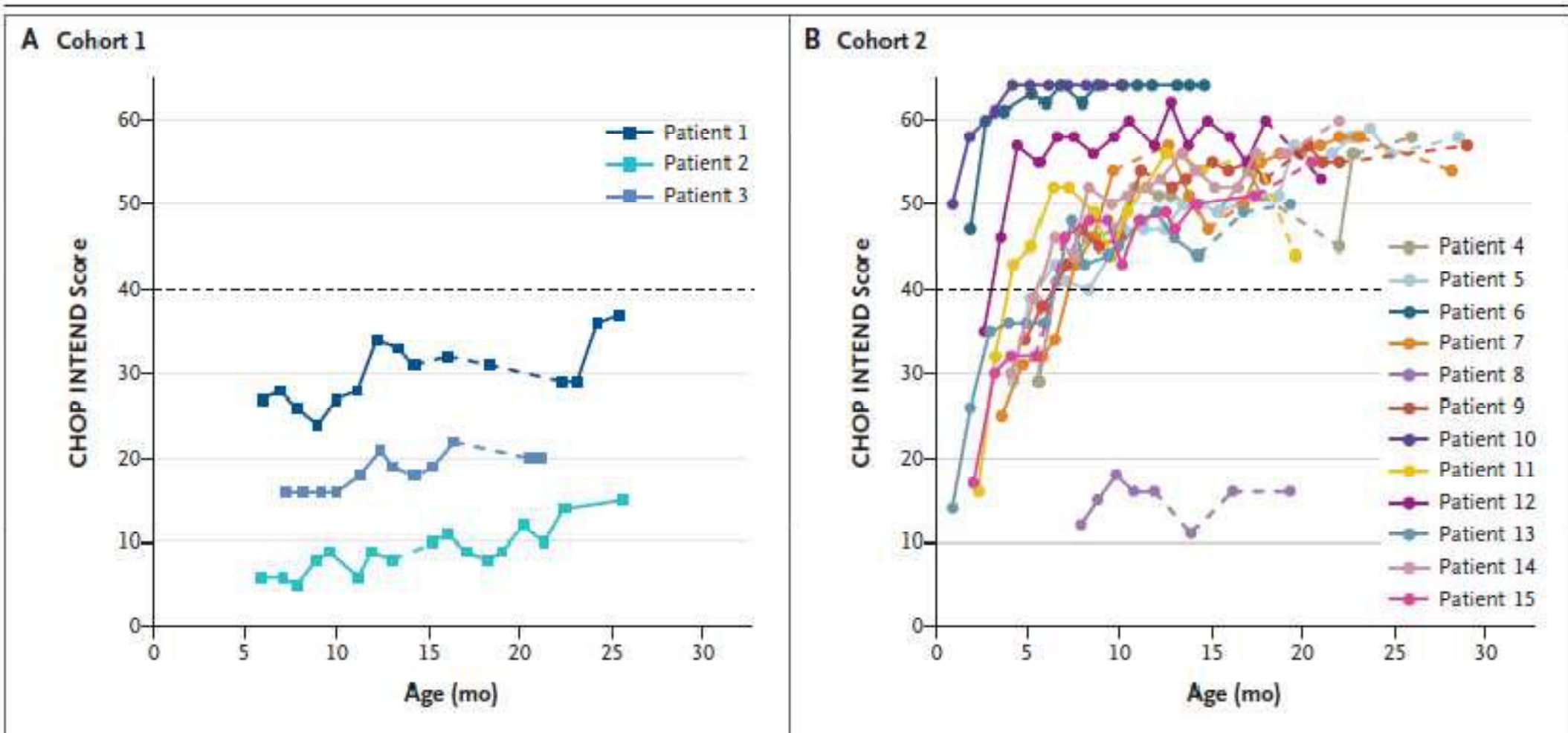
‡ In one patient in cohort 2, the diagnosis was made prenatally, so an age of 0 was reported at the time of genetic diagnosis.

§ Scores on the CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) scale of motor function range from 0 to 64, with higher scores indicating better function.



**Figure 1. Survival Free from Permanent Ventilation in the 15 Study Patients.**

Shown is the duration of survival free from the need for permanent ventilation for the 3 patients in cohort 1, who received a low dose of adeno-associated viral vector containing DNA coding for SMN ( $6.7 \times 10^{13}$  vg per kilogram), and the 12 patients in cohort 2, who received a high dose ( $2.0 \times 10^{14}$  vg per kilogram). Stars indicate the completion of the ongoing 2-year safety follow-up. The percentages of patients who were event-free in a historical study of spinal muscular atrophy conducted by the Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network<sup>4</sup> are provided at the bottom of the graph for a control comparison, as indicated by the vertical green lines. The thicker vertical line indicates the benchmark of 20 months, at which time only 8% of the patients with this disease typically survive without permanent ventilation.



**Figure 2. Motor Function after Gene Therapy.**

Shown are changes in the score for motor function on the CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) scale among the 3 patients in cohort 1 (Panel A) and the 12 patients in cohort 2 (Panel B) who received gene therapy with adeno-associated viral vector containing DNA coding for SMN. The scale ranges from 0 to 64, with higher scores indicating better motor function; historical controls with spinal muscular atrophy type 1 never reach 40 points (indicated by the black dashed line). The dashed lines on the individual patient curves indicate either a missed assessment or a partial assessment because of illness, lack of cooperation, or fatigue of the patient; such data were not included in the analyses. The timing of the administration of gene therapy in Figure 1 can be matched with the data shown here for each patient.



# Comment faire exprimer le gène sain dans l'organisme : un retour historique

- La thérapie par apport de cellules souches saines
  - Cellules de fœtus
  - Cellules de moelles osseuses compatibles
  - Autogreffe de moelle avec traitement par thérapie génique ex vivo
- La thérapie par apport du gène dans les cellules par des vecteurs
  - Vecteurs nanoparticules
  - Vecteurs viraux:
    - Virus à ADN : Adenovirus, AAV
    - Virus à ARN : lentivirus

# Jean Louis Touraine Pionnier Lyonnais de la thérapie génique



Utilisation de cellules souches de foie de fœtus  
Deux enfants bulles traités en 1973 et 1978  
Sortie de la bulle après trois années  
Déficit immunitaire sévère

# Retrouvailles des deux enfants bulle 35 ans après en 2008

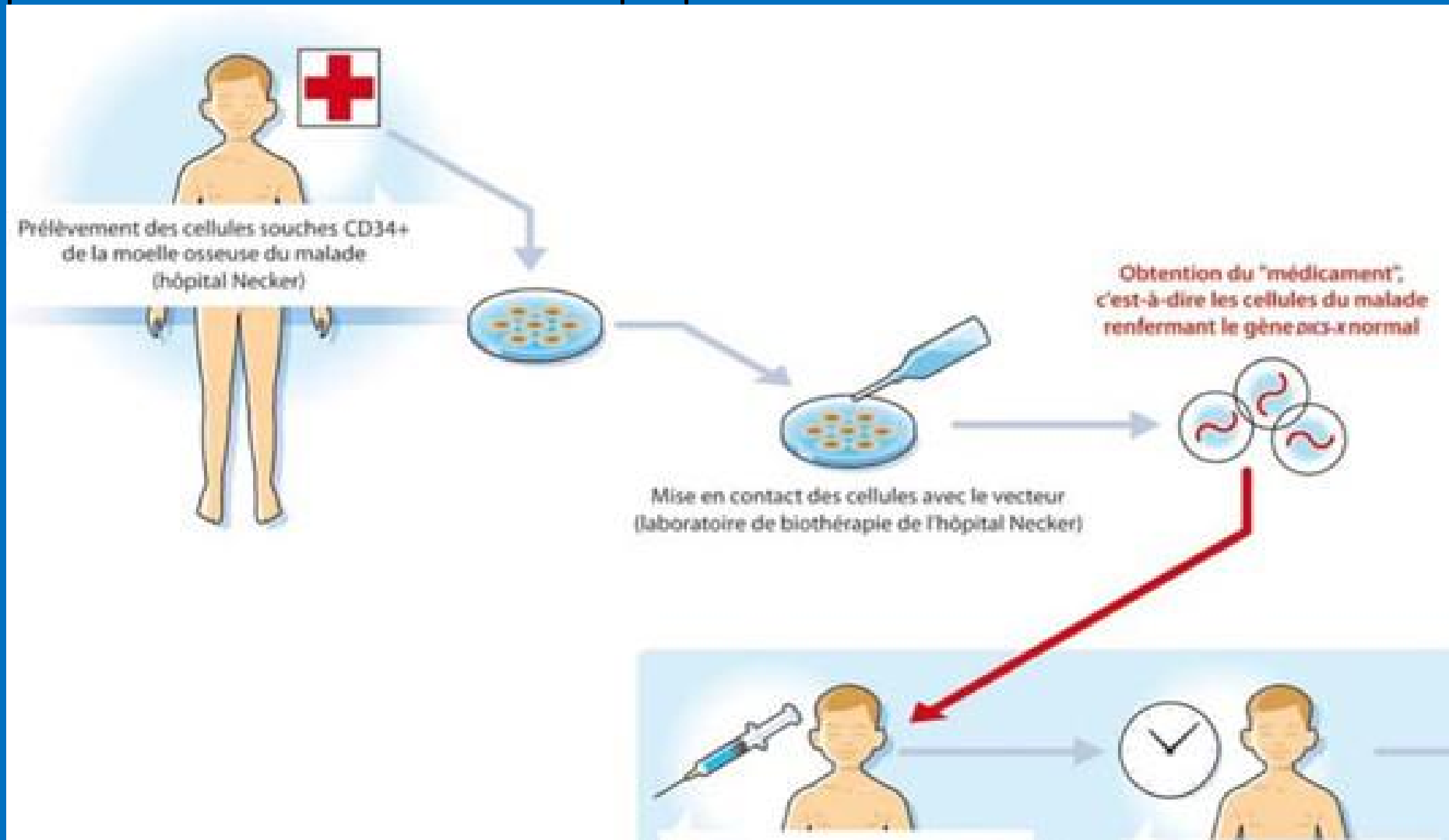


# Alain Fisher: Pionnier de la thérapie génique en France par retro virus et autogreffe de moelle: 1999

sale



# Les premières autogreffe de moelle avec thérapie génique ex vivo par retrovirus : 1999 Equipe d'Alain Fisher



# Les freins au développement thérapie génique depuis 2000. Une période de doute

- 1999: Jesse Gelsinger : décès lors d'un essai de thérapie génique par Adenovirus à l'Université de Pennsylvanie . Pb de dose probable
- 2000: annonce de deux leucémies chez les enfants bulles de l'essai de Fisher
- 2007: J Mohr : décès à Chicago dans le cadre d'un essai de thérapie génique sur la polyarthrite avec un AAV: suspension essai par la FDA alors qu'il n'y avait pas eu de problèmes avec les 126 patients précédents. Rôle AAV incertain car Histoplasmosse ...baisse immunité? Patient sous Humira
- 2007 : Problème de réactions immunitaires et de développement de tumeurs chez la souris...
- Thérapie génique assimilée à manipulation génétique
- Augmentation du principe de précaution....



ANNUAL  
REVIEWS **Further**

Click [here](#) for quick links to Annual Reviews content online, including:

- Other articles in this volume
- Top cited articles
- Top downloaded articles
- Our comprehensive search

# AAV-Mediated Gene Therapy for Research and Therapeutic Purposes

R. Jude Samulski<sup>1</sup> and Nicholas Muzyczka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gene Therapy Center, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599; email: rjs@med.unc.edu

<sup>2</sup>Powell Gene Therapy Center, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida 32610; email: nmuzyczk@ufl.edu

Annu. Rev. Virol. 2014. 1:427–51

The *Annual Review of Virology* is online at [virology.annualreviews.org](http://virology.annualreviews.org)

This article's doi:  
10.1146/annurev-virology-031413-085355

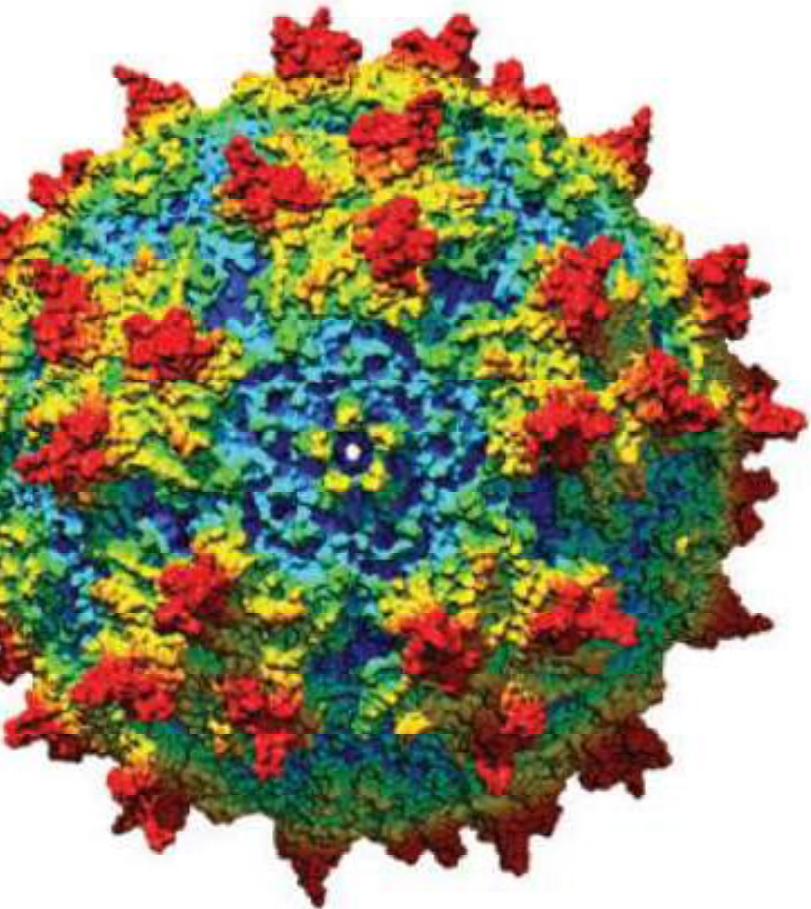
Copyright © 2014 by Annual Reviews.  
All rights reserved

## Keywords

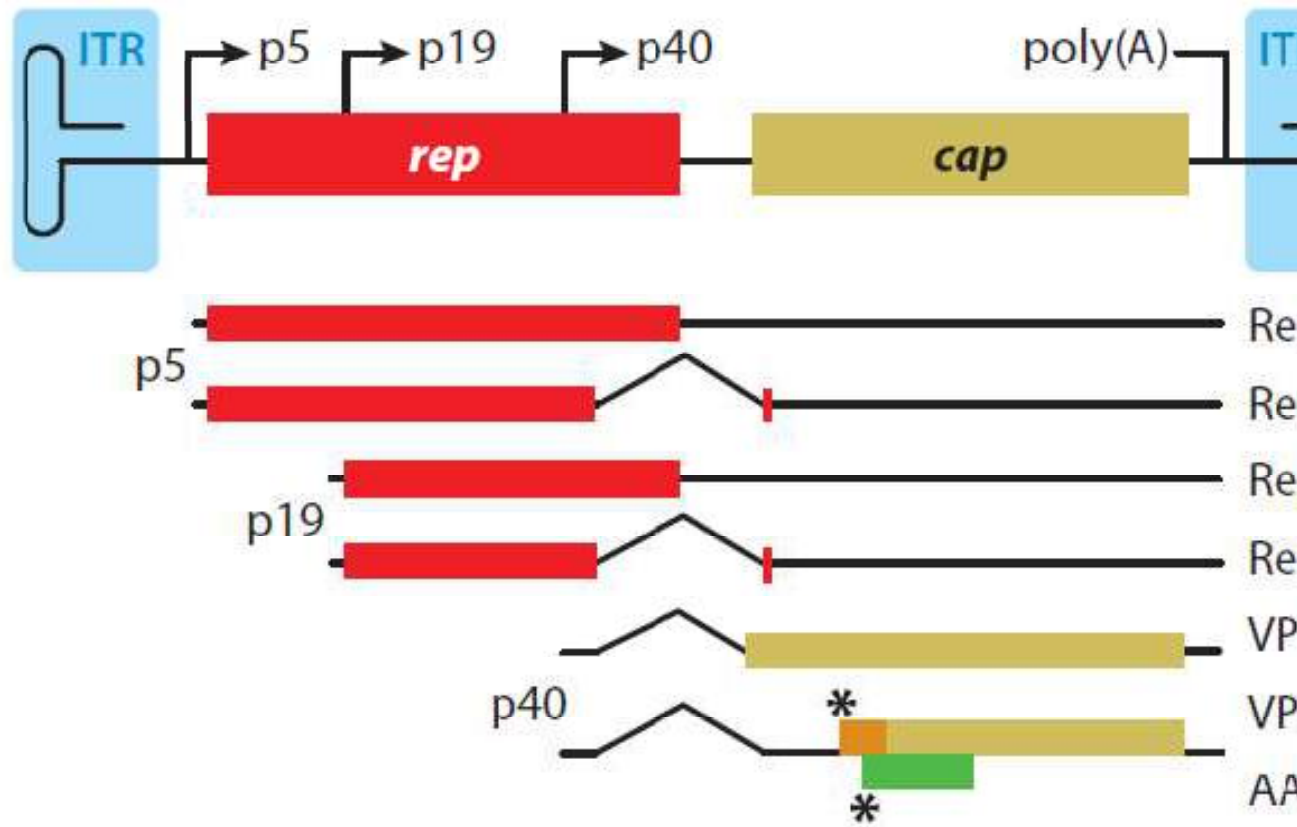
viral vector, DNA transfer, parvovirus, gene therapy, transduction

## Abstract

Adeno-associated virus (AAV) is a small, nonenveloped virus that was adapted 30 years ago for use as a gene transfer vehicle. It is capable of transducing a wide range of species and tissues *in vivo* with no evidence of toxicity, and it generates relatively mild innate and adaptive immune responses. We review the basic biology of AAV, the history of progress in AAV vector technology, and some of the clinical and research applications where AAV has shown success.



**b**





## Action des vecteurs au niveau des cellules de l'organe injecté

gène de la protéine A



En 2000, le professeur Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo annoncent la première réussite mondiale de thérapie génique sur des « bébés-bulle » souffrant d'un déficit immunitaire grave.

Les différentes stratégies en fonction de la maladie à traiter :

- amener une version non mutée d'un gène pour relayer la fonction d'un gène déficient
- empêcher un gène de s'exprimer si son rôle est néfaste (cancer)
- remplacer un gène (à l'étude mais pas encore possible chez l'Homme)
- modifier la lecture d'un gène.

Le « saut d'exon » permet par exemple à la machinerie cellulaire de sauter l'erreur d'un gène précis grâce à un fragment d'ADN particulier apporté par un vecteur.



LA RECHERCHE  
POUR GUÉRIR

la thérapie  
génique

### Thérapie génique :

processus consistant à introduire du matériel génétique (ADN ou ARN) dans un organisme pour y corriger une anomalie (mutation, altération...).

### Mutation :

modification de la séquence d'ADN d'un gène, dont la fonction est, de ce fait, perdue ou modifiée. La mutation peut être spontanée ou induite par des agents dits « mutagènes » (radiations, produits toxiques...).



Généthon

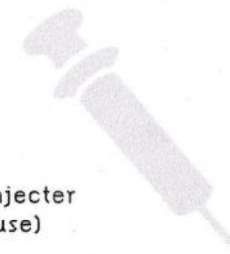
## 5 Préparer les essais cliniques :

- quel mode d'administration ?
- comment éviter de faire réagir le système immunitaire ?
- quels sont les effets secondaires à prévoir et comment les éviter ?
- comment fabriquer les vecteurs en grande quantité et selon les normes pharmaceutiques ?

## 6 Les essais cliniques chez l'Homme

Mettre en contact les vecteurs avec les cellules du patient

- ex-vivo : si on peut prélever les cellules à traiter et les réinjecter (c'est le cas de la moelle osseuse)
- in-vivo : dans les autres cas (muscle par exemple)



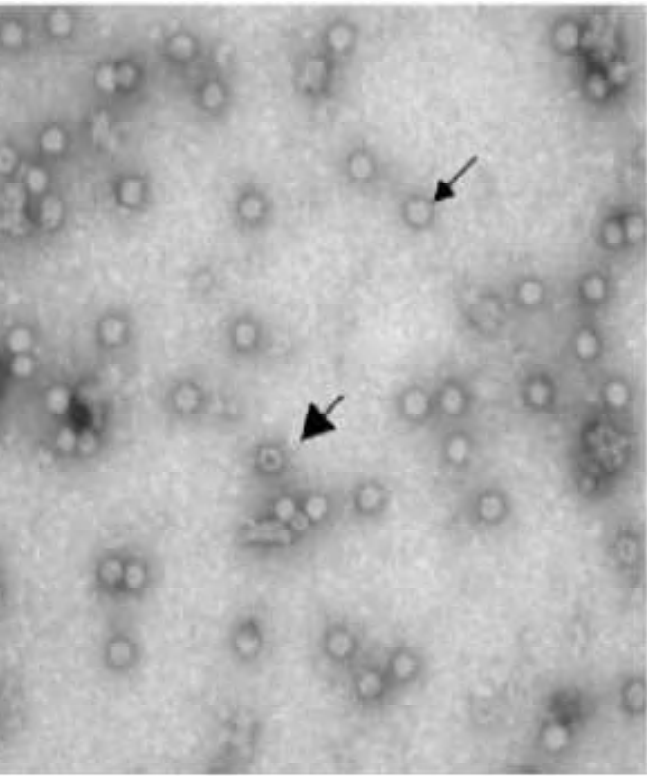
# Zolgensma: supériorité de la thérapie par AAV9 sur la thérapie par greffe de cellules

- Allo ou autogreffe 200 ml de cellules : Une cellule : volume de  $500\mu^3$  soit 10 milliards de cellules
- Une cellule fait 6 à 10 microns de diamètre et beaucoup ne passent pas la barrière méningée
- AAV9 pour SMA:  $2 \times 10^{14}/\text{kg}$  soit pour un enfant de 10 Kg :  $2 \times 10^{15}$  soit 2 Millions de milliards d'AAV9 associés au gène SMN
- Ainsi la capacité de l'AAV9 à envoyer le code génétique AsaH1 dans les cellules de l'organisme est 200 000 fois plus élevée que l'allogreffe
- Il y a 50 000 Milliards de cellules dans un organisme ce qui fait 40 fragments de gènes sous forme de plasmides par cellules
- Le virus AAV9 fait quelques dizaines de nanomètres et diffuse facilement les cellules

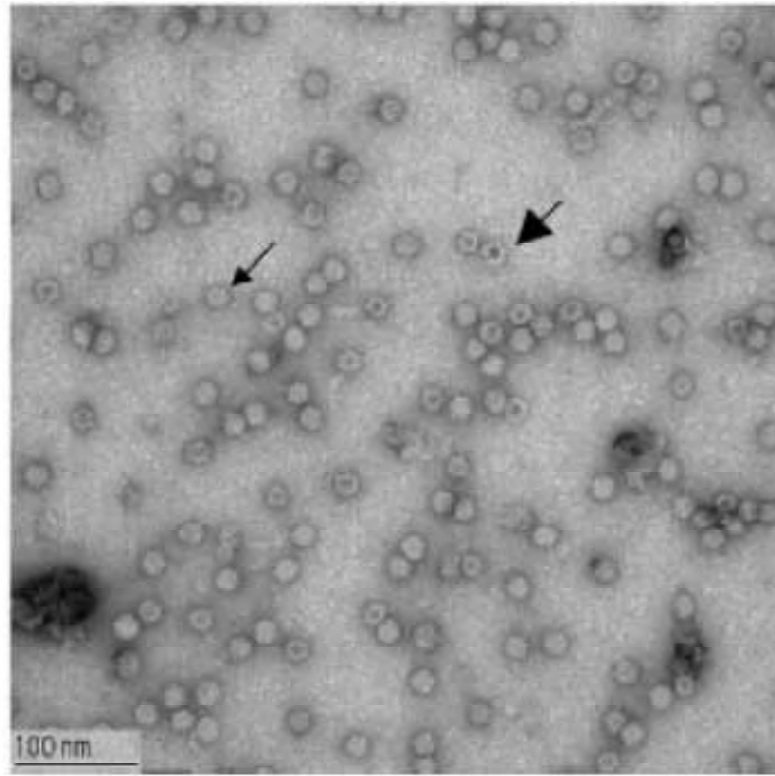
# Les avantages et inconvénients de l'AAV9

- Passage barrière neuroméningée : taille 25 nanomètres
- Amène un plasmide qui exprime le gène sain dans le noyau et ne s'intègre pas à l'ADN du noyau: pas de risque cancérigène
- Virus globalement bien toléré sauf pb hépatique
- On ne sait pas durée activité
- On ne peut faire ce traitement qu'une fois
- Parfois présence anticorps entraînant une contre-indication

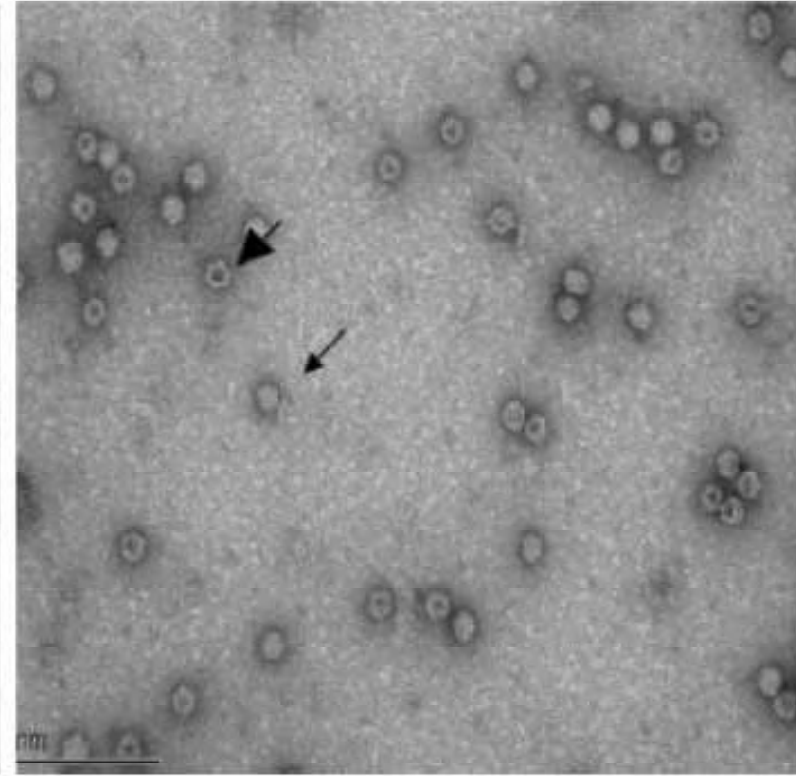
AAV2 E (4675nts)



AAV2 K (5302nts)



AAV2 L (6019nts)



4. Transmission electron micrographs of AAV2 E, K, and L preparations. Peak fractions of the FPLC heparin column-purified AAV2 E, K, and L preparations containing the E, K, and L genomes were stained in 2% uranyl acetate and imaged by transmission electron microscopy. The small arrows point to particles containing the genome. The large arrowhead shows empty rAAV2 particles. The size and structure of each AAV vector is consistent with the genome size. In the K and L AAV2 vector preparations, more empty particles are evident in the K and L AAV2 vector preparations. nts, nucleotides.



# NIH Public Access

## Author Manuscript

*Nat Biotechnol.* Author manuscript; available in PMC 2010 July 2.

Published in final edited form as:

*Nat Biotechnol.* 2009 January ; 27(1): 59–65. doi:10.1038/nbt.1515.

## Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal-neurons and adult-astrocytes in CNS

Kevin D. Foust<sup>1</sup>, Emily Nurre<sup>1,2</sup>, Chrystal L. Montgomery<sup>1</sup>, Anna Hernandez<sup>3</sup>, Curtis Chan<sup>3</sup>, and Brian K. Kaspar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Gene Therapy, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Drive, Columbus, Ohio, 43205

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, OH, 4

<sup>3</sup>Special Pathology Services, Charles River, Preclinical Services Nevada, Reno, NV, 89511



# NIH Public Access

## Author Manuscript

*Nat Biotechnol.* Author manuscript; available in PMC 2010 September 1.

Published in final edited form as:

*Nat Biotechnol.* 2010 March ; 28(3): 271–274. doi:10.1038/nbt.1610.

## Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of *SMN*

Kevin D Foust<sup>1</sup>, Xueyong Wang<sup>2,6</sup>, Vicki L McGovern<sup>3,6</sup>, Lyndsey Braun<sup>1</sup>, Adam K Bevan<sup>1,4</sup>, Amanda M Haidet<sup>1,4</sup>, Thanh T Le<sup>3</sup>, Pablo R Morales<sup>5</sup>, Mark M Rich<sup>2</sup>, Arthur H M Burghes<sup>3,4</sup>, and Brian K Kaspar<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Center for Gene Therapy, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA

<sup>2</sup> Wright State University, Dayton, Ohio, USA

<sup>3</sup> Department of Molecular and Cellular Biochemistry, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

<sup>4</sup> Integrated Biomedical Graduate Program, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

<sup>5</sup> The Mannheimer Foundation, Inc., Homestead, Florida, USA

# **Extracerebral scAAV9 delivery of a codon-optimized *SMN1* sequence rescues SMA mice**

**Alfonso Dominguez<sup>1,†</sup>, Thibaut Marais<sup>1,†</sup>, Nicolas Chatauret<sup>1,2</sup>, Sofia Benkhelifa-Ziyyat<sup>1</sup>,  
Alexandra Duque<sup>1</sup>, Philippe Ravassard<sup>3,4,5</sup>, Romain Carcenac<sup>1</sup>, Stéphanie Astord<sup>1</sup>,  
Liliane Pereira de Moura<sup>1</sup>, Thomas Voit<sup>1</sup> and Martine Barkats<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup>C- AIM UMR S974, INSERM U 974, CNRS UMR 7215, Institut de Myologie, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Paris, France, <sup>2</sup>INSERM U927, CHU de Poitiers, 86000 Poitiers, France, <sup>3</sup>Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Biotechnology & Biotherapy Team, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM), UMRS 975, Paris 75013, France, <sup>4</sup>CNRS, UMR 7225, Paris 75013, France and <sup>5</sup>Inserm, UMR 75013, France

Received July 20, 2010; Revised and Accepted November 24, 2010

# Le devenir de l'étude 2017 en 2021 Jama Neurology

study (median age, 38.9 [range, 25.4-48.0] months; 7 females; low-dose cohort, n = 3; and therapeutic-dose cohort, n = 10). Serious adverse events occurred in 8 patients (62%), none of which resulted in study discontinuation or death. The most frequently reported SAEs were acute respiratory failure (n = 4 [31%]), pneumonia (n = 4 [31%]), dehydration (n = 3 [23%]), respiratory distress (n = 2 [15%]), and bronchiolitis (n = 2 [15%]). All 10 patients in the therapeutic-dose cohort remained alive and without the need for permanent ventilation. Prior to baseline, 4 patients (40%) in the therapeutic-dose cohort required noninvasive ventilatory support, and 6 patients (60%) did not require regular ventilatory support, which did not change in long-term follow-up. All 10 patients treated with the therapeutic dose maintained previously acquired motor milestones. Two patients attained the new milestone of "standing with assistance" without the use of nusinersen.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** The findings of this ongoing clinical follow-up of patients with SMA type 1 treated with onasemnogene abeparvovec supports the long-term favorable safety profile up to 6 years of age and provides evidence for sustained clinical durability of the therapeutic dose.

**TRIAL REGISTRATION** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03421977

*JAMA Neurol.* 2021;78(7):834-841. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1272  
Published online May 17, 2021.

**Author Affiliations:** Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio (Mendell, Lehman, McColly, Lowes, Alfano, Reash, Iammarino, Church); Department of Pediatrics, The Ohio State University, Columbus (Mendell, Lowes, Shell); Department of Neurology, The Ohio State University, Columbus (Mendell); Al-Zaidy and Associates, LLC, Columbus, Ohio (Al-Zaidy); Novartis Gene Therapies, Inc, Bannockburn, Illinois (Kleyn, Meriggioli); Section of Pulmonary Medicine, Department of Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio (Shell).

**Corresponding Author:** Jerry R. Mendell, MD, Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Dr, Columbus, OH 43205 (jerry.mendell@nationwidechildrens.org).

[jamaneurology.com](http://jamaneurology.com)





# Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy

Deepa Chand<sup>1,2,\*</sup>, Franziska Mohr<sup>1</sup>, Hugh McMillan<sup>3</sup>, Francis Fonyuy Tukov<sup>4</sup>, Kyle Montgomery<sup>1</sup>, Aaron Kleyn<sup>1</sup>, Rui Sun<sup>1</sup>, Sitra Tauscher-Wisniewski<sup>1</sup>, Petra Kaufmann<sup>1</sup>, Gerd Kullak-Ublick<sup>4,5</sup>

*1*Novartis Gene Therapies, Bannockburn, IL, United States; *2*Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, United States; *3*Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario, and University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; *4*Novartis Pharma International AG, Basel, Switzerland; *5*Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

# Le renouveau de la thérapie génique par les AAV9

## L'exemple du Zolgensma et de la SMA type 1

- La découverte du gène: Judith Melki au Généthon: 1995
- Les études chez la souris du passage de la barrière neuro-méningée des AAV9: 2009
- Les études chez la souris SMA du transgène AAV9-SMN: équipe de B Kaspar aux USA et M Barkatz au Généthon : 2010-11
- Partenariat Généthon et Avexis pour développement clinique
- Rachat Avexis par Novartis : Avril 2016 8,7 Milliards de dollars
- Etude de 2017 : NEJM étude sur 15 enfants menée par B Kaspar
- Janvier 2018 : entrée en bourse d'Avexis
- Mars 2018 : signature d'une licence d'utilisation entre Avexis compagnie d'étude clinique de la thérapie génique , le Genethon centre leader de développement des thérapie géniques pour les maladies rares et le CNRS Fixe de 11 Millions de dollars et royalties de 5%.
- 2019 : comparaison onasemnogen abeparvovec: zolgensma et nusinersen en faveur Zolgensma : survie globale, besoin ventilation...

Développement clinique essais  
thérapies géniques modèle associatif :  
Point de vue Aix-Marseille  
M Toumi Pr de santé publique

Clément Francois  
Chercheur Associé Université Aix Marseille  
Vice Président Exécutif HEOR Creativ-Ceutical  
MSc, PhD  
Séminaire ASAP ANSM  
Lundi 18 Novembre

Des thérapies de plus en plus ciblées qui soulèvent des questions

The New York Times

***Scientists Designed a Drug for Just One Patient. Her Name Is Mila.***

An achievement in ultra-personalized medicine also raises questions about fairness and regulation.



Julia Vitarello with her daughter, Mila, 8, who has a rare neurological disorder. Scientists were able to create a drug to treat only the form of the illness she has. Nick Cote for The New York Times

# Rare CNS Thérapie Génique SMA Type 1: Zolgensma®

## Le prix d'une vie?

May 24<sup>th</sup>, 2019

HEALTH

Jun 5, 2019, 10:32am

Forbes

At Over \$2 Million Zolgensma Is The World's Most Expensive Therapy, Relatively Cost-Effective

But Mitochondrial

ICER

April 3<sup>rd</sup>, 2019

Is Zolgensma® cost-effective?  
ICER's value-based price benchmark for Zolgensma used for Type I SMA is \$310,000-\$900,000 (cost/QALY) or \$710,000-\$1.5 million (cost/LYG).

Evidence limitations in presymptomatic SMA

- Ongoing study with interim results
- Comparison between Spinraza and Zolgensma

than 2 years of with bi-allelic (SMN1) gene.

approval -- a

approved a t

was ab ts'

# Maladie ultra-rare et prise en charge financière

- Prise en charge en MTIPP par la collectivité nationale au même niveau que la prise en charge maladies plus fréquentes.
- A partir de quel nombre de patients il n'y a plus de marché suffisant?
- Concevoir d'autres modèles économiques de société de développement clinique .

# Thérapie génique (Alain Fisher réunion Fondation Maladies Rares) 2019

## Du succès clinique de la thérapie génique aux médicaments

- 2000 SCID-X1 *In vitro (RV)*
- 2002 SCID-ADA
- 2008 Amaurose de Leber *In vivo (AAV)*
- 2009 Adrénoleukodystrophie
- 2010 Beta thalassemie
- 2013 Wiskott-Aldrich syndrome
- 2013 leukodystrophie métachromatique
- 2014 Hémophilie B
- 2014 leucémies/lymphomes B « CAR T cells »
- 2017 Drépanocytose
- 2017 Amyotrophie spinale
- 2017 myélome
- 2017 Epidermolyse bulleuse
- 2017 Hémophilie A

6 produits sur le marché <sup>5</sup>

# Les maladies traitées par thérapie génique (Alain Fisher)

## 4 produits pour des maladies rares sur le marché\* (2016-2019)

maladie	produits	prix (k\$)	condition	nbre de pts
DICS ADA	Strimvelis Orchard	594	-	30-40/an
Amaurose de Leber	Luxturna Spark T.	850	efficacité	> 2 000
Amyotrophie spinale	Zolgensma Novartis	2100	en 5 ans	> 1 500
$\beta$ thalassémie (non $\beta^0/\beta^0$ )	Zynteglo Bluebird	1600	en 5 ans/ efficacité	> 10 000

Les entreprises du médicament ont un retour sur investissement supérieur aux autres secteurs économiques (>3%)

\* il y a en outre 2 médicaments pour les cancers: « CAR T cells » : 400k\$



# Programme Nationale de dépistage néonatal Juillet 2018



- **La phenylcétonurie : retard mental sévère, troubles neuropsychiatriques corrigés par régime**

**l'hypothyroïdie congénitale : retard mental: correction hormonale**

**L'hyperplasie congénitale des surrénales**

**La drépanocytose : anémie, crises douloureuses , infections possibilité thérapie génique**

**La mucoviscidose: complications digestives et infections respiratoires : nouveau médicaments actifs**

**Prise de sang sur un buvard après pique talon. Systématiquement proposé aux parents dont l'accord est obligatoire**

**...Organisé au centre régionale de dépistage néonatal (CRDN) CNDN à Tours**

**Elargissement screening enviagé par Loi Touraine 2021 Pas de décrets d'application à ce jour**

# Conclusions

- **Nous vivons une révolution thérapeutique qui soulève des enjeux éthiques et économiques:**
  - **Principe de précaution et le principe d'assistance à patient en danger**
  - **Les développements du screening**
  - **Une vision sociétale faisant évoquer par erreur de l'eugénisme**
  - **Un autre modèle économique pour les maladies ultrarares?**

# Tout savoir sur ASAP for Children

Création ASAP for Children - 31 Janvier 2019

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

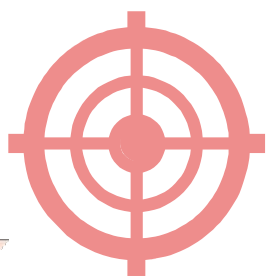
2019

2020

**CONVAINCUS** que la **RECHERCHE MÉDICALE**  
vit une **PÉRIODE RÉVOLUTIONNAIRE**,  
nous avons décidé de nous **BATTRE**  
en créant fin janvier notre association



**ASAP**  
*for Children*



L'objectif d'ASAP for Children

est de **FINANCER LA RECHERCHE MÉDICALE**

pour **DÉVELOPPER AU PLUS VITE UN TRAITEMENT DE THÉRAPIE GÉNIQUE**

qui pourra **GUÉRIR** Calixte et un **MAXIMUM** d'autres enfants

qui souffrent d'une **SMA-PME** ou de la maladie de **FARBER**