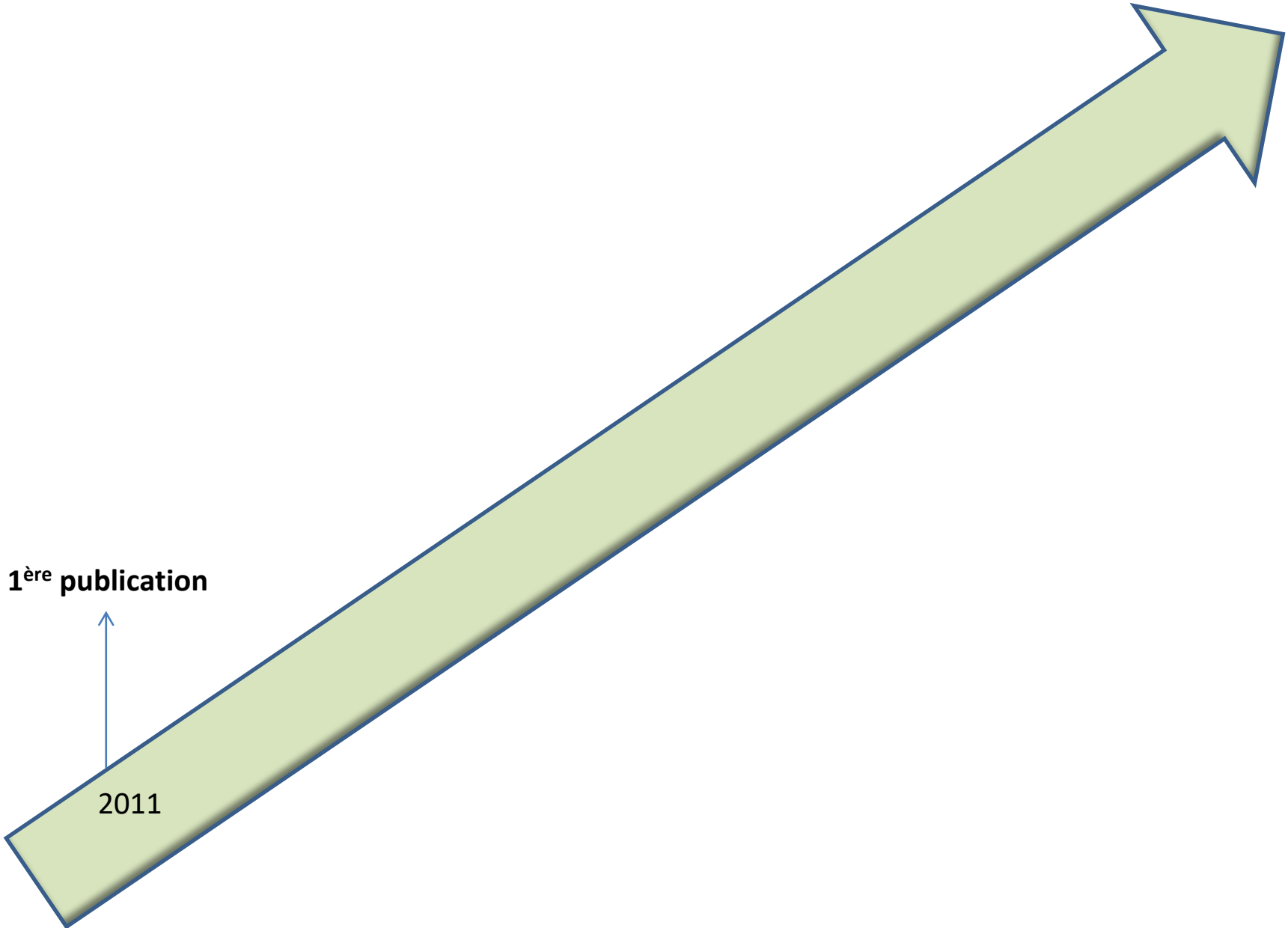
Actualités thérapeutiques dans les malformations vasculaires

Annabel Maruani
Centre de Référence MAGEC - Site constitutif de Tours
Université de Tours, INSERM 1246-SPHERE
Service de Dermatologie, CHRU de Tours, France
annabel.maruani@univ-tours.fr

Journée FIMARAD

Paris, 16 novembre 2018

- Physiothérapie
- Radiologie interventionnelle
- Lasers et autres traitements physiques
- Chirurgie
- Médicaments…


1ère publication
2011

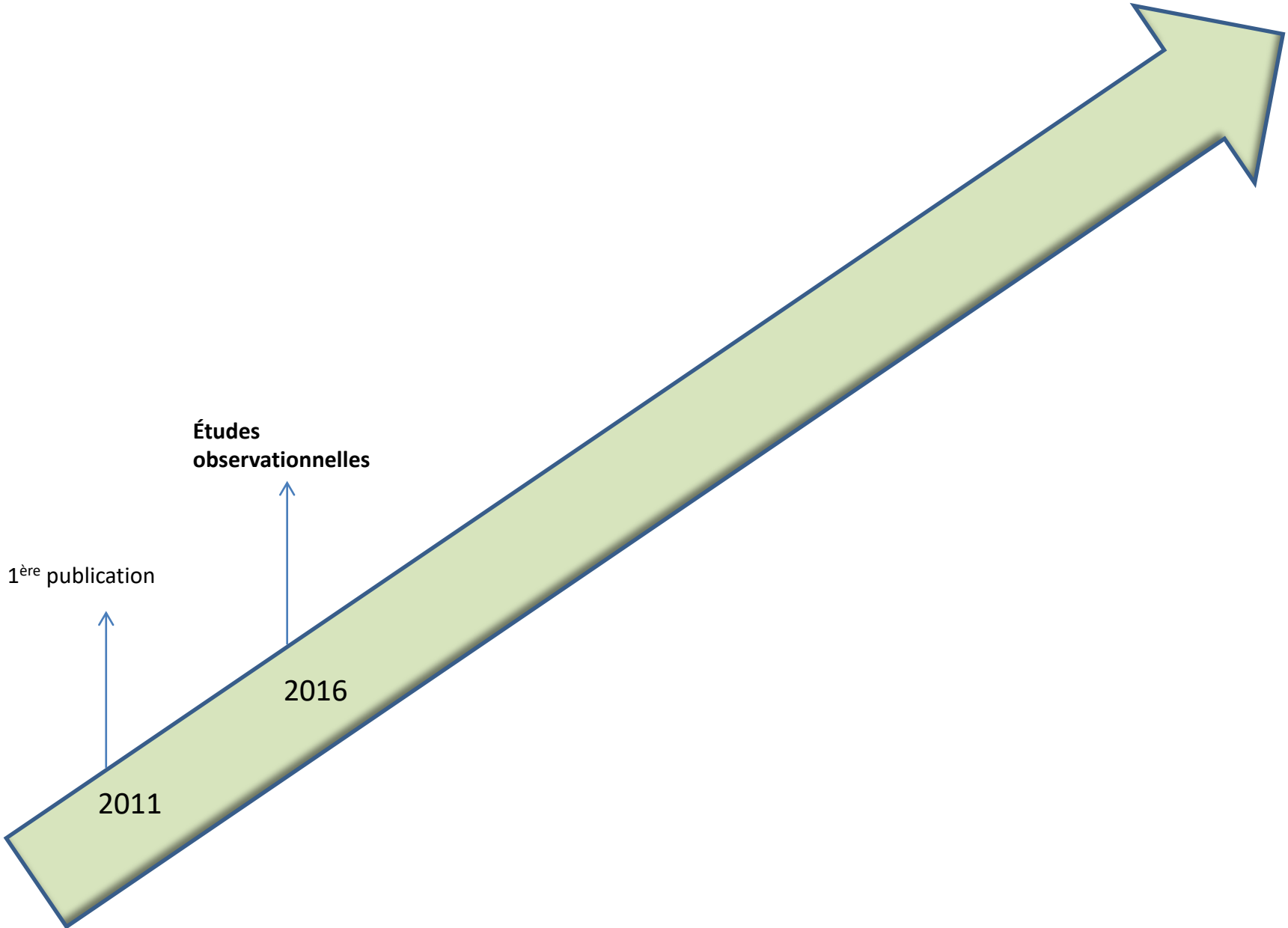
Pediatr Blood Cancer 2011;57:1018–1024

Sirolimus for the Treatment of Complicated Vascular Anomalies in Children

Adrienne M. Hammill, MD, PhD,[1,2]* MarySue Wentzel, RN,[1] Anita Gupta, MD,[1,3] Stephen Nelson, MD,[4]
Anne Lucky, MD,[1,5] Ravi Elluru, MD, PhD,[1,6] Roshni Dasgupta, MD,[1,7]
Richard G. Azizkhan, MD,[1,7] and Denise M. Adams, MD[1,2]

Le sirolimus (rapamycine)

- Molécule découverte dans les années 1970
- Développée comme immunosuppresseur au début des années 1990
- Indication (AMM) : prévention du rejet de greffe
- Inhibe la voie mTOR
- Propriétés anti-angiogéniques, anti-lymphangiogéniques, métabolisme et survie cellulaires

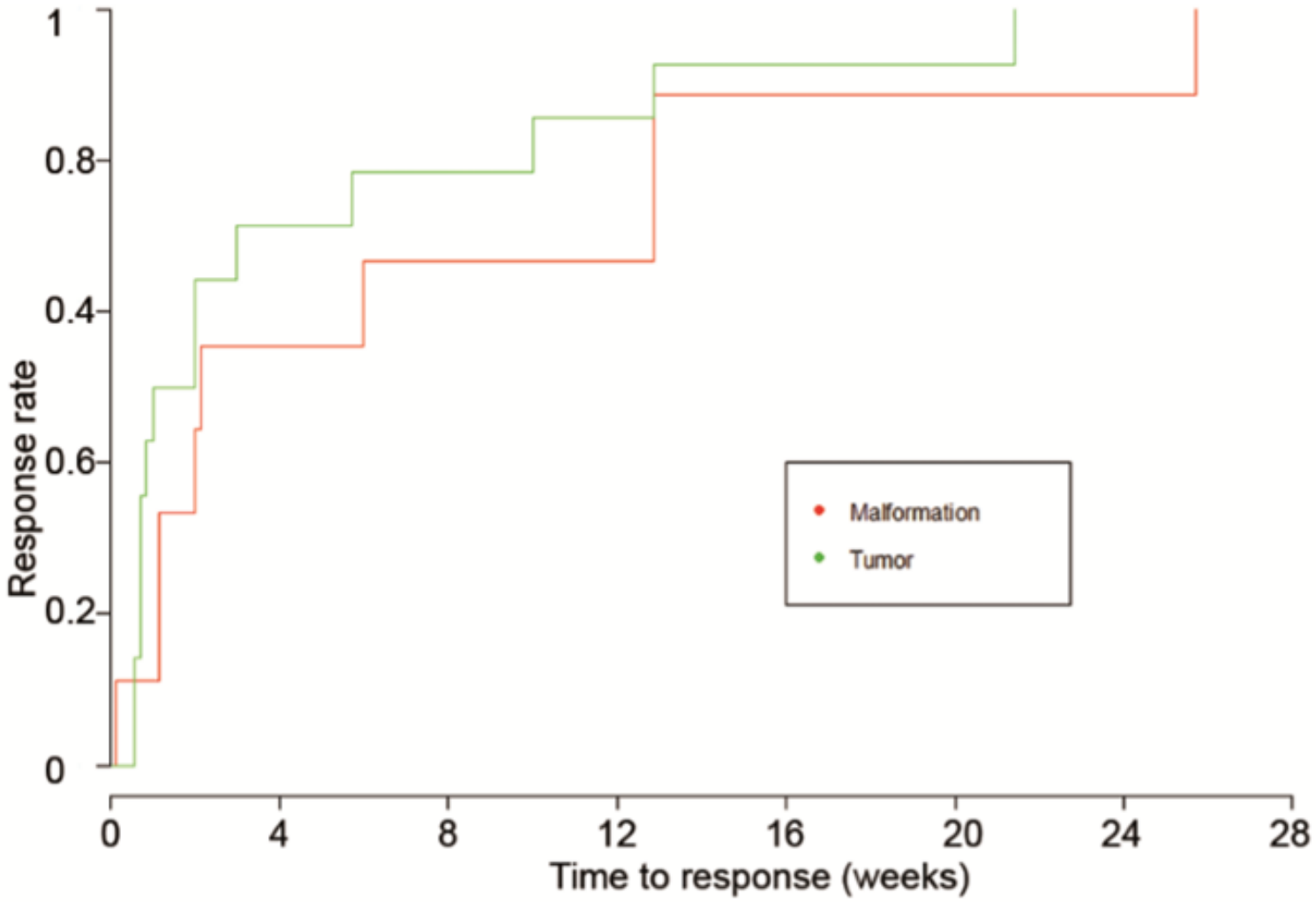

Études
observationnelles
1ère publication
2016
2011

Le sirolimus : pour quelles anomalies ?

- Nadal, et al. Acta Derm Venereol 2016 : **84 cas**
- Adams DM, et al. Pediatrics 2016 : **61 cas**

- Efficace dans les malformations lymphatiques et veineuses
  - efficacité partielle : 90%
  - efficacité complète : 0%
- Inefficace dans les malformations artérioveineuses (peu de données)

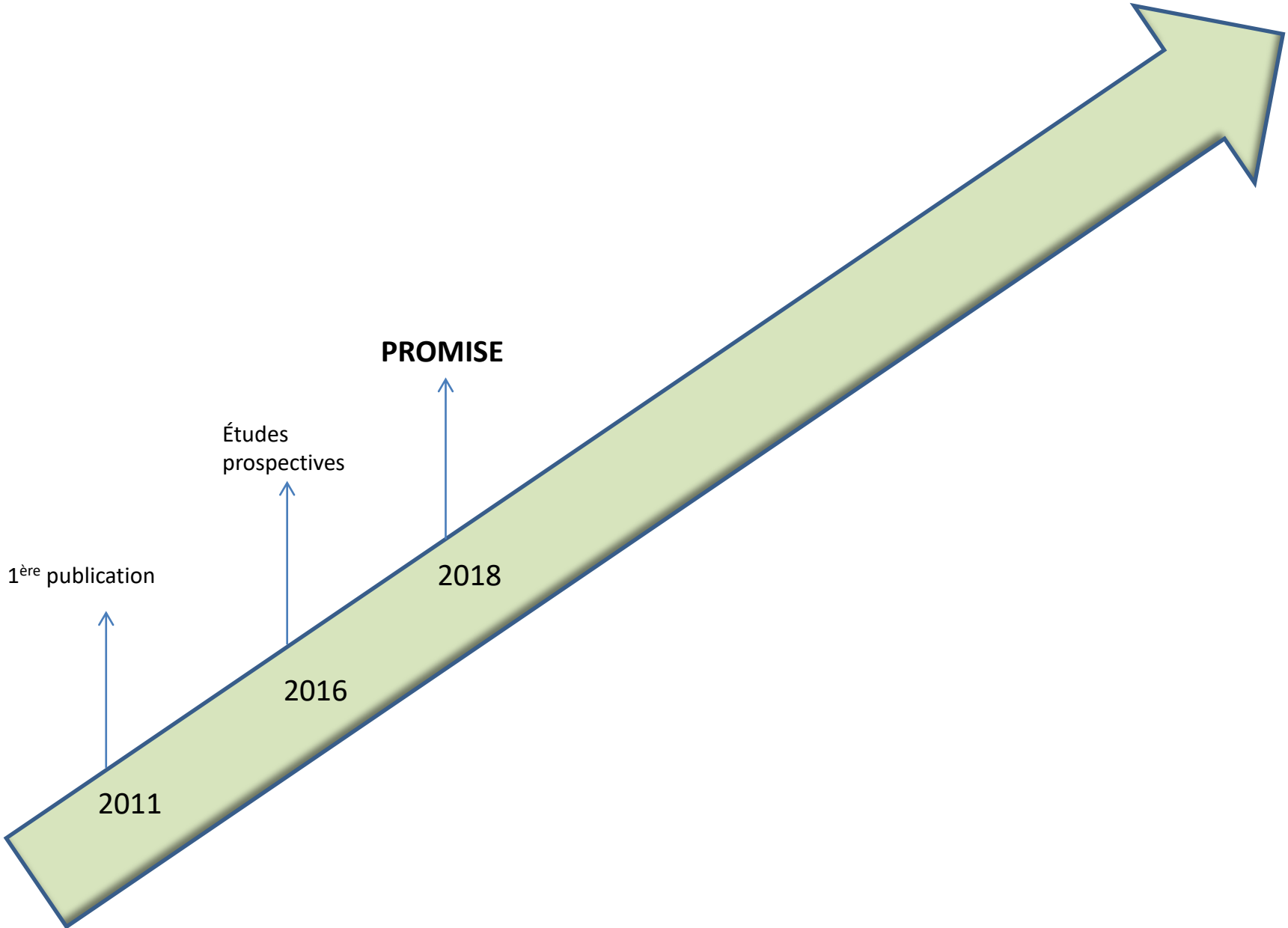
Délai d'efficacité médian : 15 jours [24 h à 6 mois]



Les effets secondaires les plus fréquents

- **Cliniques : aphtes buccaux (5 à 30%)**, asthénie, troubles digestifs, céphalées, pneumopathie interstitielle, infections

- **Biologiques :** hématologiques, hépatiques, lipidiques


PROMISE
Études
prospectives
1ère publication
2018
2016
2011

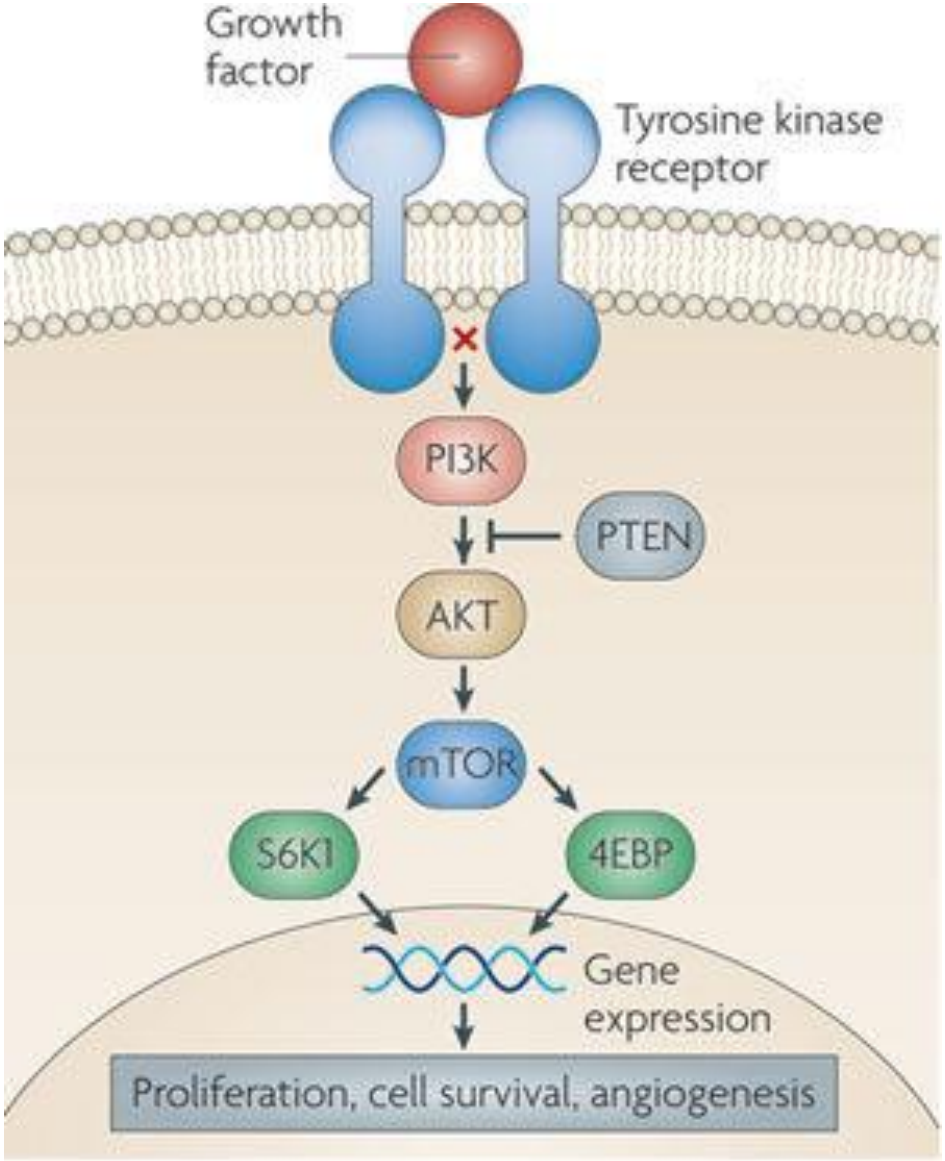
© American College of Medical Genetics and Genomics

ARTICLE | Genetics inMedicine

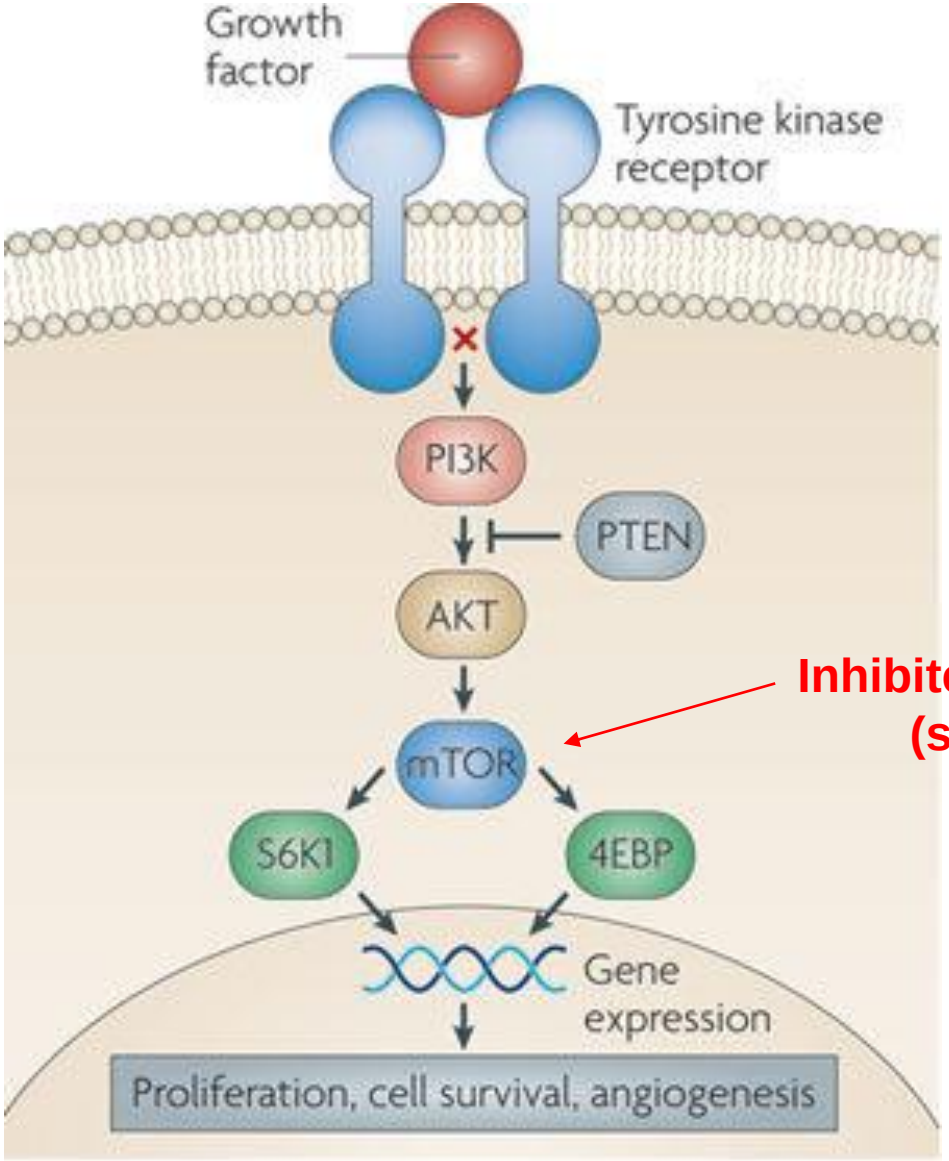
Open

Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum

Victoria E. R. Parker, MBBS PhD[1], Kim M. Keppler-Noreuil, MD[2], Laurence Faivre, MD-PhD[3], Maxime Luu, MD[4], Neal L. Oden, PhD[5], Leena De Silva, BSc[1], Julie C. Sapp, ScM[2], Katrina Andrews, MBChir[1], Marc Bardou, MD-PhD[4], Kong Y. Chen, PhD[6], Thomas N. Darling, MD, PhD[7], Elodie Gautier, MSc[3], Barry R. Goldspiel, PharmD[8], Smail Hadj-Rabia, MD-PhD[9], Julie Harris, RN[1], Georgios Kounidas, MPhil[1], Parag Kumar, PharmD[8], Marjorie J. Lindhurst, PhD[2], Romaric Loffroy, MD-PhD[10], Ludovic Martin, MD-PhD[11], Alice Phan, MD-PhD[12], Kristina I. Rother, MD[6], Brigitte C. Widemann, MD[13], Pamela L. Wolters, PhD[13], Christine Coubes, MD[14], Lucile Pinson, MD[14], Marjolaine Willems, MD-PhD[14], Catherine Vincent-Delorme, MD[15] PROMISE Working Group#, Pierre Vabres, MD-PhD[3], Robert K. Semple, MBChir PhD[1,16] and Leslie G. Biesecker, MD[2]



Nature Reviews | Drug Discovery

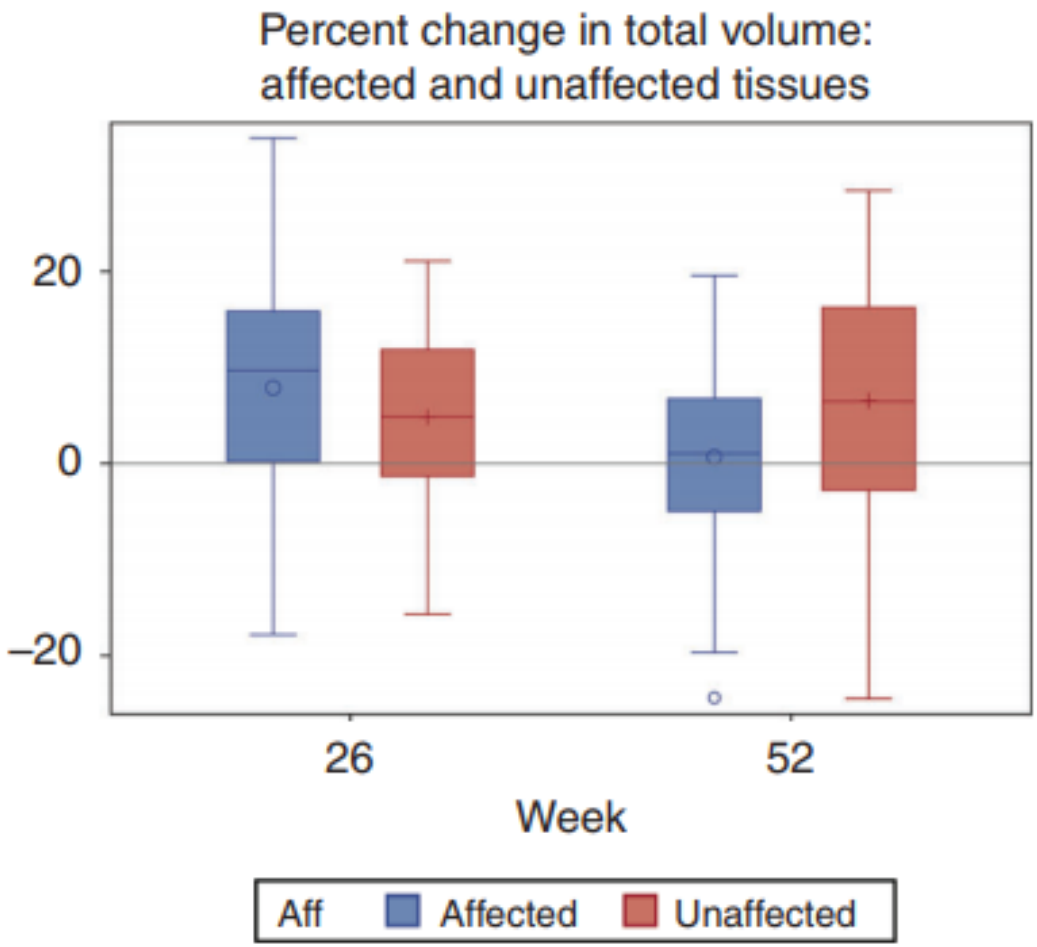


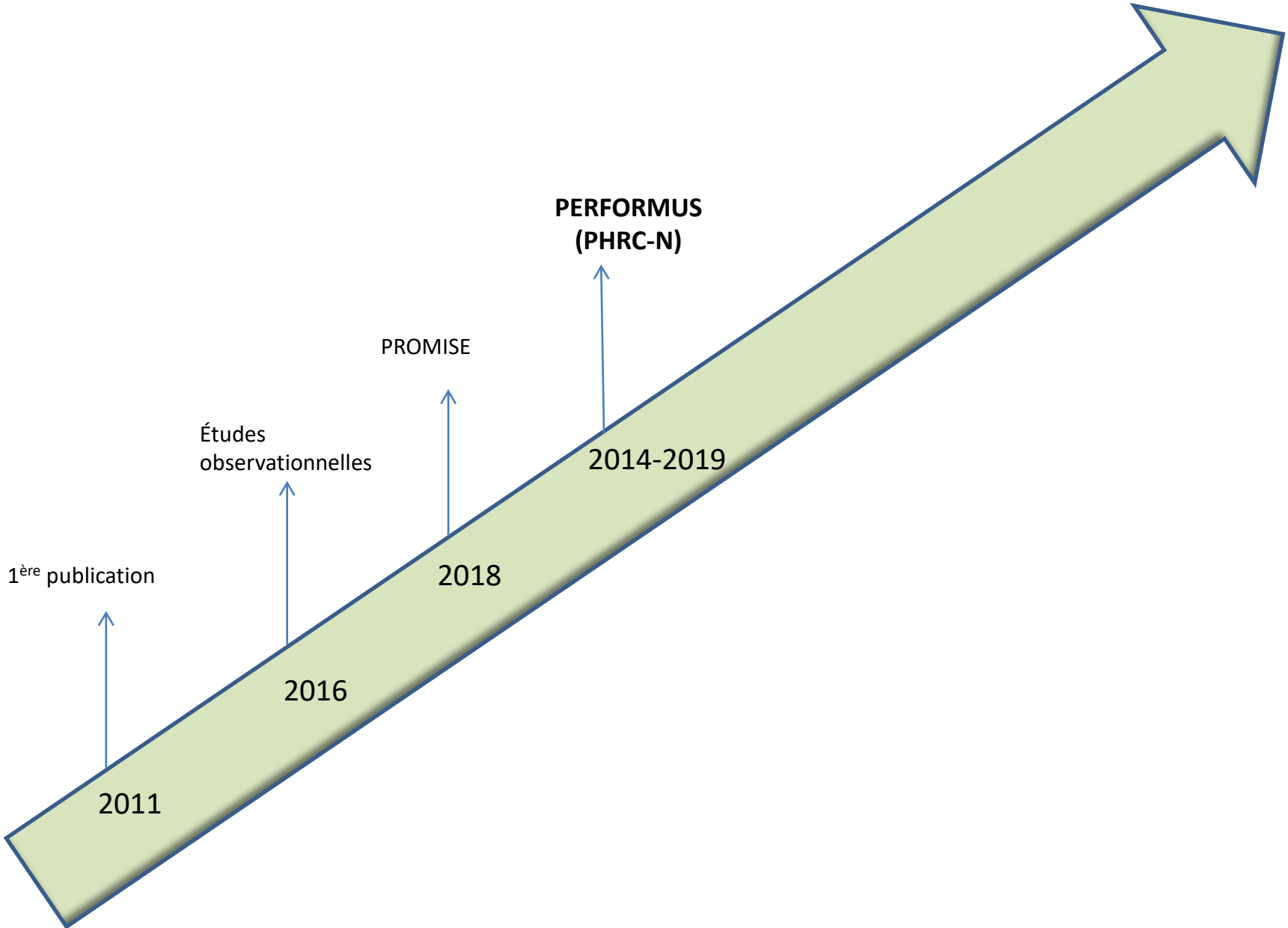
Inhibiteurs de mTOR (sirolimus)

Nature Reviews | Drug Discovery

- 39 patients (âge moyen 16,5 ans)
- Malformation vasculaire associée à une hypertrophie de membre avec mutation somatique activatrice de *PIK3CA* *(PROS : PIK3CA-related overgrowth spectrum)*
- 26 semaines sans traitement – 26 semaines de sirolimus à faibles doses (2-6 ng/ml)

- Réduction de 7,2% ± 16,0
- 18% EIG




1ère publication
2011
Études observationnelles
2016
PROMISE
2018
PERFORMUS (PHRC-N)
2014-2019

PERFORMUS

Essai thérapeutique de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance du sirolimus dans les malformations vasculaires superficielles de bas débit, volumineuses et compliquées, de l'enfant

PHRC National 2014

NCT02509468

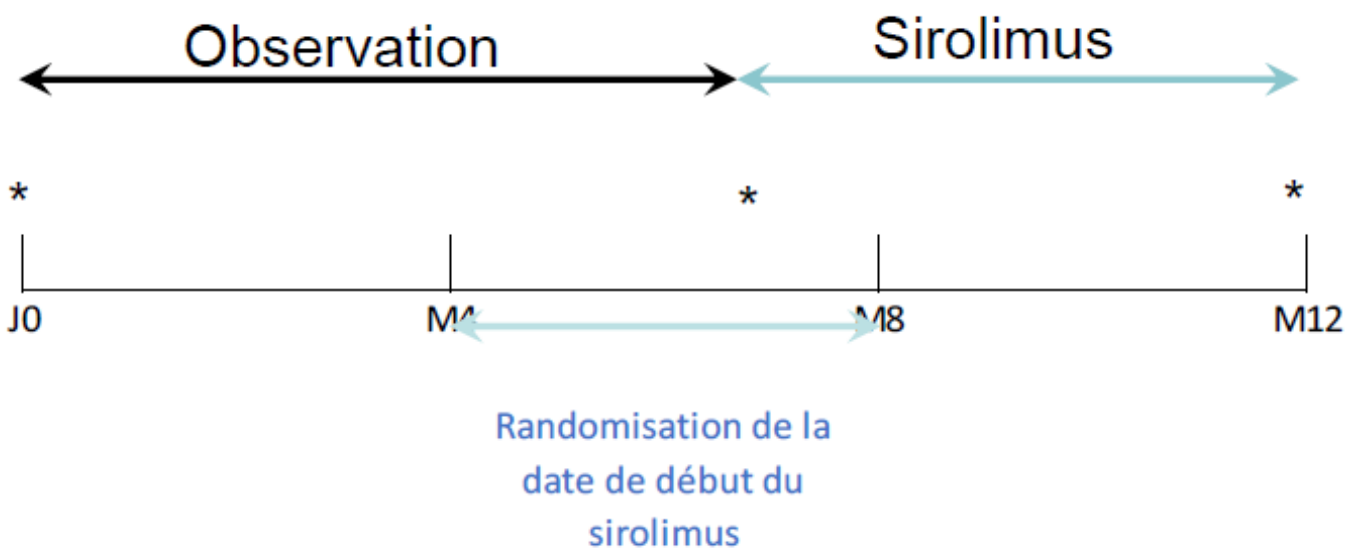
Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

CHRU
HÔPITAUX DE TOURS

UNIVERSITÉ
FRANÇOIS - RABELAIS
TOURS

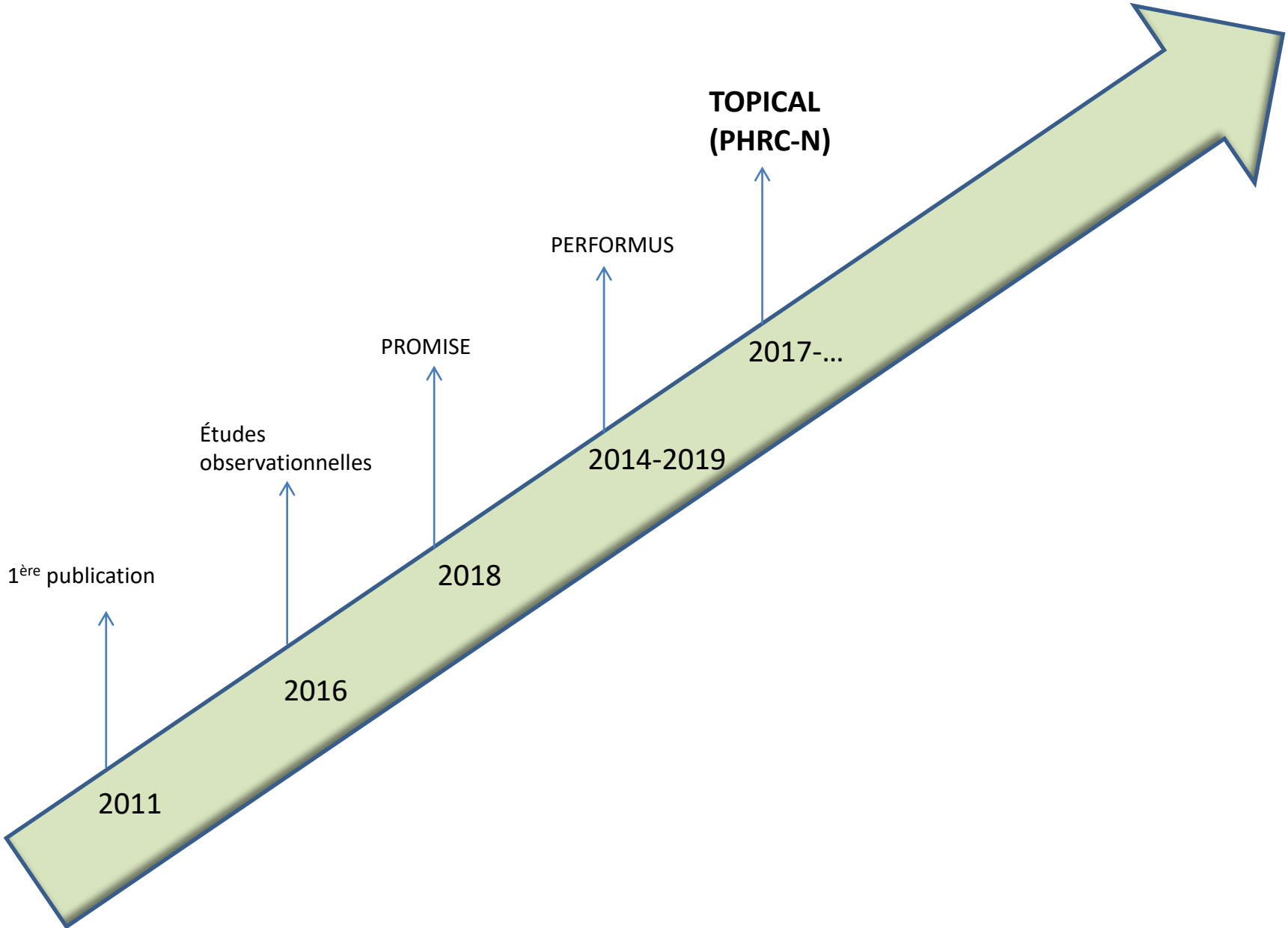
Schéma de l'étude

64 patients de 6 à 18 ans



* : IRM

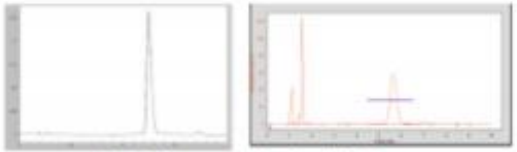
Sirolimus 0,1 mg/jour
4-12 ng/ml


1ère publication
2011
Études observationnelles
2016
PROMISE
2018
PERFORMUS
2014-2019
TOPICAL (PHRC-N)
2017-…

Sirolimus topique (crème)

Bouguéon G et al. Int J Pharm 2016

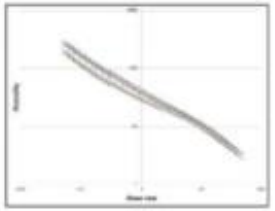
Rapamycin cream formulation



HPLC dosage method validation

Time (days)	3	7	14	21	28	63	85
ICHS (% compared to D0)	101.5-102.5	102.8-103.2	103.9-104.1	106.7-107.3	105.5-106.5	99.7-100.3	100.4-101.6

Chemical stability study: **85 days**



Rheological measurements

Microbiological study

CUTANEOUS APPLICATION ON TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX-RELATED ANGIOFIBROMAS

TOPICAL

Traitement des malformations cutanées lymphatiques microkystiques par sirolimus topique 0,1% : protocole pour un essai thérapeutique de phase II, randomisé, en double aveugle, en comparaison intra-individuelle versus véhicule

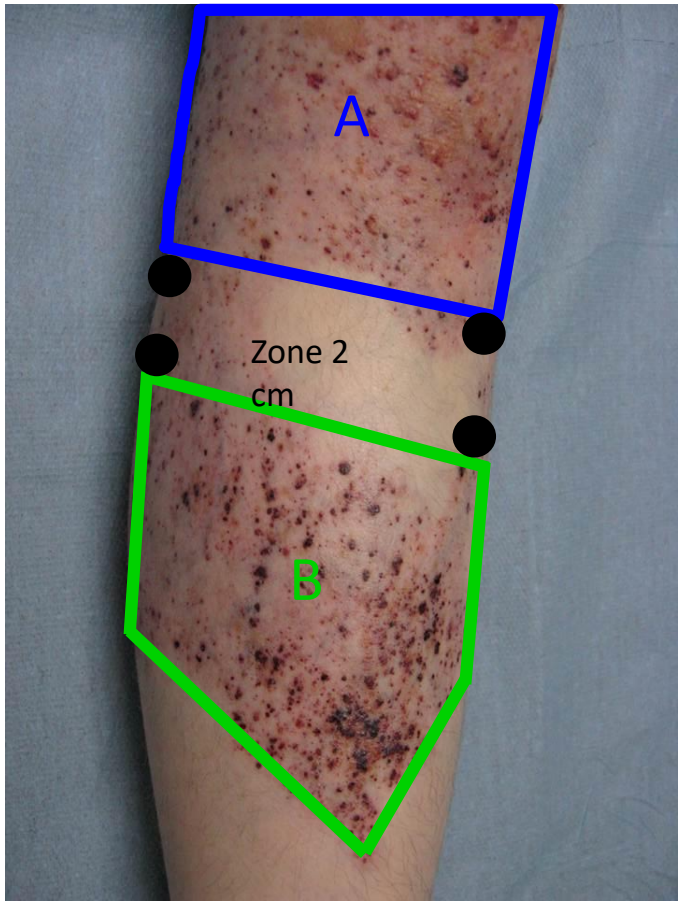
PHRC National 2017

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

CHRU
HÔPITAUX DE TOURS

UNIVERSITÉ
FRANÇOIS - RABELAIS
TOURS

Malformation cutanée lymphatique microkystique



Randomisation

Placebo

S0 -> S12

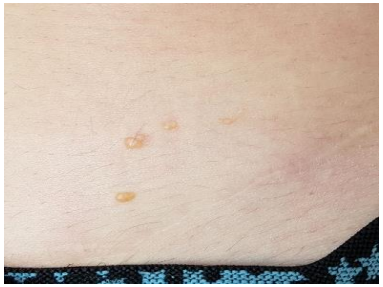
Application 1 fois par jour
par infirmière

Sirolimus
topique 0,1%

Critère principal : Physician's Global Assessment (PGA)

0 Absence d'érythème, absence de vésicules, absence d'hyperkératose, absence de suintement

1



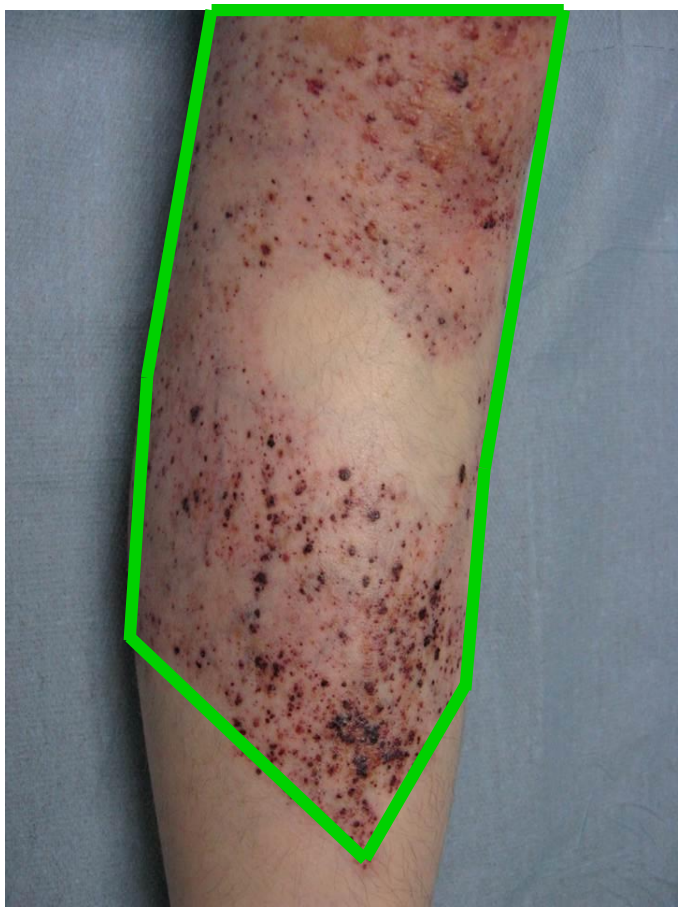
2

3

4

5

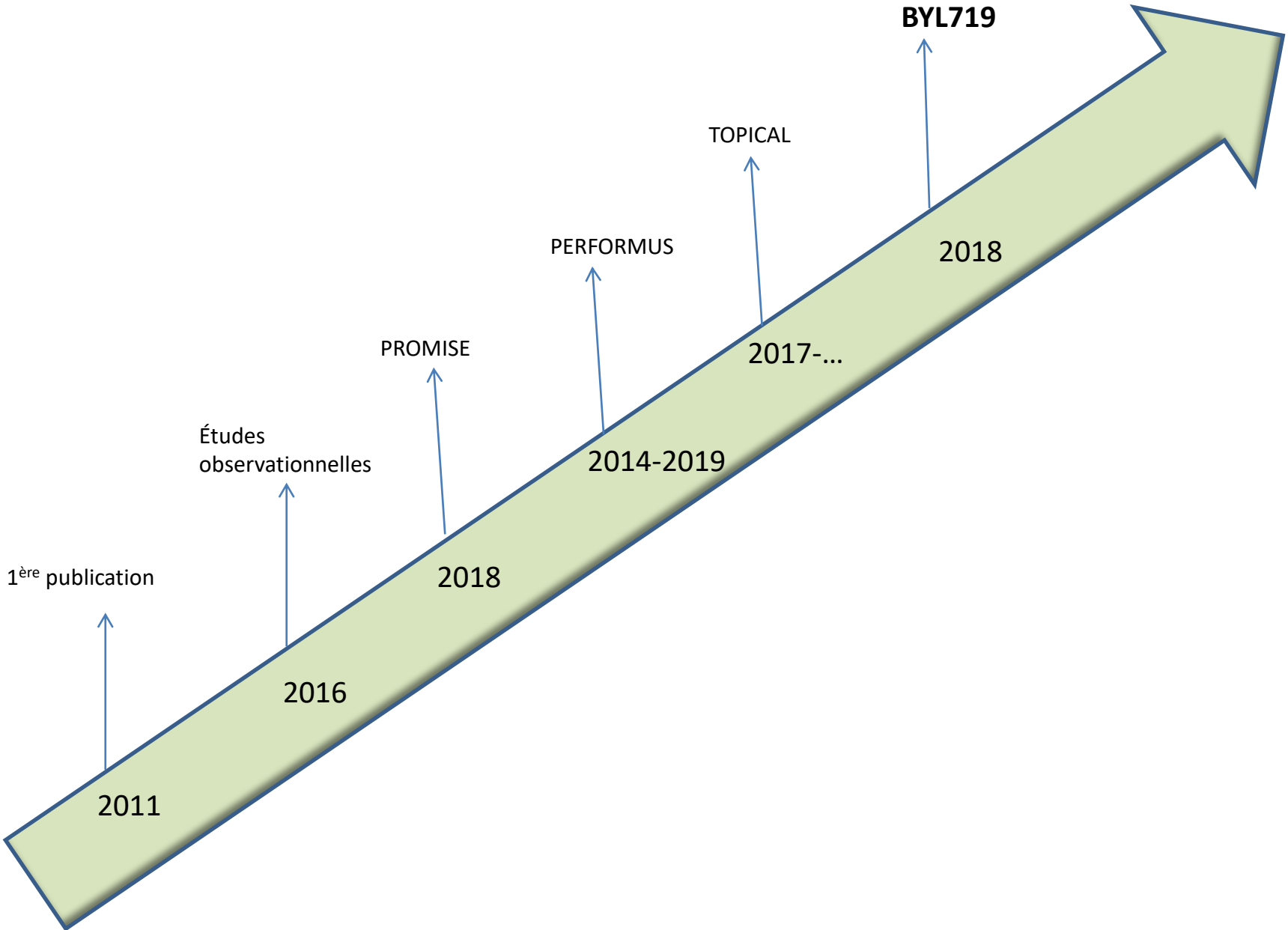
Malformation cutanée lymphatique microkystique



S12 -> S20

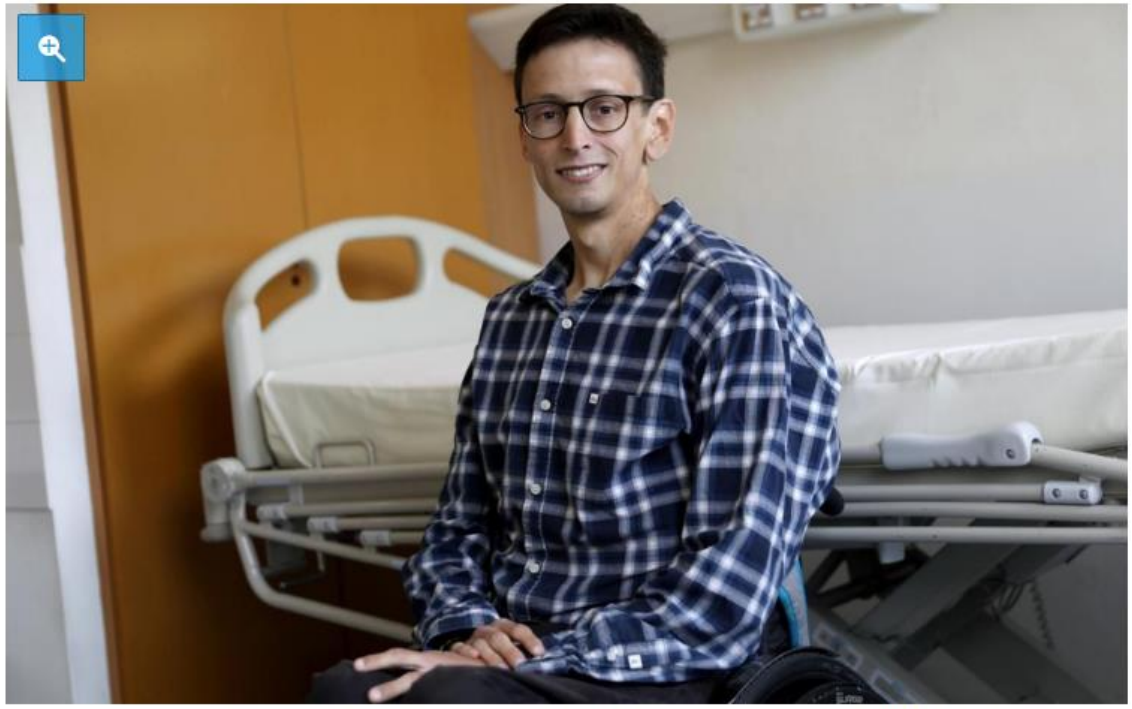
Application 1 fois par jour par patient ou infirmière

Sirolimus topique 0,1%


1ère publication
2011
Études observationnelles
2016
PROMISE
2018
PERFORMUS
2014-2019
TOPICAL
2017-…
BYL719
2018

Syndrome « d'Elephant man » : enfin un espoir de traitement

> Société > Santé | Florence Méréo | 13 juin 2018, 19h01 | MAJ : 13 juin 2018, 20h39 | 8



Grâce à un médicament en cours d'essai thérapeutique, Emmanuel, 29 ans, a vu ses excroissances réduire fortement. LP/Guillaume Georges

ARTICLE

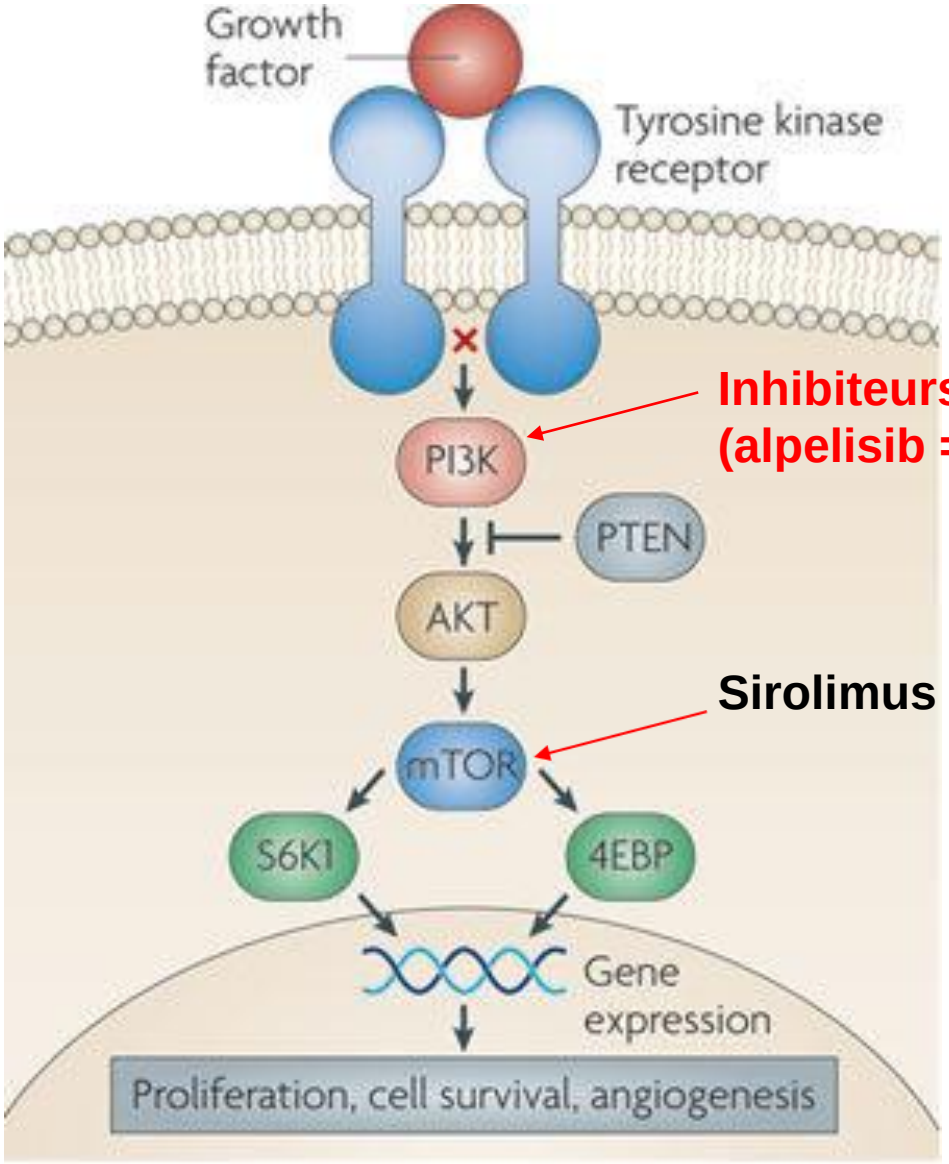
Nature 2018

https://doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9

Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome

Quitterie Venot[1], Thomas Blanc[1,2,3,21], Smail Hadj Rabia[2,4,5,21], Laureline Berteloot[5,6], Sophia Ladraa[1], Jean-Paul Duong[2,7], Estelle Blanc[8], Simon C. Johnson[9], Clément Hoguin[1], Olivia Boccara[4], Sabine Sarnacki[2,3], Nathalie Boddaert[2,5,6], Stephanie Pannier[2,10], Frank Martinez[11], Sato Magassa[1], Junna Yamaguchi[1], Bertrand Knebelmann[1,2,11], Pierre Merville[12,13], Nicolas Grenier[14], Dominique Joly[1,2,11], Valérie Cormier-Daire[2,5,15], Caroline Michot[2,5,15], Christine Bole-Feysot[5], Arnaud Picard[2,16], Véronique Soupre[16], Stanislas Lyonnet[2,5,15], Jeremy Sadoine[17], Lotfi Slimani[17], Catherine Chaussain[2,17], Cécile Laroche-Raynaud[18], Laurent Guibaud[19], Christine Broissand[20], Jeanne Amiel[2,5,15], Christophe Legendre[1,2,11], Fabiola Terzi[1,2] & Guillaume Canaud[1,2,11]*

CLOVES syndrome (congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal naevi, scoliosis/skeletal and spinal syndrome) is a genetic disorder that results from somatic, mosaic gain-of-function mutations of the *PIK3CA* gene, and belongs to the spectrum of *PIK3CA*-related overgrowth syndromes (PROS). This rare condition has no specific treatment and a poor survival rate. Here, we describe a postnatal mouse model of PROS/CLOVES that partially recapitulates the human disease, and demonstrate the efficacy of BYL719, an inhibitor of PIK3CA, in preventing and improving organ dysfunction. On the basis of these results, we used BYL719 to treat nineteen patients with PROS. The drug improved the disease symptoms in all patients. Previously intractable vascular tumours became smaller, congestive heart failure was improved, hemihypertrophy was reduced, and scoliosis was attenuated. The treatment was not associated with any substantial side effects. In conclusion, this study provides the first direct evidence supporting PIK3CA inhibition as a promising therapeutic strategy in patients with PROS.



Inhibiteurs de PIK3 (alpelisib = BYL719)

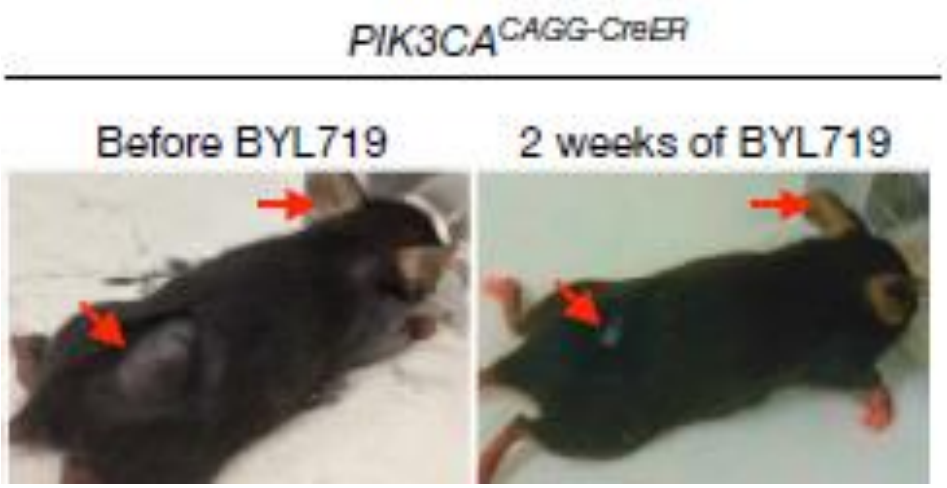
Sirolimus

Nature Reviews | Drug Discovery

1. Modèle animal de PROS

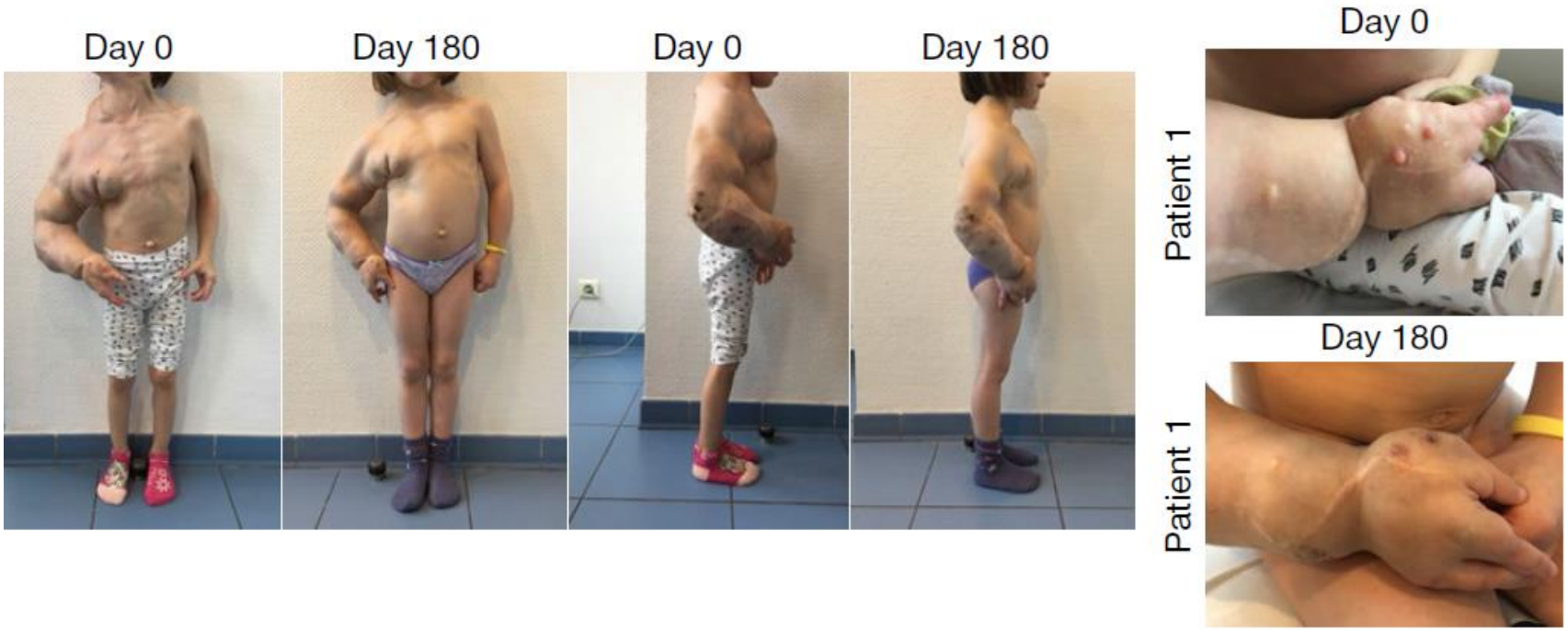
2. Efficacité du BYL719 sur le modèle animal (15 j)

3. Supériorité du BYL719 par rapport au sirolimus



4. Utilisation du BYL719 chez 2 patients (1 adulte, 1 enfant) à titre compassionnel

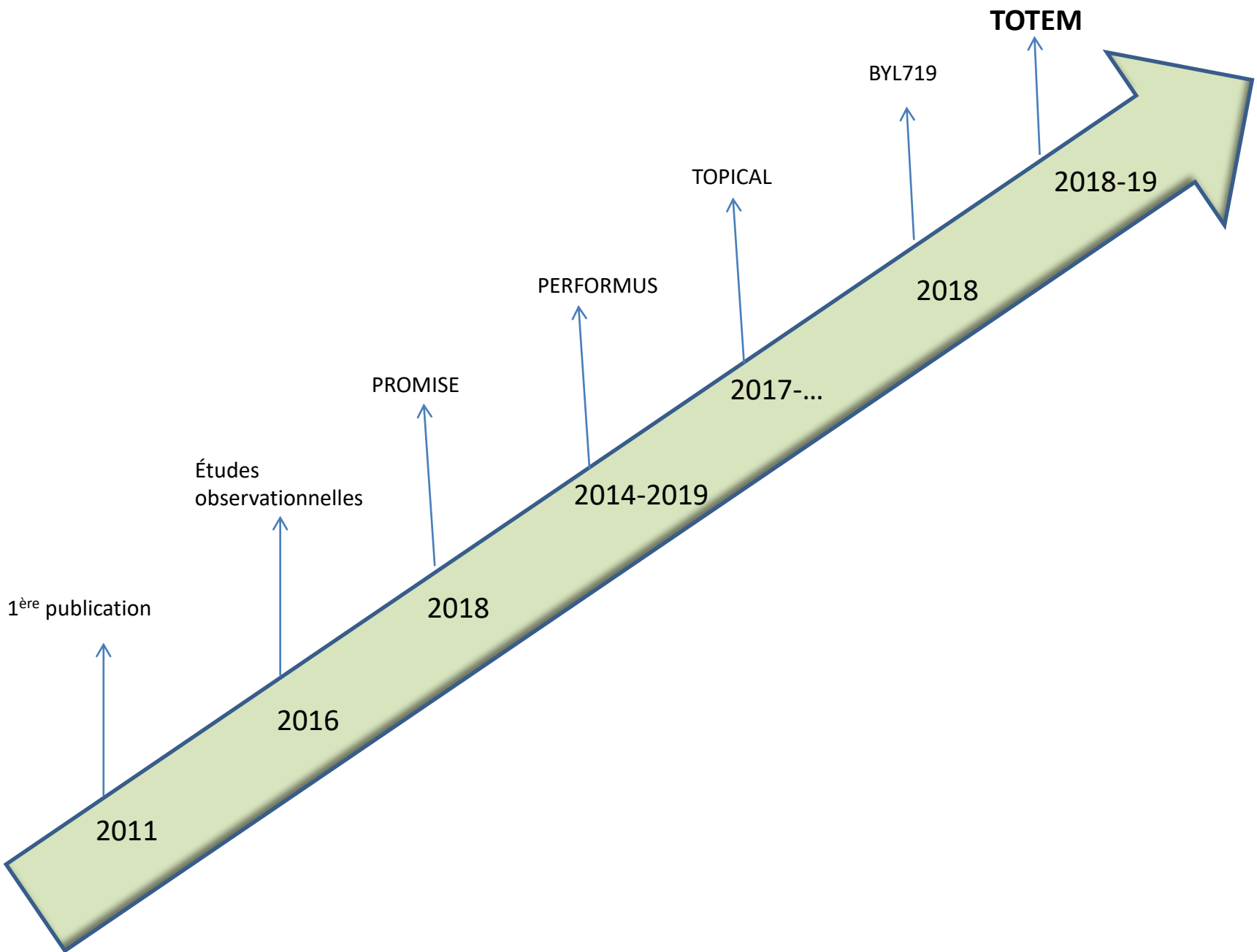
5. Utilisation sur une cohorte de 17 patients (14 enfants, 3 adultes) : BYL719 per os, de 50 à 250 mg/jour

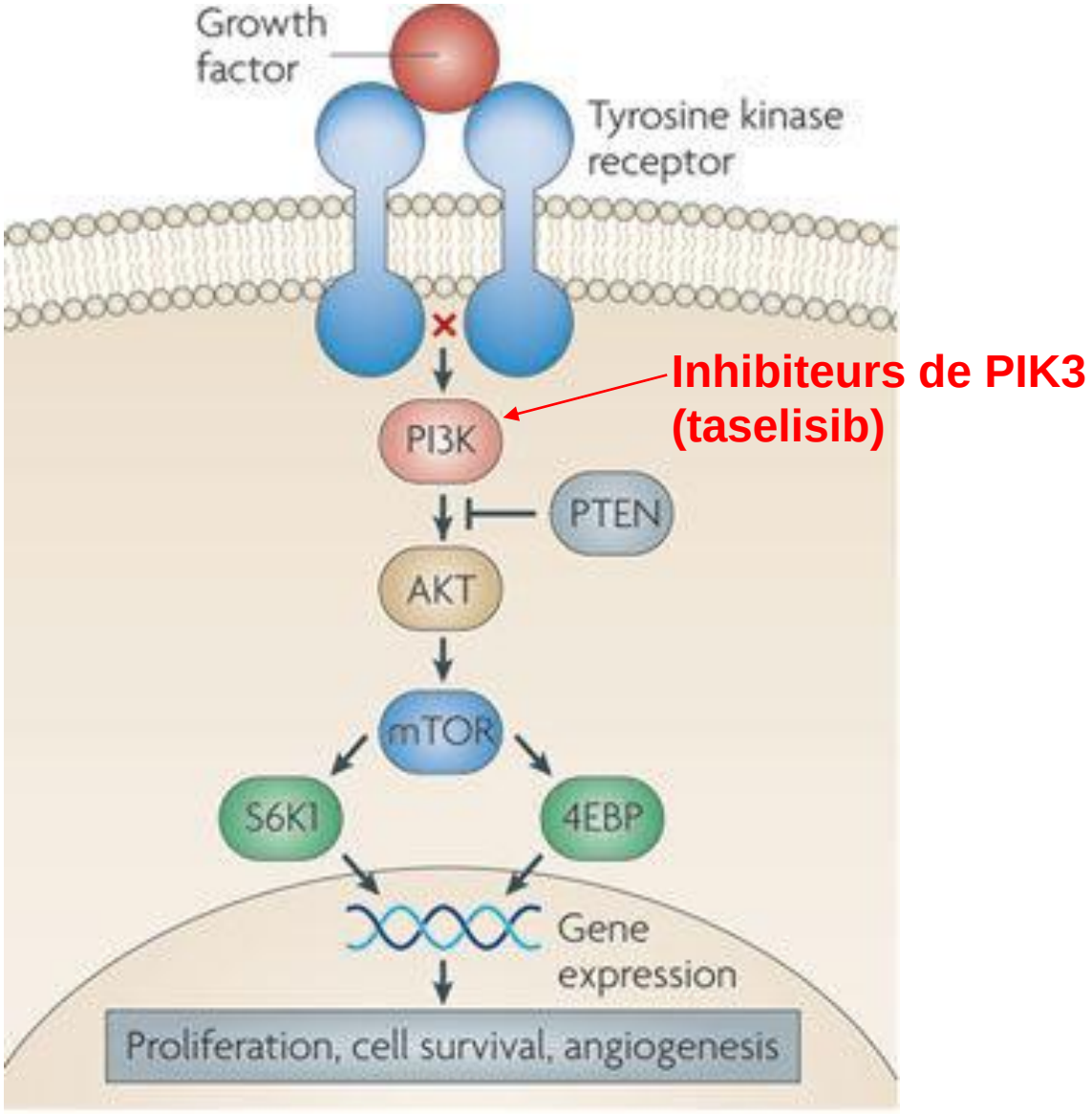


- Efficacité :

- 12,6% à M3 ; - 16,3% à M6 (circonférence moyenne)
- 27,2% à M3 ; - 37,8% à M6 (volume radiologique)

- Tolérance : bonne ; aphtes et hyperglycémie


1ère publication
2011
Études observationnelles
2016
PROMISE
2018
PERFORMUS
2014-2019
TOPICAL
2017-…
BYL719
2018
TOTEM
2018-19



Nature Reviews | Drug Discovery

Essai Multicentrique de phase Ib/IIa, ouvert, bras unique, visant à étudier la tolérance et l'efficacité du Taselisib (GDC0032) dans le syndrome hypertrophique relié à PIK3CA

A Multi-Centre, Open Label, Single Arm, Phase IB/IIA, trial of Taselisib (GDC0032) in PIK3CA-Related Overgrowth

tOtEM

Investigateur Coordonnateur: Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE

Centre Hospitalier Universitaire
Dijon Bourgogne

V.6

SCHÉMA DE L'ÉTUDE

- Étude multicentrique internationale :
  - France (18 centres)
  - Royaume-Uni
- 30 inclusions attendues :
  - Cohorte 1 : 6 patients français (à 1mg/j)
  - Cohorte 2 : 24 patients (à 2 mg/j)

➔ *Doses ajustées selon données de pharmacocinétique et de tolérance durant l'essai (dose Max = 2 mg/j et dose Min = 0,5 mg/j)*

- Ensemble des imageries centralisées à Dijon

OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITÈRES D'ÉVALUATION

- **<u>Objectif</u> :**

- Déterminer la tolérance au Taselisib dans le cadre d'un traitement de 6 mois des syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA

- **<u>Critère d'évaluation</u> :**

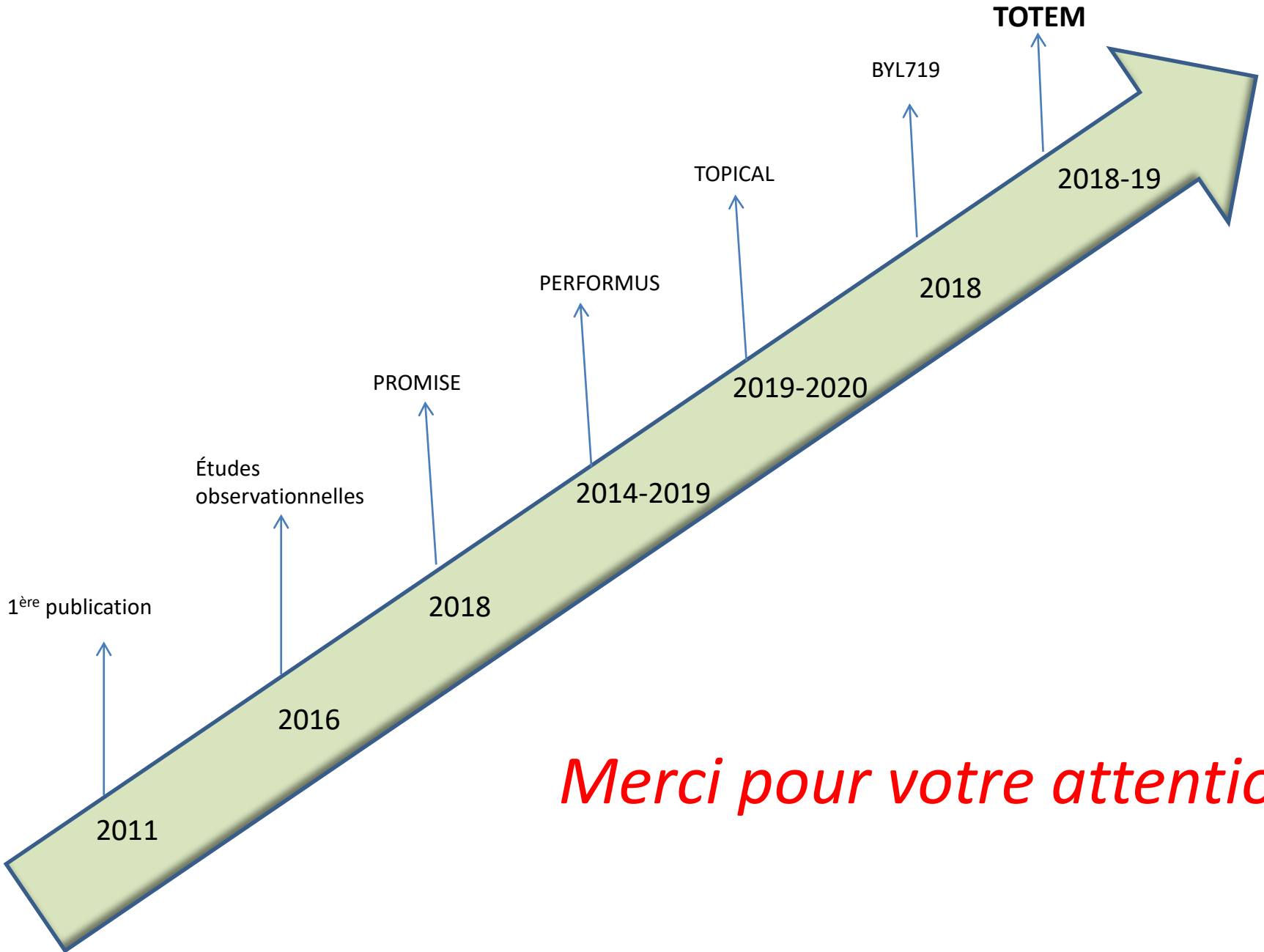
- Survenue de toxicités dose-limitante (DLT)
- ➔ *Survenue d'événement indésirable de grade 3 ou plus*

Durée de la participation
13 mois et 2 semaines maximum

Visite n°1	Visite n°2	Visite n°3	Visite n°4	Visite n°5	2 Suivis
	Début du traitement			Fin du traitement	
	Dans les 6 semaines après la visite n°1	1 mois après la visite n°2	3 mois après la visite n°2	6 mois après la visite n°2	2 mois et 6 mois après la visite n°5
Centre local	CHU Dijon Bourgogne Pendant 2 jours	Centre local	Centre local	CHU Dijon Bourgogne	
Information et consentement	**Jour 1:** Examen clinique Photographies Imageries Questionnaire test de grossesse urinaire	Examen clinique	Examen clinique	Examen clinique	Entretien téléphonique
Prise de sang	**Jour 2:** Glycémie capillaire Bilan sanguin 1ère prise Taselisib PK et monitoring : t0, t+1h, t+2h, t+4h, t+8h, t+12h et t+2	Prise de sang	Prise de sang	Photographies	Prise de sang (à 2 mois uniquement)
Examen clinique		ECG	ECG (Si besoin)	Prise de sang	
ECG				Imageries	
				Questionnaire	
				ECG (Si besoin)	

Prise de sang
Centre local
2 semaines après la V2

Prises de sang supplémentaires hors visites + ECG si besoin
Centre local
- 1/mois pendant toute la durée du traitement
- 2 semaines après chaque changement de dose



Merci pour votre attention