

Actualités sur les nouveaux essais thérapeutiques / MPS +

Bénédicte Héron

CRML, CHU Trousseau, APHP

CETL 12 juin 2023

JR-141 pour MPSIIA et B

- Essai phase 3 en double aveugle STARLIGHT NCT 04573023
- Enzyme chimère par fusion hIDS-hTfR (Ac antirécepteur transferrine): 2 mg/kg/semaine IV comparée à Elaprase

Inclusion :

- Garçon Dg MPSII confirmé
 - naïf de toute ERT , ou après 12 semaines d'Elarase
- - cohorte A/24 mois : MPSIIA âge 30-35 mois ou 36-71mois avec QD 20-85 (BayleyIII)
- - cohorte B/12 mois : MPSIIB > 6 ans et QI >=70

Exclusion :

ATCD de Thérapie génique, ou TCSH efficace, ou autre ttt expérimental
Autre pathologie associée, dérivation VP

Suivi clinique fonctionnel, sensoriel, cardio, HMG, pulmonaire, général, immuno, neurocognitif et LCR

DNL310 pour nMPSII et nnMPSII

- Essai de phase 2-3 COMPASS NCT 05371613
- Enzyme chimère en double aveugle double bras IV/semaine , comparé à Elaprase
- Inclusion :
 - Garçon Dg MPSII confirmé 2-16 ans
 - naïf de toute ERT , ou après 4 mois d'Elaprase
 - Cohorte A/24 mois : nMPSII 24-71mois
 - Cohorte B/12 mois : nnMPSII 6 - 17 ans

Exclusion :

ATCD de Thérapie génique, ou TCSH efficace, ou ttt expérimental IT

Autre cause de DI

CI PL ou IRM

Suivi clinique fonctionnel, sensoriel, cardio, HMG, pulmonaire, général, immuno, neurocognitif et LCR

Thérapie génique

- Thérapie génique ex-vivo : TCSH génétiquement modifiée ex-vivo par un lentivirus
 - LDM infantile précoce pré-symptomatique +++ : LIBMELDY® (AMM 2022)
 - Essais en cours : LDM juvénile, MPSIH, MPSIIIA, MPSIIA,
 - Essais en prévision : Gaucher 3, MPSIIIB
- Thérapie génique in-vivo : Vecteur adénoviral contenant le gène d'intérêt

En intracérébral (IC, ICV, Icys) :

- Essais en cours : GM1, GM2, MPS1, nMPSII (4 mois-5 ans)
- *Essais arrêtés : MPSIIIA, MPSIIIB, LDM*

En intraveineux (AAV9 intraveineux)

- Fabry, MG1, nnMPSII (18 – 45 ans) : en cours
- MPSIIIA : suivi long terme
- *MPSIIIB : arrêté*

LEAP2MONO pour maladie de Gaucher type 3

- Etude phase 3 en double aveugle et double bras sur 12 mois
- Venglustat per os/ Imiglucérase (Cerezyme) IV
- Inclusion
 - âge > 12 ans
 - ERT depuis au moins 3 ans, dose stable > 6 mois, état clinique stable > 1 an
 - Hb ≥ 11g/dl (F) 12g/dl (M) , plaquettes ≥ 100 000/mm³
 - SMG < 10xN, HMG < 1,5xN, pas de crise ni complication osseuse
 - Poids > 30 kg, score SARA 1, PSNV +
 - Epilepsie contrôlée sauf par un inducteur/inhibiteur CYP3A
- Exclusion
 - Transfusion dépendant , autre pathologie significative, cataracte autre que nucléaire, insuffisance rénale FG < 30 mL/min/1.73m², ASAT/ALAT/bili > 2N , VI, VNI > 12h
 - Epilepsie myoclonique progressive
 - Chirurgie programmée, ATCD transplantation, Splénectomie totale , ou partielle < 3ans
 - Traitement par Chaperone ou inhibiteur de substrat < 6 mois, autre produit à l'essai, caractogène, inducteur /inhibiteur modérés/forts de CYP3A < 14jours, pamplemousse < 72h
- Suivi viscéral, osseux, fonctionnel, neurocognitif, biologique

GM1 and GM2 Gangliosidosis

PROspective Neurological Disease TrajectOry Study (PRONTO)

- Etude prospective observationnelle multicentrique
(essai ttt / inhibiteur de substrat AZ-3102 en phase 2 sur 12 sem, aveugle, sécurité et PK, GM2 et NPC, phase 3 en 20242024)
- GM1 ou GM2 infantile tardive ou juvenile - début neuro > 12 mois
- Inclusion
 - Âge 2-20 ans
 - Troubles de la marche ou du langage
- Exclusion
 - Thérapie génique, TCSH, autre ttt experimental dans les 6 mois avant ou après screening
- Suivi
 - questionnaires
 - tests et échelles fonctionnelles
 - dispositif de suivi (Iqpatch)