

MPS III B : traitement enzymatique par voie intracérébroventriculaire

mercredi 19 avril 2017, par [Denis LE BASTARD](#)



Le congrès WORLD a permis au laboratoire BioMarin de faire le point sur l'avancement de leur traitement « BMN 250 » pour la maladie de Sanfilippo type B (MPS III B).

BMN 250 est une protéine de fusion associant l'enzyme recombinante humaine NAGLU (l'enzyme déficiente dans le Sanfilippo B) et une partie de la protéine IGF2 (Insulin-like Growth Factor 2). Le résultat de cette fusion est de permettre à l'enzyme NAGLU d'atteindre les cellules du cerveau grâce aux récepteurs de l'IGF2. BMN 250 est administrée directement dans le liquide qui baigne le cerveau (administration dite par voie intracérébroventriculaire). Cette approche est identique à celle développée pour le traitement de la céréoïde lipofuscinose de type 2 (CLN2) dont les résultats de l'essai clinique ont montré qu'en comparaison de l'histoire naturelle, l'évolution de la maladie est fortement ralentie, parfois stoppée, à ce jour.

Les résultats précliniques chez les chiens ont permis de conclure que le traitement était bien toléré, qu'il y avait une réduction de la perte de la substance blanche au niveau du cerveau et une amélioration des tests cognitifs. Les chiens MPS III B ont été traités depuis leur naissance (donc avant le début des symptômes) durant 18 mois avec une perfusion toutes les 2 semaines. Différentes doses ont été testées. Celle à 48 mg a permis d'obtenir les meilleurs résultats en comparaison avec des chiens non malades.

Afin de déterminer l'impact du traitement sur les symptômes cliniques, il était cependant nécessaire de comprendre au préalable la progression de cette maladie et plus particulièrement le déclin cognitif chez les malades sans traitement. Le laboratoire BioMarin a donc mené deux études observationnelles. La première avait pour objectif de quantifier la progression du déclin cognitif chez des enfants malades âgés de 1 à 5 ans et ayant une fonction cognitive encore préservée. La seconde étude avait pour but de saisir l'impact global de la maladie, incluant les malades de tout âge et de tout niveau de gravité.

En parallèle, BioMarin a lancé un essai clinique de phase I-II pour évaluer la sécurité d'un tel traitement et son impact sur la fonction cognitive. Cette étude se fait en deux étapes. La première période consiste en une perfusion toutes les semaines par voie intracérébroventriculaire à des doses augmentées (escalade de dose de 30, puis 100 et enfin 300 mg) si tout se passe bien durant au moins 4 semaines. 3 malades sont concernés par cette première phase qui dure au total 48 semaines. L'objectif de cette période est d'établir la dose optimale. La seconde partie, dite phase d'extension, inclura 20 à 30 patients supplémentaires. Ils seront traités sur 48 semaines à la dose optimale tolérée définie en première période. Les résultats obtenus chez les malades traités seront comparés à ceux obtenus lors des études observationnelles.

Cet essai clinique se déroulera en Allemagne, Espagne et Angleterre. Elle est en cours de recrutement. Des critères sont comme pour tout essai clinique définis pour pouvoir y participer.

Avril 2017