



LYSOSOME.INFO

La Lettre d'information aux familles et amis de VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES

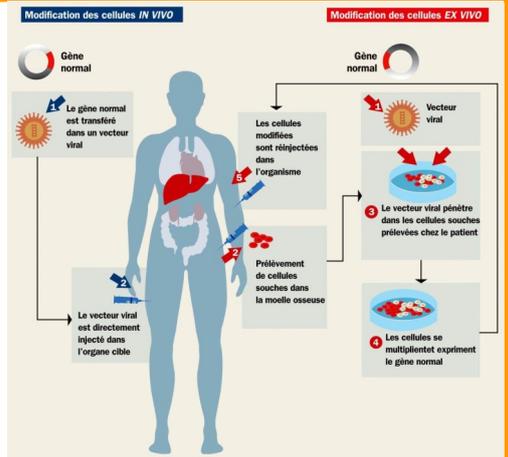
Numéro 215 - Février 2023

MPS I, FUTUR ESSAI CLINIQUE EN THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Début janvier, Orchard Therapeutics a annoncé, par communiqué de presse, l'autorisation donnée par l'agence américaine du médicament (FDA) à sa demande de poursuivre le développement clinique de son nouveau médicament expérimental OTL-203. Il s'agit d'une thérapie génique ex vivo consistant à introduire dans les cellules souches prélevées chez le patient atteint de MPS I, le gène codant pour l'enzyme manquante (l'alpha-L-iduronidase ou IDUA), puis de réintroduire ces cellules modifiées selon une procédure de greffe (greffe dite autologue).

Le laboratoire prévoit de lancer, au cours du second semestre 2023, un essai clinique international évaluant l'innocuité et l'efficacité du traitement OTL-203 par rapport à une greffe classique de cellules souches (cellules provenant de donneurs : greffe allogénique). Précédem-

ment un essai clinique chez 8 patients MPS I a permis de valider l'intérêt de cette approche thérapeutique. Le futur essai prévoit la participation d'une quarantaine de patients MPS I forme sévère répondant à des critères d'inclusion définis. Ils recevront soit le traitement OTL-203 (pour 20 patients), soit la greffe allogénique (traitement standard actuel). L'objectif de l'étude sera de démontrer la supériorité en terme de bénéfice clinique de la greffe par OTL-203 par rapport à la greffe allogénique classique. Le critère premier mesuré à deux ans post traitement sera composé de plusieurs effets majeurs de la maladie; un échec du traitement, des complications immunologiques, la détérioration sévère des fonctions cognitives et de la croissance, ou encore malheureusement le décès. D'autres critères, dit secondaires, seront également évalués (tolérance au traitement, innocuité, marqueurs biochi-



Les deux voies de thérapie génique

miques). Le laboratoire prévoit d'ouvrir 6 sites d'essai aux Etats-Unis et en Europe pour mener son étude.

CLN1, UNE ENZYMOTHÉRAPIE BIENTÔT EN ESSAI

JCR Pharmaceuticals a récemment publié le cas d'un enfant souffrant d'une CLN1 (céroïde lipofuscinose type 1) traité en usage compassionnel durant 26 mois par une enzyme chimérique en développement. L'enzyme déficiente dans la CLN1 est la PPT1 (Palmitoyl-Proteine thioestérase 1). Le laboratoire ArmaGen a développé la production d'une enzyme recombinante PPT1 fusionnée à un anticorps capable de reconnaître le récepteur à l'insuline se trouvant en nombre au niveau des cellules de la barrière du cerveau. L'idée est de faciliter ainsi le passage de l'enzyme PPT1 vers les cellules du cerveau.

Chez cet enfant, les premiers symptômes de la maladie sont apparus à l'âge de 6 mois avec un ralentissement du développement psychomoteur et de la croissance du périmètre crânien. Le diagnostic de CLN1 a été posé à 18 mois, période d'apparition des premières crises d'épilepsie. Le traitement consistant en une injection toute les semaines par voie intraveineuse de l'enzyme chimérique (nom de développement AGT-194) a débuté lorsque l'enfant était âgé de 42 mois, à un stade très avancé de la maladie. L'article indique qu'une réaction allergique est apparue à la première perfusion mais qu'ensuite avec une prémédication le traitement a été bien toléré. Etant donnée l'avancée de la maladie, l'impact bénéfique de ce traitement est difficile à évaluer. Néanmoins il a été observé une amélioration de son épilepsie se traduisant par une meilleure qualité de vie évalué par un questionnaire rempli par les parents.

Les auteurs indiquent en conclusion que d'autres études sont nécessaires chez un nombre plus important de malades à un stade moins avancé de la maladie afin de pouvoir évaluer la sécurité et le bénéfice clinique de ce traitement. Cependant, ce premier cas suggère un potentiel de cette approche en terme de faisabilité et de sécurité.

MPS II, LANCEMENT DE DEUX ESSAIS CLINIQUES

Denali Therapeutics et JCR Therapeutics (en partenariat avec Takeda) ouvrent chacun des sites investigateurs en France pour leur essai clinique dans la MPS II. Ces essais ont pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique d'une même approche thérapeutique, l'administration de l'enzyme qui fait défaut dans la MPS II (l'Iduronate-2-sulfatase ou IDS) modifiée par association avec un fragment d'anticorps capable de reconnaître un récepteur se trouvant sur les cellules de la barrière du cerveau. L'idée est que cette modification facilite la pénétration de l'enzyme dans le cerveau. L'administration des enzymes modifiées se fait par injection intraveineuse toutes les semaines. Pour Denali, le nom de développement de l'enzyme modifiée est DNL 310 et pour celle de JCR JR-141.

Chaque essai comporte deux cohortes de patients selon l'âge et les atteintes neurocognitives. Pour l'essai Denali, la cohorte A intégrera des enfants âgés de 2 à 6 ans ayant une atteinte neurologique, la cohorte B des enfants sans atteinte neurologique âgés de 6 à 17 ans. Pour l'essai JCR, la première cohorte est celle d'enfants âgés entre 2,5 et 6 ans avec, selon leur âge, l'utilisation de tests neurocognitifs différents dont les résultats conditionneront l'inclusion. La seconde cohorte est constituée de malades ayant 6 ans ou plus avec un quotient intellectuel supérieur à 70. D'autres critères viendront conditionner la participation à ces essais.

Les critères premiers d'efficacité des enzymes modifiées portent sur l'évolution de la concentration en Héparane Sulfate dans le liquide céphalo-rachidien (des ponctions lombaires seront effectuées), ainsi que sur l'évolution des résultats à certains tests neurocognitifs en comparaison à l'évolution obtenue par ceux recevant le traitement par enzymothérapie actuellement autorisé. Pour cela, les participants à ces essais recevront soit le traitement expérimental, soit le traitement par enzymothérapie « classique » (sans savoir quel traitement ils reçoivent). Des possibilités de changement de traitement ont été envisagées selon certaines conditions de dégradation.

Pour l'étude JCR, actuellement deux centres en France recrutent des participants; l'Hôpital Femme Mère Enfant à Lyon, le médecin investigateur étant le Dr Nathalie Guffon, et l'Hôpital Trousseau à Paris, le médecin investigateur étant le Dr Bénédicte Héron.

Pour l'étude Denali, un centre ouvre à Lille, le médecin investigateur est le Dr Anne-Sophie Guemann. D'autres centres sont en discussion.



SÉJOURS DE RÉPIT EN FAMILLE 2023

L'accès aux vacances est un droit pour tous, mais la charge de la maladie de son enfant empêche trop souvent de l'exercer. Et pourtant, vous êtes nombreux, parents, à avoir vraiment besoin d'un peu de répit dans votre combat au quotidien.

Cette année encore, VML vous propose de pouvoir partir une semaine avec vos enfants dans un site sélectionné pour sa qualité d'accueil. Pour souffler, l'association organise sur place une équipe de bénévoles qualifiée et expérimentée pour prendre en charge votre enfant malade, ou vos enfants malades durant la journée. Seuls votre hébergement et celui de la fratrie sont à votre charge. Depuis 2000, de nombreuses familles ont pu profiter de cette solution qui offre « une respiration indispensable pour commencer une nouvelle rentrée » comme l'a si bien dit l'une d'entre elles.

Cette année, le site retenu est le magnifique village vacances Neige et plein Air à Lamoura, au cœur du parc naturel régional du haut-Jura. Vos vacances d'été se préparent dès aujourd'hui.

Si vous avez besoin de répit, nous sommes là. Appelez Angela au siège pour tout connaître des conditions tarifaires et des aides possibles.

Semaines proposées : 22-29 juillet et 29 juillet-5 août.



DE L'UTILITÉ D'UNE ASSOCIATION DE PARENTS ET DE PATIENTS !

Grâce à l'engagement depuis de nombreuses années des associations de patients, leur parole est de plus en plus prise en compte par les autorités de santé. C'est ainsi que les associations sont sollicitées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour apporter leur contribution à l'évaluation, ou la réévaluation, des traitements médicaux les concernant. Il n'est évidemment pas question dans ce cas de discuter des résultats scientifiques des études apportées par les laboratoires pharmaceutiques présentant leurs produits, mais d'apporter le regard des malades sur l'impact (matériel, médical, psychologique et social) de la prise d'un nouveau médicament sur leur qualité de vie. Et cet aspect de l'analyse est particulièrement précieux dans le cas des maladies rares, pour lesquelles les experts des commissions d'évaluation de la HAS ont trop souvent une très (trop) faible connaissance et perception des réalités des malades.

Il n'en reste cependant pas moins vrai qu'établir une contribution nécessite de la part de l'association une compétence scientifique et technique. VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES a la chance (et le mérite) d'en disposer depuis de nombreuses années. Mais répondre au nom des patients nécessite aussi qu'eux même apportent leur contribution. C'est la raison pour laquelle, si vous faites partie des essais cliniques d'un nouveau produit, vous pouvez être contactés par VML pour répondre à des questions et permettre de la sorte la

rédaction d'un argumentaire sur votre évaluation du produit.

Il arrive cependant trop souvent que des parents ou des adultes malades, adhérents ou non, ne souhaitent pas répondre au motif, entendu, que VML ne défendrait pas leurs intérêts. C'est affreusement regrettable et contre-productif. Regrettable, car c'est n'avoir toujours pas compris ce qu'est VML, une association représentative des intérêts des parents et des patients adultes, et contre-productif, car l'absence de contribution d'une association de patients peut jouer en défaveur d'un produit devant une commission d'évaluation. Cela peut l'être notamment pour une indication thérapeutique dont les données scientifiques peuvent laisser penser aux experts

que son apport médical est limité. Mais que signifie « limité » dans le cas des maladies rares, graves et évolutives. C'est ici que la parole des patients peut être plus importante qu'une donnée statistique. C'est aussi pour cela, que VML s'efforce de répondre à toutes les sollicitations de la HAS depuis plusieurs années.

La dernière contribution de VML, déposée fin janvier, concerne un nouveau traitement pour la maladie de Niemann-Pick B et A/B, le Xenpozyme, un traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques chez les patients pédiatriques et adultes produit par le laboratoire SANOFI AVENTIS.



UN ENGAGEMENT CONTINU

Samedi 19 novembre 2022 dernier à Bordeaux, Magali Cazin, adhérente de longue date de VML, et maman de Tom qui était atteint d'une MPS III, a présenté sa « conférence gesticulée » intitulée « Pas de bras, pas de chocolat ». Présent à ce spectacle engagé, Rémi Villalongue, adhérent et papa de Luc, a pu nous témoigner de toute la pertinence et l'actualité du propos.

En effet, cette prise de parole sous forme d'un spectacle politique militant avait pour ambition de mettre en avant les manquements des devoirs de l'Etat en terme d'accompagnement des parents d'enfant handicapé à travers le quotidien de sa famille qui accueille un enfant handicapé.

Bravo à Magali qui a su avec justesse, en l'espace d'1h30, mettre en avant, avec à la fois beaucoup d'humour et de tendresse, les difficultés rencontrées par nos familles. Et nous avons le plaisir de vous faire savoir que Magali présentera sa conférence à l'occasion du prochain week-end des familles, qui se déroulera, comme chacun le sait à présent, du côté de Lyon, à Sainte-Foy-lès-Lyon plus précisément.



UNE ENDURANTE GÉNÉROSITÉ

Le 4 septembre dernier, l'association CORCY ENDURANCE, club de course à pied de Saint André de Corcy (01), organisait la 20^{ème} édition de sa manifestation sportive « Sur les Pas de Tanguy ». Au programme, courses à pieds pour les grands et les petits bien sûr, mais également randonnée et une épreuve Run & Bike qui associe un coureur et un cycliste sur une course chronométrée.

Outre l'aspect sportif de l'événement, un engagement caritatif est également mis en avant avec une communication sur deux associations soutenues et le reversement à part égale des produits de cette manifestation. VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES est l'une de ces deux heureuses bénéficiaires.

Et c'est ainsi qu'en ce début d'année, David Jannetta, parent et administrateur de VML (ci-dessus à g.), a pu recevoir de la part de CORCY ENDURANCE un très généreux chèque de 1500 euros. Nous adressons nos très chaleureux remerciements à tous les membres et amis de cette association qui nous soutient depuis de nombreuses années.



CLEM'ACTION À FOND SUR 2023



Tout CLEM'ACTION s'est réuni en ce début d'année pour faire le bilan d'une année de mobilisation et partager un moment d'amitié. Fidèles à leur engagement, ils étaient une nouvelle fois nombreux à être présents.

C'est aussi la générosité qui était à l'honneur, puisqu'au travers de ses différentes manifestations 2022, CLEM'ACTION a pu reverser 24 320 euros de dons pour soutenir les projets de l'association. Et le rendez-vous est déjà donné au samedi 24 juin 2023 pour une nouvelle journée de solidarité à Saint Etienne de Montluc (44).