

La Fondation EspeRare fait avancer le développement de traitements dans les maladies rares chez l'enfant

Caroline Kant, Florence Porte, Sandra Millet, Genève

Introduction

La Fondation EspeRare est une organisation à but non lucratif, spécialisée dans le repositionnement de médicaments dans le domaine des maladies rares. Elle a été créée par trois employées du groupe pharmaceutique Merck Serono, dans le cadre du programme d'aide à la création d'entreprise mis en place par la multinationale lors de la fermeture de son site Genevois. Lancée en avril 2013, lors du Consortium International de Recherche pour les Maladies Rares (IRDiRC), EspeRare siège à Genève et est reconnue d'utilité publique. Les maladies rares affectent environ 500000 personnes en Suisse. Sur les 7000 pathologies identifiées, trois sur quatre se déclarent durant l'enfance, et seulement 5% d'entre elles disposent de traitements validés par les autorités de santé. Malgré les progrès notables de la recherche scientifique et des technologies, l'innovation dans le domaine des maladies rares reste insuffisante. La recherche souffre de l'hétérogénéité génétique de ces maladies et du manque de connaissances de leurs mécanismes physiopathologiques, notamment en raison du nombre limité de patients et de la fragmentation des groupes de recherche.

De leur côté, les entreprises pharmaceutiques se montrent réticentes à investir dans des maladies pour lesquelles la rentabilité économique est limitée, les patients sont rares et dispersés géographiquement et les exigences réglementaires peu définies.

La recherche dans le domaine des maladies rares nécessite une approche globale et intégrée permettant la continuité entre recherche fondamentale, translationnelle et clinique. Le succès repose en partie sur la coordination des efforts et la mise en œuvre des partenariats étroits entre les cliniciens, les chercheurs et les industriels.

EspeRare a été créée pour répondre à cette problématique. L'expérience des fondatrices repose sur 15 années de recherche académique et plus de 25 ans de management de projets R&D et cliniques en immunologie, neurologie et oncologie, au sein de groupes

pharmaceutiques internationaux. Leur ambition est d'accélérer le développement de thérapies innovantes pour les maladies rares, en particulier pour des pathologies pédiatriques.

Une approche collaborative de la recherche translationnelle

Centrée sur les besoins des patients, EspeRare travaille en étroite collaboration avec les associations de patients et les implique dès la validation préclinique, puis à chaque étape du développement de ses produits.

La création de réseaux alliant l'expertise des cliniciens, des chercheurs et des agences réglementaires, en association avec les compétences des membres d'Esperare, est un facteur clé de succès dans l'identification et le développement de nouveaux traitements.

Lever des fonds pour financer la R&D

Le capital d'EspeRare est constitué de dons, legs, subventions. La fondation développe des partenariats stratégiques avec les associations de patients et répond aux appels d'offres publics suisses et européens afin de financer le développement de ses programmes R&D.

Conformément à son statut d'organisation à but non lucratif, EspeRare se doit de réinvestir l'intégralité des revenus qu'elle génère dans le développement de son portefeuille de programmes pour les maladies rares.

Multiplier les opportunités thérapeutiques pour les jeunes patients atteints de maladies rares, en repositionnant des composés pharmaceutiques

Chaque année, des études cliniques de phases I, II et III sont arrêtées, soit pour des motifs stratégiques, soit en raison d'un manque d'efficacité des médicaments candidats. Malgré les investissements consentis pour l'optimisation de ces molécules, ces dernières restent inexploitées.

Le concept du repositionnement consiste à proposer de nouvelles indications thérapeutiques pour ces substances médicamenteuses.



teuses. EspeRare développe les outils et les partenariats stratégiques afin de sélectionner et de repositionner certaines de ces opportunités dans des maladies rares neurologiques et immunologiques, particulièrement celles de l'enfant.

En réutilisant les données générées lors des études initiales, cette approche permet de sélectionner les substances bien tolérées, de réduire les coûts et d'accélérer le processus de R&D. Elle augmente ainsi les probabilités de développer des solutions thérapeutiques adaptées aux besoins des patients, jusqu'à leur validation par les autorités de santé.

Développer des formulations pédiatriques

Pour de nombreuses pathologies, les médicaments mis sur le marché sont destinés à l'adulte, et peu de présentations pédiatriques existent. Le corps médical est souvent démuné: il n'a d'autre choix que de recourir à des prescriptions hors indication et de proposer des présentations inadaptées pour soulager les jeunes patients. L'un des objectifs d'EspeRare à moyen terme est de repositionner certains médicaments et de développer des formulations pédiatriques afin de mieux prendre en charge les jeunes patients.

EspeRare s'appuie sur les cliniciens pour élaborer son portefeuille R&D

La fondation s'engage à évaluer toute proposition de repositionnement pouvant répondre aux besoins médicaux dans les maladies rares, dans son champ d'expertise. A ce titre, elle se tient à la disposition des pédiatres et médecins pour explorer toutes possibilités de collaborations ou de partenariats.

N'hésitez pas à contacter:

foundation@esperare.org
www.esperare.org

Le repositionnement du Riméporide dans la myopathie de Duchenne: une première étape

Ce programme vise à développer le Riméporide. Cette molécule permettrait de ralentir la dégénérescence musculaire chez les enfants atteints de myopathie de Duchenne, une maladie neuromusculaire incurable affectant un garçon sur 3500, soit environ 50000 garçons dans les pays dits développés.

Une molécule initialement développée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Le Rimeporide est un inhibiteur de NHE-1, un transporteur membranaire Sodium/Proton, sélectif et puissant, développé jusqu'en phase I pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, puis stoppé pour des raisons stratégiques.

D'une part, des études dans des modèles animaux spécifiques de l'insuffisance cardiaque montrent une nette amélioration de l'état et de la survie des animaux traités de façon chronique par le Rimeporide^{1), 2)}. D'autre part, la très bonne tolérance de ce composé a été constatée lors d'une étude impliquant plus de 160 volontaires adultes sains.

Le Riméporide dans la myopathie de Duchenne: un potentiel thérapeutique au niveau des muscles squelettiques et cardiaques?

Des études montrent une augmentation chronique de la concentration cytosolique de calcium dans les fibres musculaires squelettiques de patients déficients en dystrophine comme étant à l'origine des lésions musculaires.

Dans des modèles animaux dystrophiques, il a été démontré que des dysfonctionnements au niveau des transporteurs ioniques (NCX and NHE-1) étaient à l'origine des surcharges pathologiques en Ca²⁺ et Na⁺ observées chez les patients atteints de la myopathie de Duchenne. L'inhibition du NCX sur des cellules dystrophiques permet de restaurer l'homéostasie calcique. De même, une étude utilisant un inhibiteur du NHE-1 a montré l'intérêt de réguler ce transporteur dans des modèles animaux de myopathie de Duchenne³⁾.

La première étape de ce repositionnement est de démontrer l'efficacité du Rimeporide sur sa cible, le NHE-1, au niveau de différentes cellules musculaires dystrophiques ainsi que sur un modèle animal validé de myopathie de Duchenne (souris mdx). Ces études sont en

cours à Genève, dans le laboratoire de Leonardo Scapozza et à Washington DC (USA) dans le laboratoire de Kanneboyina Nagaraju. Les résultats sont attendus fin 2014.

En marge des activités précliniques, un vaste programme de production de lots cliniques de Rimeporide a été initié début d'automne. Aujourd'hui, afin de conduire un premier essai clinique de phase I directement sur des patients, plusieurs dosages sont envisagés. Une étude de modélisation et simulation pharmacocinétique des concentrations devrait permettre de restreindre le nombre de doses à tester chez l'enfant et de déterminer avec précision les doses adaptées.

La première étude clinique chez le jeune patient Duchenne est prévue pour début 2015.

Une approche thérapeutique innovante

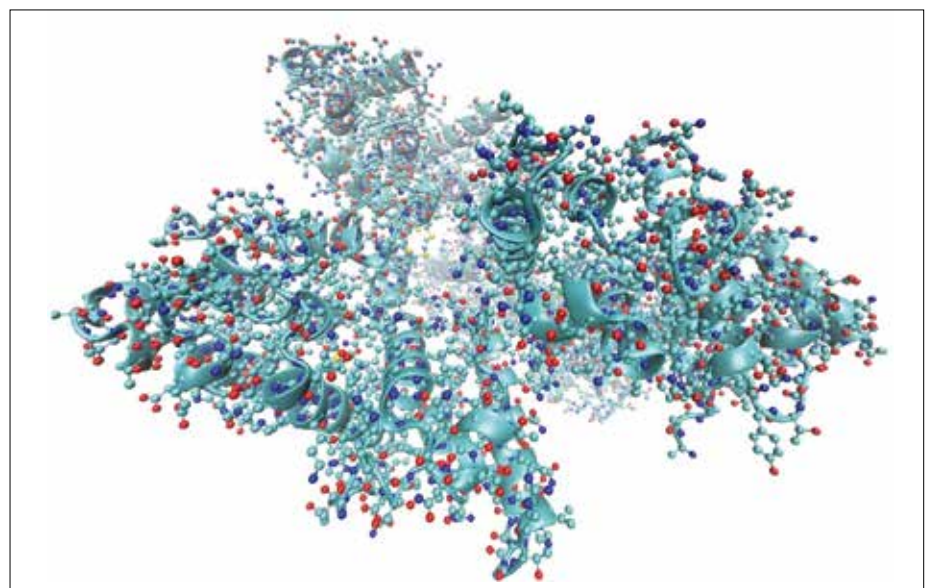
En complément de l'article publié dans l'édition du mois de novembre 2013 de Paediatrica par P.-Y. Jeannet, le développement du Rimeporide s'inscrit dans une approche thérapeutique différente des thérapies par saut d'exon (oligonucléotides «antisense», AON). La plupart des thérapies actuellement en développement se limitent à améliorer certains symptômes de la maladie. Le traitement par Riméporide devrait non seulement améliorer les événements musculaires de la myopathie de Duchenne, mais aussi retarder le développement de la cardiomyopathie, qui reste aujourd'hui la principale cause de mortalité des patients atteints de cette maladie.

Références

- 1) Ling Chen et al., (2004), Inhibition and reversal of myocardial infarction induced hypertrophy and heart failure by NHE-1 inhibition, *Am. J. Physiol Heart Circ physiol.* 286: 381-387.
- 2) Mirna Chahine et al., (2005), NHE-1-dependent intracellular sodium overload in hypertrophic hereditary cardiomyopathy: prevention by NHE-1 inhibitor, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 38, 571-582.
- 3) Yuko Iwata et al., (2007) Enhanced Na₊/H₊ Exchange Activity Contributes to the Pathogenesis of Muscular Dystrophy via involvement of P2 Receptors. *The American Journal of Pathology*, Vol. 171: 5, 1576-1587.

Correspondance

Caroline Kant, Directrice exécutive
 Florence Porte, Directrice R&D
 Fondation EspeRare
 c/o Eclonix
 14 ch des Aulx
 1228 Plan-Les-Ouates
www.esperare.org



The Dystrophin protein by Pr. Jiri Mareda.