

20 ANS DU CRML

VENDREDI 22 NOVEMBRE 2024

Bénédicte Héron
Hôpital Trousseau, APHP



CONFLITS D'INTÉRÊT (ARIAL)

Pas de conflit d'intérêt sur ces thématiques

THÉRAPIE GÉNIQUE

- Thérapie génique ex-vivo : auto-TCSH modifiée ex-vivo par un lentivirus
 - LDM infantile tardive et juvénile précoce pré-symptomatique +++ : LIBMELDY® (AMM Europe 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 : GM2, MPS1, nMPSII (4 mois-5 ans)
 - *Essais arrêtés : MPSIIIA, MPSIIIB, LDM, GM1*

 - *En intraveineux (AAV9 intraveineux)
 - Fabry, MG1, nnMPSII (18 – 45 ans)
 - MPSIIIA : suivi long terme
 - *MPSIIIB : AAV9 arrêté*

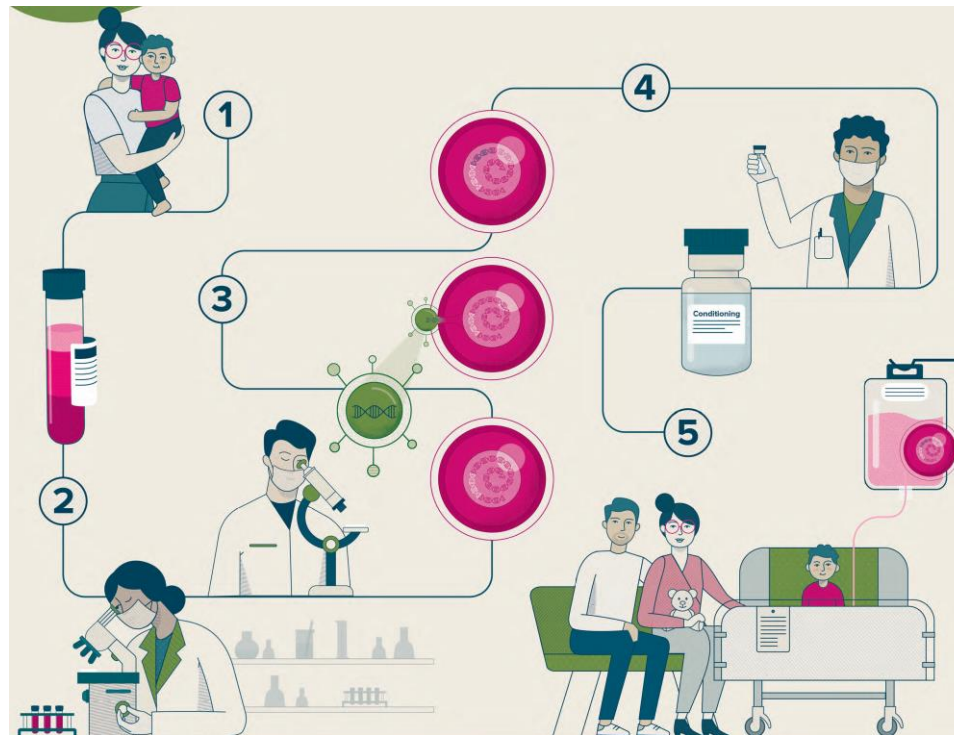
MPSIIIB avec autre vecteur en préparation

THÉRAPIE GÉNIQUE *EX-VIVO* DE CSH AUTOLOGUES ?

3. Une copie fonctionnelle du gène est insérée dans les cellules

4. Conditionnement pharmacologique administré au patient, lui permettant de recevoir le traitement

5. Les cellules dont le gène a été corrigé sont rendues au patient

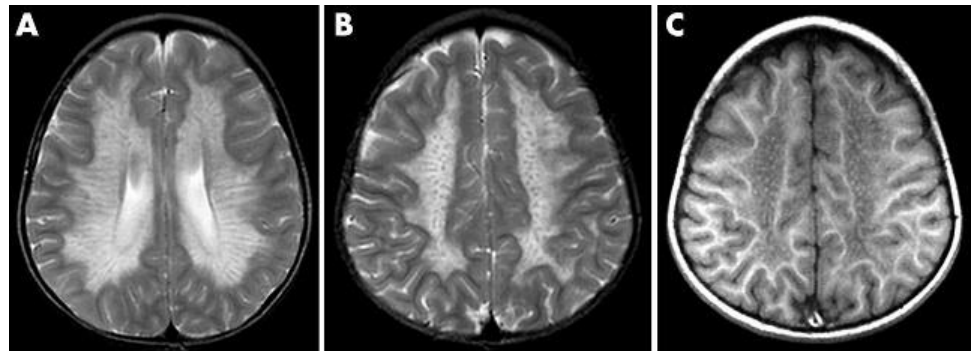


1. Les cellules souches du sang sont prélevées chez le patient

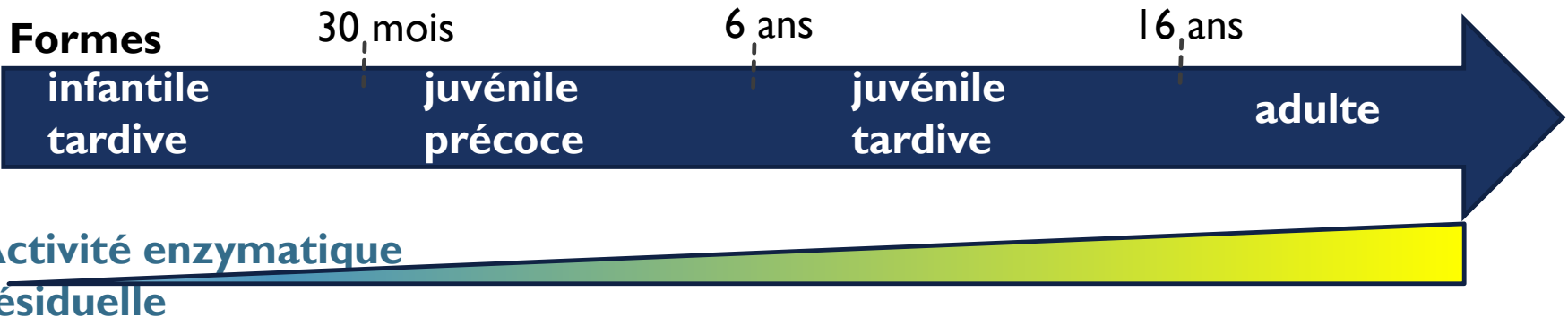
2. Les cellules souches sont sélectionnées et purifiées

Leucodystrophie Métachromatique (LMC)

- Maladie lysosomale neurodégénérative
- Déficit biallélique du gène ARSA
- Déficit en arylsulfatase A
- Accumulation de sulfatides
- Atteinte centrale et périphérique
- Dégradation motrice et cognitive
- Leucodystrophie démyélinisante



Nandhagopal et Krishnamoorthy 2005



LMC - Stratégies thérapeutiques

■ Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques

- Allogreffe de moelle ou sang de cordon ombilical
- Efficacité variable

Martin et al., 2013, Groeschel et al., 2016,
van Rappart et al., 2016, Dali et al., 2021

■ Enzymothérapie substitutive (ASA humaine recombinante)

- intraveineuse
- intrathécale

Dali et al., 2020;
ClinicalTrials : NCT03771898

■ Thérapie génique directe in vivo dans le SNC médiée par un vecteur viral

- AAV10rh (KB)
- Lentivirus (Chine)

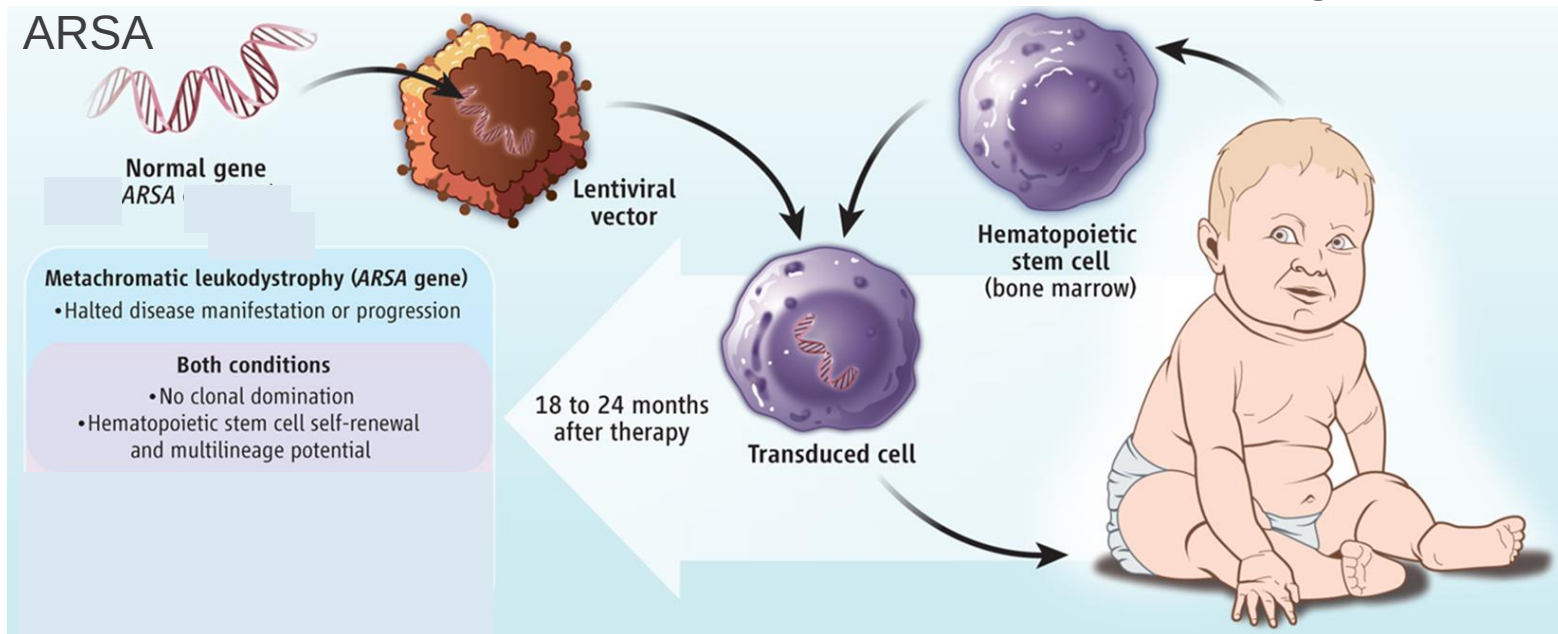
Sevin et al., 2018;
ClinicalTrials : NCT03725670

- **Thérapie génique par transplantation autologue
de cellules souches hématopoïétiques et progénitrices
transduites ex vivo par un vecteur lentiviral associé au gène humain ARSA**

OTL-200

Thérapie génique ex vivo

- Avec une population cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules souches hématopoïétiques et des cellules progénitrices (HSPC) transduites ex vivo à l'aide d'un vecteur lentiviral associé au gène humain ARSA



D'après Verma Science 2013

OTL-200

2 Études de phase I/II, monocentriques, ouvertes, un seul bras

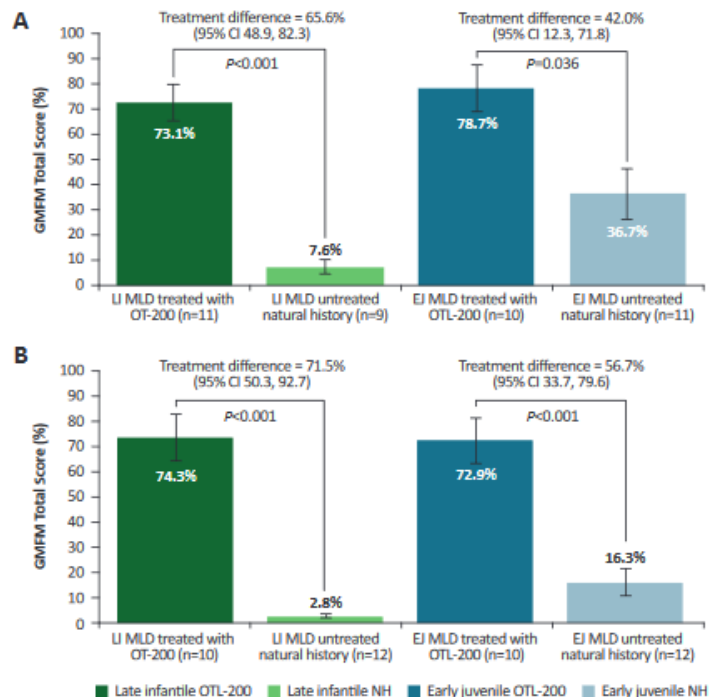
	OTL-200-f (préparation fraîche) Clinicaltrials NCT01560182	OTL-200-c (préparation cryoconservée) Clinicaltrials NCT03392987
Population	MLD infantile tardive présymptomatique ou juvénile précoce pré ou peu symptomatique	
Recrutement	20 patients	10 patients
Critères d'inclusion	QI > 70 et marche > 10 pas	QI > 85 et GMFCS 0 ou I
Critère de jugement principal	GMFM > 10% vs histoire naturelle Activité ARSA > +2DS dans sang	GMFM à 24 mois post-thérapie
Critères de jugement secondaire	Sécurité à court et long terme Maintien du greffon Score cognitif (QI) Démýélinisation et atrophie des SNC et SNP(IRM et EMG) Activité ARSA dans LCR	

- Cellules issues de moelle osseuse et/ou sang périphérique du patient
- Quantités comparables cellules CD34+ et vecteur injectés

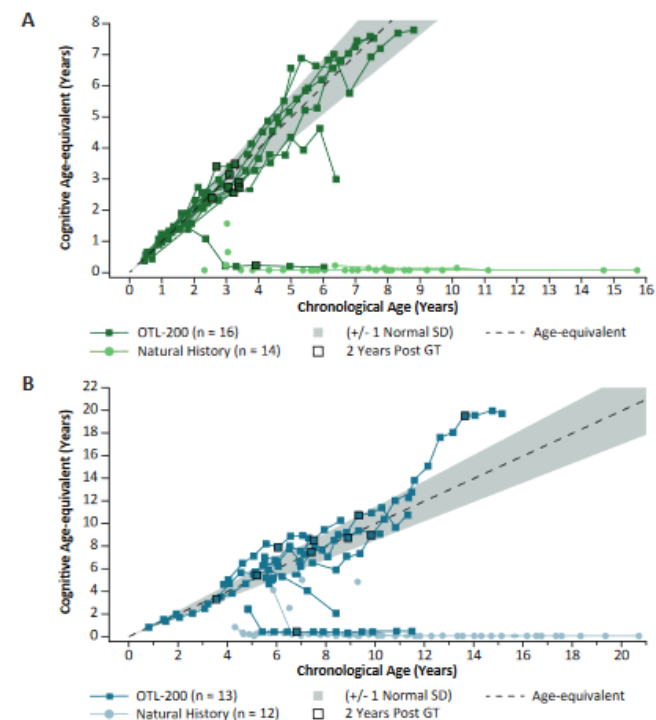
OTL-200-F

Résultats intermédiaires

Scores EMFG à 2 et 3 ans de traitement



Evolution du quotient de développement cognitif



OTL-200-f

Résultats à 7 ans I/2

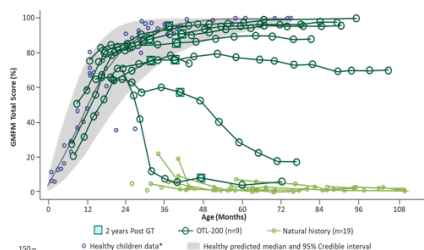
N=18 patients pré-symptomatiques (LI) + N=15 pré- ou early-symptomatiques (EJ)

Restauration d'une l'activité ARSA en périphérie et dans le LCR

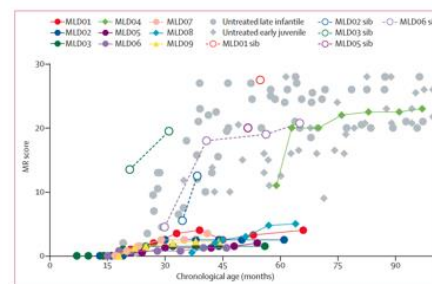
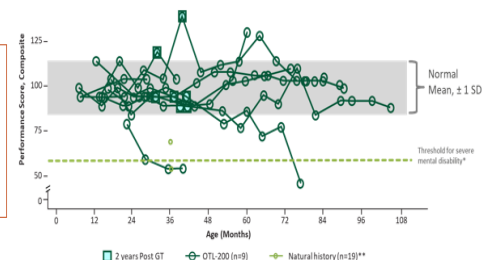
Stabilisation à long terme des fonctions motrices et cognitives pour la majorité des patients

Pas d'El lié au produit, pas de mutagenèse insertionnelle

Individual
Gross
Motor
Function
Scores



Individual
Cognitive
Performan
ce Scores



Score IRM

Figure 4: Effect of the treatment on brain MR scores

Sessa et al. Lancet 2016

Effet positif dans les formes précoces à un stade pré-symptomatique

Pas d'effet dans les formes précoces symptomatiques

Gold standard pour les patients pré-symptomatiques (LI, EJ)

Essai dans les formes LJ (Milan)

- ≥ 7 and < 17 years
- $IQ \geq 85$
- GMFC-MLD 0 or I

provided by F Fumagalli with permission of Orchard Therapeutics

OTL-200

effets indésirables

Sur 33 enfants traités

- **Pas d'effet indésirable grave lié au traitement**
- **Effets indésirables liés à la procédure de greffe**

Median follow-up (N=29): 3.16 years (range 0.64–7.51)

AEs	Related to OTL-200	n=4 (5 AEs of presence of antibodies against ARSA)
	Most common (potentially related to busulfan conditioning*)	Febrile neutropenia, infections, liver disorders (including 3 VOD), stomatitis, and mucosal inflammation
SAEs	Related to OTL-200	n=0
	Most common (associated with disease progression)	Motor dysfunction, dysphagia, muscle spasticity, seizure
	Metabolic acidosis	n=2 (2 events, 1 of which was life-threatening)
	Gallbladder polyp requiring cholecystectomy	n=2 (2 events)
Deaths	Related to OTL-200	n=0
	All	n=3 2 due to rapid disease progression at 8 and 15 months post-treatment, 1 due to ischemic cerebral infarction
Hematological*		Median number of days of absolute neutropenia (ANC≤500/μL): 28 days (range 13–39)

ANC, absolute neutrophil count; VOD, veno-occlusive disease

*These AEs were not identified based on investigator's assessment but assigned retrospectively to busulfan, considering its known safety profile in relation to the nature, frequency, and severity of reported AEs. *1 subject with VOD/thrombotic microangiopathy reinfused BM back-up. Neutropenia resolved in all subjects

OTL-200-C - LIBMELDY® - AMM EUROPE- AP FRANCE

Thérapie génique en 1 injection intraveineuse de cellules autologues transduites

Mutations bialléliques dans le gène ARSA

Formes infantiles tardives ou juvéniles précoces

- **AMM européenne le 17 décembre 2020** – thérapie innovante
 - présymptomatiques
 - ou peu symptomatiques : encore capable de marcher indépendamment (GMFCS 0 ou I) et avant déclin cognitif (QI >85)
- **France : Commission de transparence 21/04/2021 et Avis HAS le 30/04/2021 : ASMR 3 (= remboursement)**
pour formes infantiles tardives et juvéniles précoces pré-symptomatiques
- Essai thérapeutique en cours (Milan) pour formes juvéniles tardives

THERAPIE GÉNIQUE EX VIVO

Pour La Maladie De Hurler

Déficit de l'enzyme lysosomale α -L-iduronidase (IDUA)

Accumulation de GAG dans les cellules unikuitaires

Dysfonctionnement multi-organes incluant le SNC

Sous type Hurler (57%): phenotype sévère, DG < 2 ans , survie 10 ans

Phénotype

- Epaissement des traits du visage
- Dysostose multiple multiplex
- Distension abdominale , hernies
- Valvulopathies cardiaques
- Sd du canal carpien, compression médullaire
- Dépôts cornéens
- Surdité mixte, SAOS, Hypertrophie VG et amygdales

Atteinte neurologique

- Trouble du neurodéveloppement
- Retard de langage, atteinte de la motricité,
 - Déclin cognitif et moteur

Image 1



Image 2



Image 3

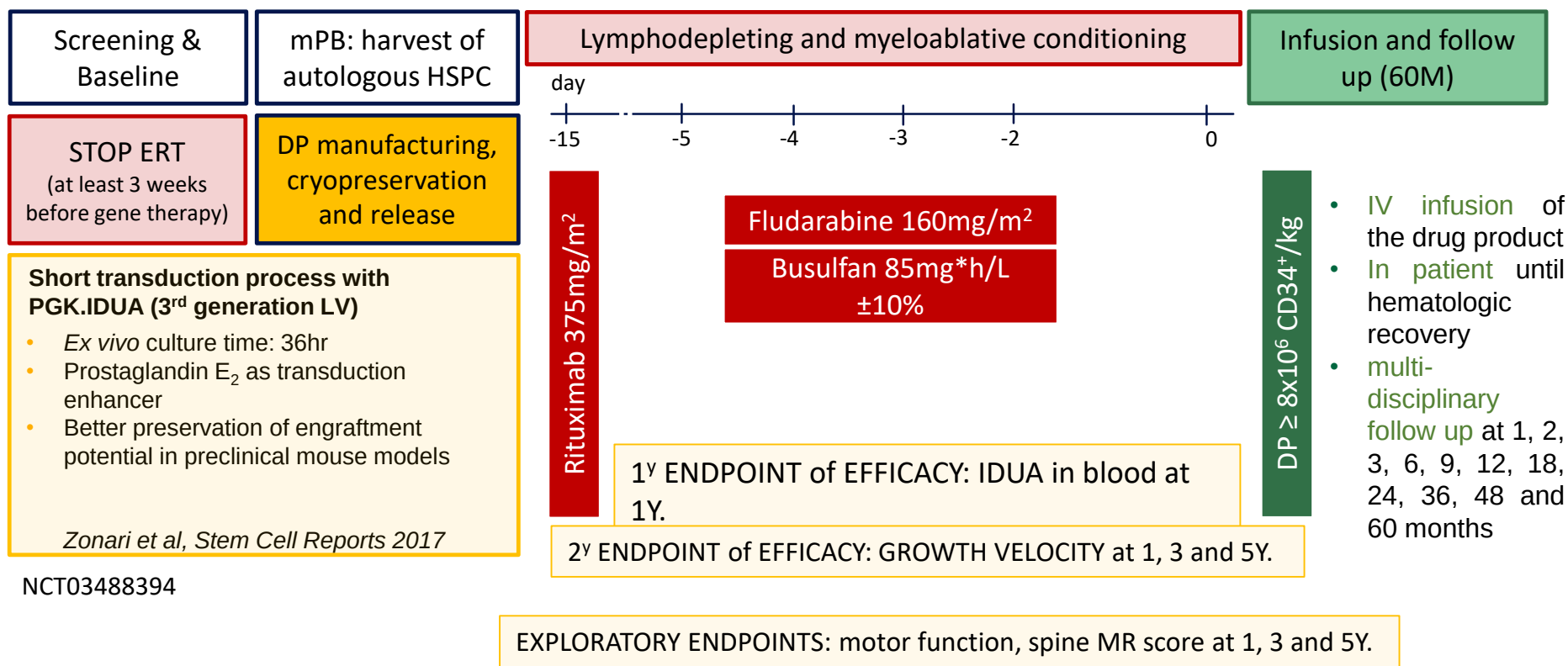


Image 4



OTL-203 Essai de Phase I/2

Inclusion/Exclusion : Patients MPS IH, sans accès à une TCSH allogénique /donneur compatible , Avec fonction cognitive préservée (DQ/IQ ≥ 70) (N=8)



OTL-203 Essai de Phase I/2 : Analyse intermédiaire

- **Résultats préliminaires à 4 ans de suivi : bonne tolérance , evidence d'une correction métabolique extensive et effets bénéfiques multisystémiques chez les patients MPS-IH**

Tolérance et Evolution biologique

- Bonne tolérance de OTL-203,
- Evénements indésirables liés au conditionnement pré-greffe
- Bonne prise de greffe chez tous les patients avec une activité sanguine IDUA atteignant des taux supra-physiologiques après thérapie génique et des taux presque normaux de GAG urinaires, se maintenant au dernier suivi

Croissance et évolution squelettique

- Croissance statuale normale
- Acquisitions motrices progressives et disparition des raideurs articulaires
- Réduction cliniquement mesurable de la cyphose chez la plupart des patients , corroborée aux évaluations en IRM du rachis et de la dysplasie acétabulaire

Evolution neurologique

- Restauration d'une activité IDUA dans le LCR avec réduction des GAGs dans le LCR
- Tous les patients ont acquis des étapes de développement moteur et langagier avec des scores cognitifs stables et gain progressif de performances cognitives (sauf MPSIH001)
- Stabilisation / amélioration du score d'IRM cérébrale soulignant l'amélioration des anomalies IRM typiques

Evolution non-neurologique / non squelettique

- **Ophtalmologique:** amélioration / stabilité des dépôts cornéens
- **Audition :** pas de nécessité d'appareillage auditif ni d'aucune intervention pour perte auditive
- **Pas d'apparition de syndrome du canal carpien**
- **Cardiaque :** pas d'apparition de cardiomyopathie ni progression significative d'insuffisance valvulaire mitrale ou aortique

Essai Clinique randomisé de Phase 3 comparant OTL-203 à la HSCT allogénique pour la MPS-IH en cours (NCT06149403) – Orchard therapeutics

CONCLUSION

Thérapie génique ex-vivo = thérapie combinée génique et cellulaire
auto-TCSH modifiée ex-vivo par un lentivirus

- LDM infantile tardive et juvénile précoce pré-symptomatiques +++ :
LIBMELDY® (AMM Europe 2022)
- Essais en cours : LDM juvénile, MPSIH, MPSIIIA, MPSIIA
- Essais en prévision : Gaucher 3, MPSIIIB

Etat des lieux des essais cliniques pédiatriques pour les maladies lysosomales France en 2021

ESSAIS CLINIQUES en France	nom de l'essai	type d'étude	type de thérapie
leucodystrophie métachromatique	SHP611 / Embolden (phase 2)	Industriel Shire, thérapeutique, multicentrique	enzymothérapie IT
leucodystrophie métachromatique	HGT-MLD 071 / IDEAMLD (phase I-2)	Industriel Shire, thérapeutique, multicentrique	enzymothérapie IT
Niemann Pick B (ASMD)	ASCEND-Peds	Sanofi, thérapeutique, multicentrique	enzymothérapie IV (Olipudase a)
Niemann Pick C	CT-ORZY-NPC-002 (6 mois-2 ans)	Orphazyme, thérapeutique, multicentrique	arimoclomol
Niemann Pick C	CT-ORZY-NPC-002 (âge > 2ans)	Orphazyme- Zevra, thérapeutique multicentrique	arimoclomol
Niemann Pick C	VTS301	Malincrodt, Sucampo, thérapeutique multicentrique	cyclodextrine IT
Niemann Pick C	Trappsol	Industriel, Cyclo-therapeutics, multicentrique	cyclodextrine IV
Sanfilippo B	ABT-002	Abeona, thérapeutique, multicentrique	Thérapie génique in vivo
Sanfilippo A	P4-SAF-302	Lysogene, thérapeutique, multicentrique	Thérapie génique in vivo
Hunter type A et B	JR-141-GS31	JCR, thérapeutique, multicentrique	enzymothérapie chimère IV
Hunter type A et B (2-18 ans)	DLN310 (phase I-2)	Denali therapeutics, multicentrique	enzymothérapie véhiculée IV
GM1 infantiles (type I et 2a)	PI-GM-101, NCT04273269	Lysogene, thérapeutique, multicentrique	Thérapie génique in vivo, ICM
GM2 tardives > 18 ans	AMETHIST - NCT04221451	Sanofi-Genzyme, thérapeutique, multicentrique	Venglustat
Gaucher type 3 (12 ans - >= 18 ans)	LEAP2IT (part I,2,3)	Sanofi, thérapeutique, multicentrique	Venglustat + imiglucérase
Gaucher I et 3 pédiatriques (2-17 ans)	ELIKIDS, NCT03485677, phase 3	Sanofi, thérapeutique, multicentrique	Eliglustat +/- imiglucérase

Etat des lieux des essais cliniques pédiatriques – Hors France en 2021

SITES INVESTIGATEURS HORS France	nom de l'essai thérapeutique	type d'étude	type de thérapie
leucodystrophie métachromatique LI/EJ présympto	OTL-200, NCT03392987	acad et industriel (ORCHARD)	Thérapie génique ex vivo
Sanfilippo A (3 mois-2 ans)	NCT04201405	acad + Indust (Orchard, thérapeutique, mono)	Thérapie génique ex vivo
Sanfilippo A	ABT-001 et ABT-003 - NCT04088734	Abeona, thérapeutique, multicentrique	Thérapie génique in vivo, IV
Sanfilippo A	EGT-101	Esteve, thérapeutique, monocentrique	Thérapie génique in vivo, ICV
Sanfilippo B	AX 250, NCT03784287	Allievex (Sanofi)	enzymothérapie chimère (IGF2) ICV
Hunter type A (4 mois-5 ans)	RGX 121 (phase I-2)	Regenxbio,thérapeutique	Thérapie génique in vivo, ICV+ ICM
Hunter type A et B	DLN 310	Denali therapeutics, multicentrique	enzymothérapie chimère IV
Hurler, Hurler Scheie (> 4 mois-adulte)	RGX 111 (phase I-2)	Regenxbio,thérapeutique	Thérapie génique in vivo, ICV+ ICM
MPSI et II (> 5 ans)	phase I-2, NCT03153319	académique, monocentrique	Adalimumab, SC
MPSI tous âges	JR-171, NCT04227600, phase I-2	JCR, thérapeutique, multicentrique	enzymothérapie chimère IV
Hurler, Hurler-Scheie (28 J- 11 ans)	TigetT10_MPSIH, NCT03488394	académique, thérapeutique, monocentrique	Thérapie génique ex-vivo
MPSI puis autres MPS et Gaucher	IURT, NCT04532047	Académie, monocentrique	enzymothérapie (IVO, in utero)
GM2 infantiles (TS et SD) <15mois	TSHA101 - NCT04798235	Taysha GT, thérapeutique, monocentrique	Thérapie génique in vivo IT
GM2 infantiles/juveniles (6-20 mois/2-12 ans)	AXO-GM2-001 phase I - NCT04669535	SIO-GTX, thérapeutique monocentrique	Thérapie génique in vivo ITh/IT
GM2 tardives > 6 ans	IB1001-202 - NCT03759665	IntraBio, thérapeutique, multicentrique	N-Acetyl-L-Leucine
GM1 infantiles (1-2a) 12-36 mois puis 4-36 mois	PBG01	Passage BIO, thérapeutique, multicentrique	Thérapie génique in vivo ICM
GM1 type 1 (6-12m) et 2 (12m-12a)	19-HG-0101 - NCT03952637- phase I/2	SIO-GTX, thérapeutique, monocentrique	Thérapie génique IV
GM1/GM2/SapC/Sial/galactosial juv-ado 2-18 ans	AMETHIST - NCT04221451	Sanofi- Genzyme, thérapeutique, multicentrique	Venglustat
Gaucher type 1 (16-35 ans)	GuardOne,NCT04145037, phase I-2	AvroBio, thérapeutique bi centrique	Thérapie génique ex-vivo, IV
Gaucher type 2 (<24 mois)	PROVIDE, NCT04411654 - Phase I-2	Prevail Therapeutics	Thérapie génique in vivo ICM
Gaucher type 3 (12-18 ans)	LEAP2IT, part 3	Sanofi- Genzyme, thérapeutique, multicentrique	Venglustat
CLN3 (3-10 ans)	NCT03770572- phase I	Amicus, thérapeutique, monocentrique	Thérapie génique in vivo
CLN6 (>1an, HML>3)	vLINCL6, phase I-2,NCT02725580	Amicus, thérapeutique, monocentrique	Thérapie génique in vivo, IT