

1er Symposium du Comité d'Evaluation du Traitement (CETL) des Maladies Lysosomales

Centre FIAP Jean Monnet

Paris, 22 Novembre 2005

- Le CETG puis le CETL : un essai de réflexion et de coordination au plan national des professionnels
 - ◆ Initialement pour le traitement de la maladie de Gaucher (CETG 1992-2004)
 - ◆ Puis, depuis 2004 (CETL), de l'ensemble des MSL disposant ou susceptibles de disposer sous peu d'un ou plusieurs traitement(s) spécifique(s)
- Un Comité informel **ouvert à tous les professionnels de santé qui souhaitent y travailler**, qui comprend un observateur de la CNAMTS et dont plusieurs membres participent en tant qu'experts au Secrétariat National des Maladies Métaboliques Héritaires de la CNAM (dans le cadre de la 17ème maladie: *prises en charge à 100% dans un cadre homogène*)

OBJECTIFS DU CETL

- Amélioration du dépistage, du suivi et du traitement des patients atteints de maladies lysosomales
- Amélioration de la continuité des soins et de la sécurité des patients et des professionnels
- Coordination de la prise en charge des patients atteints de maladies lysosomales
- Conduite d'études cliniques et épidémiologiques
- Réunions de formation médicale continue
- Participation à l'amélioration de la connaissance et de la recherche sur les maladies lysosomales
- Fédération des groupes de travail existant (*plus large que centres de référence*)
- Recensement et homogénéisation des fichiers existants

Les groupes du CETL

- CETG / GAUCHER (Nadia Belmatoug)
- CETF/ FABRY (Dominique Germain)
- CETMPS/ MUCOPOLYSACCHARIDOSES (Nathalie Guffon)
- CETP/ POMPE (Marc Nicolino)
- CETNP/ MALADIES DE NIEMANN-PICK (Thierry Billette / Marie-Thérèse Vanier)
- CETI/ TRAITEMENTS INNOVANTS (Nicole Baumann)

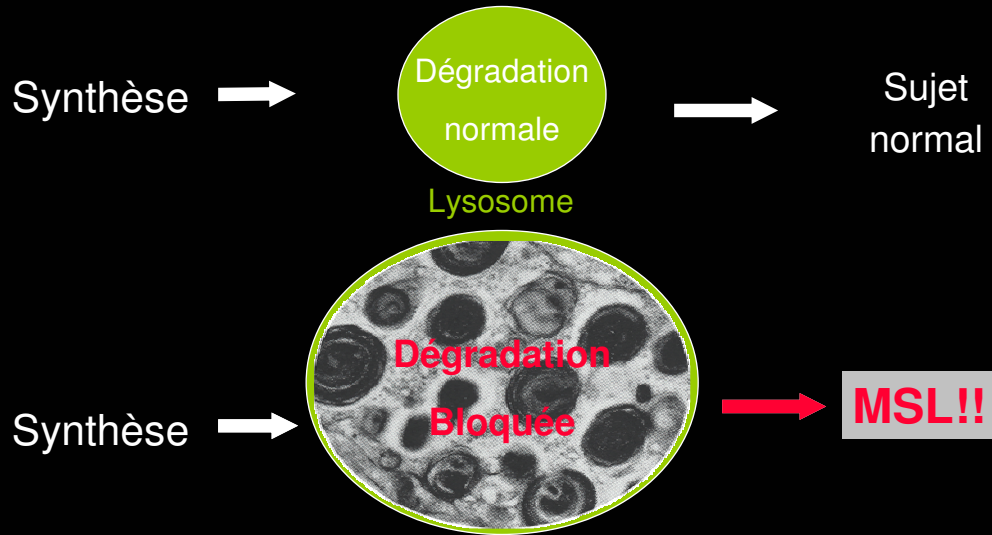
Les écueils

- Maladies rares : 10 à 300 malades à traiter en France par MSL parfois plusieurs possibilités = un « marché » concurrentiel
 - L'hétérogénéité des malades
pronostic, histoire naturelle, difficultés des essais cliniques et du suivi thérapeutique (surveillance post-marketing EMEA/FDA)
→ *fichiers multiples*
 - Le prix des thérapeutiques (et des fichiers)
 - La nécessité d'une indépendance des experts tout en maintenant une collaboration indispensable avec l'industrie
 - La nécessité d'une formation médicale indépendante
 - La nécessité de collaborer pour proposer des essais protocolisés, en évitant la tentation de prescriptions «compassionnelles /sauvages»
- Intérêt d'un travail en équipe (CETL) pour arriver à des consensus de prise en charge des malades, garants d'un égal accès aux soins
- Implication nécessaire des autorités de santé pour soutenir ces efforts

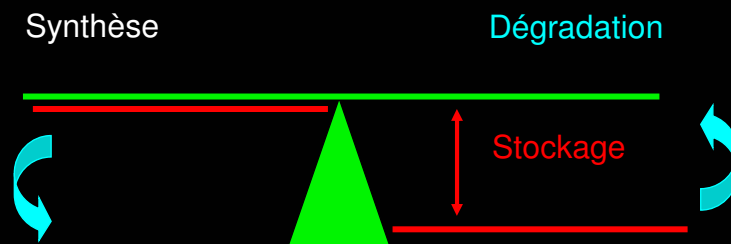
Maladies de surcharge lysosomale

- Déficits des transporteurs de la membrane lysosomale
- Enzymopathies lysosomales (Gaucher, Fabry, Pompe, MPS, NPA/B, Gangliosidoses à GM1 et GM2,...)
 - ◆ Primitives
 - ◆ Secondaires
- Anomalies du trafic intracellulaire endolysosomal (NPC,...)

Enzymopathies Lysosomales

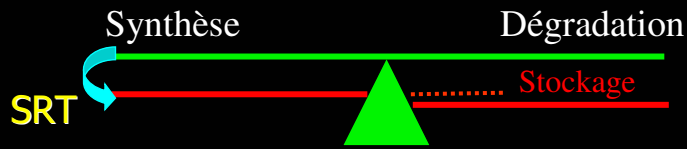


Bases du traitement des enzymopathies lysosomales



- Augmenter la vitesse de dégradation (ERT, EET)
- Réduire la synthèse de substrat (SRT), quand il existe encore un peu de possibilité de dégradation

Réduction de la synthèse de substrat

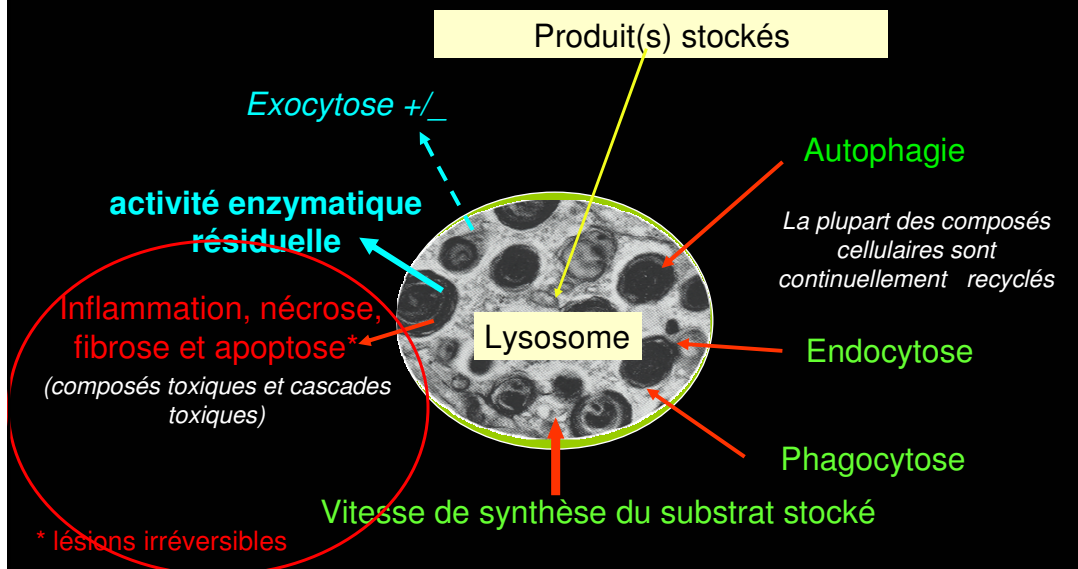


- La réduction de la synthèse de substrat vise à rééquilibrer la vitesse de synthèse et la vitesse de dégradation très réduite

une telle approche ne peut être efficace que s'il existe une activité de dégradation résiduelle

9

Essayer de limiter les phénomènes secondaires délétères



MSL: Différentes Approches Thérapeutiques

- (Remplacer le gène défectueux : thérapie génique)
- Remplacer la protéine absente ou défectueuse
 - ◆ Greffe de moelle osseuse allogénique ou de cellules souches hématopoïétiques (génétiquement modifiées ou non)
 - ◆ Thérapie enzymatique substitutive (**ERT** : perfusion d'enzyme recombinante humaine)
- Ralentir le stockage en diminuant la synthèse du substrat mal dégradé « Substrate Reduction Therapy » (SRT)
- « Réparer » l'enzyme défectueuse « Enzyme Enhancement Therapy » (**EET**)
- Traiter les effets secondaires délétères

Nouveaux développements /prospectives

- Améliorer les traitements existants, et passage en clinique de la thérapie génique et cellulaire
- Combiner des thérapies de principes différents
- + approches pour traiter les phénomènes secondaires

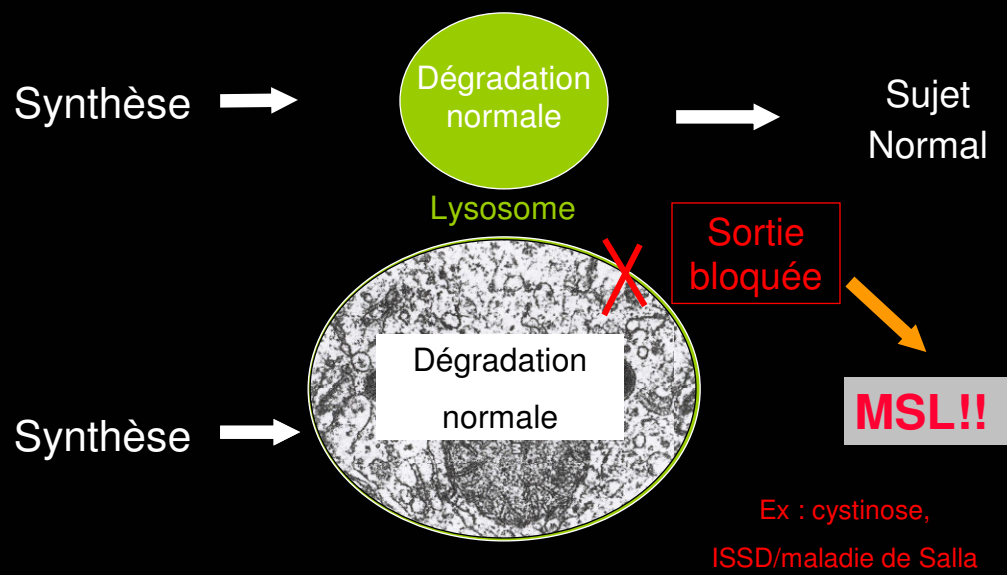
Au total : vers une carte personnalisée

avec des options thérapeutiques individuelles

Difficultés : qui traiter (pronostic?), quand (pré symptomatique?), comment, à quelle dose?



Maladies de Surcharge Lysosomale (MSL)



The efficacy of a therapy is largely dependent on a start at an early stage of the disease

- Systematic presymptomatic screening? But
 - ◆ No really satisfactory marker at the moment
 - ◆ Prognosis ? Whom to treat? and when? = requirement for secondary markers
- Choice of therapy?
Towards a tailored, custom-made individual treatment

Difficulties to find end-points for clinical trials

- Phenotypical heterogeneity for a same enzyme defect
- Limited knowledge of the natural history (« survey study ») of these progressive diseases
- Difficulties for finding relevant clinical end-points in clinical trials : which parameter to measure for documenting a clinical improvement on a limited period of time in these very rare and heterogeneous diseases? When a lesion becomes irreversible?
- ERT does not cure, but prevents a deleterious evolution → difficult to convince health authorities (drug agencies) of the treatment benefits even when they are obvious to the clinicians who follow usually these patients