

Des nouvelles positives de l'essai SELECT-HD de la compagnie Wave Life Sciences

Les résultats de l'essai clinique SELECT-HD sont connus, avec des nouvelles encourageantes pour cette thérapie de diminution sélective de l'allèle de la huntingtine mutée.



Par Dr Rachel Harding

8 juillet 2024

Edité par Dr Tamara Maiuri

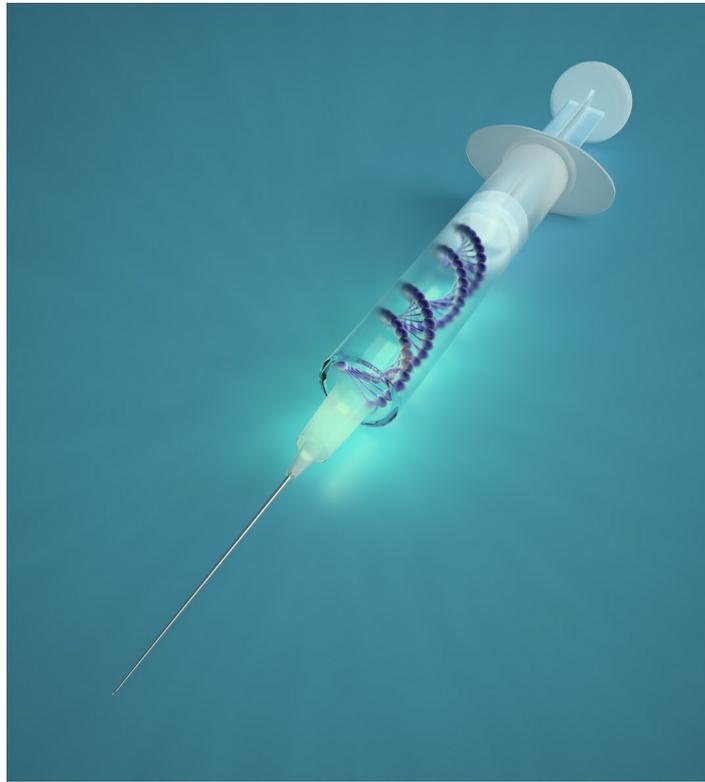
Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 26 juin 2024

Le 25 juin 2024, la compagnie Wave Life Sciences a partagé les résultats de son essai clinique SELECT-HD, lequel a testé une thérapie appelée WVE-003 mise au point pour diminuer seulement la forme expansée et nocive de la protéine huntingtine, présente chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington. Les données publiées aujourd'hui apportent des mises à jour positives s'agissant de l'innocuité de cette thérapie, ainsi que de son bon fonctionnement. Allons-y !

Diminution sélective des allèles – De quoi s'agit-il ?

Les thérapies de diminution de la huntingtine sont actuellement l'une des principales approches testées dans des essais cliniques, avec pour objectif de ralentir ou de stopper la progression de la maladie de Huntington. Comme l'intitulé le suggère, toutes ces thérapies visent à réduire la quantité de protéine huntingtine nocive que produisent les personnes atteintes de la MH.



WVE-003 est une thérapie oligonucléotidique antisens, administrée par ponction lombaire.

Dans la mesure où nous héritons tous de deux copies de chaque gène (une de la mère, une du père), presque toutes les personnes atteintes de la MH auraient hérité d'une copie ordinaire du gène huntingtin et une copie expansée de ce même gène, laquelle possède plus de 36 répétitions des lettres d'ADN, C-A-G. Le gène huntingtin expansé produit une forme expansée de la protéine huntingtine, considérée comme nocive. En réduisant la quantité de cette protéine nocive, les scientifiques espèrent que cette diminution pourrait améliorer les signes et symptômes de la MH.

Les scientifiques adoptent de nombreuses approches différentes afin de tenter de réduire les taux de la protéine huntingtine chez les personnes atteintes de la MH. Nombre d'entre elles, actuellement en clinique, ciblent en fait les taux de la huntingtine ordinaire et de la huntingtine expansée et par conséquent, les deux formes de la protéine sont réduites. C'est le cas pour le médicament Tominersen développé par le groupe Roche, pour l'AMT-130 développé par la compagnie UniQure et PTC-518 développé par la compagnie PTC Therapeutics.

La compagnie Wave Life Sciences adopte une approche différente de celles de ces compagnies dans la mesure où sa thérapie cible seulement la forme expansée de la protéine huntingtine. Le médicament WVE-003 est un oligonucléotide antisens qui exploite des modifications très spécifiques d'une seule lettre du code génétique que l'on ne trouve que dans le gène huntingtin expansé. Les scientifiques de la compagnie Wave pensent que c'est important car la protéine huntingtine ordinaire possède de nombreuses fonctions importantes dans notre corps. En conséquence, en maintenant le taux de la protéine ordinaire et en diminuant seulement la protéine huntingtine expansée, le médicament de la compagnie Wave pourrait être plus sûr et avoir moins d'effets secondaires.

Cette approche présente certains inconvénients. Toute personne intéressée par une participation à un essai portant sur ce médicament doit tout d'abord effectuer un test génétique. Seules les personnes présentant les changements de lettres spécifiques (polymorphisme nucléotidique unique, SNP3) ciblés par le médicament sont ensuite éligibles pour cette thérapie. Cela signifie que seule une partie des personnes atteintes de la maladie Huntington pourrait, à l'heure actuelle, être traitée avec le médicament WVE-003. En se basant sur les données génétiques actuelles, les scientifiques estiment que cela concerne environ 40% de la population des patients.

Le médicament WVE-003 a été administré chez des personnes participant à l'essai SELECT-HD par ponction lombaire. Le médicament Tominersen, et d'autres thérapies d'oligonucléotides antisens (ASO), sont administrés de la même façon. Cela représente un fardeau supplémentaire pour les personnes recevant ce médicament par rapport, par exemple, à un médicament sous forme de comprimé, car il doit être administré par un spécialiste au sein d'un hôpital doté d'une configuration particulière.

Comment l'étude SELECT-HD a-t-elle été conçue ?

L'étude comportait deux groupes différents : un groupe à dose unique et un groupe à doses multiples. Le groupe à dose unique a testé une seule injection du médicament à différentes doses, puis les participants ont été suivis pendant près de 90 jours. Le groupe à doses multiples a testé trois répétitions de la dose la plus faible administrée à 8 semaines d'intervalle et les participants ont été suivis près de 200 jours. Les deux groupes de l'étude comportaient un groupe témoin placebo ayant subi des ponctions lombaires sans administration du médicament.

«La chose la plus importante pour un essai de phase ½, comme celui-ci, est de s'assurer que la thérapie testée est sûre. »

L'essai a recruté 45 personnes au sein du groupe à dose unique et 23 personnes au sein du groupe à doses multiples. La majorité des participants, au sein de ces deux groupes, sont au stade 2 ou 3 de la maladie, avec seulement deux personnes au stade 0 au sein du groupe à dose unique, tel que défini par le système de stadification intégré MH. Toutes les personnes de l'essai ont été surveillées lors d'évaluations cliniques, effectuaient des scans IRM de leur cerveau et donnaient des échantillons du liquide céphalo-rachidien à intervalles réguliers.

Quelles ont été les conclusions de l'essai ?

Premièrement, la sécurité

La chose la plus importante d'un essai Phase 1 / 2, comme celui-ci, est de s'assurer que la thérapie testée est sûre. Dans le groupe à dose unique de l'étude, les effets secondaires présentés par les personnes ayant reçu le médicament ou le placebo sont approximativement les mêmes, suggérant que ce schéma posologique est sûr et le médicament bien toléré. Dans le groupe à doses multiples, des effets secondaires plus légers et modérés ont été observés chez les participants ayant reçu le médicament. Aucun évènement indésirable grave n'a été observé dans aucun des deux groupes à 30mg.

Autre mesure examinée dans l'essai : la chaîne légère des neurofilaments, souvent appelée NfL, un biomarqueur de la santé cérébrale. Chez les personnes atteintes de la MH, les taux de NfL tendent à augmenter au fil du temps ; des taux plus élevés de NfL indiquent généralement que le cerveau devient davantage malade. Lors de cet essai, la compagnie Wave a constaté que les personnes traitées avec le médicament présentaient des changements dans leurs taux de NfL similaires à ceux des personnes ayant reçu le placebo.

Il y avait quelques personnes dont les taux de NfL dépassaient ceux du groupe témoin placebo mais ces données n'étaient pas ventilées par stade de la MH ou par schéma posologique dans les données présentées. Il est difficile de dire exactement, dans un si petit essai, ce que cela pourrait signifier mais c'est une chose que la compagnie Wave et d'autres surveilleront à mesure que ce programme progresse. Dans l'ensemble, les nouvelles sont largement positives en matière de sécurité. Les données collectées jusqu'à présent indiquent que le médicament WVE-003 est généralement bien toléré avec des effets secondaires limités aux doses testées.

Diminution sélective de la huntingtine expansée



Les données de cet essai montrent que seuls les niveaux de la protéine huntingtine expansée diminuent, ce qui montre que le médicament WVE-003 agit comme prévu.

La prochaine chose cruciale à évaluer dans cet essai est de savoir si le médicament WVE-003 diminue effectivement de manière sélective les taux de la protéine huntingtine expansée et nocive, tout en laissant intacte la protéine ordinaire saine. Lorsqu'on examine les changements des taux de la protéine expansée dans les groupes à dose unique et à doses multiples de cet essai, les taux de la protéine ont été réduits chez les participants

prenant le médicament, par rapport au groupe placebo. Dans les deux groupes, cet effet s'est révélé statistiquement significatif, ce qui signifie que nous pouvons être très confiants dans les changements des taux de la protéine huntingtine expansée affectés par ce médicament – bonne nouvelle !

Dans le groupe à dose unique, que le participant ait reçu 30, 60 ou 90 mg du médicament ne semblait pas faire une grande différence, et ces doses ont toutes mené à une réduction de 20 à 30% de la protéine huntingtine expansée par rapport au groupe placebo. Ce qui est intéressant à constater, c'est que cette dose unique de médicament a entraîné un effet de réduction soutenu de la protéine huntingtine, mesuré jusqu'à 90 jours plus tard, suggérant que ce médicament persiste et continue d'agir sur une période assez longue. De même, dans le groupe à doses multiples, une réduction de 44% des taux de la protéine huntingtine expansée a été observée au jour 197 de l'essai, soit 12 semaines complètes après le dernier traitement avec WVE-003. Ce type de données est utile pour aider les scientifiques à déterminer quel type de stratégie de dosage ils pourraient utiliser à l'avenir.

Les données présentées par la compagnie Wave montrent également que les taux de la protéine huntingtine normale ne sont en grande partie pas affectés et peuvent même augmenter un peu avec le traitement. Il s'agit encore une fois d'une bonne nouvelle. Cela montre que le médicament WVE-003 semble modifier uniquement les taux de la protéine huntingtine expansée tout en laissant intacte les taux de la protéine huntingtine ordinaire.

Autres mesures de l'essai

Cet essai n'est pas conçu pour déterminer si le médicament WVE-003 impacte les signes ou les symptômes. Montrer une diminution efficace de la huntingtine avec un médicament est très différent que de montrer que le médicament modifie la maladie, un terme utilisé pour décrire une thérapie susceptible de ralentir ou de stopper la maladie de Huntington.

Néanmoins, la compagnie Wave a mené des études exploratoires dans le cadre de cet essai pour examiner les possibles changements dans la structure du cerveau, ainsi que d'autres évaluations cliniques.

Des examens IRM ont été effectués sur les participants de l'essai afin d'évaluer l'évolution d'une région cérébrale, appelée le noyau caudé, au fil du temps. Le noyau caudé diminue avec le temps chez les personnes atteintes de la MH. Les personnes participant au groupe à doses multiples de l'essai semblaient peut-être avoir un peu moins de changement dans la taille de leur noyau caudé au fil du temps. Une autre région cérébrale, appelée ventricules, avait également la même taille que celui des personnes du groupe placebo. Aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif mais si ceux-ci s'avéraient vrais dans une étude ultérieure, ils pourraient suggérer que le médicament WVE-003 ralentit la mort des cellules cérébrales. Cependant, à l'heure actuelle, les données sont prometteuses mais peu concluantes.

«C'est la première fois qu'il est démontré qu'un médicament a un impact

uniquement sur la forme nocive expansée de la huntingtine, ce qui constitue donc une étape importante pour la communauté MH. »

L'essai a également évalué le Score Moteur Total, une mesure clinique qui évalue les symptômes moteurs chez les personnes atteintes de la MH. Plus le score est élevé, plus les symptômes sont avancés. Encore une fois, les données semblent indiquer une légère diminution du score moteur total chez les personnes participant à l'essai, recevant le médicament WVE-003 pendant un peu plus six mois, par rapport au placebo. Ce serait une bonne nouvelle si cela était vrai mais nous aurions besoin d'une étude beaucoup plus vaste pour le comprendre avec certitude.

Quelle prochaine étape pour le médicament WVE-003 ?

Dans l'ensemble, les résultats de l'essai SELECT-HD sont positifs : le médicament s'avère largement sûr et agit comme prévu pour réduire effectivement seulement la protéine huntingtine expansée. C'est la première fois qu'il est démontré qu'un médicament a un impact seulement sur la forme expansée et nocive de la protéine huntingtine, ce qui constitue donc une étape importante pour la communauté MH. Il existe également des suggestions positives selon lesquelles le médicament pourrait aider à soulager les signes et symptômes de la MH mais nous avons besoin de davantage de données pour être sûrs de cela.

Il convient de noter que les essais Phase 1 / 2, comme celui-ci, sont, de par leur conception, très petits : tant que nous ne savons pas que le médicament est sûr, nous ne voulons pas tester sur un plus grand nombre de personnes. Avec ces données de sécurité encourageantes en main, la prochaine étape est de tester le médicament dans une cohorte de personnes beaucoup plus grande afin de déterminer si le médicament WVE-003 pourrait réellement ralentir ou stopper la progression de la MH.

Compte tenu des données encourageantes, l'équipe de la compagnie Wave réfléchit à une potentielle voie pour accélérer l'approbation du médicament WVE-003 pour le traitement de la MH. Ils ont même commencé à élaborer la conception de leur prochaine étude qui serait beaucoup plus grande (environ 150 personnes) et se concentreraient sur les tests du médicament chez des personnes au stade 1 ou 2 de la MH. Nous sommes impatients d'en apprendre davantage de la compagnie Wave dans les mois à venir sur sa prochaine étude.

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

GLOSSAIRE

Statistiquement significatif Peu probable d'être dû au hasard, selon un test statistique.

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.

Essai clinique Expériences très soigneusement planifiées, conçues pour répondre à des questions spécifiques sur la façon dont un médicament affecte les êtres humains.

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.

cohorte un groupe de participants dans une étude de recherche clinique

Noyau Une partie de la cellule qui contient les gènes (ADN)

© 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://fr.hdbuzz.net)

Cré le 20 février 2025 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/371>