

## Aucun pivot nécessaire pour le médicament PTC-518

PTC Therapeutics a partagé douze mois de données de l'essai PIVOT-HD testant un médicament par voie orale diminuant la huntingtine, PTC-518. Bien que conçu pour évaluer l'innocuité, ils ont partagé des résultats encourageants.



Par Dr Sarah Hernandez

15 juillet 2024

Edité par Dr Rachel Harding

Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski  
Initialement publié le 21 juin 2024

**N**ous avons reçu, le 20 juin 2024, une mise à jour de la compagnie PTC Therapeutics portant sur son essai en cours, PIVOT-HD, lequel teste le médicament PTC-518, une petite molécule médicamenteuse, prise sous forme de pilule, qui diminue la huntingtine chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington. Sa plus récente mise à jour partageait des données provenant de personnes qui prenaient ce médicament depuis douze mois.

### Diminution de la protéine huntingtine

Avant d'entrer dans les détails juteux de la publication des données, abordons quelques notions de base sur les raisons pour lesquelles la compagnie PTC Thérapeutics s'intéresse à la diminution de la huntingtine et ses attentes sur les résultats.



*Le médicament PTC-518 est ce qu'on appelle un modulateur d'épissage - il permet de réduire la protéine huntingtine en réorganisant le message génétique. En mettant « Fin » au milieu de l'histoire, le message n'a plus de sens et la cellule ne produit plus la protéine huntingtine.*

Nous savons que la cause génétique de la maladie de Huntington est une expansion du

code génétique au sein du gène huntingtin. Il y a un morceau supplémentaire du message génétique qui répète les lettres C, A et G plus de fois que cela ne le devrait. Lorsqu'une personne possède 40 ou plus de répétitions CAG dans son gène huntingtin, elle développera la MH, à moins que les chercheurs ne trouvent un moyen d'intervenir.

Avec un test aussi concluant pour déterminer si une personne développera la MH, les chercheurs se sont concentrés sur le gène huntingtin lui-même afin de développer de potentiels traitements. Nous disposons maintenant de technologies pour cibler la huntingtine et réduire la quantité de protéines huntingtine produites. L'idée est que, sans cet acteur néfaste, la progression de la maladie elle-même pourrait être ralentie, voire stoppée. La diminution de la huntingtine en laboratoire chez des modèles animaux de la MH a connu du succès et est désormais testée chez l'homme.

## **L'approche de la compagnie PTC Therapeutics pour réduire la protéine huntingtine**

Plusieurs compagnies testent la diminution de la protéine huntingtine dans le cadre d'essais, et bon nombre d'entre elles adoptent des approches différentes. Nous avons évoqué les essais en cours portant sur la diminution de la huntingtine des compagnies [Roche](#), [UniQure](#) et [Wave Therapeutics](#). Actuellement, la compagnie PTC Therapeutics est l'une des deux compagnies qui testent, dans le cadre d'essais cliniques, une pilule pouvant diminuer la huntingtine (l'autre est la compagnie Skyhawk Therapeutics qui fait progresser sa petite molécule diminuant la huntingtine, SKY-0515). Le médicament de la compagnie PTC Therapeutics agit en réarrangeant la molécule du message HTT.

Comme toutes les histoires, tous les messages génétiques ont un début, un milieu et une fin. La fin est la partie du code qui indique aux molécules que l'histoire génétique est terminée, comme la dernière page d'un livre d'histoires indiquant « Fin ». Le médicament PTC-518 agit en plaçant « Fin » au milieu du message. Contrairement à une histoire logique, le message est interrompu par « Fin ». La cellule réalise que le message n'a aucun sens et elle ne prend pas la peine de fabriquer cette protéine.

Après des résultats encourageants dans des études animales, la compagnie PTC Therapeutics a fait passer son médicament aux essais cliniques. L'étude PIVOT-HD est un essai de Phase 2 principalement conçu pour tester l'innocuité et la tolérabilité du médicament PTC-518. Elle teste deux doses (5 mg et 10 mg) sur une période de douze mois chez des personnes étant au stade 2 et au début du stade 3 de la maladie de Huntington, selon le [HD-ISS](#). Il s'agit de personnes ayant commencé à présenter des signes cliniques de la MH et ont commencé tout juste à présenter des difficultés dans leur fonctionnement quotidien. Après douze mois, tous les participants peuvent continuer à prendre le médicament dans le cadre d'une étude d'extension ouverte.

L'essai PIVOT-HD est un très petit et relativement court essai, avec juste 32 personnes impliquées pour une étude de douze mois – on ne veut pas donner le médicament à trop de personnes trop longtemps avant d'être sûr qu'il soit sans danger. Bien que l'innocuité soit un des principaux objectifs de l'étude, de nombreuses autres mesures sont prises afin de déterminer la manière dont le médicament pourrait agir. Celles-ci fournissent des indices passionnants mais on a réellement besoin d'un essai de Phase 3, lequel pourrait tester le médicament sur davantage de personnes sur une période plus longue, et ainsi déterminer si le médicament PTC-518 ralentit ou stoppe actuellement la MH.

**«Les résultats montrent que la prise du médicament PTC-518 ne semble pas causer de dommages au cerveau et, en fait, peut même ralentir les dommages causés aux cellules cérébrales qui se produisent dans la MH. »**

## **Ce que nous avons appris il y a un an**

La dernière mise à jour que nous avons reçue s'agissant du médicament PTC-518 datait d'il y a exactement un an. Cette mise à jour communiquait 12 semaines de données provenant de personnes atteintes de la maladie de Huntington ayant pris le médicament. Au cours de l'été 2023, nous avons appris que PTC-518 semblait diminuer les taux de la huntingtine dans le sang. Cela peut paraître évident mais il est important de vérifier que le médicament agisse comme prévu, afin de savoir si les choses sont sur la bonne voie.

Nous avons également appris que PTC-518 était globalement bien toléré, qu'il parvenait au cerveau et que les taux de biomarqueurs semblaient demeurer stables sur une période de 12 semaines. Le biomarqueur spécifiquement évalué était les neurofilaments (NfL), lequel évalue la dégradation des cellules cérébrales, et est utilisé comme une mesure de la santé globale du cerveau. Les neurofilaments augmentent régulièrement chez les personnes atteintes de la MH à mesure que la maladie progresse. Les neurofilaments sont devenus l'un des biomarqueurs les plus fiables pour suivre la progression de la MH. La publication des données de l'année dernière suggérait que PTC-518 semblait être sur la bonne voie, et l'étude s'est donc poursuivie.

## **Douze mois après, les biomarqueurs progressent dans la bonne direction !**

Les participants à l'étude PIVOT-HD prennent désormais le médicament PTC-518 depuis douze mois. Les principaux objectifs pour une période de douze mois sont les suivants : 1) montrer que le médicament parvient toujours au cerveau et diminue la huntingtine, 2) d'examiner les biomarqueurs de la maladie, et 3) évaluer tout changement dans la fonctionnalité des participants. Allons droit au but : les choses semblent positives pour tous leurs objectifs sur douze mois !

Afin de déterminer si PTC-518 diminue la huntingtine dans le cerveau, ils prennent un échantillon du liquide céphalo-rachidien (liquide dans lequel baigne le cerveau). Il s'agit de la meilleure option pour évaluer ce qui se passe avec les taux de la huntingtine dans le cerveau dans la mesure où ils ne peuvent pas prélever directement des cellules cérébrales. La compagnie PTC a rapporté qu'une dose de 5 mg du médicament diminue la huntingtine d'environ 20% dans le liquide céphalo-rachidien et 10 mg, environ 40%. Des baisses similaires ont également été observées dans les échantillons sanguins prélevés.

A douze mois, un des biomarqueurs examinés était les taux des neurofilaments dans le sang. Les études d'histoire naturelle, comme l'étude Enroll-HD, nous ont montré que les taux de neurofilaments dans le sang augmentent généralement d'environ 10 à 12% par an chez les personnes au stade 2 de la MH.



*La publication des données sur 12 mois par la compagnie PTC Therapeutics est une BONNE nouvelle ! Le médicament PTC-518 semble suivre des tendances qui pourraient suggérer qu'il pourrait conduire à des améliorations des biomarqueurs de la santé cérébrale et des paramètres cliniques du fonctionnement quotidien. C'est une fantastique nouvelle pour une communauté assoiffée de grands verres de bonnes nouvelles.*

Chez les personnes prenant PTC-518 pendant douze mois, l'augmentation a semblé ralentir et était de 3% avec 5 mg de PTC-518 et de 4% chez les personnes prenant 10 mg. Ces résultats montrent que la prise de PTC-518 ne semble pas causer de dommages au cerveau et qu'en fait, elle peut même ralentir les dommages causés aux cellules cérébrales se produisant dans le cadre de la MH.

## **Douze mois plus tard, scores cliniques améliorés !**

Afin d'obtenir des mesures cliniques permettant de déterminer la manière dont le médicament PTC-518 affecte la fonctionnalité chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington, ils ont examiné le Score Moteur Total (TMS), la Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS), une évaluation multidimensionnelle de la progression de la maladie, et la Capacité Fonctionnelle Totale (TCF). Ouh, c'est compliqué ! Décomposons ce qu'ils ont trouvé.

L'échelle TMS évalue les symptômes moteurs chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington. Pour les personnes prenant le PTC-518, la progression du score moteur total a été réduite de plus de 70% ! Lors de la mise à jour du webcast, la compagnie PTC

Therapeutics a noté que le score moteur total est l'un des indicateurs les plus fiables pour déterminer la progression de la maladie chez les personnes atteintes de la MH au stade 2. La réduction du score moteur total est donc encourageante car elle suggère qu'il pourrait y avoir un ralentissement de la progression de la maladie.

L'échelle UHDRS est l'une des mesures cliniques les plus complètes pour évaluer la progression de la maladie. Elle examine les changements dans le mouvement, la pensée, le comportement et la fonctionnalité. En règle générale, les personnes atteintes de la MH progressent d'un point par an sur cette échelle. Chez les personnes prenant le PTC-518, la progression semble être réduite de moitié environ.

La capacité fonctionnelle totale évalue la capacité d'une personne à réaliser ses tâches quotidiennes et examine la capacité de celle-ci à occuper un emploi, à gérer ses propres finances et à mener à bien les activités de la vie quotidienne. Chez les personnes prenant le PTC-518, cela semble également avoir évolué dans une direction positive. Ensemble, ces améliorations au niveau des scores cliniques suggèrent que la prise du médicament PTC-518 pourrait avoir une chance de ralentir la progression de la MH – très bonne nouvelle !

## La suspension de la FDA est levée

**«Ensemble, ces améliorations des scores cliniques suggèrent que la prise du médicament PTC-518 pourrait avoir une chance de ralentir la progression de la MH – une très grande nouvelle ! »**

Alors que les mises à jour les plus intéressantes concernaient les biomarqueurs et les scores cliniques (évidemment !), la compagnie PTC Therapeutics a examiné l'innocuité. En fin de compte, cet essai de phase 2 est finalement conçu pour tester l'innocuité et la tolérabilité de PTC-518. Heureusement, toutes les mesures d'innocuité suggèrent que PTC-518 coche également cette case. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient des maux de tête, des chutes, et des symptômes pseudo-grippaux, qui ont également été signalés dans le groupe placebo.

Une autre remarque importante, notamment pour les lecteurs les plus avisés : la FDA a levé sa suspension sur le médicament PTC-518. Nous avons précédemment rapporté que la FDA avait suspendu l'essai portant sur PTC-518 aux Etats-Unis. Ce n'était pas lié à la sécurité du médicament mais plutôt à la quantité de données produites jusqu'à présent et partagées avec la FDA. L'agence de réglementation aime voir les données animales s'étendre au-delà du moment où elles sont testées dans un essai sur l'homme et la compagnie PTC Therapeutics ne disposait à ce moment que de données sur trois mois. Il est intéressant de noter que les nouvelles données sur 12 mois ont convaincu la FDA de lever sa précédente suspension aux Etats-Unis.

## Quelle est la prochaine étape pour le

# médicament PTC-518 ?

Il s'agit, dans l'ensemble, de BONNES nouvelles ! Et nous réalisons que la communauté MH est très avide, à ce stade, de bonnes nouvelles. Toutefois, nous devons un peu tempérer nos attentes face à toute cette excitation. Bien que ces résultats soient encourageants, ils ne peuvent pas être utilisés pour conclure que le médicament PTC-518 sera effectivement efficace pour modifier l'évolution de la maladie de Huntington.

L'ultime objectif de cet essai de Phase 2 est de déterminer si le médicament PTC-518 est suffisamment sûr pour être testé dans une plus grande étude, de Phase 3. Le nombre de personne de l'essai est très faible, soit un total de 32 participants. Par conséquent, toute conclusion tirée sur le biomarqueur et les données cliniques doit être prise avec des pincettes.

Pour déterminer, de manière concluante, si le médicament PTC-518 est efficace pour traiter la MH, un essai de Phase 3 doit être réalisé. Heureusement, la compagnie PTC-Therapeutics a annoncé, lors de sa mise à jour, qu'elle était en train de planifier un essai de Phase 3. Cet essai sera particulièrement conçu pour tester l'efficacité de PTC-518 à ralentir ou à stopper la progression de la maladie. Ils espèrent que cet essai les rapprochera de l'approbation réglementaire pour ce qui sera le tout premier traitement modificateur de la maladie de Huntington, un médicament que nous attendons tous avec impatience.

---

*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.

**efficacité** Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

**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.

**Htt** Une abbréviation pour le gène qui cause la maladie de Huntington. Le même gène est également appelé HD et IT-15

---

© HDBuzz 2011-2025. 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](https://hdbuzz.net)

Cré le 18 février 2025 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/370>