

# Utilisation de l'enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe

## Retour d'expérience

Pr Pascal LAFORÊT

Centre de référence neuromusculaire Nord/ Est/ Île-de-France

Service de Neurologie, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches

# Enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe

- Traitement basé sur des dizaines d'années de recherche, mis au point fin des années 1990 (alglucosidase alfa, Myozyme ®)
- Production complexe: production sur cellules CHO (bioréacteurs)
- AMM pour toutes les formes de la maladie depuis 2006
- Perfusions bimensuelles a vie/ 300 à 400 000 euros/an



# Enzyme replacement therapy in Pompe disease: where do we stand in adults after 10 years ?



Alglucosidase alfa  
(Myozyme®)

# Quelle efficacité de l'enzymothérapie dans la maladie de Pompe ?

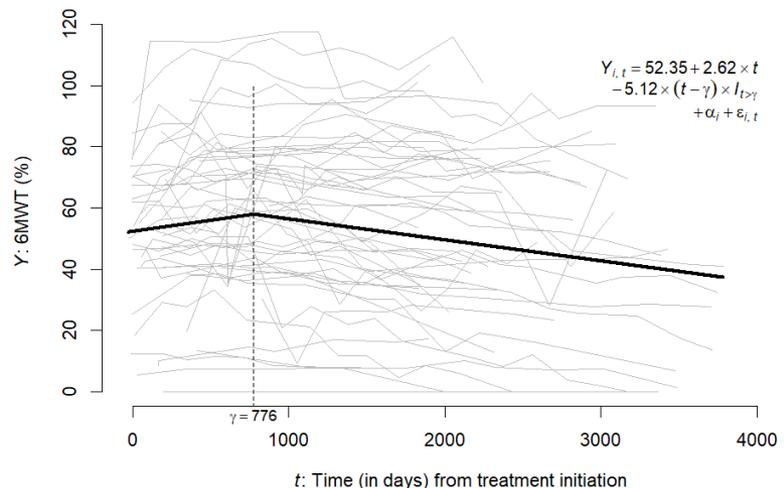
Des améliorations spectaculaires chez certains enfants

Un ralentissement de la maladie chez les adultes

Test de marche de 6 mn sur 10 ans  
(Registre Français de la maladie de Pompe)

Diagnostic a 4 mois

Après 15 mois de traitement



# The French Pompe Registry

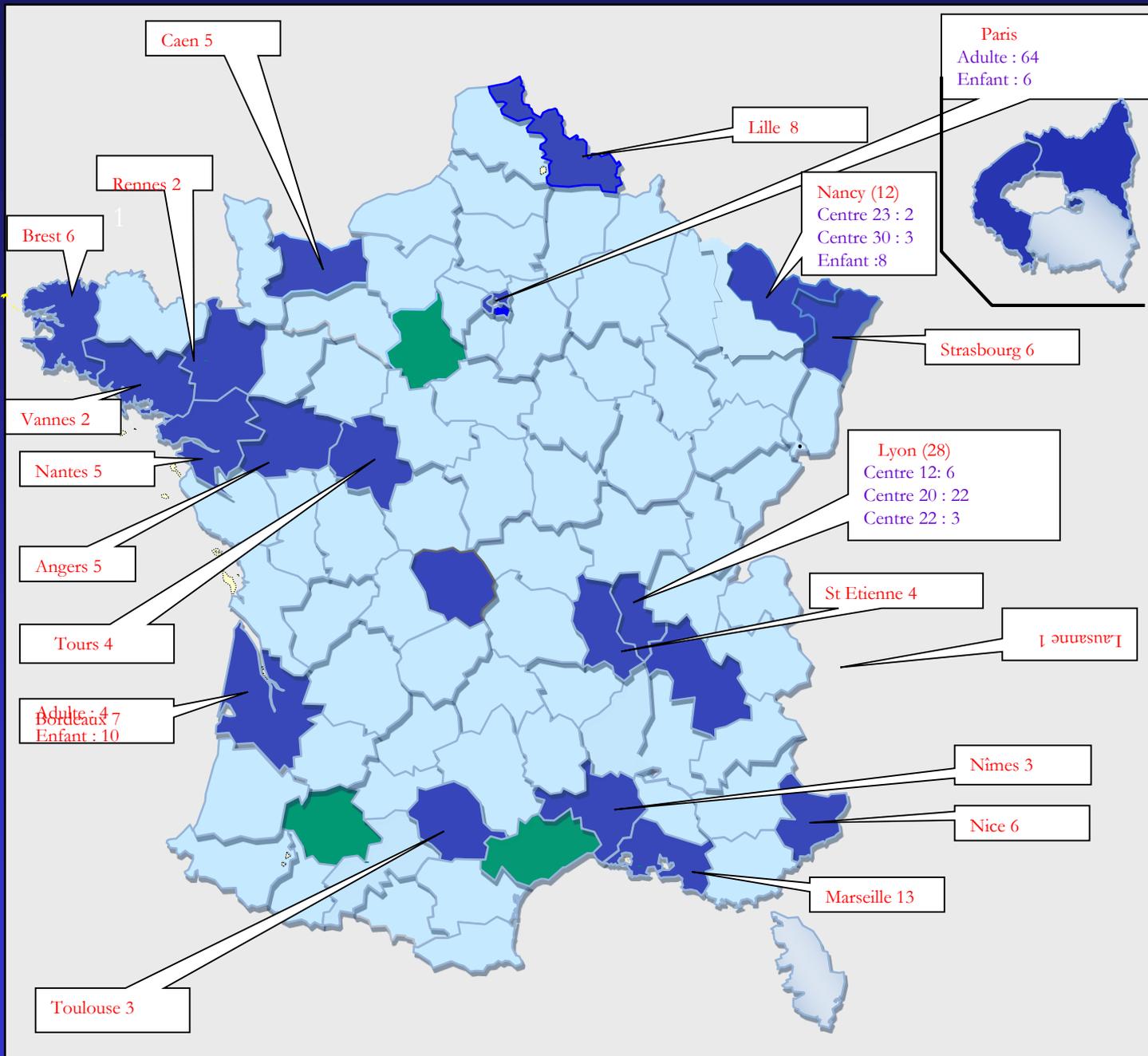
- Created in 2004
- The registry has been qualified by the rare disease registries national committee (INSEM-InVS)
- Hosting: Montpellier, laboratory of Molecular Genetics (Dalil Hamroun)
- Coordinator: Pascal Laforêt
- Data collection: Nadjib Taouagh, Ezzeddine Arrassi
- Funding:
  - Association Francophone des glyco-génoses (AFG) and AFM
  - INSERM-INVS
  - Genzyme



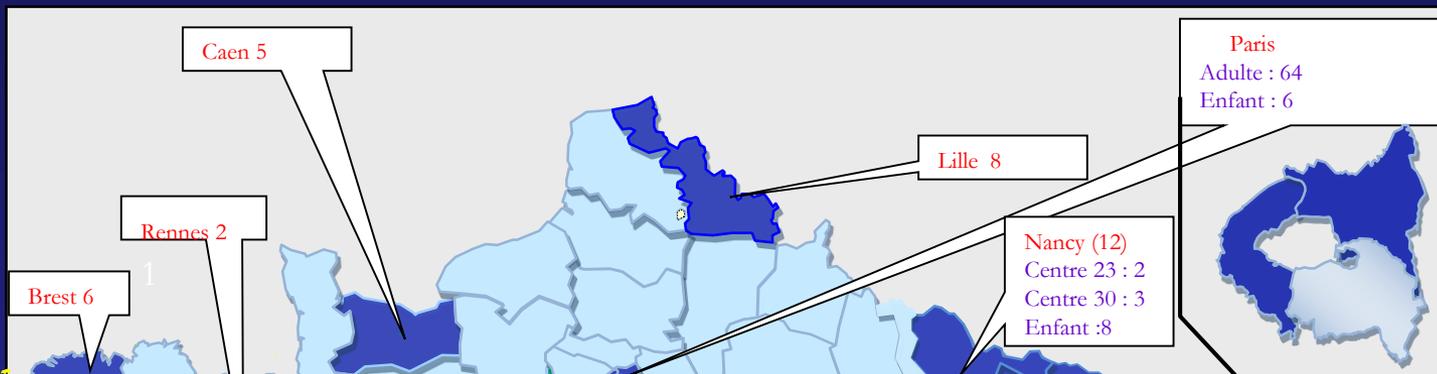
# Main goals of the French Pompe registry

- Initial goal: to improve the knowledge of **natural history** of adults with Pompe disease
- **Exhaustive registration of French patients**, based on the biochemical and molecular diagnosis performed in Paris, Lyon or Toulouse laboratories (Dr C Caillaud, Dr R Froissart, Dr T Levade)
- To evaluate the long term **efficacy and safety of ERT**
- To promote **clinical research** on Pompe disease in France

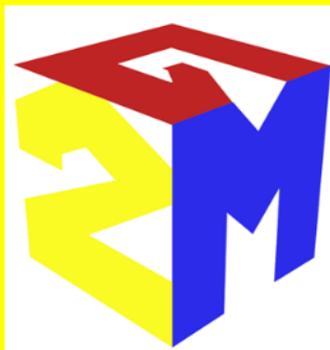
# The 32 French Pompe Registry centers



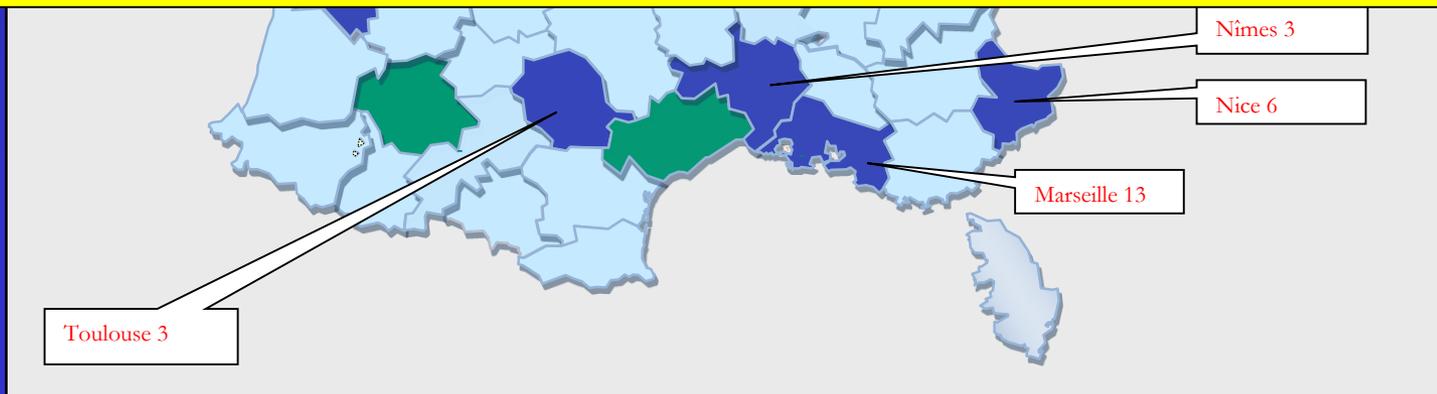
# The 32 French Pompe Registry centers



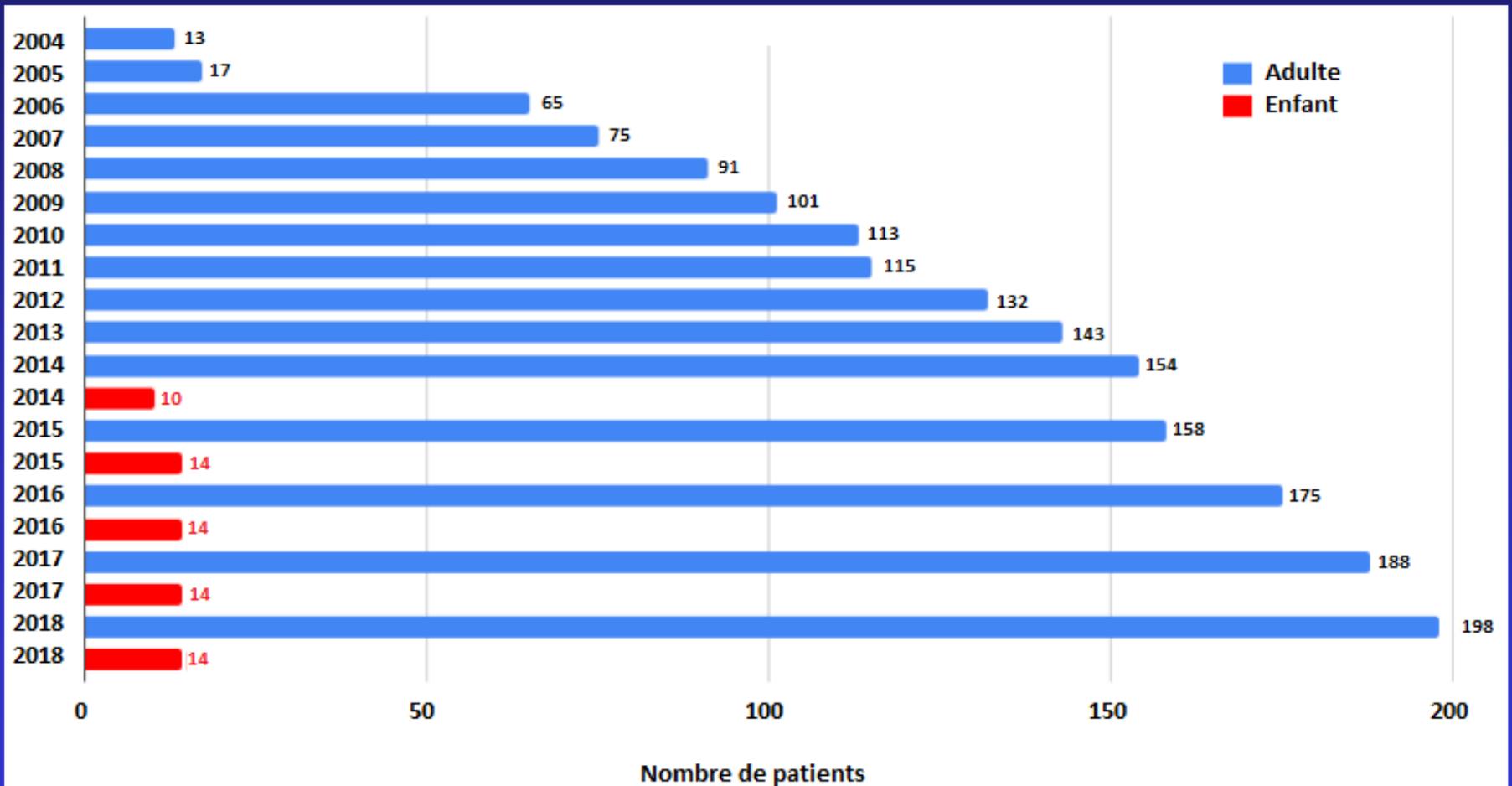
## Collaboration with the French metabolic network



**G2M: B Chabrol, P de Lonlay**



# Inclusions of patients in the French Pompe Registry : 198 LOPD patients in 2018



# National guidelines for diagnosis and treatment of Pompe disease (PNDS)



- Guidelines for specialists and GPs
- Diagnosis criteria
- Start and stop criteria
- Recommendations for assessments and follow-up
- Lists of diagnostic laboratories and reference centers

# National guidelines for diagnosis and treatment of Pompe disease (PNDS)

Protocole National de  
Diagnostic et de Soins

- Guidelines for specialists and  
ORL

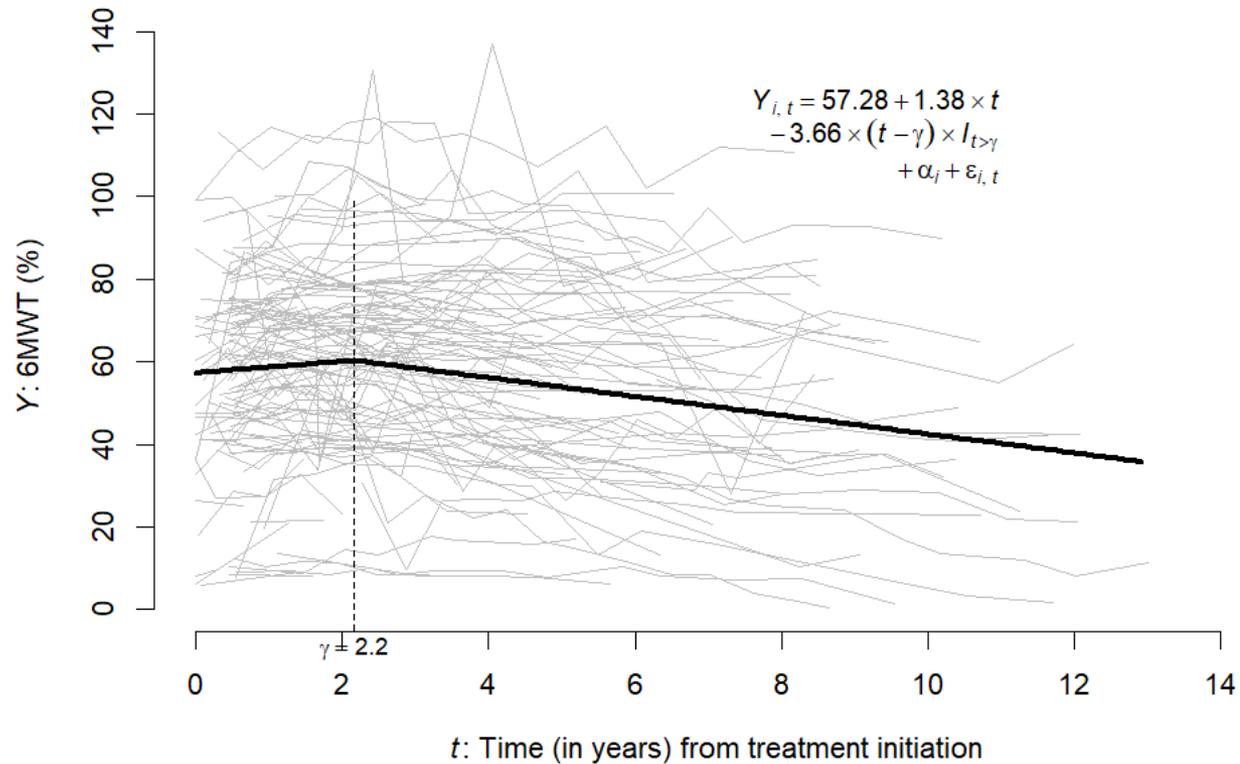
**Réunions téléphoniques/RCP du CETP (Comité  
d'Evaluation du Traitement de la maladie de  
Pompe) pour les cas difficiles :  
Initiation ou arrêt de traitement chez le  
nourrisson  
F Labarthe/Marine Tardieu/Brig**

Filnemus  
Films Neurosciences

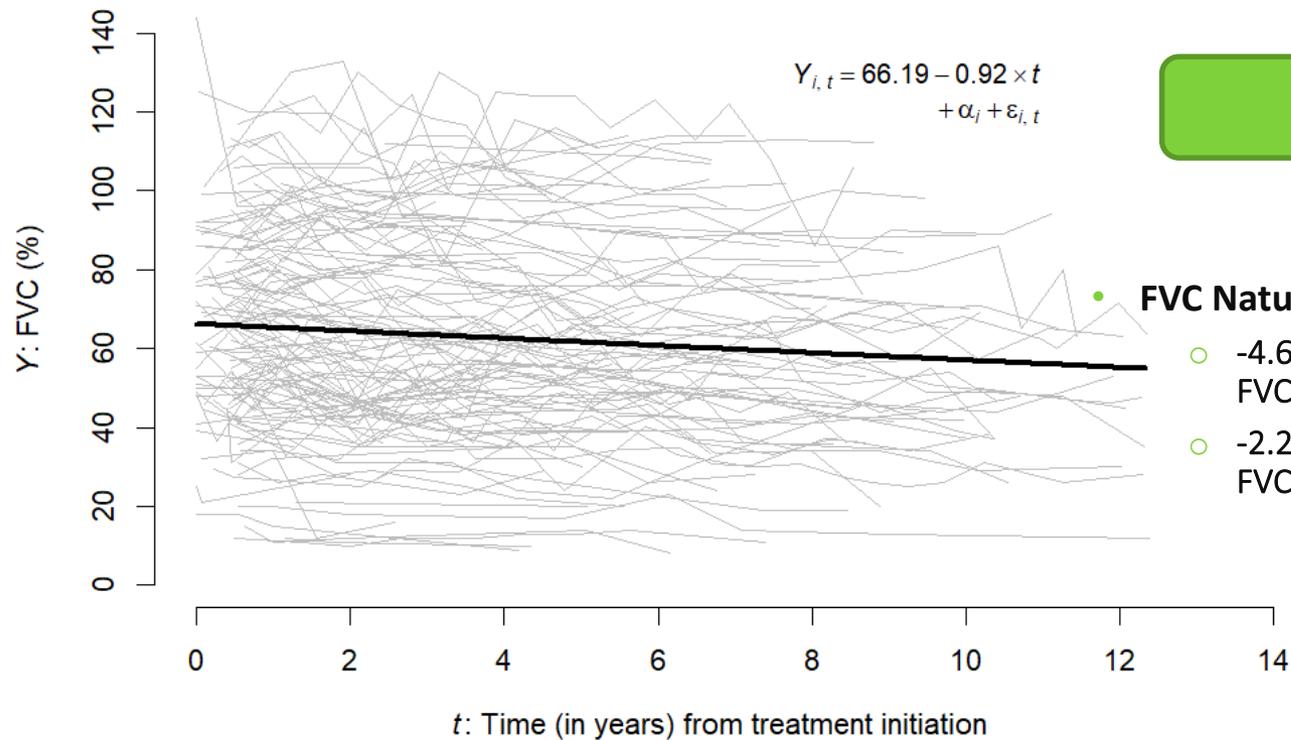
JUILLET 2016

laboratories and reference  
centers

# Effect of ERT in the French LOPD cohort: 6 MWT



# Long-term effect of ERT on the French LOPD cohort: Forced Vital Capacity



# Participation of main French neuromuscular centers to clinical trials

- Lille:
  - C Tard
- Lyon:
  - F Bouhour
- Marseille:
  - S Attarian, E Salort-Campana
- Nice:
  - S Sacconi
- Paris- Garches:
  - P Laforêt
- Dedicated platforms for clinical trials with trained physiotherapists
- Contribution to the following studies:
  - LOPOS/LOTS/SLOTS studies (Myozyme)
  - neoGAA
  - COMET/miniCOMET
  - AMICUS trials
  - Spark trial

# Enzymothérapie dans la maladie de Pompe: les questions en suspens

- Effets a long terme chez l'enfant:
  - Groupe de travail pédiatrique (M Tardieu/F Labarthe)
- Prise en charge des RAP et réactions allergiques chez l'adulte:
  - “GRAPE”: travail en voie de finalisation coordonné par F Bouhour
- Perfusions a domicile:
  - Actions à mener avec G2M ?
- Maintenir au maximum la prise en charge des patients et leur suivi au sein de centres de reference neuromusculaire (adultes +++) ou métaboliques

# Ongoing clinical trials with next generation ERT

- Sanofi-Genzyme (COMET) :
  - NEO-1 and NEO EXT studies:
  - Phase 3 study comparing **avalglucosidase alfa** with alglucosidase alfa in patients with LOPD (completed)
- Amicus Therapeutics (PROPEL study) :
  - Phase 3 study comparing **ATB200/AT2221** (Miglustat) with Alglucosidase/placebo in adults with LOPD
  - ATB200-02 trial
- Valerion Therapeutics :
  - Phase 1/2 study with **VAL-1221** (rh fusion protein)

# Ongoing clinical trials with next generation ERT

- Sanofi-Genzyme (COMET) :

Résultats de l'essai au printemps 2020

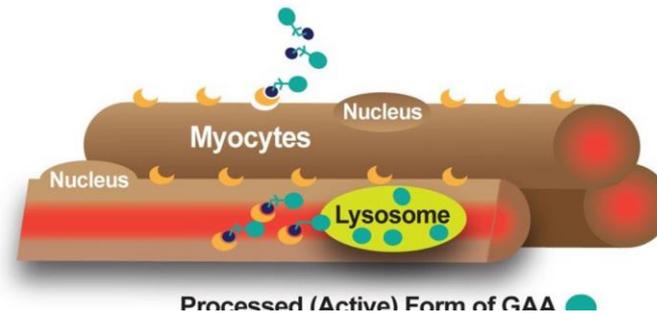
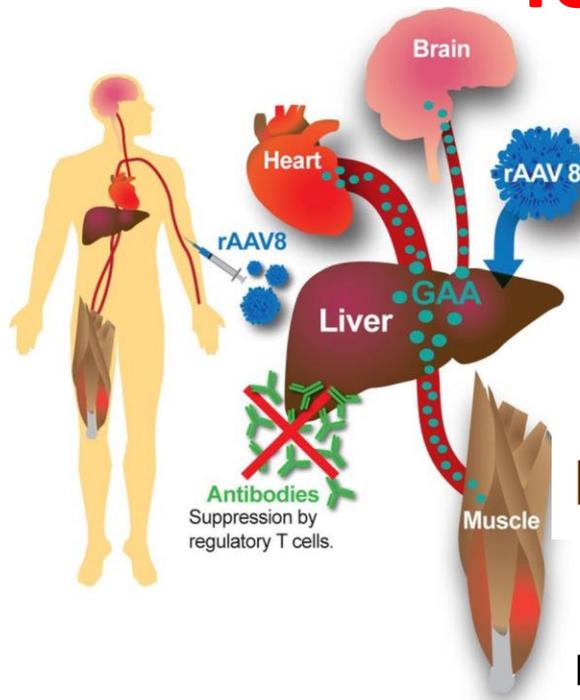
- Amicus Therapeutics (PROPEL study) :

Résultats de l'essai début 2021 ?

- Valerion Therapeutics :

Phase 3 ?

# Progress and challenges of gene therapy for Pompe disease



AAV liver gene transfer with sec-GAA

## Liver depot gene therapy for Pompe disease

Kishnani P , Koebel D, *Ann Transl Med* 2019

Ronzitti G *et al. Ann Transl Med* 2019

Company	Gene therapy vector	Transgene	Target tissue	Development status
Actus <sup>#</sup>	AAV ( <i>in vivo</i> )	GAA	Liver	Phase I/II
Audentes	AAV ( <i>in vivo</i> )	GAA	Muscle and liver	Clinical trial-enabling
Sarepta*	AAV ( <i>in vivo</i> )	GAA	Central nervous system	Preclinical
Spark**	AAV ( <i>in vivo</i> )	Secretable GAA	Liver	Clinical trial-enabling
Amicus	AAV ( <i>in vivo</i> )	Secretable GAA?	Liver	Preclinical
Regeneron	AAV ( <i>in vivo</i> )	CD63-GAA fusion	Liver	Preclinical
AvroBio	Lentivirus ( <i>ex vivo</i> )	GILT-GAA fusion	CD34+ HSC	Preclinical

# 10<sup>ème</sup> Journée Française Maladie de Pompe



**Mercredi 18 Mars 2020**

**Auditorium de l'Institut de Myologie**



**Comité d'Evaluation du Traitement de la Maladie de Pompe (CETP)**

**Société Française de Myologie (SFM)**

**Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme (SFEIM)**

**Association Francophone des Glycogénoses (AFG)**

**Association Française contre les Myopathies (AFM)**

**Association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)**

