

Mise à jour du plan de l'essai de Roche relatif à la diminution de la huntingtine

Roche annonce une mise à jour de l'essai GENERATION HD1 après avoir passé en revue l'étude d'extension ouverte ASO



Par Dr Jeff Carroll

5 avril 2019

Edité par Dr Tamara Maiuri

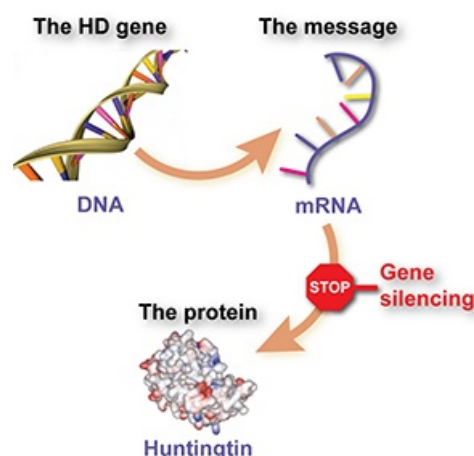
Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 21 mars 2019

Nous avons été informés aujourd'hui d'un changement dans la conception de l'essai du groupe Roche actuellement en cours, sur la diminution de la huntingtine - appelé étude GENERATION HD1. Cette mise à jour dans la conception de l'essai est une surprise mais nous pensons qu'il s'agit d'une bonne chose. Qu'en est-il exactement ?

L'approche du groupe Roche s'agissant de la diminution de huntingtine

Les lecteurs de HDBuzz connaissent sans doute très bien le concept de *diminution de la huntingtine*. L'objectif des thérapies de diminution de la huntingtine est d'empêcher l'utilisation par les cellules de la mutation MH, située dans le gène huntingtin, pour produire la protéine huntingtine. En savoir plus sur la diminution de la huntingtine [ici](#).



L'objectif des thérapies de diminution de la huntingtine est d'empêcher l'utilisation par les cellules de la mutation MH - située dans le gène MH - pour fabriquer la protéine huntingtine.

Un certain nombre d'approches intéressantes pour diminuer la production de huntingtine sont actuellement explorées par différentes compagnies. Jusqu'à présent, deux compagnies explorent l'utilisation d'**antisens oligonucléotides** ou **ASOs** en tant que traitements MH potentiels. WAVE Life Sciences mène deux essais ASO ciblés, sur lesquels vous pouvez en savoir plus [ici](#). Cependant, les essais ASO les plus avancés pour la maladie de Huntington sont conduits par le groupe Roche (également connu sous le nom de Genentech aux Etats-Unis) et la compagnie Ionis Pharmaceuticals.

Nous avons beaucoup publié sur les progrès de Ionis et Roche s'agissant de leur médicament ASO pour la MH - récemment, nous étions enthousiastes lorsque le médicament a été le premier à réduire les taux de la protéine huntingtine dans le système nerveux, et pour en savoir plus [ici](#). Sur la base de cette utilité démontrée, le groupe Roche a annoncé ce que l'on appelle une étude "pivot" portant sur leur ASO de diminution de la huntingtine, et pour en savoir plus [ici](#).

L'étude GENERATION HD1

Une étude pivot est une étude par laquelle le promoteur de l'essai - généralement une compagnie pharmaceutique ou de biotechnologie - espère que celle-ci mènera à l'approbation d'un médicament destiné à l'usage des patients. L'objectif de ces essais est de démontrer aux autorités de réglementation qu'un médicament est non seulement sans danger mais qu'il améliore les symptômes affectant les patients.

Le groupe Roche a mis au point son essai ASO MH, appelé étude GENERATION HD1, afin de déterminer si le traitement par leur ASO MH ralentit la progression des symptômes. Il s'agit d'une très vaste étude visant à recruter 660 patients MH au sein de 80 à 90 centres cliniques répartis dans 15 pays à travers le monde.

Tous les essais médicamenteux exigent que certaines personnes participant à l'étude reçoivent le nouveau médicament, tandis que d'autres reçoivent un traitement fictif appelé *placebo*. Il s'agit d'un élément de preuve essentiel qui nous permet d'être sûrs que les avantages observés au cours d'un essai sont dus au médicament et non à d'autres facteurs affectant les participants à l'essai. S'agissant de l'étude GENERATION HD1, pour chaque groupe de trois participants, un recevra de manière aléatoire un placebo et les deux autres recevront le médicament.

Dans ce type d'essai, ni les participants, ni les médecins ne savent qui prend le médicament actif et qui reçoit le traitement placebo. Ne pas savoir qui reçoit et qui ne reçoit pas est qualifié de *double aveugle*. En raison de ses caractéristiques, ce type d'essai est appelé étude à *double insu, contrôlée par placebo*, considérée comme la meilleure pour obtenir l'approbation d'un médicament.

«Il est important de comprendre si des injections moins fréquentes pourraient toujours être bénéfiques, c'est pourquoi l'étude GENERATION HD1 incluait un groupe "tous les

deux mois”. »

Administration et conformité des ASOs

Chose délicate s'agissant de l'utilisation des ASOs pour traiter des maladies du cerveau est qu'ils ne peuvent pas pénétrer dans le cerveau du fait d'une sorte de mur de défense construit par notre organisme autour de notre cerveau appelé *barrière hémato-encéphalique*. Des médicaments, tels que les ASOs, sont remarquables dans leur travail - diminution de la huntingtine - mais sont difficiles à administrer dans le cerveau. Ce qui signifie que d'une manière ou d'une autre l'utilisation des ASOs pour le traitement des maladies du cerveau se fera par injection dans le cerveau.

Ceci semble assez délicat mais les neurologues et autres médecins accèdent régulièrement au liquide céphalo-rachidien par l'intermédiaire de très fines aiguilles placées à la base de la colonne vertébrale. Au fil des années, ils ont appris qu'ils pouvaient collecter en toute sécurité une partie de ce fluide pour l'étudier ou administrer des médicaments au cerveau et à la moelle épinière en les injectant dans cet espace. Le liquide remplit les espaces dans le cerveau et la moelle épinière déplace et mélange en permanence ce fluide, provoquant une forme de vague qui permettra aux médicaments injectés à la base de la colonne vertébrale de remonter jusqu'au cerveau.

Le plan initial de l'étude GENERATION HD1 consistait à réaliser chez les personnes des injections de leur médicament ASO selon l'un des deux programmes - soit une fois par mois, soit en alternance une fois tous les deux mois. De la même manière que le traitement placebo, ni les participants, ni leurs médecins ne sauront s'ils reçoivent le médicament actif chaque mois ou seulement tous les deux mois.

Bien qu'il semble raisonnable d'affirmer que les patients MH seraient heureux de recevoir une injection une fois par mois si cela ralentit leurs symptômes, c'est beaucoup leur demander, ainsi qu'à leurs soignants, de se rendre à la clinique tous les mois pour des injections. Bien que nous serions tous heureux si ce médicament fonctionne, il pourrait également être difficile pour les personnes de maintenir les visites cliniques mensuelles si le médicament est approuvé. Il est important de comprendre si des injections moins fréquentes pourraient toujours être bénéfiques, c'est pourquoi l'étude GENERATION HD1 incluait un groupe "tous les deux mois".

Nouveautés de l'étude de prolongation ouverte

Nous avons reçu aujourd'hui une lettre intéressante du groupe Roche contenant un plan actualisé de l'étude GENERATION HD1. Celle-ci décrit quelques changements surprenants dans l'étude qui pourraient sembler inquiétants mais nous pensons qu'ils sont réellement intéressants.



Les neurologues et autres médecins accèdent régulièrement au liquide céphalo-rachidien au moyen d'aiguilles très fines situées près de la base de la colonne vertébrale.

Tout d'abord, vous vous souvenez peut-être que Ionis et Roche ont mené une étude plus récente, plus petite avec ce même médicament. Il s'agissait d'une étude d'innocuité visant à déterminer si l'administration d'ASOs par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien entraînait des résultats inattendus. L'essai a été un succès - aucun des participants n'a eu de mauvaise réaction au médicament ou n'a cessé d'assister à ses visites mensuelles pour des injections ou des traitements.

A l'issue de cette petite étude d'innocuité, Roche et Ionis ont pris la décision de prendre tous les participants, en ce compris ceux qui avaient reçu un traitement placebo, et de commencer à leur donner le médicament tous les mois. Techniquement, cela s'appelle une *étude de prolongation ouverte*. Une telle étude signifie simplement que, dans ce type d'étude, tous les participants et leurs médecins savent ce qu'ils reçoivent, ce qui est différent de l'étude en double aveugle précédemment menée.

En supposant qu'un médicament est sans danger et qu'il ait une chance raisonnable d'agir, le fait de participer à une étude de prolongation ouverte est une belle récompense pour les courageux volontaires qui se sont inscrits au premier essai portant sur ces médicaments. C'est également bon pour la communauté et la compagnie pharmaceutique qui sponsorise l'essai car ils obtiennent une sorte d'aperçu des effets à long terme du traitement avec le médicament.

Quoi de neuf ?

Le groupe Roche a expliqué, aux termes de sa lettre, qu'ils traitaient les personnes participant à l'étude de prolongation ouverte tous les mois ou tous les deux mois. La lettre indique ensuite : *L'analyse des données sur neuf mois a montré des effets sur la diminution des taux de la protéine huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien, ce qui favorise l'examen de doses moins fréquentes. D'après l'ensemble des données, en ce compris celles d'innocuité et de tolérance il ne semble pas y avoir d'avantage général au traitement mensuel par rapport au traitement tous les deux mois.*

En lisant entre les lignes, il semble que le groupe Roche ait vu des résultats suggérant que la diminution de la protéine huntingtine était suffisante avec une dose tous les deux mois, et qu'à son avis, il ne serait pas nécessaire d'administrer le médicament tous les mois. En fait, ils apportent des modifications à la conception de l'étude GENERATION HD1 pour voir s'ils peuvent encore attendre plus longtemps entre les traitements, en incluant un nouveau groupe traité uniquement tous les quatre mois.

Devoir organiser des injections médicamenteuses trois fois par an, contre douze, ferait une énorme différence si ce médicament était approuvé pour la maladie de Huntington. Mais les autorités de réglementation vont exiger que nous démontrions que cela est possible, et le groupe Roche modifie donc l'étude GENERATION HD1 afin d'inclure trois groupes de traitement : un groupe placebo, un groupe traité tous les deux mois et un autre groupe traité tous les quatre mois.



Roche apporte des modifications à la conception de l'étude GENERATION HD1 pour voir s'ils peuvent encore attendre plus longtemps entre les traitements, en incluant un nouveau groupe traité uniquement tous les quatre mois.

Ainsi, selon la lettre, il y aura une brève pause dans le recrutement pour l'étude GENERATION HD1 pendant l'approbation du nouveau calendrier. Le petit groupe de personnes déjà inscrites à l'étude conçue initialement sera déplacé vers l'étude de prolongation ouverte, et l'étude nouvellement conçue sera lancée rapidement.

En conclusion

Message très important : **il n'y a aucune preuve que le traitement avec ce médicament ait influencé les symptômes MH chez les patients.** Toutes ces décisions sont basées sur des tests en laboratoire suggérant que le médicament a l'effet escompté dans le cerveau (à savoir, la diminution de la quantité de protéine huntingtine), mais nous ne savons pas encore si cela sera associé à une amélioration des symptômes chez les patients traités. Pour ce faire, nous devons réaliser l'essai GENERATION HD1 à grande échelle.

De toute évidence, le groupe Roche et ses partenaires n'avaient pas prévu, au début de l'étude GENERATION HD1, que nous pourrions administrer les ASO que tous les 4 mois. Le fait qu'ils aient vu des données les convaincant que nous pouvions le faire est une excellente nouvelle pour l'avenir de ce programme et pour les futurs membres de la communauté MH recevant le traitement.

L'autre avantage de cette annonce est que d'autres compagnies travaillant sur des traitements ASO pour la maladie de Huntington peuvent envisager d'utiliser des intervalles plus longs entre les traitements. Le succès d'un programme médicamenteux MH peut avoir des conséquences importantes sur d'autres essais MH en cours.

Ces progrès rapides s'agissant de traitements de diminution de la huntingtine commencent à venir rapidement. Nous ne pouvons prédire l'avenir mais nous pensons que vous devriez rester à l'écoute, au cours de la prochaine année, pour des mises à jour plus intéressantes s'agissant du développement de traitement de diminution de la huntingtine.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...

GLOSSAIRE

Liquide céphalo-rachidien Un liquide clair produit par le cerveau, entourant et soutenant le cerveau et la moelle épinière.

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.

Placebo Un placebo est un médicament factice ne contenant pas d'ingrédients actifs. L'effet placebo est un effet psychologique poussant les gens à se sentir mieux, même s'ils prennent une pilule qui ne fonctionne pas.

ASOs Un type de traitement d'inactivation d'un gène dans lequel des molécules d'ADN, spécialement conçues, sont utilisées pour réduire au silence un gène.

© HDBuzz 2011-2020. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site [web site_address hdbuzz.net](http://www.hdbuzz.net)

Cré le 5 novembre 2020 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/272>

Certains textes sur cette page n'ont pas encore été traduits. Ils sont affichés ci-dessous dans leurs langues originales. Nous travaillons pour traduire tout le contenu dès que possible.