

Protocole de l'essai clinique

Titre

Etude de Phase 1b, dose unique et doses répétées, réalisée en ouvert, évaluant la tolérance et la pharmacocinétique du TRO19622 125 et 250 mg chez des patients âgés de 6 à 25

Critères d'inclusion :

- Patient présentant une ASI de type Ib, II ou III, quelle que soit l'ancienneté de la maladie, à condition que la maladie ait débuté avant l'âge de 15 ans et que son diagnostic soit confirmé génétiquement
- Agé d'au moins 6 ans et d'au plus 25 ans
- Présentant à l'examen de la motricité (échelle MFM) un score au moins égal à 12
- Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer
- Donnant son consentement écrit après information éclairée sur le protocole de l'essai, lui-même et les parents pour les moins de 18 ans, lui seul pour les plus de 18 ans
- Patient affilié à un régime de Sécurité Sociale
- Capable de participer à l'étude et de se soumettre aux exigences du protocole

Critères d'exclusion :

- Traitements concomitants avec tout autre produit à l'essai pour le traitement de l'ASI et médicaments qui pourraient interférer avec l'absorption du TRO19622 (ezetimibe, les chélateurs des sels biliaires et les fibrates)
- Insuffisance hépatique confirmée ou fonction hépatique anormale (ALAT et/ou ASAT > 2N)
- Insuffisance rénale (créatinine > 115 µmol/l)
- Insuffisance cardiaque grave ou anomalie cliniquement significative à l'ECG
- Pneumopathie en cours (signes cliniques d'un épisode aigu confirmé par radiographie pulmonaire, nécessitant une prise en charge spécifique) ; dans ce cas l'inclusion pourra être effectuée ultérieurement après complète guérison de cet épisode pulmonaire.
- Troubles de l'hémostase
- Grossesse ou allaitement, pas de contraception efficace ou non abstinence pour les femmes en âge de procréer
- Toute pathologie ou circonstance pouvant interférer avec le suivi régulier du patient pendant toute la durée de l'étude
- Patients participant à un autre essai clinique ou étant encore dans la période d'exclusion suite à un essai précédemment réalisé
- Patients soumis à un régime de protection légale ou privé de liberté par mesure judiciaire ou administrative
- Patients pour lesquels l'investigateur estime qu'ils ne pourront pas se soumettre aux exigences du protocole

Dates de l'essai

Dates de début et fin : Recrutement Cohorte 1 : Septembre 2007 - Décembre 2007

Durée de l'étude :

3 mois avec une période de traitement de 5 semaines et une période de suivi posttraitement

Recrutement escompté:

Cohorte 1 de 10 patients - Si nécessaire, en fonction des résultats de la première cohorte et en particulier si les cinétiques paraissent différentes de celles de l'adulte et si la tolérance est satisfaisante, une seconde cohorte à une dose supérieure sera réalisée (10 patients).

Critères d'évaluation

Tolérance:

Recueil en continu des événements indésirables et traitements concomitants, examen physique, signes vitaux, électrocardiogramme, capacité vitale forcée, hématologie, biochimie sanguine et analyse d'urine et détermination du profil pharmacocinétique sanguin.

Phase clinique

Phase Ib

Produit étudié

TRO19622 par voie orale.

Objectif :

Evaluer la tolérance clinique ainsi que la pharmacocinétique du TRO19622 125 et 250 mg en dose unique et doses répétées chez des patients âgés de 6 à 25 ans et souffrant d'Amyotrophie Spinale Infantile (ASI).

Méthodologie

Etude monocentrique, réalisée en ouvert, dose unique et doses répétées de TRO19622 125 et 250 mg, chez 20 patients (2 groupes de 10) souffrant d'Amyotrophie Spinale Infantile de Type Ib, II ou III.

DEROULEMENT DE L'ETUDE*Visite de sélection:*

Elle aura lieu dans les 28 jours précédant la première administration du produit. Lors de cette visite, le patient signera le consentement éclairé après avoir été informé sur l'étude. Cette visite permettra à l'investigateur de s'assurer que l'état de santé du sujet est compatible avec son entrée dans l'étude.

Au cours de cette visite les examens suivants seront réalisés :

- recueil des données démographiques (date de naissance, sexe, habitudes de vie, origine ethnique; cette dernière pouvant influencer le devenir du médicament dans l'organisme),
- recueil complet des antécédents médicaux et chirurgicaux,
- recueil des traitements en cours,
- examen clinique avec la mesure du poids et de la taille, la prise des signes vitaux (fréquence cardiaque et pression artérielle),
- électrocardiogramme (ECG),
- radiographie des poumons,
- mesure de la fonction motrice (MFM),
- mesure de la capacité vitale forcée,
- mesure de l'indépendance fonctionnelle (FIM),
- prélèvement sanguin pour un bilan biologique standard,
- test de grossesse urinaire pour les jeunes filles en âge de procréer,
- vérification des critères d'inclusion et d'exclusion.

Période de traitement:

Les patients qui rempliront les critères requis reviendront pour une visite d'inclusion et resteront hospitalisés pendant une période de 48 heures.

Les patients seront inclus dans l'un des 2 groupes de traitement (soit TRO19622 125 mg ou TRO19622 250 mg).

Administration d'une dose unique de TRO19622

L'administration du TRO19622 dose unique aura lieu le lendemain de la visite d'inclusion. L'évaluation des paramètres de tolérance et de pharmacocinétique sera réalisée avant la première prise du traitement à l'étude et à différents temps "t" (4, 8, 12, 24, 48, 96 et 216 heures après l'administration du traitement à l'étude).

Des visites à domicile seront réalisées par des infirmières ou des médecins généralistes aux jours J5 et J10 afin de réaliser des ECG de contrôle ainsi que des prélèvements sanguins pour dosage du médicament à l'étude.

Administration de doses répétées de TRO19622 Les patients reviendront au centre pour une visite ambulatoire au jour J15 pour la seconde période de l'étude. Au cours de cette période, l'administration du TRO19622 se fera de manière répétée de J16 à J25 juste avant le repas de midi. Des visites à domicile seront réalisées les jours J17 et J19 afin de réaliser des ECG de contrôle.

Les patients seront à nouveau hospitalisés à J25 pour une période de 24 heures afin de réaliser des prélèvements sanguins répétés pour dosage du médicament à l'étude administré en doses répétées (Temps: 0,4, 8, 12, 24, 48, 96 et 216 heures). Des ECG de contrôle ainsi que des prélèvements sanguins pour dosage du médicament à l'étude seront réalisés à domicile aux jours J27 et J29.

Au cours de cette période de traitement, les examens suivants seront réalisés :

- vérification des critères d'inclusion et d'exclusion avant l'administration dose unique du traitement,
- examens cliniques répétés avec mesure des signes vitaux (fréquence cardiaque et pression artérielle),
- électrocardiogrammes répétés,
- prélèvements sanguins pour des bilans biologiques standards répétés,
- génotypage (analyse des gènes impliqués dans l'effet du médicament),
- prélèvements sanguins pour dosage du médicament à l'étude,
- relevé continu des traitements concomitants,
- recueil continu des éventuels événements indésirables.

Visite de fin d'étude :

Elle aura lieu entre J34 et J36 ou avant en cas de sortie d'essai prématurée et comprendra les examens suivants:

- examen clinique avec la mesure du poids et de la taille, la prise des signes vitaux (fréquence cardiaque et pression artérielle),
- mesure de la capacité vitale forcée,
- mesure de la fonction motrice (MFM),
- prélèvement sanguin pour un bilan biologique standard,
- Analyse d'urine,
- prélèvement sanguin pour dosage du médicament à l'étude,
- recueil des traitements concomitants et des éventuels événements indésirables.

La quantité de sang prélevée dans cette étude sera de l'ordre de 135 ml. Si des prélèvements sanguins supplémentaires étaient nécessaires, la quantité de sang prélevée ne dépassera pas 150 ml. Un tel prélèvement ne présente aucun danger, à condition qu'il ne soit pas précédé ou suivi de prélèvements sanguins importants (don du sang dans les trois mois précédant le début de l'étude, pendant toute la durée de l'étude et les 3 mois suivants la fin de l'étude).

Contraintes imposées par l'étude :

- Prendre des repas réguliers et conserver les habitudes de vie pendant les périodes durant lesquelles le patient ne sera pas présent au centre, et ce jusqu'à la visite de fin d'étude.
- Ne consommer aucun médicament (y compris ceux en vente libre) entre la visite de sélection et l'administration ainsi que pendant toute la durée de l'étude, à l'exception d'une prise occasionnelle de paracétamol jusqu'à 48 heures avant l'administration (dans la limite de 1g par jour).
- En cas d'apparition de symptômes inhabituels, même en dehors des périodes de présence au centre, et si l'état de santé du patient devait nécessiter la prise de médicaments, le médecin en charge de l'étude sera immédiatement informé avant toute consommation.
- Etre facilement joignable en cas d'urgence, même en dehors des périodes de présence au centre.

Etude nationale multicentrique