

LES ESSAIS THERAPEUTIQUES DANS LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

Maithé Tauber

Reference centre for Prader-Willi syndrome
and other rare syndromes with obesity and
eating disorders

Réunions de mise à jour sur la recherche et les essais cliniques



IPWSO
International
Prader-Willi Syndrome
Organisation

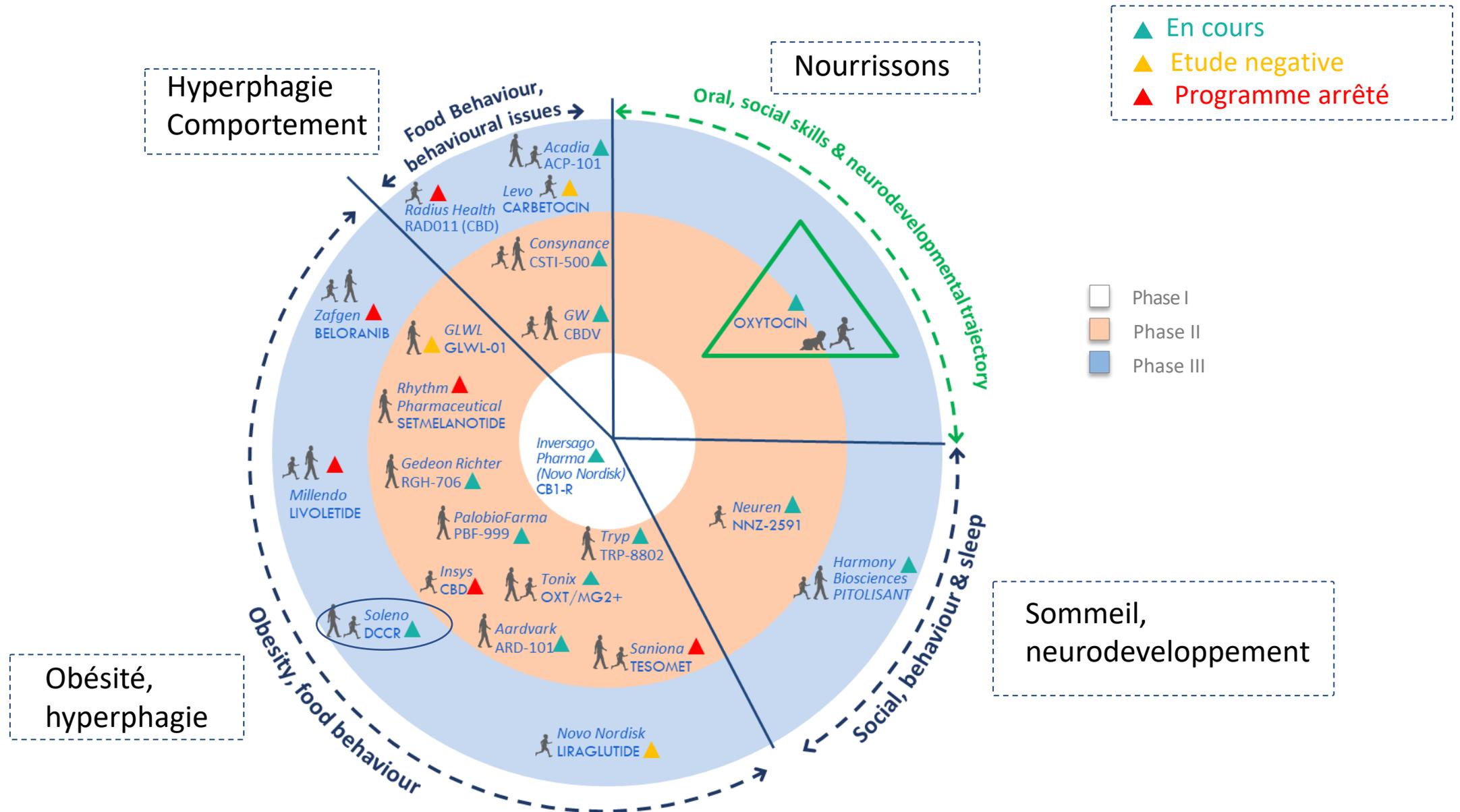
Partout dans le monde, des chercheurs et des scientifiques travaillent au développement de traitements pour les problèmes associés au syndrome de Prader-Willi (PWS). Leurs travaux et notre compréhension du PWS progressent grâce aux essais cliniques, qui permettent de tester la sécurité et l'efficacité de nouveaux traitements et interventions potentiels.

Les réunions de mise à jour sur la recherche et les essais cliniques de l'IPWSO présentent un aperçu du processus d'essais cliniques et des informations sur les essais en cours, prévus et récemment terminés pour le PWS.

La première réunion a eu lieu le 7 septembre 2023. Nos remerciements aux présentateurs et à tous ceux qui ont participé. Les présentations sont partagées ci-dessous.



ESSAIS THERAPEUTIQUES



ESSAIS THÉRAPEUTIQUES AVANCÉS

Molécule	Companie	Mécanisme	Population	Phase	Critère principal	Commentaires
<p>Diazoxide Controlled Release</p> <p>DCCR</p> <p>Orale (1X/jour)</p>	Soleno, USA (ancien Essentialis)	Agoniste des canaux potassium avec activité synergique avec la leptine	Plus de 4 ans 105 patients USA et UK	Phase 3 randomisée, double aveugle, placebo contrôlée NCT02034071 Essai terminé (arrêt en Juin 20 cause Covid-19) Critère principal non atteint initialement + 6 mois extension en ouvert	Hyperphagie (HQCT) Sécurité à long terme	<p>Nouvelle formulation du médicament approuvé par la FDA ; profil de sécurité bien défini</p> <p>Utilisé depuis des décennies chez les nourrissons et les enfants atteints d'hyperinsulinisme.</p> <p>Étude négative sur le critère principal</p> <p>Changement significatif par rapport à la valeur initiale de l'hyperphagie (p = 0,037) pour tous les patients inclus.</p> <p>Etude d'arrêt randomisée positive sur 83 patients → EU</p> <p>FDA va analyser la demande d'AMM </p> <p>Sécurité à long terme non connue</p>
<p>Carbetocine</p> <p>Intranasale</p>	Acadia, USA Leveø	Agoniste du récepteur de l'ocytocine	7-18 ans USA	Phase 3 Inclusions en cours	Hyperphagie (HQCT) et comportements obsessionnels compulsifs, anxiété	<p>Plus spécifique des récepteurs de l'ocytocine, provoquant potentiellement moins d'effets secondaires. </p> <p>Sécurité et efficacité à long terme non connue</p> <p>Utilisation de doses importantes et nécessité de 3 administrations quotidiennes</p>
<p>RGH-706</p> <p>Orale</p>	Gedeon Richter	Antagoniste du récepteur 1 de la MCH	Adultes USA et EU	Phase 2 (KYTE Study) EU + US NCT05322096	Hyperphagie (HQCT)	Molécule intéressante d'un point de vue physiopathologique

NOUVELLES MOLÉCULES

Molécule	Companie	Mécanisme	Population	Phase	Critère principal	Commentaires
ARD-101 , Denatonium acetate monohydrate	Aardvark Therapeutics	Molécule «first-in-class» à restriction intestinale, qui entraîne des effets systémiques via l'activation de la sécrétion d'hormones intestinales et en particulier la CCK	12 patients 17-65 ans USA (Californie, Colorado)	Phase 2 en cours NCT05153434	Sécurité Hyperphagie	intéressante d'un point de vue physiopathologique
CSTI-500	Consynance	Triple inhibiteur de la recapture des monoamines	14patients 13-50 ans USA	Phase 1 en cours NCT05504395 Phase 2 prévue	Sécurité et pharmacocinétique	possibilité d'individualiser les doses
PBF-999	Palobiofarma Espagne	Nouvel inhibiteur de PDE10 découvert par Palobiofarma, PDE10 est une enzyme qui régule les niveaux de nucléotides cycliques, qui sont d'importantes molécules de signalisation dans le cerveau.	Environ 20 patients Adultes Barcelone	Phase 2b Essai randomisé, double aveugle, placebo contrôlé	Sécurité et tolérance chez les patients avec SPW pendant 28 jours Hyperphagie	données précliniques intéressantes
TRP-8802 forme orale de la psilocybine synthétique	Tryp Therapeutics	therapie psychédéllique issue de champignons hallucinogènes	10 patients 18-64 ans USA	Phase 2 en cours NCT05035927	Sécurité d'une dose unique chez des patients avec hyperphagie / boulimie (BED) pendant l'administration et pendant les 12 semaines suivant l'administration	

ENDOCANNABINOIDES

Molécule	Companie	Mécanisme	Population	Phase	Critère principal	Commentaires
EPM301 (cannabidiol acid et methyl ester)	EPM Group	Etudes précliniques (souris): reduction de la prise alimentaire et du poids, de l'activité ambulatoire, normalisation des taux de lipides, glucose et insuline	?	Phase 1 début 2023 (non encore déclaré sur le site de Clinical Trial)		Les résultats précliniques laissent espérer le développement d'un médicament capable de réguler l'appétit chez les patients avec SPW et d'améliorer les paramètres métaboliques
Cannabidivarin CBDV	GW pharmaceuticals (USA) Eric Hollander	Forme de CBDV, médicament non psychoactif possédant des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, neuroprotectrices, anti-anxiété et anticonvulsivantes.	5-30 ans 26 patients	Phase 2 en cours (depuis dec. 20) Essai randomisé CBDV vs placebo NCT03848481	Echelle d'irritabilité ABC-I (Aberrant Behavior Checklist Irritability scale)	Pourrait agir à la fois sur l'anxiété et l'appétit Sécurité à long terme non connue

MOLÉCULES NE CIBLANT PAS L'HYPERPHAGIE

Molécule	Companie	Mécanisme	Population	Phase	Critère principal	Commentaires
Pitolisant	Harmony Bioscience	antagoniste/agoniste inverse puissant, actif par voie orale du récepteur H3 de l'histamine	6-65 ans USA + Europe	Phase2: résultats positifs NCT04257929 Phase3 en cours	Endormissement diurne excessif (modification du test des latences de sommeil)	Agirait aussi sur le comportement et l'anxiété
NNZ-2591 (Synthetic analogue of cyclic Glycine-Proline)	Neuren Pharmaceuticals (Australie)	Analogues synthétiques de molécules dérivées de l'IGF-1 présentes naturellement dans le cerveau	4-12 ans USA	Phase 2a en cours NCT05879614	Traitement des troubles neurodéveloppementaux	Une de ces molécules a été mise sur le marché en 2023 pour le syndrome de Rett



ETUDES OCYTOCINE CHEZ LES BÉBÉS AVEC UN SYNDROME DE PRADER-WILLI

Maithé Tauber

Reference centre for Prader-Willi syndrome
and other rare syndromes with obesity and
eating disorders

L'ocytocine pourrait améliorer les compétences orales et sociales chez les nouveau-nés et nourrissons avec un Syndrome de Prader-Willi

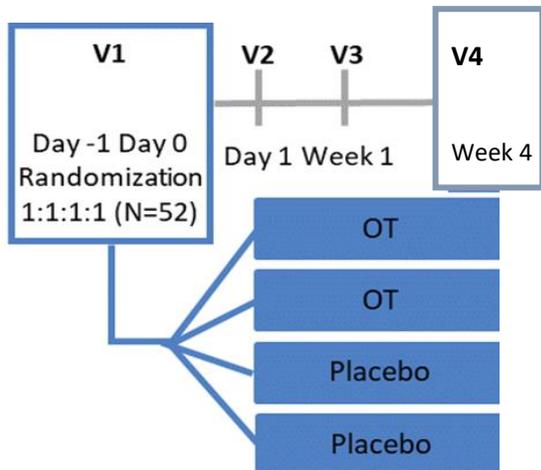
Maïthé Tauber, MD,^{a,b,c} Kader Boulanouar, PhD,^d Gwenaëlle Diene, MD,^{a,e} Sophie Çabal-Berthoumieu, MD,^{a,f} Virginie Ehlinger, MS,^e Pascale Fichaux-Bourin, MD,^a Catherine Molinas, MS,^{a,b,c} Sandy Faye, PhD,^{a,b} Marion Valette, PhD,^{a,b} Jeanne Pourrinet, MS,^a Catie Cessans, MD,^a Sylvie Viaux-Sauvelon, MD,^g Céline Bascoul, MD,^f Antoine Guedeney, MD,^h Patric Delhanty, PhD,ⁱ Vincent Geenen, PhD,^j Henri Martens, PhD,^j Françoise Muscatelli, PhD,^k David Cohen, MD,^{g,l} Angèle Consoli, MD,^{g,m} Pierre Payoux, MD,^d Catherine Arnaud, MD,^{e,n} Jean-Pierre Salles, MD^{a,b,c}

J Pediatrics 2017

OTBB2 18 enfants <6 mois étude monocentrique phase IIb :

- amélioration du score NOMAS normalisation dans 88%
- amélioration du score de radioscopie de la déglutition VFSS**
- amélioration du retrait social (ADBB) et des interactions (CIB)**
- normalisation de la ghreline acylée plasmatique
- augmentation de la connectivité du cortex supérieur orbitofrontal droit





Evaluation principale

- NOMAS
- Radioscopie de déglutition
- Score d'efficacité de la tétée
- Evaluation des tétées par les parents
- Habiletés sociales et interactions ADBB – CIB

OTBB3 FOLLOW-UP (en cours)

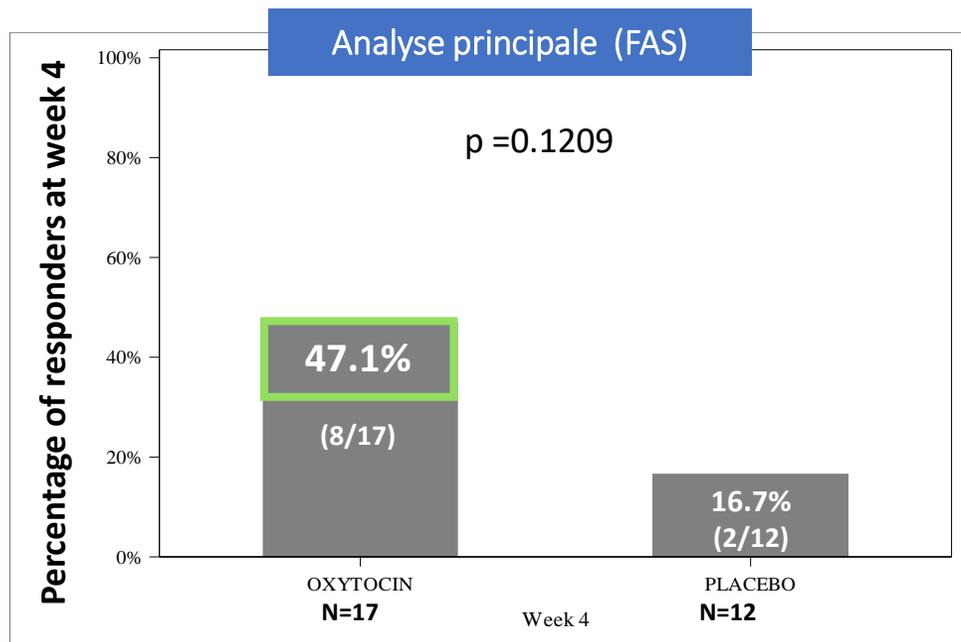
Etude de tolérance a long terme et comparative jusqu'à 4 ans

- Promoteur : CHU de Toulouse
- Coordinatrice : Maithé Tauber

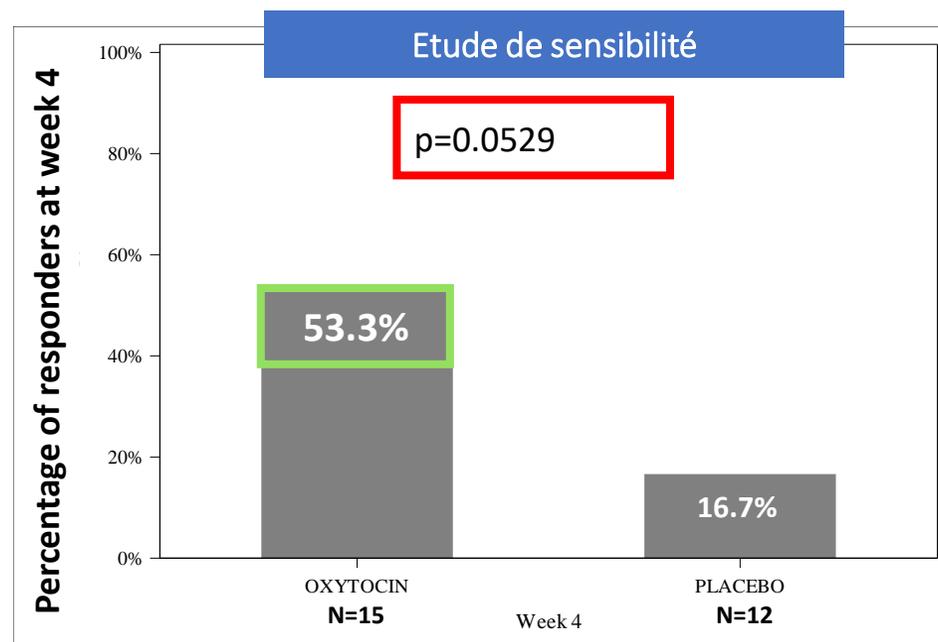
- 1^{er} inclusion : Mars 2020 – dernière inclusion : Mars 2022
- 3 pays / 7 centres
- N=52 bébés <5 mois (âge moyen 2.2 mois)

RÉSULTATS À 4 SEMAINES SUR LA DEGLUTITION

Proportion d'enfants avec des résidus pharyngés et/ou un défaut de protection des voies respiratoires à l'inclusion qui sont normalisés



Odds-Ratio = 4.97 [0.74;60.05]



Odds-Ratio = 7.05 [0.98;87.13]

~50% des enfants traités par OXT normalisent ces items qui sont associés à un risqué accru de complications fausses routes et complications respiratoires