

# Résultats intermédiaires étude KIK-AS (GeneTx Biotherapeutics & Ultragenyx)

Publiés le 26/10/2020

[https://www.globenewswire.com/news-release/2020/10/26/2114609/0/en/GeneTx-and-Ultragenyx-Announce-Positive-Interim-Phase-1-2-Data-on-Investigational-GTX-102-Demonstrating-Improvement-in-Patients-with-Angelman-Syndrome.html?fbclid=IwAR1\\_Lv-Sssk-AsUHIRFJO1WiUTsJVeOseL1Rs15x-Q6yGtwpoRGxBnWIEww](https://www.globenewswire.com/news-release/2020/10/26/2114609/0/en/GeneTx-and-Ultragenyx-Announce-Positive-Interim-Phase-1-2-Data-on-Investigational-GTX-102-Demonstrating-Improvement-in-Patients-with-Angelman-Syndrome.html?fbclid=IwAR1_Lv-Sssk-AsUHIRFJO1WiUTsJVeOseL1Rs15x-Q6yGtwpoRGxBnWIEww)

## Type d'étude

### Phase 1/2

<https://fr.angelmanclinicaltrials.com/the-basics>

## Molécule et mode d'action

**GTX-102** est un **Oligonucléotide antisense** (ASO) : son effet attendu est la réactivation de l'allèle paternel du gène UBE3A dans les neurones : en effet cet allèle est intact (pas de délétion) mais est soumis au phénomène d'empreinte et par conséquent inactif <https://www.livret-angelman-afsa.org/articles/le-syndrome-d-angelman>

Dans des modèles animaux du SA, l'administration de GTX-102 améliore certains des signes neurologiques.

Cet oligonucléotide ne peut pas passer la barrière entre le sang et le cerveau ; il est donc injecté par voie intrathécale, c'est-à-dire comme pour une ponction lombaire ou une péridurale.

[https://santebd.org/telechargement-ok?fiche\\_id=291&urlpdf=https://pdf.santebd.org/?\\_s\[b\]=57&\\_s\[t\]\[\]=boy&\\_s\[t\]\[\]=autism](https://santebd.org/telechargement-ok?fiche_id=291&urlpdf=https://pdf.santebd.org/?_s[b]=57&_s[t][]=boy&_s[t][]=autism)

## Qui ?

Il est prévu d'inclure 20 patients âgés de 4 à 17 ans, porteurs d'une délétion dans la région du gène UBE3A (sur le chromosome 15 d'origine maternelle) <https://www.livret-angelman-afsa.org/articles/le-syndrome-d-angelman> répartis en 5 cohortes en fonction de la dose maximale prévue.

**Résultats intermédiaires publiés pour 5 patients, âgés de 5 à 15 ans**, inclus dans les 3 premières cohortes. Les résultats détaillés pour ces 5 patients seront présentés à la conférence FAST de décembre 2020.

## Comment ?

Doses progressives pour chaque patient, 1 injection intrathécale par mois pendant 4 mois. Inclusion, évaluation de base, traitement, surveillance après fin du traitement.

Durée totale de l'étude pour chaque patient : environ 6 mois .

## Objectif principal

S'agissant d'une étude de phase 1-2, l'objectif principal est d'évaluer la sécurité de la molécule testée ; on recense donc les effets indésirables observés (combien, quelle nature, quelle sévérité) et leur lien éventuel avec le traitement.

### Effets indésirables : 5/5 patients

A la dose maximale testée, les 5 patients ont eu des effets indésirables significatifs (SAE): déficit moteur des membres inférieurs, liés à une inflammation locale des méninges et racines nerveuses d'ue à GTX-102 (à ce niveau de la moëlle épinière se situent entre autres les racines nerveuses commandant les muscles des membres inférieurs). Ces effets n'avaient pas été observés aux doses initiales (10 à 6 fois moins importantes que les doses pour lesquelles l'effet indésirable a été observé). Les symptômes ont complètement régressé chez 4 patients en quelques semaines après traitement par corticoïdes et immunoglobulines. Parallèlement les effets positifs observés (cf ci-dessous) se sont maintenus 3 mois. Chez un patient, la disparition complète de cet effet indésirable n'est pas encore obtenue.

Lorsque ces effets sont apparus, le recrutement de nouveaux patients a été stoppé, et des modifications du protocole en termes de modalités d'administration et de dosage sont en cours.

Quelques autres effets indésirables ont également été observés : ataxie transitoire (trouble de l'équilibre et des coordinations) retrouvée chez les 5 patients résolutive en 72h maximum et semblant liée à la dose reçue, fatigue, maux de tête.

## Objectifs secondaires

Pharmacocinétique de GTX-102	Concentrations de GTX-102	Non reportés
Pharmacodynamique de GTX-102	Dosages de UBE3A dans le liquide céphalorachidien	Non reportés

## Autres objectifs

Domaine évalué	Moyen d'évaluation	Résultats	Nos commentaires
Motricité globale	Matériel portatif	Non reportés	A préciser
Développement	Echelle de Bayley (BSID-4)	<b>Progrès chez 5/5 patients</b> sur scores bruts dans certaines sous échelles (communication)	Echelle de référence pour évaluer le développement psychomoteur de 16 j à 42 mois
Communication	Echelle ORCA (cApacité de Communication Observée/Reportée)	<b>Progrès pour 3/5 patients</b>	Non disponible en France
Fréquence des crises épilepsie	Agenda des crises	Non reportés	
Sommeil	Agenda de sommeil	Non reportés	
Comportement	Echelle ABC-C	Non reportés	Disponible en France
Comportement adaptatif	Echelle de Vineland (VABS-3)	Non reportés	Echelle de comportement adaptatif utilisable de la naissance à l'âge adulte si déficience intellectuelle
Etat clinique global	Echelle CGI-S-AS (Clinical Global Impression of Severity-Angelman Syndrome version)	<b>Progrès chez 5/5 patients</b> , dans au moins 3 des 5 domaines évalués (sommeil, comportement, communication, motricité fine, motricité globale)	Echelle très usitée en psychiatrie, qui permet entre autres de quantifier l'évolution du patient sous traitement. Adaptation au SA en attente de publication.
Changements perçus par les aidants	Questionnaire fonctionnel	<b>Cf résultats CGI-I-AS</b>	Pas de précision sur ce questionnaire

## **Les prochaines étapes de l'étude**

Révision du protocole, pour diminuer les doses et modifier le mode d'administration, en espérant diminuer ainsi les effets indésirables.