



UNE FEUILLE DE ROUTE MONDIALE POUR
les thérapies du syndrome de Sanfilippo
RÉSUMÉ EXECUTIF

Le syndrome de Sanfilippo est une maladie génétique rare, un type de démence infantile, qui entraîne des lésions cérébrales progressives ainsi que d'autres répercussions sur l'organisme.

Il n'existe actuellement aucun traitement ou remède et la plupart des personnes atteintes du syndrome de Sanfilippo **n'atteignent jamais l'âge adulte.**

Julia from
Switzerland



Parmi les symptômes de Sanfilippo on retrouve l'hyperactivité, les troubles du sommeil, la perte de la parole, le déclin cognitif et d'autres symptômes corporels. Chez certains individus, la maladie prend une forme atténuée avec une progression plus lente. Toutes les formes de la maladie de Sanfilippo ont un impact incommensurable sur l'ensemble de la famille.

Bien que des avancées significatives aient été réalisées dans la recherche sur la maladie de Sanfilippo et que des essais cliniques aient été lancés, les progrès pourraient être accélérés par une approche ciblée, coordonnée et collaborative.

Cette feuille de route est un recueil d'idées, de stratégies et de réflexions issues d'entretiens, de présentations, de publications et de collaboration avec des chercheurs, des leaders de l'industrie, des cliniciens et des familles touchées par le syndrome de Sanfilippo. Elle vise à rassembler et à insuffler des idées clés qui permettront de fournir rapidement des solutions indispensables à toutes les familles touchées par le syndrome de Sanfilippo.

Front
Cover: Alec
from Australia

La feuille de route repose sur trois piliers interconnectés, dont les fondamentaux sont constitués par un ensemble d'initiatives motrices qui soutiennent et relient de multiples aspects de la recherche en laboratoire et clinique.

LE FEUILLE DE ROUTE

Davantage de recherche est nécessaire pour



Pour accélérer la recherche, il faut multiplier et accélérer les essais cliniques et l'approbation des thérapies



PERMETTRE

LES DONNÉES

LES OUTILS

LA COLLABORATION

**AUTONOMISER LES FAMILLES MAINTENANT,
TROUVER UN REMÈDE POUR DEMAIN**

STOPPER

Cibler la cause



OBJECTIF

les enfants nés avec la maladie de Sanfilippo auront suffisamment d'enzyme pour éliminer l'héparane sulfate de leurs cellules - les symptômes et la neurodégénérescence sont évités.



Les approches actuellement en cours pour cibler le manque d'enzyme active comprennent:

- **Les thérapies génétiques** – introduire une copie saine du gène, ou réparer le gène affecté, afin que l'enzyme soit produite
- **La thérapie cellulaire avec le gène modifié** introduire des cellules capables de produire l'enzyme manquante
- **La thérapie de remplacement de l'enzyme** – délivrer l'enzyme manquante
- **Les thérapies de chaperonnage pharmacologique** – stabiliser et améliorer l'activité de l'enzyme mutante existante
- **Les médicaments type inducteurs de translecture** surmonter un certain type de modification de l'ADN et permettre la production de l'enzyme (environ 10% des patients Sanfilippo)

Principales lacunes et principaux obstacles à surmonter:

1. **Un traitement précoce est vital** – la mise en œuvre du dépistage néonatal est nécessaire
2. **Faire pénétrer suffisamment de substance thérapeutique dans le cerveau en toute sécurité** et surmonter la barrière hémato-encéphalique
3. **Développer des stratégies pour éviter les réactions immunitaires indésirables** qui peuvent compromettre l'efficacité du traitement
4. **Améliorer les thérapies et élargir les fenêtres de traitement** déterminer si les thérapies d'association et d'appoint peuvent traiter la maladie avancée et les impacts secondaires sur le cerveau et le corps
5. **S'attaquer aux symptômes et aux complications au-delà du développement cognitif** par une exploration plus approfondie des thérapies potentielles
6. **Développer des options pour les patients qui ne sont actuellement pas éligibles aux essais cliniques**
7. **Se concentrer davantage sur les traitements des sous-types négligés** de Sanfilippo (C, D et formes atténuées de tous les sous-types)
8. **Surmonter les défis pour les essais cliniques**, y compris la disponibilité accrue de données sur l'histoire naturelle, de mesures des résultats et de biomarqueurs pour soutenir la conception des essais cliniques à tous les stades et pour tous les sous-types.

TRAITER



Traiter l'impact sur le cerveau et le corps

OBJECTIF

cibler le dysfonctionnement et les dommages causés par l'accumulation d'héparane sulfate dans les tissus du cerveau et du corps - la progression de la maladie est ralentie, les symptômes sont réduits ou inversés et les thérapies qui restaurent la fonction enzymatique sont améliorées.



Joana from Portugal

Les traitements qui sont actuellement étudiés et qui nécessitent une exploration plus approfondie comprennent:

- **Le dysfonctionnement neuronal/synaptique** (cellules du cerveau et leurs connexions)
- **La perturbation du neurodéveloppement** (développement précoce du cerveau)
- **La perturbation de l'autophagie** (amélioration du traitement des déchets pour éliminer les débris accumulés)
- **L'inflammation** (comment l'inflammation contribue-t-elle aux symptômes et aux lésions des tissus?)
- **L'accumulation d'autres matériaux qui endommagent les tissus** (lipides et agrégats de protéines)
- **Le dysfonctionnement mitochondrial** (anomalies de la production d'énergie des cellules)
- **La régénération cellulaire** (méthodes permettant de restaurer les cellules et les tissus endommagés)
- **La réduction du substrat** (réduire la quantité d'héparane sulfate fabriquée)

Principales lacunes et principaux obstacles à surmonter:

- 1. Comprendre la ou les fenêtres thérapeutiques** – en reconnaissant qu'un traitement très précoce visant à cibler la cause profonde est le plus susceptible d'obtenir les meilleurs résultats en terme de développement cognitif, existe-t-il une possibilité d'améliorer la qualité de vie ou de ralentir la progression à n'importe quel stade de la maladie ou dans une maladie atténuée, en ciblant ces mécanismes au bon moment?
- 2. Explorer comment les symptômes et la qualité de vie des patients peuvent être améliorés par toutes les voies thérapeutiques** – même lorsque le SNC (système nerveux central) n'est pas la cible directe, en notant qu'un système corporel n'existe pas indépendamment des autres
- 3. Utiliser des approches “omiques” pour explorer la biologie** – de la maladie afin de comprendre d'autres gènes et facteurs qui influencent la gravité de la maladie (modificateurs de la maladie), identifier d'autres voies ainsi que d'autres cibles médicamenteuses pour ralentir la progression de la maladie et identifier des biomarqueurs
- 4. Développer des modèles de collaboration et de financement innovants pour accélérer le passage des thérapies potentielles aux essais cliniques** – ce qui nous permettra de nous appuyer sur les progrès considérables réalisés dans la compréhension de la maladie et de soutenir d'autres thérapies à travers la difficile phase de recherche préclinique

GÉRER

Symptômes et qualité de vie

OBJECTIF

les cliniciens et les familles vivant avec la maladie de Sanfilippo peuvent gérer les symptômes et optimiser la qualité de vie, indépendamment de l'âge, du stade et du sous-type.

Les symptômes qui ont été identifiés comme prioritaires par les familles et les cliniciens comprennent:

- La douleur et la détresse
- Les difficultés de communication/la perte de la parole
- Les comportements (hyperactivité/impulsivité/sécurité)
- Les problèmes de sommeil
- La perte de mobilité
- L'alimentation et la nutrition
- Les symptômes gastro-intestinaux

Principales lacunes et principaux obstacles à surmonter:

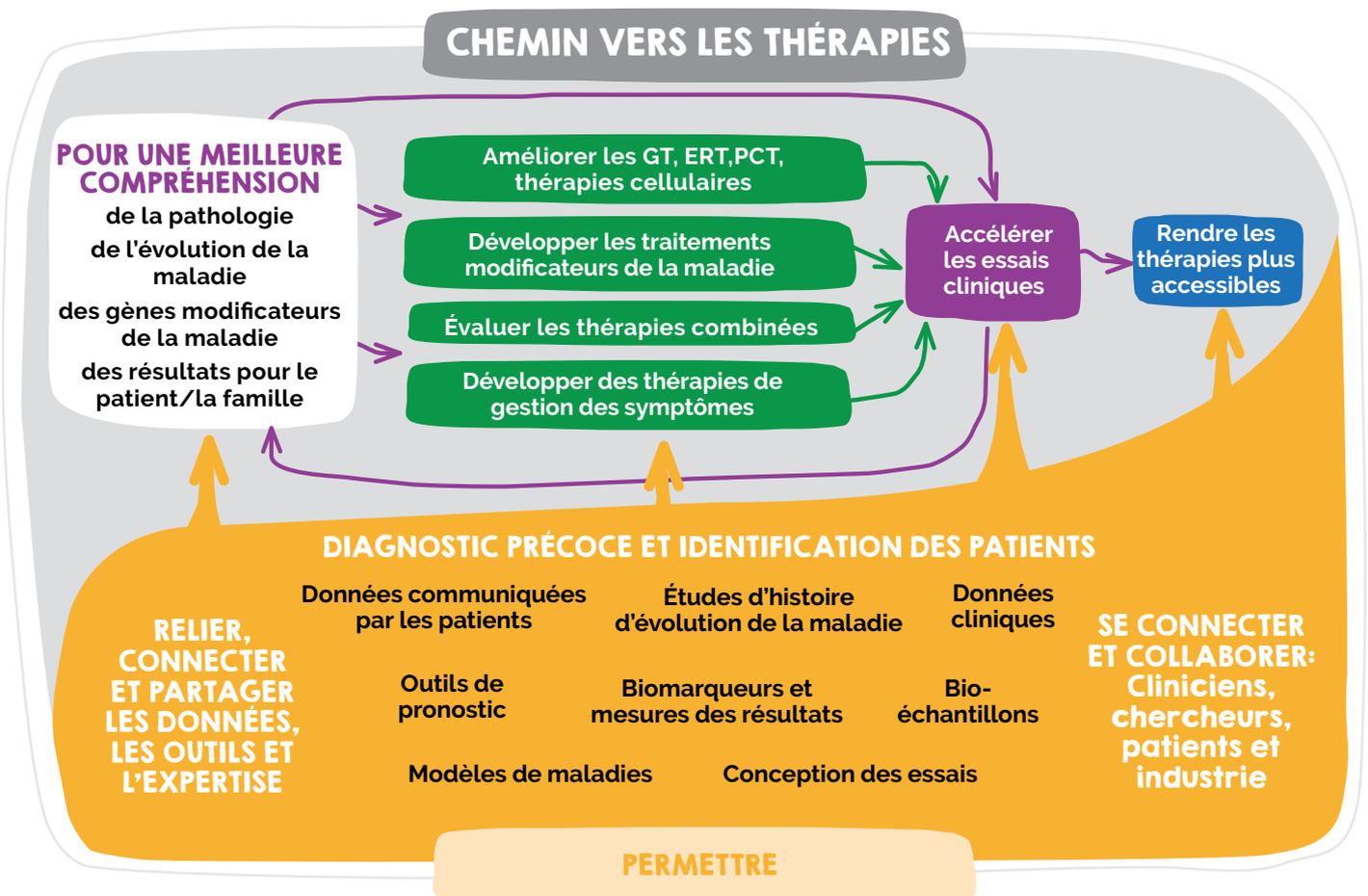
- 1. Concentrer la recherche pour comprendre les causes de ces symptômes prioritaires** et développer des traitements
- 2. Exploiter la richesse de l'expérience vécue et de l'expérience clinique des familles** par le biais de la recherche collaborative pour optimiser la gestion des symptômes et le soutien psychosocial
- 3. Donner aux médecins les moyens de suivre les meilleures pratiques et aux familles les moyens d'être les défenseurs** d'une gestion optimale de la maladie:
 - Élaborer et diffuser des directives cliniques
 - Élaborer des directives cliniques adaptées aux familles
- 4. Explorer davantage l'impact de la maladie sur l'organisme** (par exemple les poumons, les os/articulations, le cœur, la rétine, la nutrition et l'intestin), ainsi que la manière dont cela pourrait affecter les symptômes périphériques et neurologiques ainsi que la qualité de vie et identifier les traitements.

FACTEURS CATALYSEURS

DONNÉES

Pour informer la recherche de découverte, lancer des essais, mener des essais efficaces et efficients, soutenir les approbations réglementaires et le remboursement des traitements

- **Consolider les données des études d'évolution de la maladie** et étendre la collecte pour les sous-types rares et atténués
- **Données cliniques** – formaliser et étendre la collecte et le lien avec les échantillons biologiques et les autres données
- **Registre des patients** – données apportées par les patients et les familles qui sont liées aux données cliniques et aux échantillons, avec communication et retour d'information aux familles sur les utilisations et les résultats
- **Infrastructure centrale et indépendante pour le partage des données** et leur mise en relation afin de regrouper, connecter et partager toutes les sources de données



OUTILS

Pour tester les thérapies, identifier les patients et évaluer les soins cliniques ainsi que les effets des traitements dans les essais cliniques

- **Plaider en faveur du dépistage néonatal** de la maladie de Sanfilippo et des maladies apparentées
- **Développer des outils de pronostic** pour prédire l'évolution de la maladie
 - important pour les essais cliniques et particulièrement une fois que le dépistage néonatal est introduit
- **Modèles de maladies** – développer et partager un pool de modèles cellulaires animaux et humains cliniquement pertinents, y compris des systèmes rapporteurs pour marquer les cellules et les structures cellulaires afin d'améliorer la découverte et les essais de médicaments
- **Bio-échantillons** – réseau de bio-dépôts de bio-spécimens de patients
- **Innovation dans la conception des essais cliniques pour:**
 - les thérapies d'association
 - les patients présentant une maladie atténuée
 - les patients précédemment traités dans des essais cliniques
 - les patients atteints d'une maladie avancée
- **Mesures des résultats et biomarqueurs** – découvrir et valider d'autres mesures de résultats qui détectent les changements plus rapidement avec un impact moindre pour les participants aux essais, y compris les tests cognitifs et comportementaux, la technologie intelligente, l'imagerie, les biomarqueurs des yeux, des oreilles et des fluides, et les résultats déclarés par les soignants/cliniciens adaptés
- **Modèles de financement innovants pour les essais cliniques** qui présentent un faible intérêt commercial (comme les thérapies combinées)



Sandra from Spain

COLLABORATION

Mettre en relation les cliniciens, les chercheurs, l'industrie et les familles pour assurer un échange d'informations des recherches cliniques et laboratoires entre eux et les familles; que les données, les outils, les ressources et l'expertise soient partagés

Pour la communauté de recherche Sanfilippo

- **Des plateformes, réseaux et consortiums** pour faciliter la collaboration et le partage entre l'industrie, les chercheurs, les cliniciens et les familles autour des outils, des données et de l'expertise (conception d'essais cliniques, recherche préclinique, données, modèles de maladies, bio-échantillons)
- **Des symposiums** pour améliorer le partage d'informations et la collaboration entre toutes les parties prenantes

Avec la communauté plus large des maladies rares pour relever nos défis communs

- **Plaidoyer pour le dépistage néonatal** de Sanfilippo et des maladies apparentées - pour une détection précoce et l'entrée dans les essais
- **Plaidoyer pour que les voies de réglementation et de remboursement** des essais et des thérapies des maladies rares tiennent compte des préférences et des besoins des familles
- **Développement de technologies de** plateforme pour l'administration de traitements au cerveau
- **Plaidoyer pour un accès équitable aux tests de dépistages génétiques** afin que chaque personne qui le souhaite puisse être informée de ses risques de transmission de maladies infantiles graves/mortelles

Lea from Poland and Adam from Germany





Cette feuille de route a été créée par Sanfilippo Children's Foundation en étroite collaboration avec la Fondation Cure Sanfilippo.



De plus, nous sommes reconnaissants aux personnes et organisations suivantes qui ont contribué au développement du contenu et à la révision éditoriale de cette première itération de la feuille de route.

- **Alessandro Fraldi** PhD - University of Naples "Federico II" and Principal Investigator at CEINGE, Naples, Italie
- **Alexey Pshezhetsky** PhD - University Hospital Centre Sainte-Justine in Montreal, Canada
- **Brian Bigger** PhD - University of Manchester, UK
- **Cara O'Neill** MD - Chief Scientific Officer, Cure Sanfilippo Foundation, USA; & Parent de Sanfilippo, USA
- **Christina Lampe** MD - Centre for Rare Diseases Gießen, Universitätsklinikum Gießen, Allemagne
- **Jill Wood** - Fondateur Jonah's Just Begun and Phoenix Nest Inc.; & Parent de Sanfilippo, USA
- **Juan Ruiz** MD, PhD, and Jodie Gillon - Abeona Therapeutics Inc.
- **Janice Fletcher** MBBS - NSW Health Pathology, Australie
- **Kim Hemsley** PhD - Childhood Dementia research group, Flinders University, Adelaide, Australie
- **Krzysztof Kusidło** - Fundacja Sanfilippo, Pologne; Sanfilippo Initiative e.V., Allemagne; & Parent de Sanfilippo, Pologne
- **Maria Escolar** MD, MS - Children's Hospital of Pittsburgh, USA
- **Mark Pertini** PhD - Neuropsychologist, Women & Children's Health Network, Adelaide, Australie
- **Matthew Ellinwood** PhD - Chief Scientific Officer, National MPS Society, USA
- **Maurizio Scarpa** MD, PhD - Coordinating Center for Rare Diseases, Udine University Hospital, Udine, Italie
- **Megan Donnell** - Fondateur & Directeur, Sanfilippo Children's Foundation; Founder & CEO, Childhood Dementia Initiative; & Parent de Sanfilippo, Australie
- **Michael Gelb** PhD - Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, USA
- **Nicholas Smith** MBBS, PhD - Women & Children's Hospital, Adelaide, Australie
- **Nicolas Lantz** PhD - Comité Scientifique, Fondation Sanfilippo Suisse
- **Nicole Muschol** MD - International Center for Lysosomal Disorders (ICLD), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Allemagne.
- **Raquel Marques** - Sanfilippo Portugal; & Parent de Sanfilippo, Portugal
- **Rose Mooney** - Parent de Sanfilippo, Australie
- **Stephen Maricich** MD, PhD - Allievex Corporation, USA
- **Stuart and Jennifer Siedman** - Fondateurs, Sanfilippo Research Foundation/Ben's Dream; Parents de Sanfilippo, USA

Supporté par:



Cette feuille de route a été créée en juillet 2021.
Traduction française: Fondation Sanfilippo Suisse

Pour plus d'informations, contactez
research@sanfilippo.org.au ou contact@curesanfilippofoundation.org