

1	Promoteur : INSERM	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : AAVrh.10cuARSA	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : AAVrh.10cuARSA	
4	Titre complet de la recherche : « Etude de phase I/II, monocentrique, ouverte, de l'administration intracérébrale directe de vecteur viral associé à l'adénovirus de sérotype rh10 (VAArh10) déficient pour la réplication, codant l'ADNc du gène ARSA humain chez des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique »	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Patrick AUBOURG l'investigateur coordonnateur 5 investigateurs au total	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : AP-HP Hôpitaux Universitaires Henri Mondor (Créteil) Hôpital Trousseau Hôpital Bicêtre Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades	
7	Publications <sup>3</sup> : (Sevin, C. <i>et al.</i> (2018) Intracerebral gene therapy in children with metachromatic leukodystrophy: Results of a phase I/II trial. <i>Mol. Genet. Metab.</i> 123, S129	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : I /II
8.1	- date de la première inclusion : 31/03/2014	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 20/12/2022	
10	Objectif principal de la recherche : Evaluer la tolérance de l'administration intracérébrale d'une dose unique d'AAVrh.10cuARSA. La tolérance sera évaluée par l'évaluation clinique, les signes vitaux, les examens biologiques, l'imagerie cérébrale et l'enregistrement de tout événement indésirable.  Objectifs secondaires de la recherche : Evaluer l'efficacité de l'administration intracérébrale d'une dose unique d'AAVrh.10cuARSA pour arrêter la progression de la maladie.	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Phase I/II, Etude monocentrique, non randomisée, ouverte, avec escalade de dose et dose unique	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 6	
12.2	- nombre de personnes analysées : 04	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non-inclusion : Critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Garçons ou filles avec une forme précoce de la LDM</li> <li>- Age compris entre 6 mois et 5 ans inclus</li> <li>- Diagnostic de la LDM basé sur les mesures d'activité ARSA dans les leucocytes et sur l'accumulation de sulfatides dans les urines, associé à l'activité normale d'au moins une autre sulfatase.</li> </ul>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.


	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consentement éclairé signé et accord pour un suivi pendant deux ans à partir du traitement.</li> <li>- Valeurs normales des paramètres standards de laboratoire. Selon le jugement de l'investigateur, des valeurs légèrement modifiées pour les tests de laboratoire standard (maximum de niveau de grade 1 selon la dernière version des Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) ne peuvent porter atteinte à l'inclusion du patient</li> </ul> <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de la protéine ARSA déterminée par immunocytochimie et / ou ELISA</li> <li>- Age gestationnel &lt;32 semaines d'aménorrhée et âge &lt; 1 an</li> <li>- Atrophie cérébrale avec un espace subdural &gt;10mm dans la région frontale.</li> <li>- QI de performance &lt;50 à la WPPSI-III ou score de fonction cognitive &lt; 3ième percentile au test de développement infantile de Bayley</li> <li>- Si âgé de plus de 16 mois à l'inclusion, incapacité à marcher quelques pas seul Ou Incapacité à marcher quelques pas avec aide d'un seul côté associé à l'incapacité à se mettre debout seul</li> <li>- Impossibilité à pratiquer une anesthésie</li> <li>- Tumeur, malformation cardiaque ou dysfonctionnement rénal ou hépatique</li> <li>- Désordre neurologique, sauf bénin, non lié à la LDM</li> <li>- Toute autre condition médicale cliniquement significative, non traitée et comorbide, informée par l'investigateur, incluant des maladies cardiaques, pulmonaires et rénales.</li> <li>- Impossibilité à pratiquer une IRM</li> <li>- Impossibilité à pratiquer les potentiels évoqués</li> <li>- Participation à un autre essai thérapeutique pour la LDM</li> <li>- Non affilié à un régime de sécurité sociale français ou équivalent</li> </ul>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : AAVrh.10cuARSA AAVrh.10cuARSA est injecté intracérébralement dans 12 sites de la substance blanche des centres ovales des deux hémisphères (6 sites par hémisphère).
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : Dose unique
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17 17.1 17.2 17.3	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'efficacité :</li> </ul> <p><b>1) Primaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de sévérité neurologique pour les patients LDM, avant le traitement, et à M+1, M+3, M+6, M+12, M+18, et M+24.</li> </ul> <p><b>2) Secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fonctions motrices, avant le traitement (GMFM, Ashworth et ICARS), et à M+1, M+3, M+9, M+15 (seulement GMFM et Ashworth), M+6, M+12, M+18, et M+24 pour (GMFM, Ashworth et ICARS).</li> <li>• Examen neurologique avant le traitement et à chaque visite</li> <li>• Fonctions cognitives : test BSID (0-42 mois) ou test de WPPSI-III (43mois- 6 ans), avant le traitement et à M+ 3, M+ 9, M+15 et M+24.</li> <li>• Score de sévérité LDM à l'IRM cérébrale, paramètres de DTI, d'atrophie cérébrale et spectroscopie avant le traitement, et à M+1, M+3, M+6, M+9, M+15 et M+24.</li> <li>• Activité ARSA testée dans le LCR et les échantillons de sang avant le traitement, et ensuite selon le calendrier de l'étude.</li> <li>• Evaluation électrophysiologique (vitesse de conduction nerveuse périphérique, et potentiels évoqués visuels, auditifs et somatosensoriels) avant le traitement et à M+3, M+15 et M+24.</li> </ul> <p>- de sécurité :</p>

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi précoce, évaluant la tolérance à la procédure neurochirurgicale (M0-M1) :</li> <li>• Examens cliniques et neurologiques et enregistrement des événements indésirables liés à la procédure à J+1, J+3, J+7 et J+11 et à M +1. Tests standards de laboratoire à J +1, +3, J+11 et M+1.</li> <li>• Scanner cérébral fait dans les 36h suivant la neurochirurgie</li> <li>• IRM cérébrale faite entre J6 et J10 et à M+1</li> <li>• Suivi après la procédure neurochirurgicale (M1-M24)</li> <li>• Examens cliniques et tests standards de laboratoire et enregistrement des événements indésirables à M+1 puis selon le même calendrier que les critères d'efficacité.</li> <li>• IRM cérébrale faite à M+3, M+6, M+9, M+15 et M+24, et selon le jugement de l'investigateur, IRM cérébrale à M+12 et M+18.</li> </ul> <p>- autre(s) :</p>
18	Analyses statistiques : Il s'agit d'un essai ouvert dans lequel il n'y a pas d'analyse statistique des données prévue. Seulement 4 patients ont été recrutés dans cette étude.
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p><b>Rapport d'étude final – Clôture de l'essai clinique</b></p> <p>19.1 <b>Titre de l'étude</b> : Essai clinique de phase I-II sur l'administration intracérébrale d'un vecteur viral adéno-associé (AAVrh.10-hARSA) pour le traitement des formes précoces symptomatiques de la</p> <p>19.2 leucodystrophie métachromatique (MLD)</p> <p><b>Investigateurs principaux</b> : P Aubourg, C Sevin</p> <p>19.3 <b>Objectif de l'étude</b> :</p> <p>L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'administration intracérébrale du vecteur viral AAVrh.10-hARSA codant pour l'enzyme humaine ARSA chez des patients atteints de MLD à un stade présymptomatique ou évolutif précoce.</p> <p>Méthodologie :</p> <p>L'essai a inclus quatre enfants atteints de MLD (trois de forme tardive infantile [LI] et un de forme juvénile précoce [EJ]), âgés de 9 mois à 5 ans. Deux patients ont été traités à un stade pré-symptomatique et deux à un stade symptomatique précoce. Chaque patient a reçu une dose de <math>10^{12}</math> ou <math>4 \times 10^{12}</math> VGC du vecteur AAVrh.10-hARSA, administrés en 12 sites dans les centre semi-ovales de la substance blanche cérébrale. Un traitement par corticostéroïdes a été administré de J-1 à J+10.</p> <p><b>Résultats :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Survie des patients</b> : Deux patients ont été retirés de l'étude à M+12 à la demande des parents. Les deux autres patients restants dans l'étude sont décédés à l'âge de 9 et 10 ans en raison de la progression de la maladie et de complications respiratoires liées à leur détérioration neurologique.</li> <li>• <b>Tolérance et sécurité</b> : 62 effets indésirables (AEs) et 18 effets indésirables graves (SAEs) ont été rapportés. Parmi eux, un SAE a été attribué à la procédure neurochirurgicale (saignement intracrânien, résolu spontanément). Un SAE (crises épileptiques et troubles respiratoires à M+8, résolu après traitement correcteur) a été déclaré lié au traitement par le promoteur de l'étude.</li> <li>• <b>Suivi biologique et immunitaire</b> : Aucune anomalie des paramètres vitaux ni aucune anomalie biologique significative n'ont été observées. Le vecteur AAVrh.10-hARSA a été détecté dans l'urine jusqu'à J+2 et dans le sang jusqu'à M+3. Des AC anti-AAV ont été détectés dans le sang avec augmentation jusqu'à M+12 avant de se stabiliser ou diminuer. Aucun signe de réponse immunitaire cellulaire contre le transgène ARSA n'a été détecté.</li> <li>• <b>IRM cérébrale</b> : Des hyper-signaux T2/Flair autour des sites d'injection ont été observés à partir de M+3, restant stables par la suite, indépendamment de la dose administrée et sans impact clinique.</li> <li>• <b>Efficacité biologique</b>: L'activité enzymatique ARSA dans le LCR, indétectable avant traitement, a significativement augmenté après l'injection, atteignant 20-70 % des valeurs normales au dernier point de suivi, démontrant la fonctionnalité du vecteur.</li> <li>• <b>Efficacité clinique</b> : Malgré une restauration prolongée de l'activité ARSA, les patients symptomatiques ont poursuivi leur détérioration et les patients pré-symptomatiques ont développé la maladie, sans différence significative par rapport à l'évolution naturelle de la MLD (en particulier pour les patients traités avant le début des symptômes, l'évolution de leur maladie n'était pas différente de celle de leur frère ou sœur cas index qui n'avaient pas reçu de traitement).</li> </ul> <p><b>Conclusions</b> : L'administration intracérébrale du vecteur AAVrh.10-hARSA a montré un bon profil de tolérance et une restauration soutenue de l'activité enzymatique ARSA dans le LCR. Cependant, ces améliorations biologiques ne se sont pas traduites par un bénéfice clinique significatif, les patients traités continuant à évoluer selon l'histoire naturelle de la maladie. Ces résultats suggèrent la nécessité d'optimiser les stratégies thérapeutiques pour améliorer le pronostic des patients atteints de MLD.</p>

	<p><b>L'étude est officiellement close, et les données recueillies fourniront une base pour d'éventuelles recherches futures sur le traitement des formes précoces de la MLD.</b></p> <p><b>Données présentées au World Symposium à San Diego en 2018</b> (Sevin, C. <i>et al.</i> (2018)  Intracerebral gene therapy in children with metachromatic leukodystrophy: Results of a phase I/II trial.  <i>Mol. Genet. Metab.</i> 123, S129</p> <p><b>Rédigé par le Dr Caroline SEVIN</b></p> 
20	Date du rapport : 30/01/2025
21	Numéro EudraCT : 2011-004410-42
22	Date de transmission du rapport : 28/04/2025 Signature : Nom / qualité : Sandrine COUFFIN-CADIERGUES, Responsable Promotion PRC