

Flash sur la thérapie génique dans le déficit en AADC

Journée nationale BRAIN-TEAM

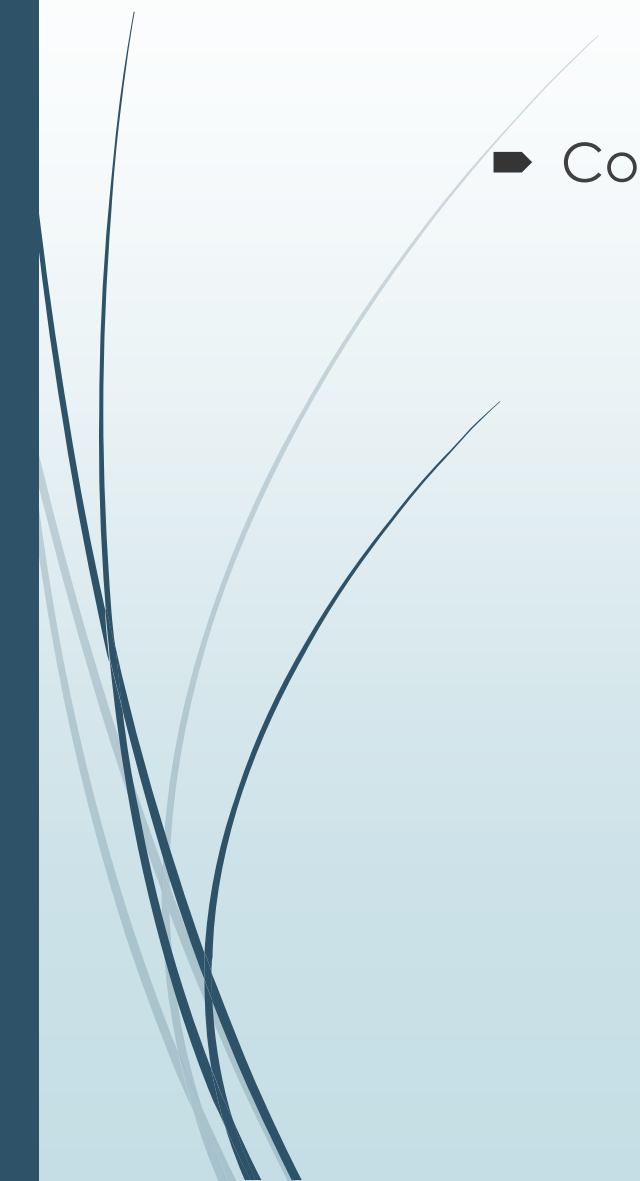
Dr Claudia RAVELLI, Dr Diane DOUMMAR

Centre de référence Neurogénétique, Mouvements anormaux de l'enfant à l'adulte

Hôpital Armand Trousseau, Paris



Liens d'intérêt

- Consultant pour PTC thérapeutics
- 



Thérapie Génique (TG) dans le Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC)

Diagnostic clinique et biologique du déficit en AADC

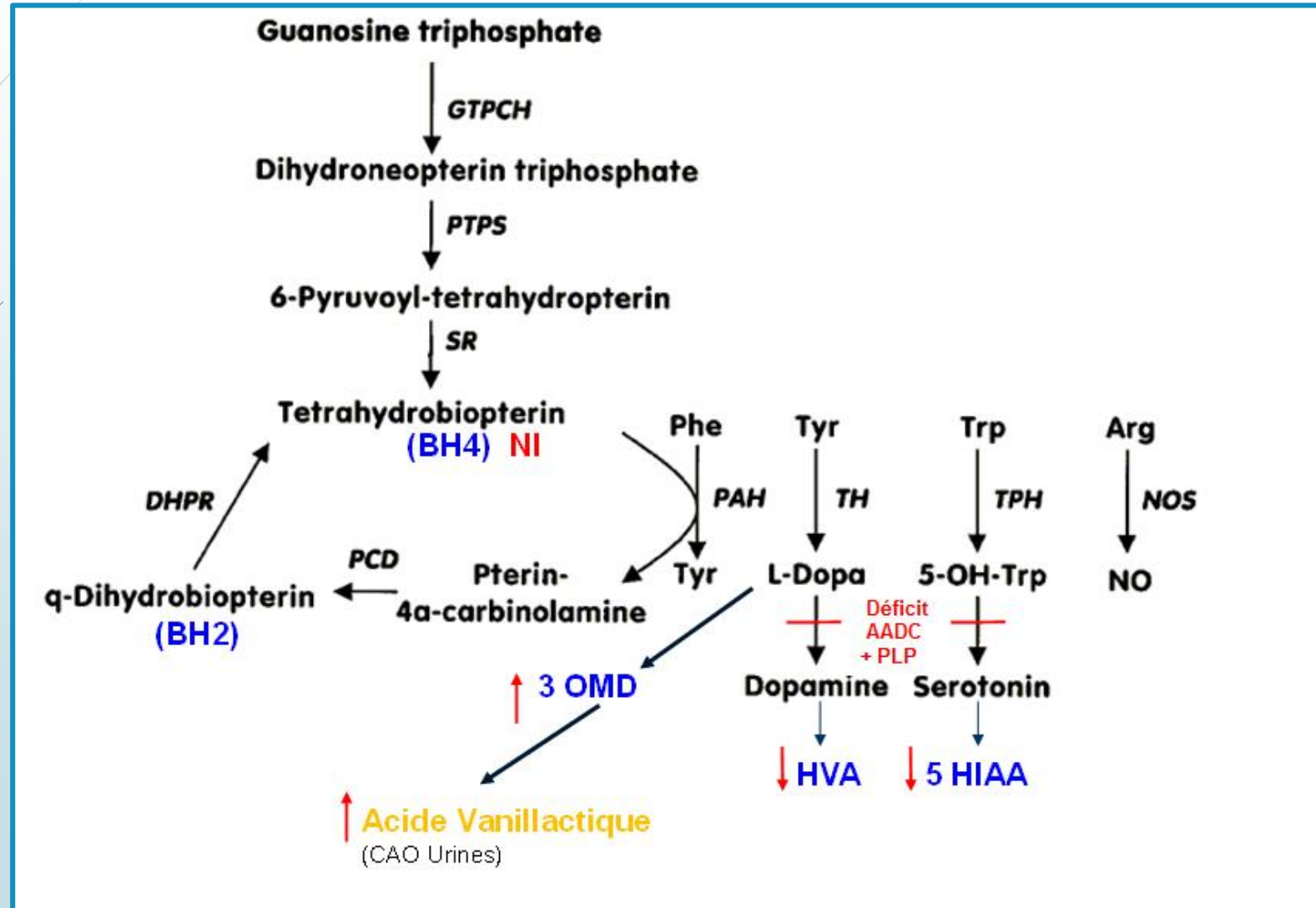
Présentation des essais cliniques de TG

Cas de la France

Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC)

- Pathologie rare, décrite en 1990 (Hyland K, *J Inherit Metab Dis*) sur analyse neurotransmetteurs LCR
- Environ 135 patients décrits à ce jour ; à Taiwan, incidence plus élevée, 1/32 000 nés, effet fondateur mut 714+4A->T
- Transmission autosomique récessive
- Anomalie dans le gène *DDC* → **anomalie dans la synthèse des catécholamines (dopamine, épinéphrine et norépinephrine) et de la sérotonine**

Déficit en AADC – diagnostic



Déficit en AADC – clinique



FORME SEVERE, la plus fréquente (80 %)

- Hypotonie marquée, dès les premiers mois de vie
- absence d'acquisitions posturo-motrices → **retard psychomoteur**
- **mouvements anormaux** : dystonie des membres, hypokinésie, dyskinésies (rares), myoclonies non épileptiques, souvent **fluctuations diurnes**
- **crises oculogyres** ++
- **Signes dysautonomiques** : congestion nasale, hypersudation, ptosis, hypoglycémie, hypothermie, hypotension
- Troubles du sommeil, irritabilité ++
- Difficultés de déglutition et alimentaires ; troubles du transit

Pearson et al, 2020 ; Ni-Chung Lee et al, 2019 ; Wassenberg et al, 2017

Déficit en AADC – clinique

FORME SEVERE, la plus fréquente (80 %)

- Hypotonie marquée, dès les premiers mois de vie
- absence d'acquisitions posturo-motrices → **retard psychomoteur**
- **mouvements anormaux** : dystonie des membres, hypokinésie, dyskinésies (rares), myoclonies non épileptiques, souvent **fluctuations diurnes**
- **crises oculogyres** ++
- **Signes dysautonomiques** : congestion nasale, hypersudation, ptosis, hypoglycémie, hypothermie, hypotension
- Troubles du sommeil, irritabilité ++
- Difficultés de déglutition et alimentaires ; troubles du transit

Pearson et al, 2020 ; Ni-Chung Lee et al, 2019 ; Wassenberg et al, 2017

Traitement pharmacologique :

- agonistes dopaminergiques, inhibiteurs des la MAO, L-Dopa
- B6, PLP, acide folinique, médicaments anticholinergiques, mélatonine, BDZ
- Peu de réponse clinique

Wassenberg et al, 2017

Déficit en AADC – clinique

FORME MODEREE, 20 % des patients

- **Réponse partielle aux traitements** par agonistes dopaminergiques ou inhibiteurs de la MAO
- Retard du neurodéveloppement léger à modéré (marchants)
- Signes dysautonomiques et troubles digestif qui peuvent être au premier plan
- Mouvements anormaux, crises oculogyres moins fréquents et intenses
- Rares formes modérées à début plus tardif, plutôt a révélation endocrinologique (hypoglycémie) avec peu de signes neurologiques (Arnoux et al, 2013)

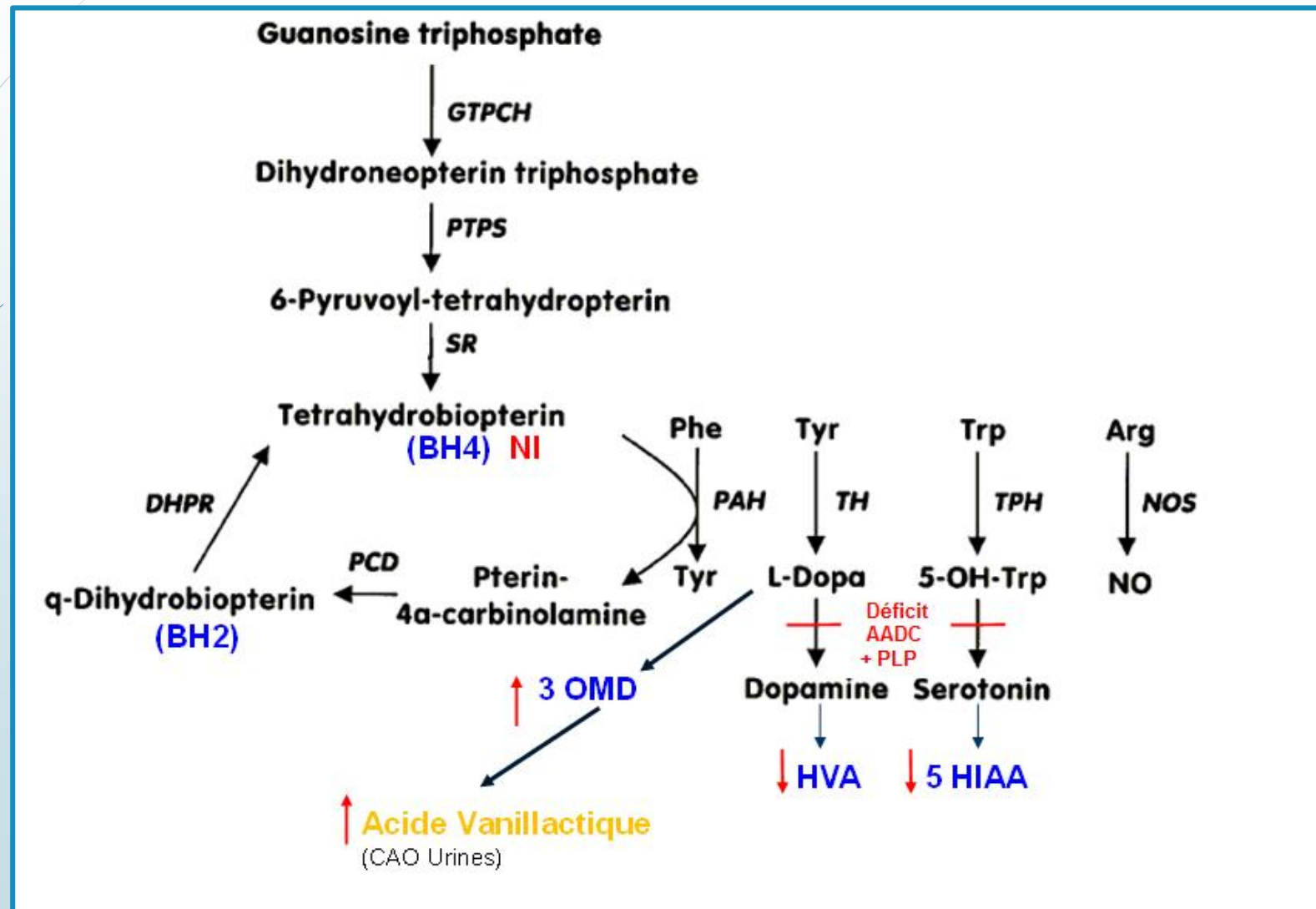
Déficit en AADC – diagnostic

Dosage de neurotransmetteurs dans le LCR : profil caractéristique

- ▀ ↓ HVA, ↓ 5 HAAI, ↓ 3 MHPG
- ▀ ↑ L-Dopa et ↑ 5 OH Trp; ↑ 3 OMD
- ▀ Pérines Nles

CAO urines : ↑ Acide Vanillactique

Déficit en AADC – diagnostic



Déficit en AADC – diagnostic

Dosage de neurotransmetteurs dans le LCR : profil caractéristique

- ▀ ↓ HVA, ↓ 5 HAAI, ↓ 3 MHPG
- ▀ ↑ L-Dopa et ↑ 5 OH Trp; ↑ 3 OMD
- ▀ Pérines Nles

CAO urines : ↑ Acide Vanillactique

Analyse génétique ciblée gène **DDC** (*nombreuses mutations*)

- ▀ Peu de corrélation génotype –phénotype
- ▀ Variant taiwanaise associé à des formes sévères (714+4A->T , splicing variant)

Activité enzymatique AADC dans le sang : ↓ ↓

Dosage 3 OMD sur papier buvard (Brennenstuhl et al 2018, Chen et al 2014) : ↑ ↑

Analyse qui n'est pas encore disponible en France



Thérapie génique

20 enfants traités par TG publiés

19 formes sévères / 1 forme modérée

- Hwu et al. 2012 (4 enfants)
- Chien et al. 2017 (10 enfants)
- Kojima et al. 2019 (6 enfants)

Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency

2012

Wuh-Liang Hwu,^{1,2*} Shin-ichi Muramatsu,³ Sheng-Hong Tseng,⁴ Kai-Yuan Tzen,^{5,6} Ni-Chung Lee,¹ Yin-Hsiu Chien,¹ Richard O. Snyder,^{7,8,9} Barry J. Byrne,⁷ Chun-Hwei Tai,¹⁰ Ruey-Meei Wu¹⁰

Etude pilote avec traitement compassionnel

→ Enfants avec **Forme clinique sévère**, mut 714+4A->T, espérance de vie <10 ans

4 enfants traités

4 ans → 6 ans

1 garçons, 3 filles

16 enfants, groupe contrôle

2 ans → 11 ans

6 garçons, 10 filles

Follow up de **2 ans** ; mise à jour sur **l'évolution à 5 ans**

Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency

Wuh-Liang Hwu,^{1,2*} Shin-ichi Muramatsu,³ Sheng-Hong Tseng,⁴ Kai-Yuan Tzen,^{5,6} Ni-Chung Lee,¹ Yin-Hsiu Chien,¹ Richard O. Snyder,^{7,8,9} Barry J. Byrne,⁷ Chun-Hwei Tai,¹⁰ Ruey-Meei Wu¹⁰

- Approche stéréotaxique
- 2 Injections dans chaque Putamen
- Vecteur AAV2, promoteur CMV
- $1,6 \times 10^{11}$ vg
- Absence de complication péri-interventionnelles
- Sortie à domicile à J7

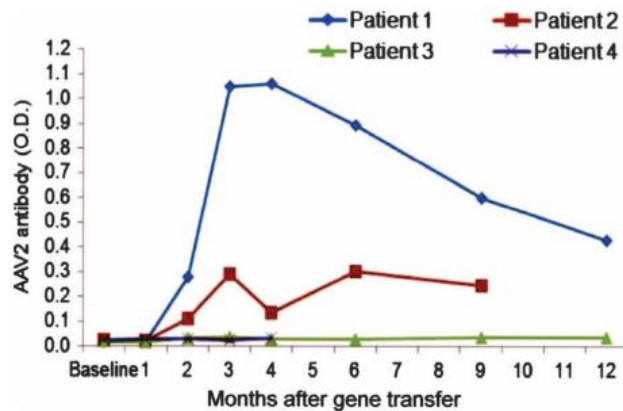
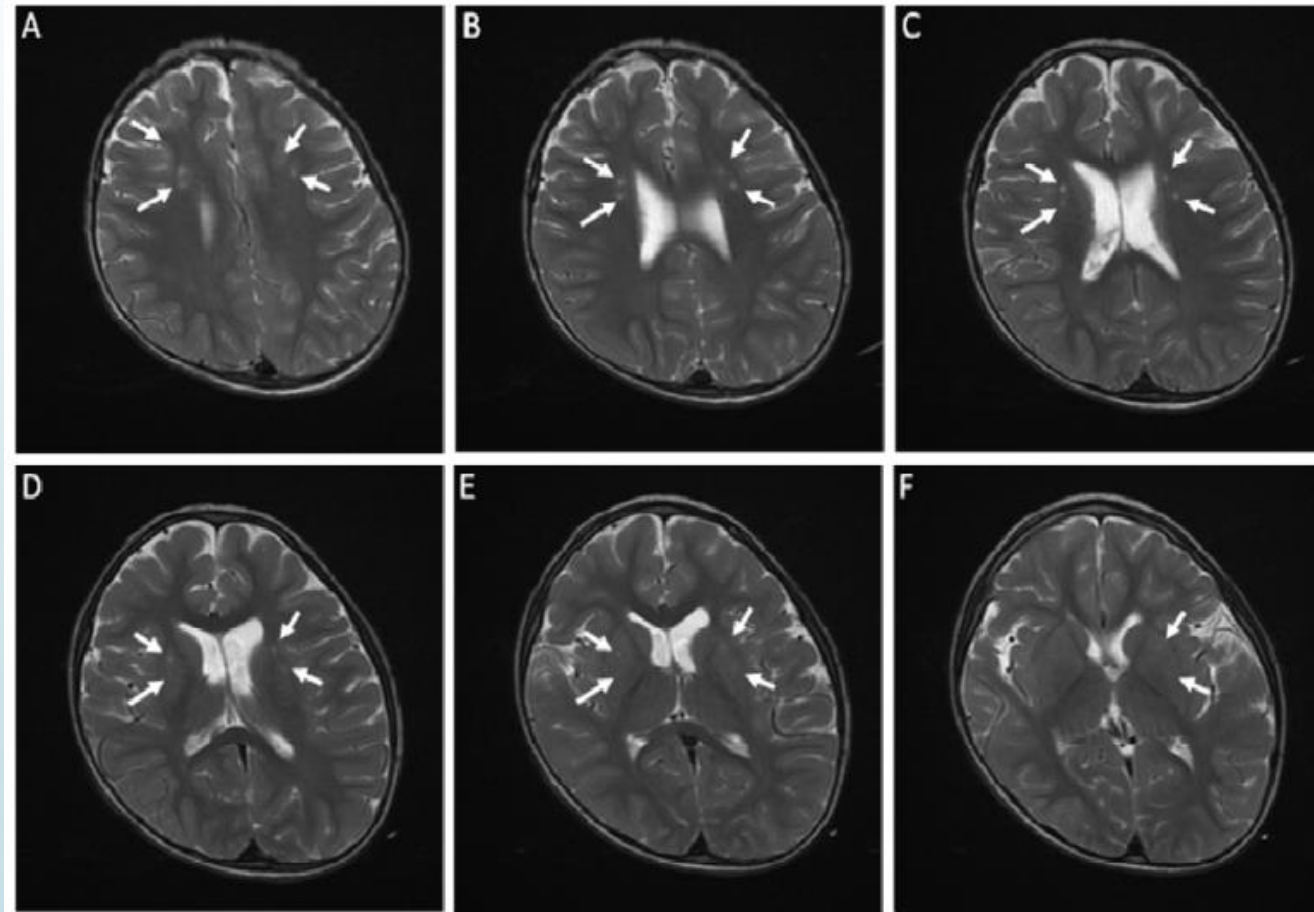


Fig. 3. Anti-AAV2 antibody titers in patients after gene transfer. The serum levels of antibodies against the AAV2 vector were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The ELISA method used in this study was developed for the rapid screening of neutralizing antibodies (nAbs) using whole vector particles as antigens. O.D., optical density.



Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency

Wuh-Liang Hwu,^{1,2*} Shin-ichi Muramatsu,³ Sheng-Hong Tseng,⁴ Kai-Yuan Tzen,^{5,6} Ni-Chung Lee,¹ Yin-Hsiu Chien,¹ Richard O. Snyder,^{7,8,9} Barry J. Byrne,⁷ Chun-Hwei Tai,¹⁰ Ruey-Meei Wu¹⁰

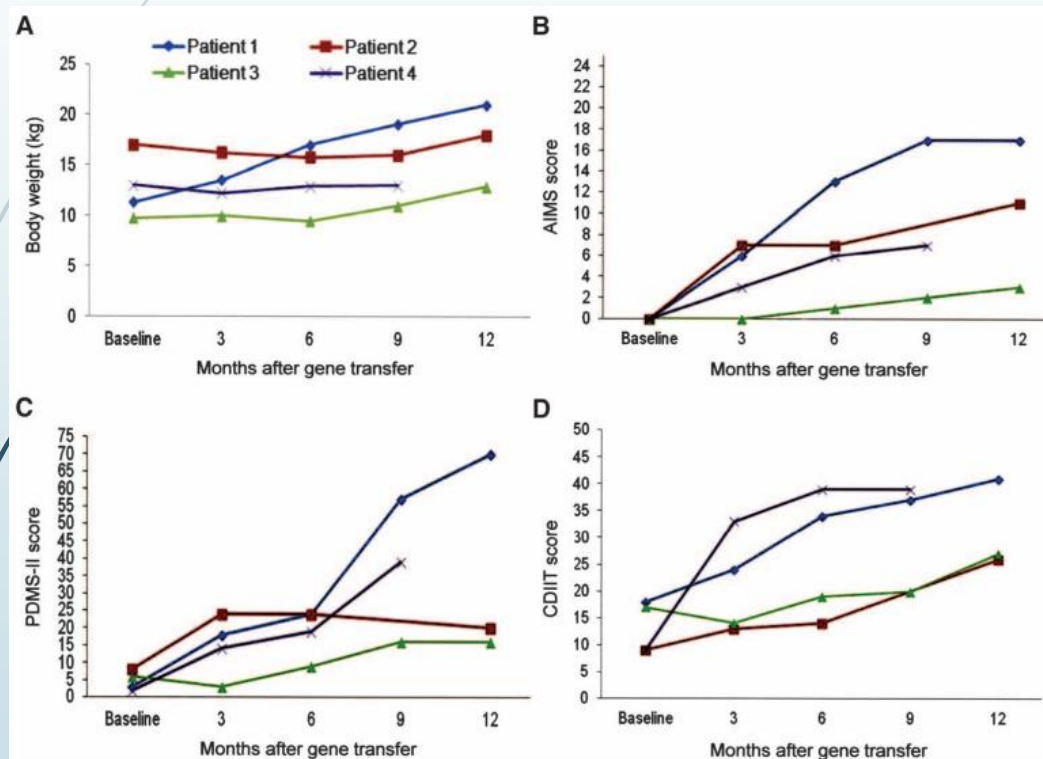


Fig. 1. The improvement of growth and motor development after gene transfer. The data shown are from before (baseline) and up to 12 months after gene transfer. (A) Patient weight gains. (B) The increased raw scores on the AIMS indicate improvements in motor milestones. (C) The increases on the PDMS-II indicate gains in gross and fine motor skills. (D) The increases in the CDIIT indicate improvements in both cognition and motor development.

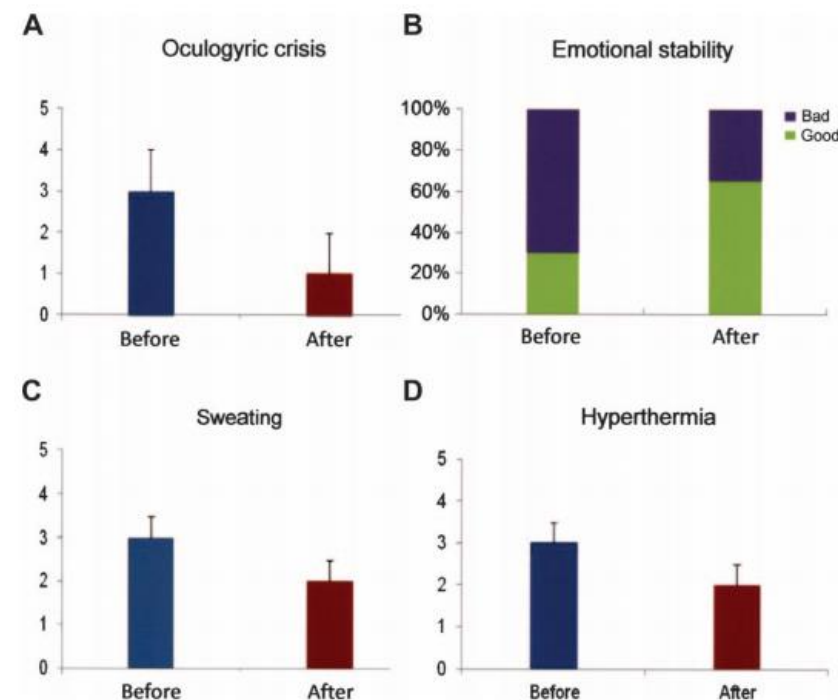
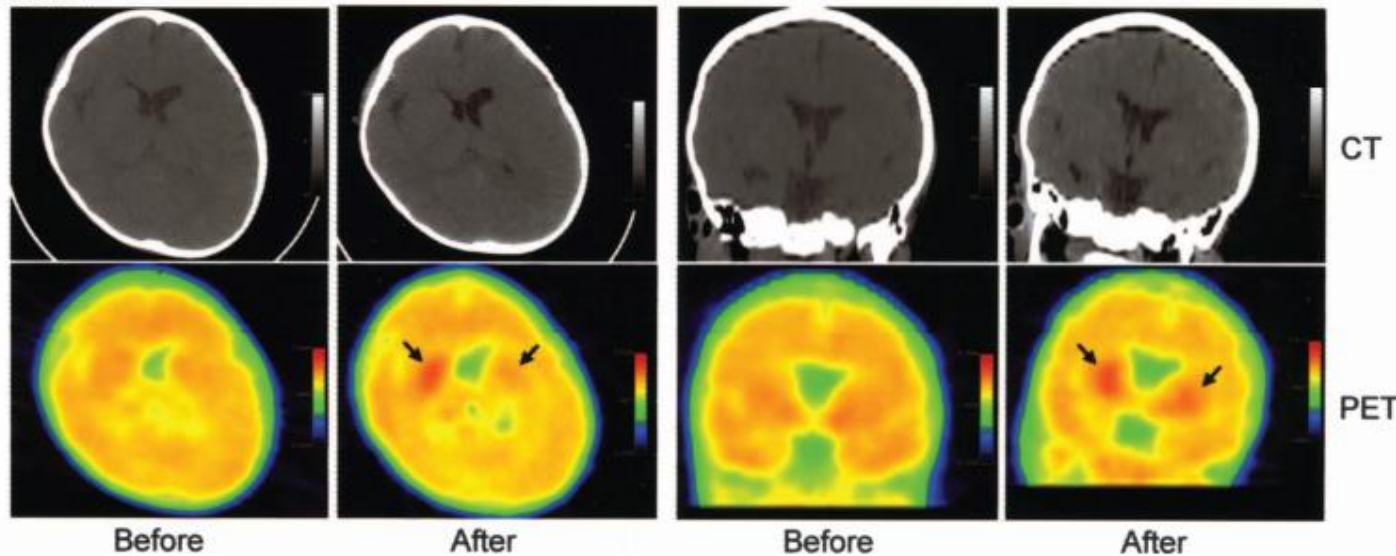


Fig. 2. Amelioration of some symptoms after gene transfer. (A) The severity of oculogyric crisis decreased. (B) The proportion of good to bad moods increased. (C) The severity of sweating decreased. (D) The severity of subjective hyperthermia decreased. Severity is graded from 1 (normal to very mild) to 3 (very severe) either before or at the most recent time point after gene transfer. The average value from the four patients is presented. The error bars represent the SD.

Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency

Wuh-Liang Hwu,^{1,2*} Shin-ichi Muramatsu,³ Sheng-Hong Tseng,⁴ Kai-Yuan Tzen,^{5,6} Ni-Chung Lee,¹ Yin-Hsiu Chien,¹ Richard O. Snyder,^{7,8,9} Barry J. Byrne,⁷ Chun-Hwei Tai,¹⁰ Ruey-Meei Wu¹⁰

Patient 4



Patient 1

Analyse LCR T0 et M6 :

- ↑ HVA
- ↑ 5 HIAA
- L-DOPA et 3-OMD inchangés

Effets adverses :

- Dyskinésies généralisées transitoires (1 à 6 mois)
- Apnées durant 10 mois (Pt 2)

Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency

Wuh-Liang Hwu,^{1,2*} Shin-ichi Muramatsu,³ Sheng-Hong Tseng,⁴ Kai-Yuan Tzen,^{5,6} Ni-Chung Lee,¹ Yin-Hsiu Chien,¹ Richard O. Snyder,^{7,8,9} Barry J. Byrne,⁷ Chun-Hwei Tai,¹⁰ Ruey-Meei Wu¹⁰



Patient 1



Patient 1- M13 post thérapie

Gene Therapy for Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency

Wuh-Liang Hwu,^{1,2*} Shin-ichi Muramatsu,³ Sheng-Hong Tseng,⁴ Kai-Yuan Tzen,^{5,6} Ni-Chung Lee,¹ Yin-Hsiu Chien,¹ Richard O. Snyder,^{7,8,9} Barry J. Byrne,⁷ Chun-Hwei Tai,¹⁰ Ruey-Meei Wu¹⁰



Patient 4



Patient 4 – M3 post thérapie

Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial



2017

Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee, Sheng-Hong Tseng, Chun-Hwei Tai, Shin-ichi Muramatsu, Barry J Byrne, Wuh-Liang Hwu

Etude de phase 1/2 en ouvert

→ Enfants avec Forme clinique sévère, mut 714+4A->T

10 enfants inclus

19 mois → 8 ans

5 garçons, 5 filles

→ Follow up de 2 ans

- Approche stéréotaxique
- 2 Injections dans chaque Putamen
- Vecteur AAV2, promoteur CMV
- **1,81 x10¹¹ vg** (vs 1,60)
- **Absence de complication péri-interventionnelle**
- **Sortie à domicile à J8**

Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial



Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee, Sheng-Hong Tseng, Chun-Hwei Tai, Shin-ichi Muramatsu, Barry J Byrne, Wuh-Liang Hwu

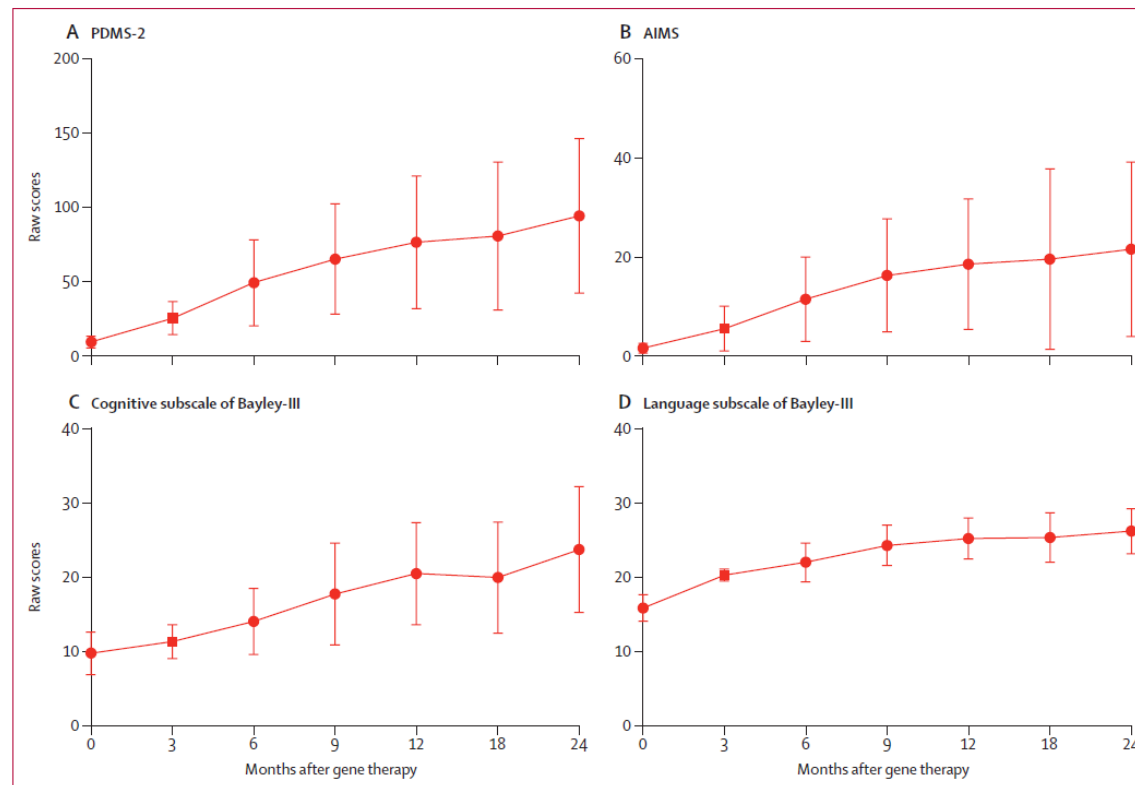


Figure 2: Improvements in developmental scales after gene therapy
Data are mean scores, and error bars are standard deviation. PDMS-2=Peabody Developmental Motor Scales (second edition). AIMS=Alberta Infant Motor Scale. Bayley-III=Bayley Scale of Infant and Toddler Development (third edition).

→ Prise de poids
→ Alimentation possible per os

Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial



Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee, Sheng-Hong Tseng, Chun-Hwei Tai, Shin-ichi Muramatsu, Barry J Byrne, Wuh-Liang Hwu

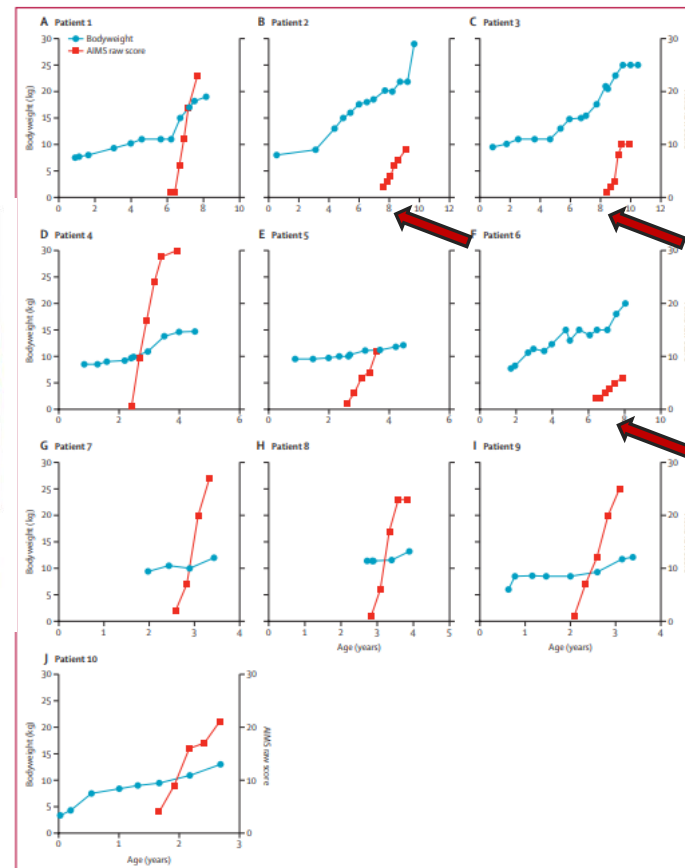


Figure 3: Bodyweight and AIMS raw scores
AIMS was done only after enrollment; therefore, the first datapoint of AIMS indicates the time of gene therapy. AIMS=Alberta Infant Motor Scale.

Efficacité $\propto$ âge précoce de TG (<3 ans)

- Absence d'élimination virale sang / urine
- Ac anti-AAV2 ++ 3-6 mois

Analyse LCR T0 et M12 :

- $\uparrow$ HVA 89%, p 0,012
- $\uparrow$ 5 HIAA , non significatif (p 0.20)
- $\downarrow$ 3-OMD , non significatif (p 0.26)

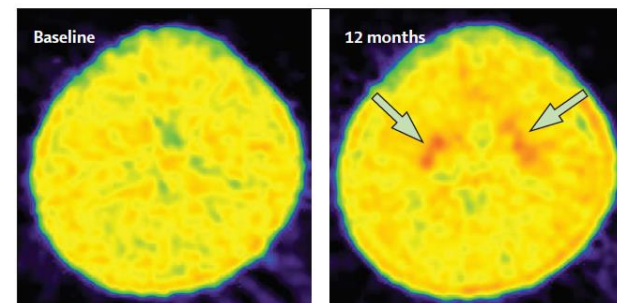


Figure 4: FDOPA-PET images of patient 2
FDOPA uptake in the bilateral putamen was barely visible at baseline (0 months) but was clearly visible (arrows) after gene therapy (12 months). See appendix for PET images of other patients. FDOPA=6-[18 F]-fluoro-L-DOPA.

Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial



Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee, Sheng-Hong Tseng, Chun-Hwei Tai, Shin-ichi Muramatsu, Barry J Byrne, Wuh-Li

Effets adverses :

→ Dyskinésies faciales et généralisées transitoires (2-3 sem à 4 mois)

80%

Risperidone 0.1-0.2mg x2/jour
entre 3 et 12 semaines

→ Hyper pyrexie

→ Absence d'apnées

	Number of patients	Event count
Adverse events*		
Pyrexia	8	16 (16%)
Orofacial dyskinesia†	9	10 (10%)‡
Diarrhoea	7	9 (9%)
Pneumonia or bronchopneumonia	7	9 (9%)‡
Dyskinesia†	8	8 (8%)
Insomnia†	4	5 (5%)
Upper gastrointestinal bleeding	3	5 (5%)
Hypotension	3	3 (3%)
Acute gastroenteritis	3	3 (3%)
Feeding difficulty†	3	3 (3%)
Increased saliva†	3	3 (3%)
Cerebral spinal fluid leakage†	2	2 (2%)
Hypoglycaemia†	1	1 (1%)
Encephalitis due to influenza B infection	1	1 (1%)‡
Total	10	101 (100%)
Serious adverse events		
Death by encephalitis due to influenza B infection	1	1 (8%)
Life-threatening pyrexia	1	1 (8%)
Admission to hospital	6	10 (84%)§
Total	6	12 (100%)

* Reported in three or more patients or a frequency >5%, or study-related or serious adverse event. †Study-related adverse event. ‡One event was classified as severe in intensity. All the other adverse events were mild to moderate in intensity. §Serious adverse event counts of bronchopneumonia or pneumonia (n=4), pyrexia (n=1), acute gastroenteritis (n=1), hypovolaemic shock (n=1), dehydration (n=1), pneumonia with respiratory failure (n=1), and diarrhoea (n=1).

Table 3: Adverse events and treatment-emergent serious adverse events

Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial



Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee, Sheng-Hong Tseng, Chun-Hwei Tai, Shin-ichi Muramatsu, Barry J Byrne, Wuh-Liang Hwu

- **Procédure sûre**
- **Procédure efficace : bénéfice pour tous les enfants, âge précoce ++**

Limitations de l'étude :

- Possible transduction d'une portion limité du Putamen
- Pas de contrôles (histoire naturelle)
- Pas d'escalade de dose
- Restauration de la Dopamine uniquement dans le Putamen
 - * autres régions cérébrales
 - *absence de bénéfice sur les symptômes systémiques

Gene therapy improves brain white matter in aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency

Chih-Hsien Tseng MS, Yin-Hsiu Chien MD, PhD, Ni-Chung Lee MD, PhD, Yung-Chin Hsu PhD, Shinn-Forng Peng MD, PhD, Wen-Yih I. Tseng MD, PhD ✉, Wuh-Liang Hwu MD, PhD ✉

2019

Etude MRI et DTI de la microstructure de la substance blanche à M12 de la TG

8 enfants traités par TG vs 8 contrôles

Avant la TG

- Absence de différence à l'IRM cérébrale
- FA moyenne < chez les enfants ayant un déficit en AADC (p 0,01)

M12 de la TG

- Absence de modifications macroscopiques visibles à l'IRM
- Amélioration de la FA chez les enfants avec déficit en AADC, moyenne similaire aux contrôles
 - Hémisphère droit ++
Voie cortico-spinale, radiation thalamique, fibres traversant le corps calleux
- Corrélation entre amélioration de la FA moyenne et → progrès moteurs
→ jeune âge de TG

Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

2019

Karin Kojima,¹ Takeshi Nakajima,² Naoyuki Taga,³ Akihiko Miyauchi,¹ Mitsuhiro Kato,^{4,5} Ayumi Matsumoto,¹ Takahiro Ikeda,¹ Kazuyuki Nakamura,⁵ Tetsuo Kubota,⁶ Hiroaki Mizukami,⁷ Sayaka Ono,⁸ Yoshiyuki Onuki,² Toshihiko Sato,⁹ Hitoshi Osaka,¹ Shin-ichi Muramatsu^{7,8,10} and Takanori Yamagata¹

Etude de phase 1/2 en ouvert

6 enfants inclus

4 ans - 19 ans

4 garçons, 2 filles

5 avec phénotype sévère
hétérogénéité génétique

1 avec phénotype modéré

→ Même procédure

→ **2×10^{11} vg**

→ Follow up entre **6 mois- 2 ans**

Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

Karin Kojima,¹ Takeshi Nakajima,² Naoyuki Taga,³ Akihiko Miyauchi,¹ Mitsuhiro Kato,^{4,5} Ayumi Matsumoto,¹ Takahiro Ikeda,¹ Kazuyuki Nakamura,⁵ Tetsuo Kubota,⁶ Hiroaki Mizukami,⁷ Sayaka Ono,⁸ Yoshiyuki Onuki,² Toshihiko Sato,⁹ Hitoshi Osaka,¹ Shin-ichi Muramatsu^{7,8,10} and Takanori Yamagata¹

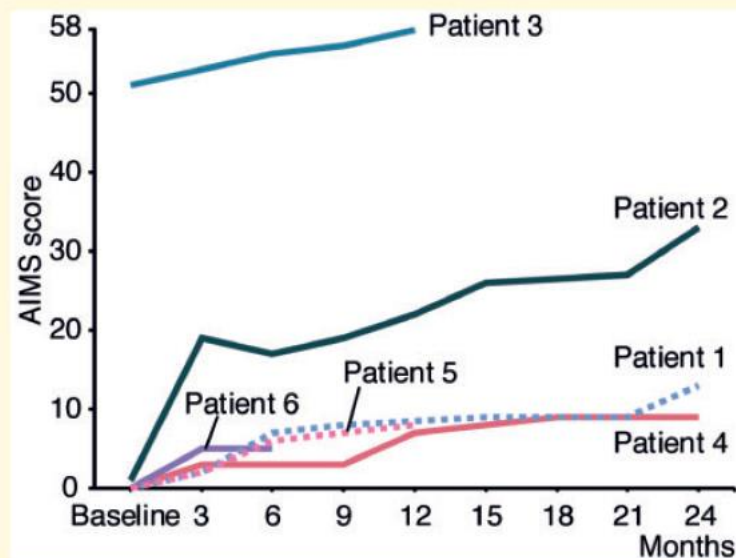


Figure 1 AIMS. The AIMS score of each patient was plotted. Before gene therapy, Patients 1, 4, 5 and 6 had a score of 0, Patient 2 had a score of 1, and Patient 3 had a score of 52. The scores of all patients improved. At 12 months, the score of Patient 3 reached 58, which represents the maximum score on this scale.

- Amélioration de la déglutition
- Alimentation per os pour tous
- Absence d'accès dystoniques
- Crises oculogyres *a minima* ou $\updownarrow$
- Amélioration de signes dysautonomiques
- Amélioration de l'humeur
- Amélioration des Tb du sommeil
- Persistance de l'hypotonie

Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

Karin Kojima,¹ Takeshi Nakajima,² Naoyuki Taga,³ Akihiko Miyauchi,¹ Mitsuhiro Kato,^{4,5} Ayumi Matsumoto,¹ Takahiro Ikeda,¹ Kazuyuki Nakamura,⁵ Tetsuo Kubota,⁶ Hiroaki Mizukami,⁷ Sayaka Ono,⁸ Yoshiyuki Onuki,² Toshihiko Sato,⁹ Hitoshi Osaka,¹ Shin-ichi Muramatsu^{7,8,10} and Takanori Yamagata¹



Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

Karin Kojima,¹ Takeshi Nakajima,² Naoyuki Taga,³ Akihiko Miyauchi,¹ Mitsuhiro Kato,^{4,5} Ayumi Matsumoto,¹ Takahiro Ikeda,¹ Kazuyuki Nakamura,⁵ Tetsuo Kubota,⁶ Hiroaki Mizukami,⁷ Sayaka Ono,⁸ Yoshiyuki Onuki,² Toshihiko Sato,⁹ Hitoshi Osaka,¹ Shin-ichi Muramatsu^{7,8,10} and Takanori Yamagata¹

Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

Karin Kojima,¹ Takeshi Nakajima,² Naoyuki Taga,³ Akihiko M
Ayumi Matsumoto,¹ Takahiro Ikeda,¹ Kazuyuki Nakamura,⁵
Hiroaki Mizukami,⁷ Sayaka Ono,⁸ Yoshiyuki Onuki,² Toshihik
Shin-ichi Muramatsu^{7,8,10} and Takanori Yamagata¹

- Procédure sûre
- Procédure efficace : bénéfice pour tous les enfants, âge précoce ++
- **Possible corrélation génotype – amélioration**
- **Bénéfice chez un patient ayant forme modérée, même pour les fonctions non motrices**

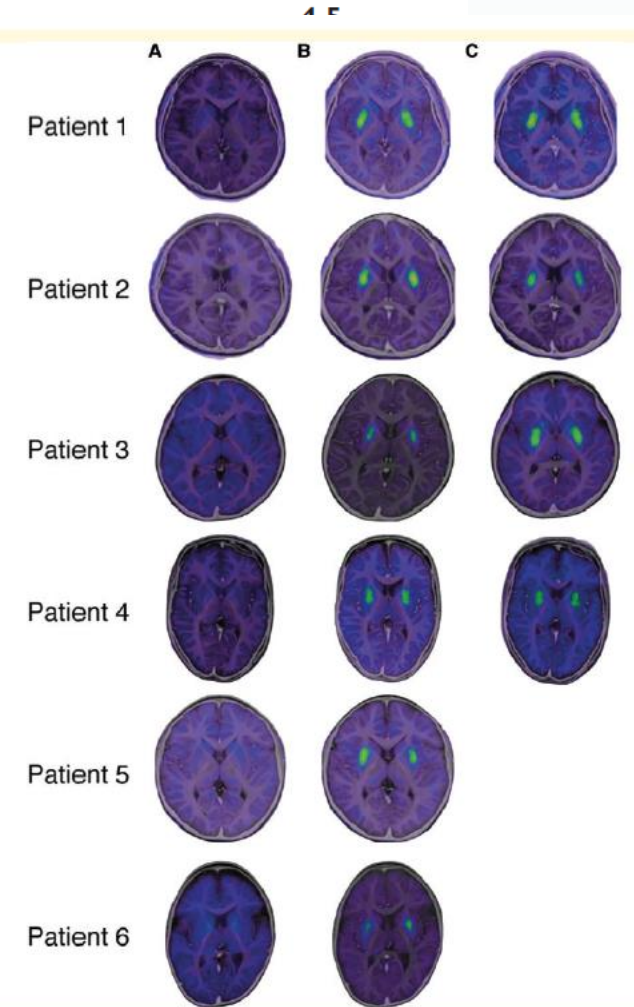


Figure 3 FMT-PET findings. The expression of AADC was detected by PET after the injection of FMT, the specific tracer for AADC. (A) The co-registered PET and MRI data before treatment. No signal was detected in their brains. (B) At 6 months after treatment (at 3 months after in Patient 5 alone), a high-intensity signal was detected in the bilateral putamen in all patients. (C) The signal in the putamen was maintained after 2 years in all patients.

Etudes en cours

Hôpital National de l'Université de Taiwan

- Extension de l'étude de phase 1/2 présenté, avec follow-up à 5 ans (NCT01395641)
- Etude en ouvert de phase 2 avec dose de 2.37×10^{11} vg (NCT02926066)

NIH et Université de California

- Etude en ouvert de phase 1/2, (NCT02852213)
 - 6 patients, formes sévères
 - Injection dans la *pars compacta* de la *substantia nigra* et dans la region tegmentale ventrale
 - Escalade de dose, avec départ à 1.3×10^{11} vg
 - Follow-up de 2 ans

Etat de lieu en France

**Novembre
2020**

ATU NOMINATIVE PROTOCOLISÉE

**PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE
ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS**

**UPSTAZA™ (eladocagene exuparvovec),
2.8 x 10¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL, solution pour perfusion**

Cible putaminale

CHU de Montpellier → 2 premiers patients traités en 2021

CHU de Trousseau-APHP avec **Fondation Rothschild** (dossier en cours de validation)

Merci de votre attention !

Dr Claudia RAVELLI,
claudia.ravelli@aphp.fr

Centre de référence Neurogénétique, Mouvements anormaux de l'enfant à l'adulte

CHU de Trousseau-APHP, Fondation Rothschild - Paris

Dr Diane Doummar, Dr Benedicte Heron, Pr Diana Rodriguez, Dr Nathalie Dorison, Dr Vincent d'Hardemare

Collaborateurs

CHU de Montpellier, Pr Agathe Roubertie, Dr Thomas Roujeau

