



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Carissimi, a un mese dall'ultimo convegno nazionale e nonostante le ristrettezze dettate dai protocolli COVID messi in atto per la salvaguardia dei partecipanti, posso dirvi che è stata per me un'esperienza unica e meravigliosa e che le famiglie che hanno partecipato si sono trovate benissimo e cosa importante, nessun partecipante e/o volontario ha contratto il Covid.

Posso confermarvi che quel magico clima che si crea tra le famiglie durante il convegno e che molti di voi partecipando hanno già conosciuto, anche questa volta grazie alla collaborazione di tutti, non è stato minimamente scalfito, ma soprattutto un grazie alla nostra amica Irene Auletta che è riuscita magicamente a coinvolgere e far "lavorare" tutti i presenti sabato sera.

Per venire incontro a chi per vari motivi legati al Covid, non ha voluto o potuto partecipare, il direttivo ha deliberato che alcuni video degli argomenti che sono stati trattati durante il convegno, previa autorizzazione dei relativi relatori, saranno di volta in volta pubblicati sul sito dell'OR.S.A.

Nel loro intervento di sabato mattina, i referenti scientifici della Roche oltre ad aggiornarci sull'andamento del trials in corso, ci hanno parlato della collaborazione di ORSA con Roche e infatti a supporto della sperimentazione e del Trials in corso, la Roche, sottoscrivendo un contratto con le associazioni nazionali, ha creato un gruppo di lavoro e consulenza sulle problematiche familiari. Questo gruppo di lavoro è formato da 6 genitori in rappresentanza delle associazioni di familiari nel mondo e provengono 2 dall'America, 1 dalla Francia, 1 dall'Austria, 1 dalla Germania e 1 dall'Italia. Il nostro rappresentante è il sig. Bedon Emanuele, che oltre a rappresentare ORSA rappresenta anche ASA l'associazione internazionale.

La sperimentazione dell'oligonucleotide di Roche è ai "blocchi di partenza" e le aspettative sono elevate, ma i tempi di sperimentazione e le modalità per l'approvazione di un farmaco sono piuttosto lunghi circa 4/5 anni poichè devono superare diversi test che hanno diverse tempistiche. La nostra referente dottoressa Roberta Battini membro dell'advisory board IONIS ci ha aggiornato sull'andamento della ricerca del farmaco oligonucleotide antisense che riattiva il gene UBE3A paterno, sulle possibilità di un eventuale trials in Italia della IONIS.

E' di qualche giorno la pubblicazione del reporter della GeneTx GeneTx e Ultragenyx e ovviamente la notizia ha generato un enorme entusiasmo in tutti noi.

OR.S.A. come solito, per avere un'informazione seria e corretta e per non rincorrere fantasie, ha chiesto alla dott.ssa Ilaria Tonazzini ricercatrice esperta sulla ricerca nazionale ed internazionale



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



sulla sindrome, di farci una sintesi del report per aggiornare le famiglie, così da comprendere meglio l'andamento e i risultati della ricerca.

La dottoressa Ilaria Tonazzini si è resa subito disponibile ed approfittò per ringraziarla a nome di tutti ed ho il piacere di pubblicare qui il suo articolo.

Report sui primi dati della sperimentazione di fase 1/2 del farmaco GTX-102 di GeneTx e

Ultragenyx nei pazienti con sindrome di Angelman

GeneTx Biotherapeutics e Ultragenyx Pharmaceutical, le due aziende che hanno collaborato allo sviluppo del GTX-102, un trattamento sperimentale per la sindrome di Angelman (SA), hanno reso pubblici i primi dati dello studio di fase 1/2 del GTX-102. Il comunicato dell'azienda si trova qui:

<https://ir.ultragenyx.com/news-releases/news-release-details/genetx-and-ultragenyx-announce-positive-interim-phase-12-data>

Noi andremo a riassumere le informazioni più importanti:

- il GTX-102 è un oligonucleotide antisense che riattiva il gene UBE3A paterno, somministrato per via intratecale; questo è il primo farmaco di questo tipo testato sull'uomo. Questo tipo di farmaco rappresenta la principale opportunità terapeutica per la SA. Altre due case farmaceutiche sono appena partite o stanno per partire con trial clinici per lo stesso tipo di farmaco (Roche e Ionis).
- I risultati riportati dalla GeneTex/ Ultragenyx sono valutati e comunicati dalle stesse società: le società li considerano positivi anche se alcune reazioni avverse hanno portato allo stop della sperimentazione per accertamenti. La dichiarazione dell'azienda riporta che: *"I risultati preliminari dei primi cinque pazienti trattati indicano miglioramenti sostanziali in tutti i pazienti in almeno due fattori tra quelli misurati (tra cui comunicazione, comportamento, sonno e funzioni motorie-grossolane o fini), misurati dalla Clinical Global Impression of Improvement Scale for Angelman Syndrome (CGI -I-AS).*
- *Alle dosi più elevate, tutti e cinque i pazienti hanno manifestato un evento avverso grave (SAE) di debolezza degli arti inferiori correlato all'infiammazione locale dovuta a GTX-102. A seguito di questi eventi, le aziende hanno sospeso la sperimentazione sui pazienti. Questi eventi avversi*



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



gravi sono stati valutati come di gravità lieve o moderata e sono generalmente migliorati in un periodo di poche settimane, mentre i miglioramenti nei sintomi della SA sono stati mantenuti per tre mesi. Il protocollo di studio sarà modificato per ridurre il dosaggio del farmaco e modificare il processo di somministrazione, che dovrebbe ridurre ulteriori eventi avversi correlati al farmaco”.

- In generale, i pazienti (5 di età tra 5 e 15 anni, per 3 gruppi) hanno riportato miglioramenti significativi in vari aspetti nel comportamento, nella comunicazione e nelle abilità quotidiane (NB: le misurazioni sono state riportate dai genitori/caregiver). Le dosi più alte del farmaco hanno però dato effetti collaterali (debolezza agli arti inferiori, in alcuni casi fino a incapacità a camminare) ma reversibili in un paio di settimane. In dettaglio, viene riportato che l'evento avverso si è completamente risolto in quattro pazienti, mentre un solo paziente è migliorato sostanzialmente dopo tre/ quattro settimane ma è ormai è quasi completamente risolto. I pazienti sono stati trattati con immunoglobuline per via endovenosa e corticosteroidi. La debolezza agli arti inferiori è risultata associata ad un aumento delle proteine del liquido cerebrospinale, che è stato segnalato anche in studi clinici di altri oligonucleotidi antisense somministrati per via intratecale. La risonanza magnetica per immagini (MRI) ha mostrato risultati coerenti con un'inflammatione locale nella regione di somministrazione intratecale (regione lombosacrale) alle dosi più elevate di GTX-102. *NB: questo sembra un effetto collaterale legato più alla via di somministrazione e alla dose alta che al farmaco in sé.*
- Le aziende hanno sospeso i trial clinici per valutare gli effetti collaterali e monitorarne il recupero. La sperimentazione sarà modificata per cercare di ridurre le dosi di GTX-102 per somministrazione intratecale ma riprenderà appena effettuati dei controlli. *NB: in generale, il primo trial clinico di un farmaco serve proprio per definire la sicurezza del farmaco stesso, i possibili effetti collaterali e il range di dosi utilizzabili nell'uomo, questo è valido per tutti i (futuri) farmaci.*

Quindi ci sono buone notizie: il farmaco basato su oligonucleotidi antisense per la SA ha mostrato effettivi migliorativi sui pazienti SA fino ai 15 anni. Purtroppo però sono emersi anche alcuni effetti collaterali, anche se legati alle dosi più alte del farmaco.

(report redatto dalla dott. Ilaria Tonazzini).



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



L'OR.S.A. ritiene che la strada intrapresa è molto promettente per la concretizzazione della speranza per una cura sempre ricercata. Corre anche l'obbligo di trasferire a tutti la massima cautela sul progetto e sui futuri risultati.

Sperando di aver fatto cosa gradita nel darvi più informazioni utili possibili, invio un caro saluto a voi e alle vostre famiglie .

Treviso 07 Novembre 2020

Il Presidente ORSA
Dr. Tommaso Prisco