

Conception et justification de l'étude OPAL, une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, portant sur l'apitégromab dans le traitement de patients atteints d'amyotrophie spinale âgés de <2 ans

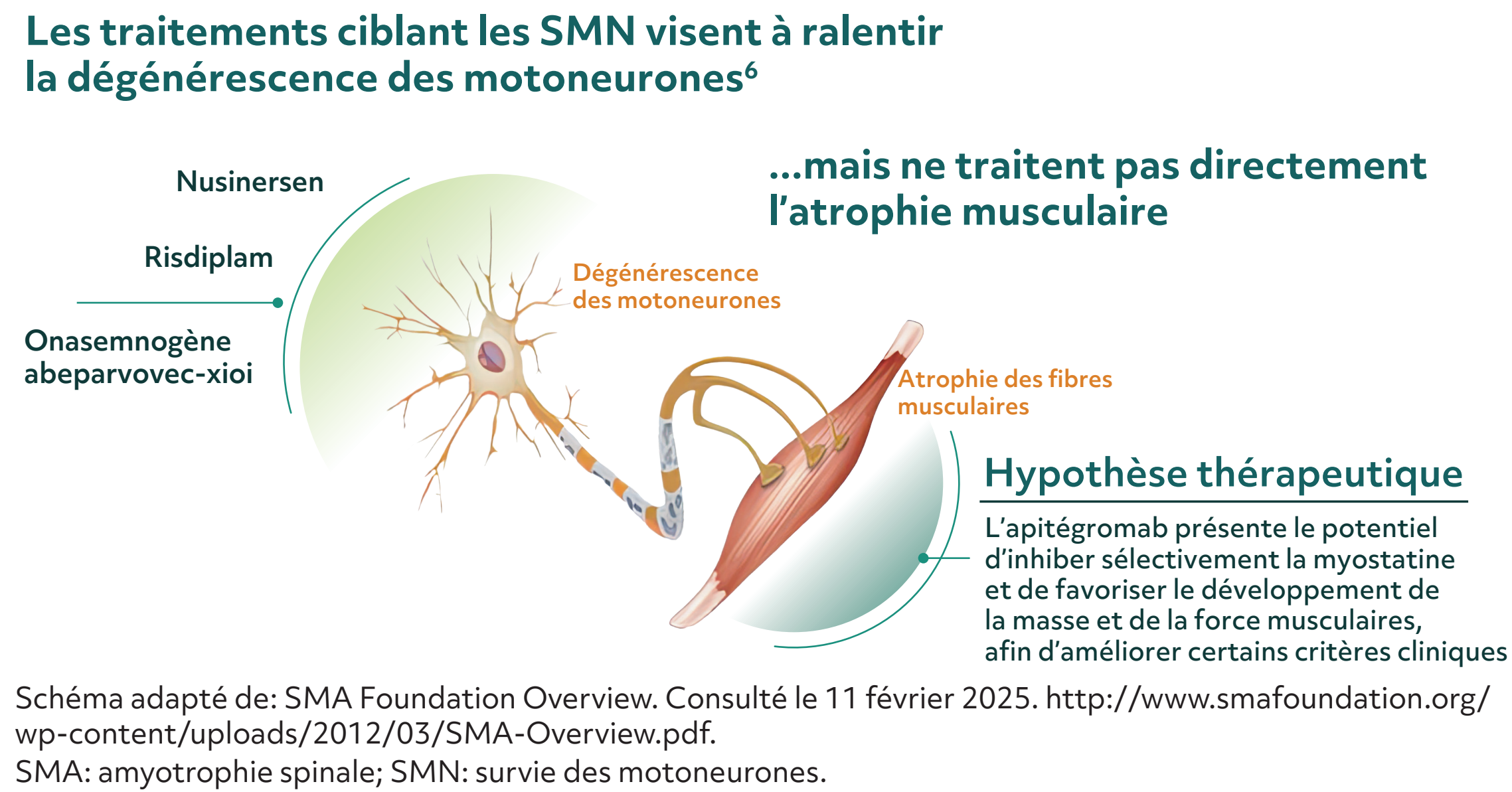
Andreea M. Seferian¹, Laurent Servais², Thomas O. Crawford³, Kelley Capocelli⁴, Bert Yao⁴, Giridhar S. Tiruchera⁴, Yang Xu⁴, Guolin Zhao⁴, Jing L. Marantz⁴, Basil T. Darras⁵

¹Institut de Myologie, Plateforme d'essais cliniques I-Motion, Paris, France; Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; ²MDUK Oxford Neuromuscular Centre, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni; NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni; Centre de référence des maladies neuromusculaires, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, Belgique; ³Johns Hopkins Medicine, Baltimore, MD, États-Unis; ⁴Scholar Rock, Inc., Cambridge, MA, États-Unis; ⁵Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, États-Unis

INTRODUCTION

- L'amyotrophie spinale (SMA, de l'anglais spinal muscular atrophy) est une maladie neuromusculaire caractérisée par une atrophie et une faiblesse des muscles, et par une dégénérescence des neurones, conduisant à une perte progressive de la fonction motrice¹
- Les traitements approuvés ciblant la protéine de survie des motoneurones (SMN) ralentissent la progression de la maladie et améliorent les résultats fonctionnels. Cependant, dans de nombreux cas, les déficits moteurs persistent à cause de l'atrophie musculaire²
- L'apitégromab est un anticorps monoclonal humain qui bloque l'activation de la myostatine par une liaison spécifique de grande affinité avec la myostatine latente et la promyostatine. La myostatine est une protéine qui régule la croissance musculaire (**Schema 1**)^{3,4}
- Lors de l'étude SAPHIRE (NCT05156320), une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, le traitement par l'apitégromab a apporté des améliorations statistiquement et cliniquement significatives au niveau de la fonction motrice et a été bien toléré chez des participants atteints d'une SMA de type 2 ou 3 âgés de ≥2 ans⁵
- Compte tenu des bénéfices potentiels qui pourraient découler de la prévention de l'atrophie musculaire à un jeune âge, l'étude de phase II OPAL a été conçue pour étendre les recherches sur l'apitégromab à une population plus jeune

Schéma 1. Mécanisme d'action de l'apitégromab



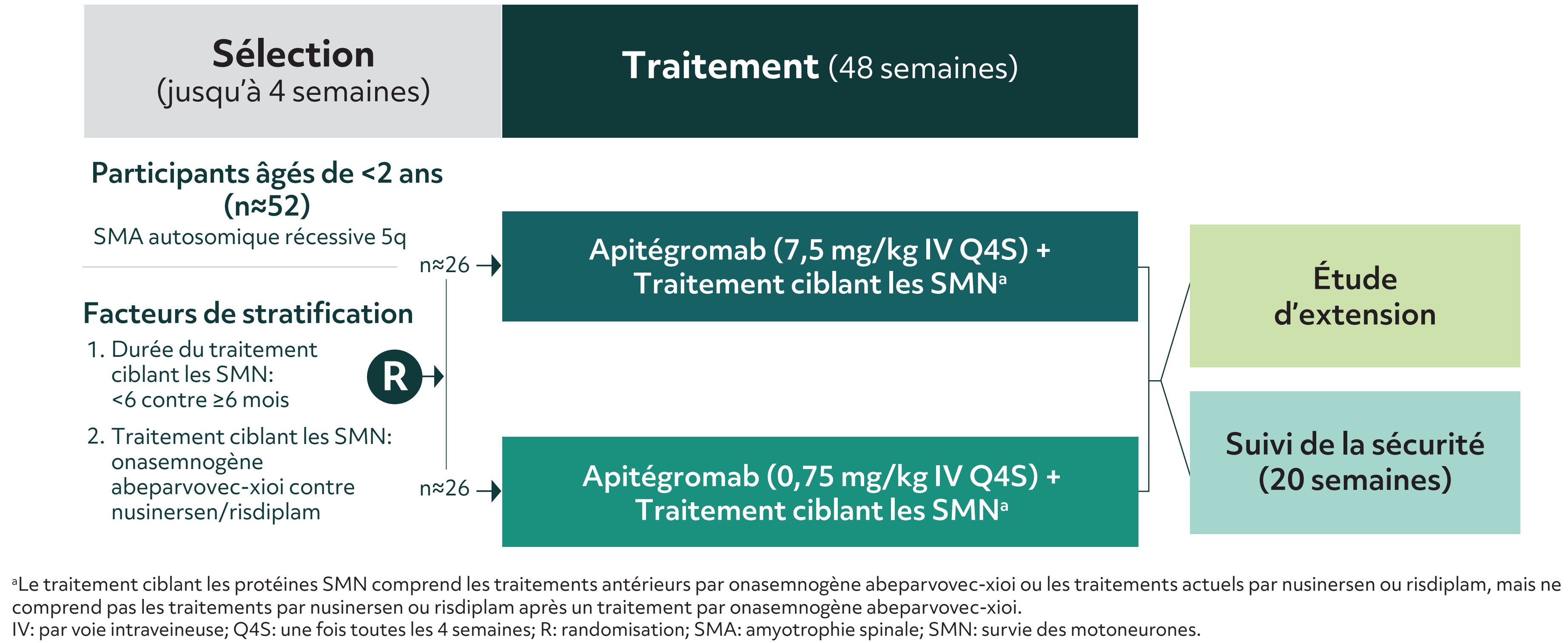
OBJECTIF

- L'étude de phase II OPAL (NCT07047144) vise à évaluer la pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamique (PD), l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité de l'apitégromab chez des enfants atteints de SMA âgés de <2 ans

MÉTHODES

- OPAL est une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, à doses multiples portant sur l'apitégromab dans le traitement des enfants atteints de SMA âgés de <2 ans
- 30 centres situés aux États-Unis et en Europe ont prévu de participer à cette étude
- Environ 52 participants atteints de SMA devraient être recrutés. Ils seront randomisés selon un ratio de 1:1 (n≈26/groupe de dose) et recevront une dose d'apitégromab de 0,75 mg/kg ou de 7,5 mg/kg par perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines (**Schéma 2**)
 - Cette étude inclura une période de sélection de 4 semaines maximum et une période de traitement de 48 semaines (12 doses); les participants seront ensuite inclus dans une étude d'extension ou entreront dans une période de suivi de 20 semaines
- Les doses d'apitégromab de 0,75 et 7,5 mg/kg ont été sélectionnées à partir de modèles de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamique (PK/PD) développés pour une population atteinte de SMA âgée de 2 ans ou plus. Ces modèles tenaient compte le poids corporel ainsi que des variations de l'élimination du médicament liées à la croissance
 - Les simulations indiquent que les participants âgés de <2 ans ont besoin d'une dose inférieure de 25% environ (7,5 mg/kg) pour atteindre une exposition similaire à celle des enfants âgés de 2 à 5 ans (10 mg/kg) en raison de différences au niveau de la clairance liées à la croissance
 - Une saturation complète de la cible est attendue avec la dose de 7,5 mg/kg, tandis qu'une dose dix fois plus faible, de 0,75 mg/kg, devrait produire environ 50% de cet effet pharmacodynamique tout en restant pharmacologiquement active
 - Une analyse intermédiaire PK/PD est prévue lorsque le 15e participant aura complété 12 semaines de traitement
 - Les 2 doses de cette étude devraient permettre une caractérisation précise des relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie et entre l'exposition et la réponse, et d'identifier la dose d'apitégromab qui convient aux participants atteints de SMA âgés de <2 ans

Schéma 2. Conception de l'étude



- Les critères d'inclusion principaux comprennent les éléments suivants: être âgé(e) de <2 ans, avoir reçu un diagnostic confirmé de SMA autosomique récessive 5q et avoir reçu un traitement ciblant les SMN (**Tableau 1**)
- Les critères d'évaluation principaux sont présentés dans le **Tableau 2**
- La sécurité et la tolérabilité seront évaluées tout au long de l'étude

Tableau 1. Principaux critères d'admissibilité

✓ Principaux critères d'inclusion	Être âgé(e) de <2 ans
	Avoir reçu un diagnostic confirmé de SMA autosomique récessive 5q
	Présence confirmée d'une ou de plusieurs copies du gène <i>SMN2</i>
	Avoir reçu un traitement par onasemnogène abéparvovec-xioi ou recevoir actuellement un traitement par nusinersen ou risdiplam ^a
✗ Principaux critères d'exclusion	Présenter un retard de développement de la motricité attribué à la SMA ou avoir obtenu un score <55 à l'échelle CHOP-INTEND
	Un statut nutritionnel instable pendant la durée de l'étude ou la nécessité médicale d'un tube gastrique
	Problèmes orthopédiques majeurs, tel que une scoliose sévère ou des contractures, ou d'autres limitations physiques qui pourraient significativement empêcher l'évaluation de la fonction motrice durant l'étude

^aLes participants qui ont reçu ou ont prévu de recevoir du nusinersen ou du risdiplam après avoir reçu de l'onasemnogène abéparvovec-xioi ne sont pas admissibles.
CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; SMA: amyotrophie spinale.

Tableau 2. Principaux critères d'évaluation

🎯 Principaux critères d'évaluation	Paramètres basés sur des modèles de population, comme la clairance, le V_c , le V_d et le V_p
	Concentrations sériques d'apitégromab et de myostatine latente totale
	Variation par rapport à la référence du score brut à la sous-échelle de motricité globale de l'échelle BSID-4 à 48 semaines
	Relation entre les concentrations sériques d'apitégromab et de myostatine latente totale
	Paramètres basés sur le modèle de pharmacocinétique/pharmacodynamie de population (ex. I_{max} , Cl_{50} et K_{out})
	Incidence des EIAT et des EIG par gravité

BSID-4: échelles de développement du nourrisson et du jeune enfant de Bayley, quatrième édition; Cl_{50} : concentration d'apitégromab requise pour obtenir la moitié de l'effet inhibiteur; EIAT: événement indésirable apparu sous traitement; EIG: événement indésirable grave; I_{max} : effet inhibiteur maximal; K_{out} : taux de dégradation de premier ordre de la myostatine latente totale; PD: pharmacodynamie; PK: pharmacocinétique; V_c : volume central de distribution; V_d : volume de distribution; V_p : volume périphérique de distribution.

CONCLUSION

- L'étude de phase II OPAL sera la première à évaluer l'apitégromab, un traitement ciblant les muscles, chez des enfants atteints de SMA âgés de <2 ans

Références

- Mercuri E, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):52.
- Crawford TO, et al. *Neurology*. 2024;102(5):e209151.
- Crawford TO, et al. *Front Neurol*. 2024;15:1419791.
- Pirruccello-Straub M, et al. *Sci Rep*. 2018;8(1):2292.
- Crawford TO, et al. *Lancet Neurol*. 2025;24(9):727-739.
- Hua Y, et al. *Nature*. 2011;478(7367):123-126.

Remerciements

- Nous remercions tous les patients qui souhaitent participer à cette étude, leurs familles, leurs aidants et leurs prestataires de santé, ainsi que les groupes de défense des patients pour leur implication et leur soutien
- La rédaction médicale et le soutien éditorial ont été assurés par Aidan Moriarty, PhD, et Shannon Davis qui travaillent pour Apollo Medical Communications, appartenant à Helios Global Group; financé par Scholar Rock, Inc.
- Le soutien en gestion de projet a été fourni par Taryn Bosquez-Berger, PhD, CMPP, qui travaille pour Scholar Rock, Inc.

Divulgations

AMS est un investigateur principal de l'étude de phase III SAPHIRE, commanditée par Scholar Rock, Inc., un consultant rémunéré de Scholar Rock, Inc., et rétribué personnellement par Audentes et Biogen. **LS** a reçu des subventions et des honoraires personnels de la part d'AveXis/Novartis Gene Therapies, de Biogen et de Roche, et des honoraires personnels de la part de Biohaven, de Cytokinetics et de Scholar Rock, Inc., en dehors du travail soumis. **TOC** est l'investigateur principal en chef de l'étude de phase II TOPAZ, commanditée par Scholar Rock, et consultant et/ou membre du comité de conseil d'AveXis/Novartis Gene Therapies, de Biogen, de Pfizer et de Roche/Genentech. **KC, BY, GST, YX, GZ** et **JLM** sont des employés et des actionnaires de Scholar Rock, Inc. **BTD** a été membre du comité de conseil scientifique ad hoc d'AveXis/Novartis Gene Therapies, de Biogen, de Roche/Genentech, de Merck, de Sarepta Therapeutics et de Scholar Rock, Inc., membre du comité de pilotage des études FIREFISH et MANATEE commanditées par Roche, et membre du comité de surveillance de la sécurité et des données d'Amicus et de Lexeo Therapeutics; **BTD** ne détient aucune part dans ces sociétés. **BTD** a également perçu des droits d'auteur pour des livres et des publications en ligne parus chez Elsevier et Wolters Kluwer.



Pour télécharger un exemplaire de ce poster, **scannez le code QR**.