

Fiche pédagogique

résultats intermédiaires étude KIK-AS (GeneTx Biotherapeutics - Ultragenyx Pharmaceutical)

Publiés le 26/10/2020

Type d'études

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.

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 (36 mg pour 4 patients, 20 mg pour 1 patient), les 5 patients ont eu des effets indésirables significatifs (SAE) : déficit moteur des membres inférieurs, lié à une inflammation locale des méninges et racines nerveuses dûe 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 tous les patients en quelques semaines après traitement par corticoïdes et immunoglobulines. Parallèlement les effets positifs observés (cf ci-dessous) se sont maintenus 3 mois. 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 (Actimyo)	Non reportés	A préciser
Développement	Echelle de Bayley (BSID-4)	Progrès chez 5/5 patients sur scores bruts dans certaines sous échelles (versants expressif et réceptif de la communication)	Echelle de référence pour évaluer le développement psychomoteur de 16 j à 42 mois
Communication	Echelle ORCA (cApacité de Communication Observée/Reportée)	Progrès à J128 pour 3/5 patients (âgés de 5, 10 et 15 ans). Pour les 2 autres patients : pas de changement significatif)	Echelle non disponible en France
Fréquence des crises épilepsie	Agenda des crises. EEG au départ et à J128 (J86 pour 1 patient) Au départ, tous les patients avaient une épilepsie bien contrôlée	Pas de majoration des crises. Des modifications des EEG ont été observées, mais étant données les variations habituelles des tracés, les évaluations seront refaites à plus long terme	
Sommeil	Agenda de sommeil	Non reportés	
Comportement	Echelle ABC-C	Non reportés	Echelle 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)	Progrès chez 5/5 patients , dans au moins 3 des 5 domaines évalués (sommeil, comportement, communication, motricité fine, motricité globale)	Echelle très utilisée 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	Cf résultats CGI-S-AS	Pas de précision sur ce questionnaire

Durée des effets observés : les changements cliniques semblent durer au moins 3 à 5 mois après la dernière injection. A ce jour, « la plupart des patients semblent conserver le bénéfice observé, mais certains montrent une certaine perte d'efficacité ». Ceci pourrait faire proposer un rythme d'entretien d'une injection tous les 3 mois, si un dosage approprié et sans effet indésirable majeur est trouvé.

Les prochaines étapes de l'étude

Les laboratoires envisagent de modifier le protocole comme suit : commencer à une dose plus faible, et adapter la progression à chaque patient en tenant compte de son âge et de sa réponse à GTX-102. La dose maximale sera inférieure à 20 mg (dose la plus basse à laquelle l'effet indésirable grave à type de déficit moteur des membres inférieurs a été observé dans la première partie de l'étude). Par ailleurs un nouveau mode d'administration va être utilisé, pour diminuer la durée d'exposition à la molécule au niveau du site d'injection.

Les laboratoires projettent de reprendre le recrutement de nouveaux patients dès réception de l'approbation du nouveau protocole par la FDA (Food and Drug Administration, autorité de santé américaine, dont l'une des missions est de valider les protocoles des essais thérapeutiques).