

## Résumé des résultats de l'essai clinique

### GENERATION HD1 : étude clinique sur 2 ans du tominersen chez des adultes atteints de la maladie de Huntington

Se reporter à la fin du résumé pour connaître le titre complet de l'étude.

#### À propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'un essai clinique (désigné par « étude » dans ce document), rédigé à l'attention :

- du grand public et
- des personnes ayant participé à l'étude.

Ce résumé repose sur les informations connues au moment de sa rédaction.

L'étude a débuté en juillet 2019 et l'administration a été arrêtée prématurément, en mars 2021, car le médicament étudié ne fonctionnait pas aussi bien qu'attendu. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

En aucun cas une seule étude ne peut tout nous dire sur les risques et les bénéfices d'un médicament. Un grand nombre de participants à un grand nombre d'études sont nécessaires pour découvrir tout ce que nous avons besoin de savoir. Il est possible que les résultats de cette étude soient différents de ceux obtenus dans d'autres études réalisées avec le même médicament.

**Cela signifie que personne ne doit prendre de décision en se basant sur ce résumé – vous devez toujours discuter avec votre médecin avant de prendre une quelconque décision relative à votre traitement.**

#### Sommaire du résumé

1. Informations générales sur cette étude
2. Qui étaient les participants à cette étude ?
3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?
4. Quels ont été les résultats de l'étude ?
5. Quels ont été les effets secondaires ?
6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?
7. D'autres études sont-elles prévues ?
8. Où puis-je trouver d'autres informations ?

#### Merci à tous les participants à cette étude

Les participants ont aidé les scientifiques à répondre à des questions importantes sur la maladie de Huntington (MH), une maladie neurologique progressive héréditaire à l'origine de troubles de la pensée, de l'humeur et du mouvement. En outre, cette étude a également aidé les scientifiques à répondre à des questions importantes concernant le médicament expérimental étudié, le tominersen.

## Vue d'ensemble de l'étude et résultats clés

- L'étude a été menée dans le but de déterminer si le tominersen (le médicament expérimental, objet de l'étude) peut ralentir la vitesse à laquelle la MH s'aggrave (**efficacité**) et en savoir plus sur ses **effets secondaires** chez des adultes atteints de la MH.
- Le tominersen a été administré par injection dans le bas du dos (« **ponction lombaire** » ou « **injection intrathécale** »), afin de délivrer le médicament dans le liquide qui entoure la moelle épinière et le cerveau (le « liquide céphalorachidien », « liquide rachidien » ou LCR). Le médicament à l'étude est ensuite acheminé jusqu'au cerveau dans ce liquide.
- Cette étude incluait 899 personnes présentant une **MH manifeste** dans 18 pays : Argentine, Australie, Autriche, Canada, Chili, Danemark, France, Allemagne, Italie, Japon, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Pologne, Fédération de Russie, Espagne, Suisse, Royaume-Uni et États-Unis.
- Dans l'étude originale, 108 personnes étaient incluses et elles ont reçu le tominersen tous les mois ou tous les 2 mois. Sur la base de nouvelles informations issues d'une autre étude, le calendrier d'administration du tominersen a été modifié à une administration tous les 2 mois ou tous les 4 mois, et de nouvelles personnes ont été incluses dans l'étude.
- Dans l'étude actualisée, après la modification du calendrier d'administration, 791 personnes ont reçu du tominersen une fois tous les 2 mois ou une fois tous les 4 mois, ou un **placebo** une fois tous les 2 mois. La nature du traitement reçu par chaque participant et la fréquence d'administration ont été établies au hasard.
- À la suite d'une recommandation de mars 2021 du **comité indépendant de surveillance des données de sécurité (iDMC)**, l'administration du traitement dans l'étude GENERATION HD1 a été stoppée. La recommandation reposait sur une évaluation globale du rapport entre bénéfices et risques du traitement par tominersen.
- Afin de juger l'efficacité du tominersen, la variation du score sur l'**échelle composite unifiée d'évaluation de la maladie de Huntington (cUHDRS)** et de la **capacité fonctionnelle totale (TFC)** a été mesurée. Les résultats rapportés ici portent sur la période allant jusqu'à la Semaine 69 (15 mois).
- Les scientifiques ont trouvé que l'évolution de la maladie était plus défavorable chez les personnes du groupe recevant le tominersen tous les 2 mois par rapport à celles recevant le placebo. Le groupe ayant reçu le tominersen tous les 4 mois présentait des résultats comparables à ceux du groupe placebo.
- Environ 1 personne sur 5 (48 sur 260) dans le groupe ayant reçu le tominersen tous les 2 mois a présenté des effets secondaires graves, contre environ 1 sur 10 (25 sur 261) dans le groupe ayant reçu le tominersen tous les 4 mois et environ 1 sur 10 (34 sur 260) dans le groupe placebo. Cela signifie qu'il est possible que les effets secondaires ou les effets secondaires graves n'aient pas été causés par le tominersen.

L'échelle **cUHDRS (composite Unified Huntington's Disease Rating Scale)** est une échelle d'évaluation qui mesure trois choses : le mouvement, la capacité à traiter l'information et la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Elle peut également être utilisée pour mesurer la progression de la MH.

L'**efficacité** indique dans quelle mesure un médicament fonctionne.

Un **iDMC (independent data monitoring committee)** est un comité constitué d'experts indépendants neutres qui examinent les données de l'étude tous les 4 à 6 mois pour garantir la sécurité des participants.

Une **injection intrathécale** est un acte par lequel une aiguille est introduite dans le bas du dos pour injecter un médicament dans le liquide céphalorachidien.

Une **ponction lombaire** est un acte par lequel une aiguille est introduite dans le bas du dos, soit pour injecter un médicament dans le liquide céphalorachidien (injection intrathécale), soit pour prélever un échantillon de liquide céphalorachidien.

La **MH manifeste** fait référence à un stade de la MH dans lequel une personne présente des symptômes moteurs (liés au mouvement) clairs.

Un **placebo** est une substance qui a le même aspect que le médicament mais ne contient aucun ingrédient actif. C'est un traitement « factice », qui ne possède pas d'effet physique connu sur l'organisme.

Les **effets secondaires** sont des problèmes médicaux (comme des sensations vertigineuses) survenant pendant l'étude. Ces effets secondaires peuvent être causés ou non par le médicament à l'étude.

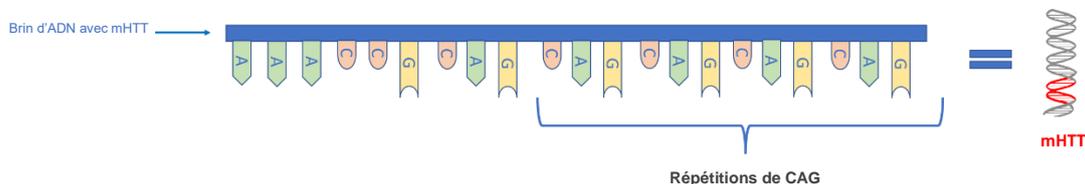
L'échelle **TFC (Total Functional Capacity)** est une échelle d'évaluation qui mesure les capacités fonctionnelles dans la MH. Elle est utilisée pour évaluer la capacité d'une personne à travailler, à gérer ses comptes, à accomplir les tâches ménagères et à prendre soin d'elle-même.

## 1. Informations générales sur cette étude

### Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

La MH est une maladie héréditaire rare causant la dégradation des cellules nerveuses dans le cerveau, ce qui entraîne des troubles de la pensée, de l'humeur et du mouvement.

Chez les personnes porteuses de la MH, même celles qui ne présentent pas de symptômes, une protéine appelée huntingtine mutée (mHTT) s'accumule dans le cerveau, entraînant les symptômes de la MH. La protéine mHTT est une version toxique d'une protéine présente naturellement appelée huntingtine (HTT). Elle est due à une erreur dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'une personne, c'est-à-dire dans le « manuel d'instructions » de l'organisme. Cette erreur inclut une extension anormale d'un segment d'ADN désigné par « répétition du trinucléotide **CAG** » (CAG signifie cytosine, adénine et guanine [qui sont trois des quatre constituants de base de l'ADN]).



La mHTT est une protéine indésirable toxique qui empêche le cerveau de fonctionner normalement et entraîne une perte de volume cérébral à mesure que la maladie progresse. Cela conduit à des troubles de la pensée, de l'humeur et du mouvement. Les effets de la MH s'aggravent avec le temps et peuvent mener à une incapacité et une perte d'autonomie. Les personnes atteintes de la MH ont besoin de soins infirmiers à temps complet aux stades ultérieurs de la maladie.

La MH est une maladie héréditaire, ce qui signifie qu'elle est transmise par un des parents. Chaque enfant d'un parent atteint de la MH possède une chance sur deux de présenter la maladie. La MH touche les hommes et les femmes de manière égale et elle est généralement diagnostiquée lorsque le malade a entre 30 et 50 ans, lorsque les troubles du mouvement commencent à apparaître, mais ceux-ci peuvent débuter bien plus tôt ou bien plus tard. La MH conduit généralement au décès environ 15 ans après l'apparition des troubles du mouvement ; c'est une estimation moyenne, mais chaque cas est différent.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la MH ni de moyen d'empêcher son aggravation. Les approches actuelles visent à réduire les symptômes causés par la protéine mHTT plutôt que de cibler la cause de la protéine mHTT elle-même ; toutefois, les scientifiques étudient les causes de la MH afin de trouver des traitements possibles pouvant ralentir l'aggravation de la maladie.

Cette étude a été conduite afin d'examiner un médicament expérimental appelé tominersen, qui est conçu pour abaisser les taux de la protéine HTT et de la protéine mHTT indésirable dans le cerveau, qui est responsable de la MH. On espère que le tominersen pourrait ralentir la maladie ou stopper son aggravation, et donc améliorer la qualité de vie des patients atteints.

---

**CAG** est l'acronyme de cytosine, adénine et guanine (qui sont trois des quatre constituants de base de l'ADN). Chez les personnes atteintes de la MH, une séquence CAG de leur ADN est répétée un trop grand nombre de fois.

---

## Quel est le médicament ayant été étudié ?

Cette étude portait sur un médicament appelé :

- « tominersen ».
- Le tominersen est conçu pour réduire la production de la protéine HTT, y compris la protéine mHTT indésirable.
- Il est étudié afin de déterminer s'il peut ralentir l'aggravation de la maladie.

Le tominersen a été comparé à un « placebo ».

- Le placebo avait le même aspect que le tominersen, mais ne contenait aucune substance active. Il n'avait donc sur l'organisme aucun effet lié au médicament.
- Les scientifiques ont comparé le tominersen avec un placebo, afin de pouvoir montrer quels sont les bénéfices ou les effets secondaires réellement dus au médicament.

---

## Qu'est-ce que les scientifiques voulaient trouver ?

- Une précédente étude a montré que le tominersen peut réduire la protéine mHTT chez les personnes atteintes de MH, ce qui a motivé le lancement de cette étude.
- Dans cette étude, les scientifiques voulaient évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du tominersen chez les personnes atteintes d'une MH manifeste.
- Ils voulaient également déterminer s'il existait une différence de sécurité d'emploi ou d'efficacité du tominersen lors d'une administration tous les 2 mois et tous les 4 mois.

**La principale question à laquelle les scientifiques voulaient répondre était la suivante :**

1. Le tominersen peut-il ralentir l'aggravation des symptômes chez les personnes atteintes de MH, en mesurant leurs mouvements, leurs capacités fonctionnelles et leurs capacités de pensée au moyen d'une échelle globale courante d'évaluation de la MH (cUHDRS ou TFC) ?

**Les autres questions auxquelles les scientifiques voulaient répondre incluaient :**

2. Le tominersen peut-il ralentir l'aggravation de la MH, en examinant des mesures séparées du mouvement (TMS [Total Motor Score]), de la pensée (SDMT [Symbol Digit Modalities Test], SWR [Stroop Word Reading]) et des symptômes globaux (Clinical Global Impression-Severity [CGI-S]) ?
3. Comment le tominersen modifie-t-il les taux de protéine mHTT indésirable dans le liquide céphalorachidien ?
4. Comment le tominersen modifie-t-il les taux de neurofilament léger (NfL) dans le liquide céphalorachidien ?
5. Le tominersen a-t-il entraîné des modifications de la taille des ventricules cérébraux ?

---

L'échelle CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) est une échelle utilisée par les professionnels de santé pour évaluer la sévérité globale des symptômes présentés par une personne.

La protéine NfL (Neurofilament light) est un type de protéine présente dans les cellules cérébrales et les neurones, qui joue un rôle clé dans la structure cellulaire et l'envoi de signaux à travers le système nerveux. Le SWR (Stroop Word Reading) est un test qui mesure le temps pris par une personne pour lire un nombre défini de mots.

Le SDMT (Symbol Digit Modalities Test) est un test qui mesure la concentration d'une personne et sa capacité de prise de décision.

Le TMS (Total Motor Score) est un test qui mesure les mouvements d'une personne.

Les ventricules sont les espaces dans le cerveau qui sont remplis de liquide céphalorachidien.

---

## Quel était le type d'étude ?

Il s'agissait d'une étude de Phase 3. Dans cette étude de Phase 3, un plus grand nombre de personnes atteintes de la MH a reçu soit le tominersen, soit un placebo. Le but était de déterminer si le tominersen peut ralentir l'aggravation de la MH et d'en savoir plus sur ses effets secondaires. Il est ensuite possible de décider si le traitement peut être autorisé pour les personnes atteintes de la MH.

L'étude était « randomisée ». Cela signifie qu'il était décidé au hasard, par un ordinateur, si les participants recevaient le tominersen tous les 2 mois ou tous les 4 mois. La détermination au hasard de la fréquence d'administration du médicament augmente la probabilité que la diversité des types de personnes représentées dans les deux groupes soit similaire (par exemple, personnes d'âges ou d'origines ethniques différents). Une fois affectés au hasard à un groupe, les participants restaient dans ce groupe pendant toute la durée de l'étude. Mis à part la fréquence d'administration des médicaments, tous les autres aspects des soins étaient identiques entre les groupes.

---

Une étude de Phase 3 évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un nouveau traitement chez un plus grand nombre de personnes et compare le traitement à ceux déjà disponibles ou à un placebo.

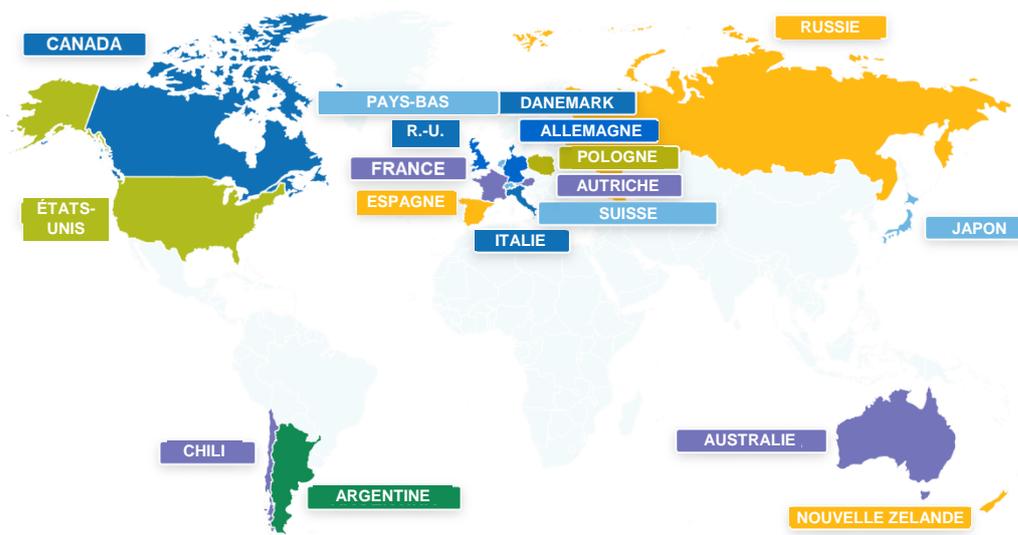
---

## Quand et où l'étude a-t-elle été conduite ?

---

Selon le protocole original, l'étude a démarré en janvier 2019 ; toutefois, en raison de certains résultats obtenus dans une étude différente, les scientifiques ont décidé de modifier le protocole et d'actualiser le plan de l'étude avec un nouveau calendrier d'administration du tominersen. Selon le protocole amendé, cette étude a démarré en juillet 2019 et s'est poursuivie jusqu'en mai 2022 (dernière visite du dernier patient), même si l'administration a été arrêtée prématurément en mars 2021. Ce résumé inclut les résultats obtenus jusqu'en mars 2021, lorsque l'administration a été stoppée prématurément à la suite d'une recommandation de l'iDMC. La recommandation reposait sur une évaluation globale du rapport entre bénéfices et risques du traitement par tominersen. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

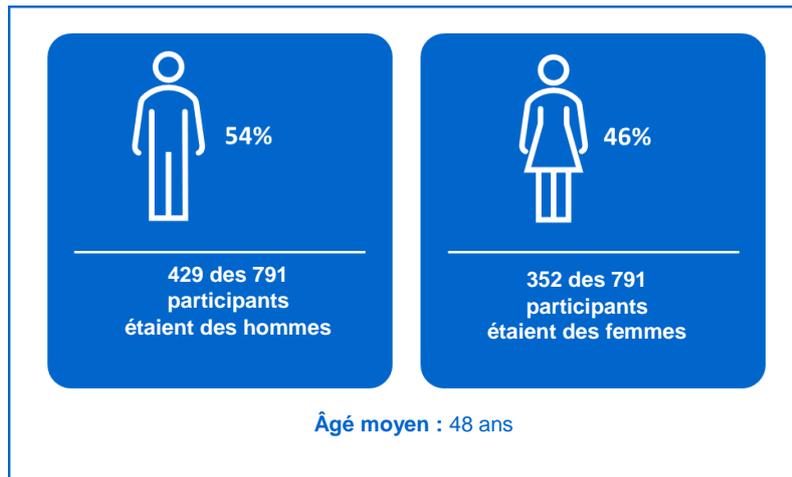
L'étude s'est déroulée dans 97 centres d'étude, à travers 18 pays. La carte qui suit montre les pays dans lesquels cette étude a été conduite.



## 2. Qui étaient les participants à cette étude ?

Selon le protocole original, 108 personnes présentant une MH manifeste ont participé à l'étude et selon le protocole amendé, 791 personnes présentant une MH manifeste ont participé. Au total, 899 personnes atteintes d'une MH manifeste ont participé. Toutefois, 10 personnes n'ont reçu aucun traitement pour des raisons variées.

Des informations supplémentaires sur les participants à l'étude sont fournies ci-dessous.



 Les personnes pouvaient participer à l'étude si elles :	 Les personnes ne pouvaient pas participer à l'étude si elles :
 Étaient atteintes de la MH	 Présentaient n'importe quelle affection médicale grave (autre que la MH)
 Étaient âgées de 25 à 65 ans	 Présentaient n'importe quelle infection nécessitant des antibiotiques
 Pouvaient marcher et lire	 Avaient déjà reçu un diagnostic de migraine
	 Étaient enceintes ou allaitaient, ou prévoient de devenir enceintes pendant l'étude ou dans les 5 mois suivant la dernière dose du médicament

### 3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?

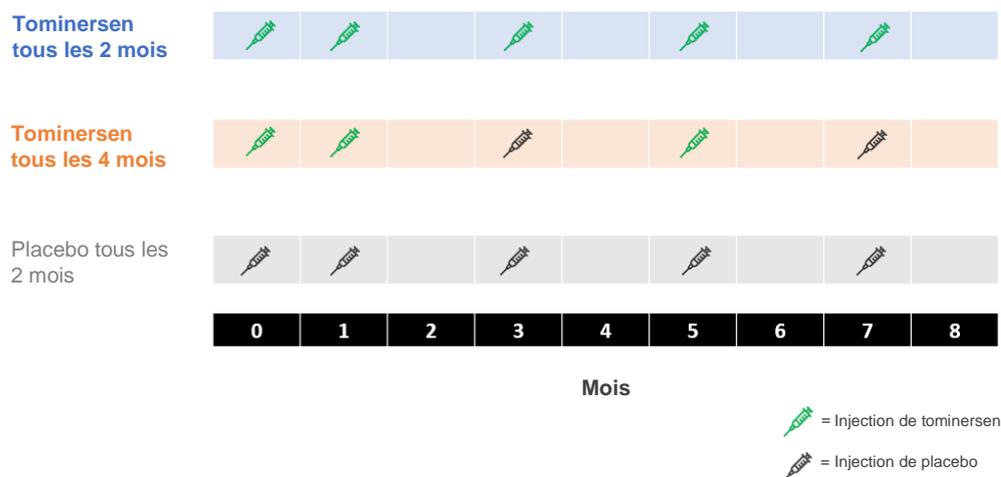
Dans l'étude originale, 108 personnes étaient incluses et elles ont reçu le tominersen tous les mois ou tous les 2 mois. Sur la base de nouvelles informations issues d'une autre étude, le calendrier d'administration du tominersen a été modifié à une administration tous les 2 mois ou tous les 4 mois, et de nouvelles personnes ont été incluses dans l'étude.

Dans l'étude actualisée, 781 personnes ont reçu du tominersen. Les participants ont été sélectionnés au hasard pour recevoir le tominersen tous les 2 mois ou tous les 4 mois.

Les groupes de traitement étaient :

- **tominersen 120 mg tous les 2 mois**
- **tominersen 120 mg tous les 4 mois**
- **placebo tous les 2 mois.**

**Remarque :** Au début de l'étude, les sujets appartenant aux deux groupes de traitement par tominersen ont reçu leur première dose de tominersen, suivie de la seconde dose après un mois. Les participants qui recevaient le tominersen tous les 4 mois ont également reçu une injection de placebo tous les 2 mois.

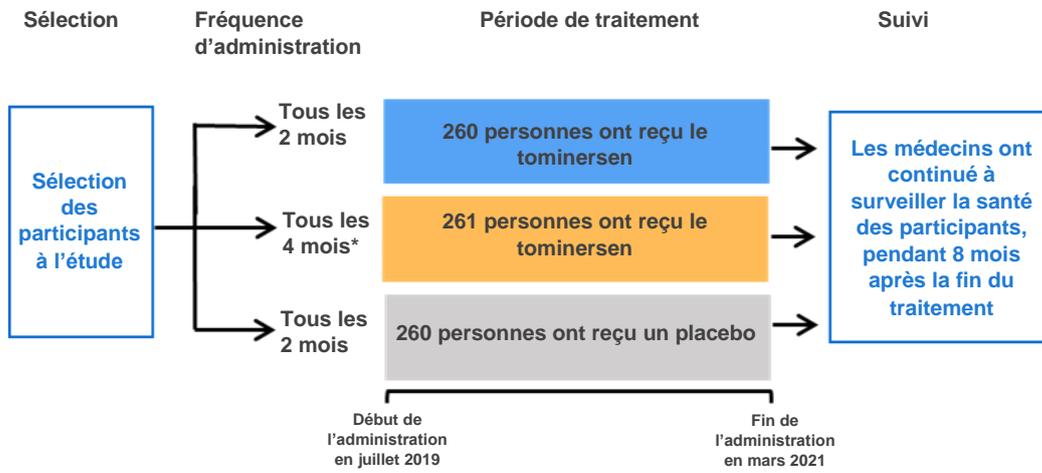


**Remarque :** Cette figure représente les 8 premiers mois d'administration uniquement.

Dans tous les groupes de traitement par tominersen, le tominersen ou un placebo était administré par injection dans le bas du dos (« ponction lombaire » ou « injection intrathécale »), afin de délivrer le médicament dans le liquide qui entoure la moelle épinière et le cerveau, appelé « liquide céphalorachidien » ou « LCR ». Le médicament est ensuite acheminé jusqu'au cerveau dans ce liquide.

Il était initialement prévu que les participants à cette étude reçoivent le tominersen ou un placebo pendant environ 26 mois. L'étude s'étant terminée prématurément, environ 70 % des personnes ont reçu le tominersen ou un placebo pendant une moyenne de 69 semaines (15 mois).

Des informations supplémentaires sur ce qu'il s'est passé au cours de l'étude sont fournies ci-dessous.



\* Ce groupe de traitement a reçu une injection de placebo tous les 2 mois.

## 4. Quels ont été les résultats de l'étude ?

Cette rubrique ne présente que les résultats clés de l'étude. Vous pouvez trouver des informations sur tous les autres résultats sur les sites internet à la fin de l'étude (voir « Où puis-je trouver plus d'informations ? »).

**Question 1 :** Le tominersen peut-il ralentir l'aggravation de la MH chez les personnes atteintes de cette maladie ?

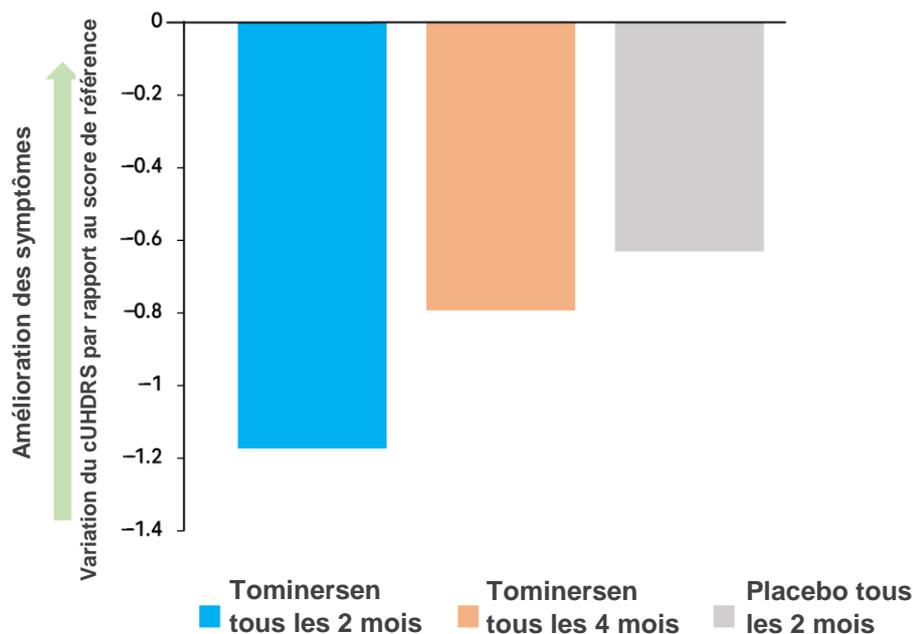
Evaluation faite en mesurant leurs mouvements et leurs capacités de pensée au moyen d'une échelle globale courante d'évaluation de la MH (cUHDRS ou TFC)

Les scientifiques voulaient déterminer l'effet du tominersen sur les scores cUHDRS ou TFC.

La principale observation est qu'après 69 semaines, le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois ne tirait aucun bénéfice par rapport au groupe placebo. Il semblait en réalité que l'évolution de ces participants était plus défavorable que celle des sujets du groupe placebo. Les participants recevant le tominersen tous les 4 mois présentaient des résultats similaires à ceux qui recevaient un placebo.

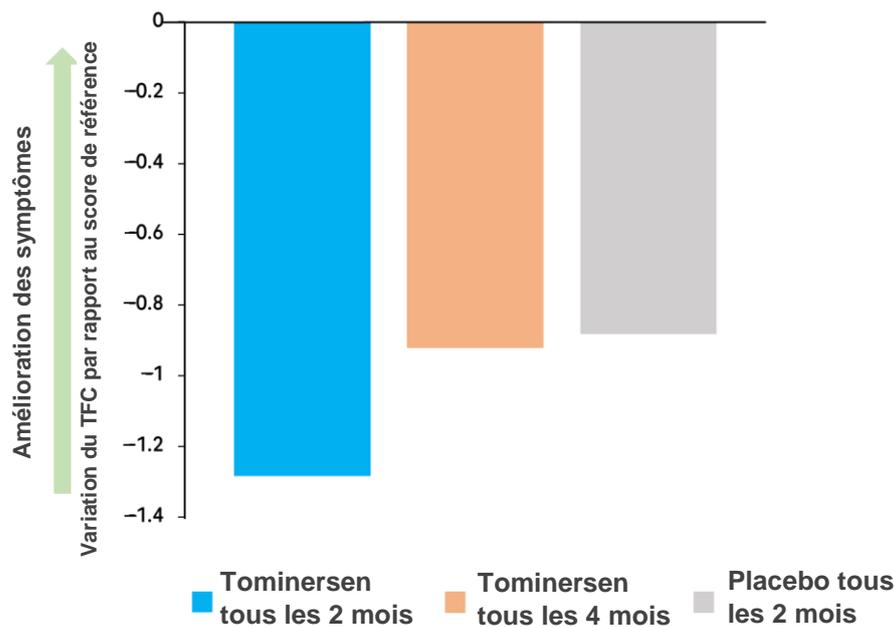
- Les scores cUHDRS et TFC du groupe recevant le tominersen tous les 2 mois étaient moins bons que ceux du groupe placebo après 69 semaines.
- Les scores cUHDRS et TFC du groupe recevant le tominersen tous les 4 mois étaient similaires à ceux du groupe placebo après 69 semaines.

### Score cUHDRS à la Semaine 69 dans tous les groupes de traitement



---

## Score TFC à la Semaine 69 dans tous les groupes de traitement



### Question 2 : Le tominersen peut-il ralentir l'aggravation de la MH ?

Evaluation faite en examinant des mesures séparées du mouvement (TMS), de la pensée (SDMT, SWR) et des symptômes globaux (CGI-S)

---

Les scientifiques voulaient déterminer l'effet du tominersen sur les scores TMS, SDMT, SWR et CGI-S à la Semaine 69.

- Les scores SDMT et SWR du groupe recevant le tominersen tous les 2 mois étaient pires que ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe qui recevait le tominersen tous les 2 mois, en moyenne, présentait une évolution plus défavorable que le groupe placebo sur les échelles de mesure de leurs capacités de pensée et de traitement de l'information.
- Les scores TMS du groupe recevant le tominersen tous les 2 mois étaient similaires à ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe qui recevait le tominersen tous les 2 mois présentait des scores similaires à ceux du groupe placebo sur l'échelle de mesure de la capacité de mouvement.
- Les scores CGI-S du groupe recevant le tominersen tous les 2 mois étaient similaires à ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe qui recevait le tominersen tous les 2 mois présentait des scores similaires à ceux du groupe placebo sur l'échelle de mesure de la progression globale de la maladie.
- Les scores TMS, SDMT, SWR et CGI-S du groupe recevant le tominersen tous les 4 mois étaient similaires à ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe qui recevait le tominersen tous les 4 mois présentait des scores similaires au groupe placebo sur les échelles de mesure de la capacité de mouvement, de pensée et de traitement de l'information, ainsi que de progression globale de la maladie.

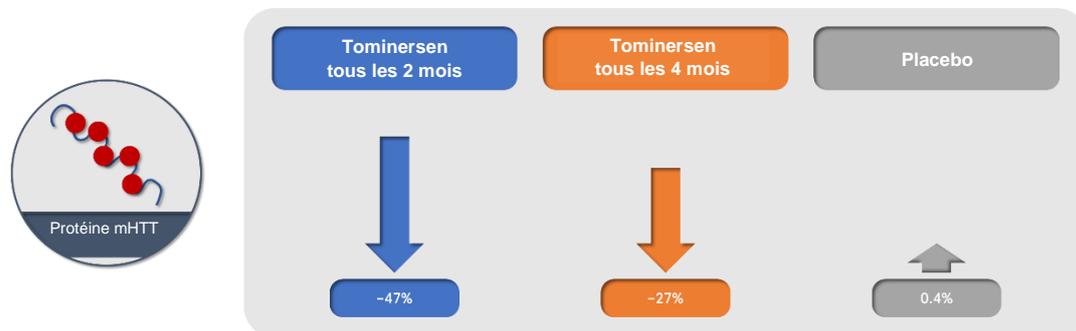
---

### Question 3 : Comment le tominersen modifie-t-il les taux de protéine mHTT indésirable dans le liquide céphalorachidien ?

---

Le tominersen a été conçu dans le but de réduire la quantité de protéine mHTT produite par les personnes atteintes de la MH. Les scientifiques voulaient évaluer la quantité de protéine mHTT présente dans le liquide céphalorachidien des personnes atteintes de la MH traitées par tominersen tous les 2 mois ou tous les 4 mois, ou un placebo, après 69 semaines.

- À la Semaine 69, les taux de protéine mHTT avaient diminué de 47 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois, de 27 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois, et ils avaient augmenté de 0,4 % dans le groupe placebo.

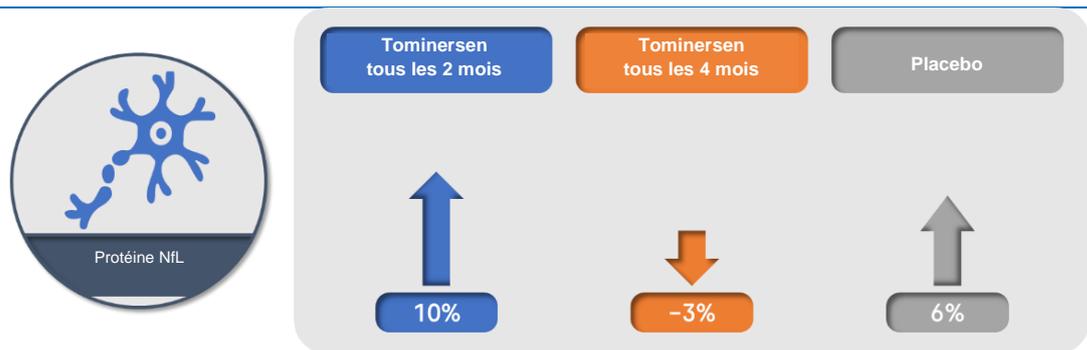


**Remarque :** Les flèches pointant vers le bas représentent une diminution des taux de protéine mHTT. Les flèches pointant vers le haut représentent une augmentation des taux de protéine mHTT.

### Question 4 : Comment le tominersen modifie-t-il les taux de protéine NfL dans le liquide céphalorachidien ?

Des taux accrus de protéine NfL montrent la présence d'une lésion des neurones cérébraux, qui pourrait refléter une atteinte du cerveau. Les scientifiques voulaient déterminer l'effet du tominersen sur la protéine NfL à la Semaine 69.

- À la Semaine 69, les taux de protéine NfL dans le liquide céphalorachidien avaient diminué de 10 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois, de 3 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois, et ils avaient augmenté de 6 % dans le groupe placebo.
- Par comparaison avec le groupe placebo, une augmentation de 4 % avait été observée dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois et une diminution de 9 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois.
- À la Semaine 21, les taux de protéine NfL dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois avaient augmenté, mais ils sont revenus progressivement à des taux similaires à ceux du groupe placebo.

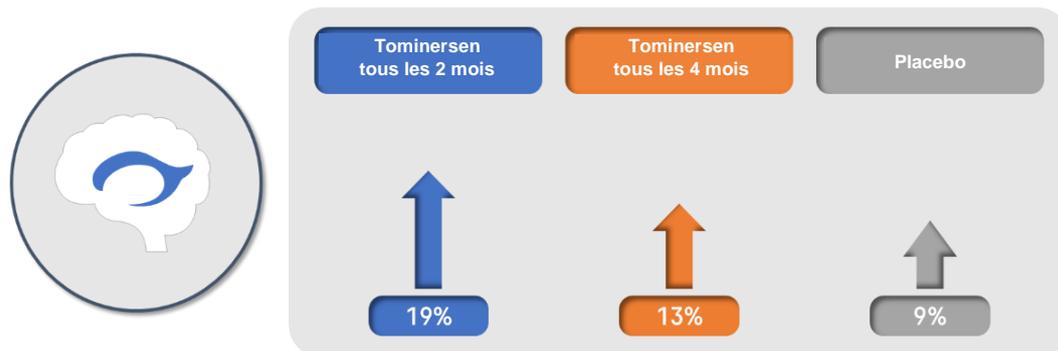


**Remarque :** Les flèches pointant vers le haut représentent une augmentation des taux de protéine NfL dans le liquide céphalorachidien. Les flèches pointant vers le bas représentent une diminution des taux de protéine NfL.

### Question 5 : Le tominersen a-t-il entraîné des modifications de la taille des ventricules cérébraux ?

Les scientifiques voulaient déterminer si le tominersen entraînait des modifications de la taille des ventricules du cerveau entre le début de l'étude et la Semaine 69 de l'étude.

- À la Semaine 69, le **volume ventriculaire** avait augmenté de 19 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois, de 13 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois et de 9 % dans le groupe placebo.
- Par comparaison avec le groupe placebo, le volume ventriculaire a augmenté de 11 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois et de 5 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois.
- La cause et la signification de ces augmentations du volume ventriculaire ne sont pas claires.



**Remarque :** Les flèches pointant vers le haut représentent une augmentation du volume ventriculaire.

Le **volume ventriculaire** fait référence à la taille des ventricules.

## 5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires sont des problèmes médicaux survenant pendant l'étude. Ces effets secondaires peuvent être causés ou non par le médicament à l'étude.

- Le médecin de l'étude ne sachant pas si la personne reçoit le placebo ou le médicament, tout problème de santé éventuel survenant pendant l'étude (par exemple, des maux de tête ou une chute) sont comptés comme des effets secondaires même si, dans le cas du placebo, ils n'ont pas été déclenchés par le médicament. Il s'agit d'une pratique standard pour la prise en compte des effets secondaires.
- Ils sont décrits dans ce résumé car ils ont été fréquemment rapportés au cours de l'étude.
- La plupart des participants à cette étude ont présenté au moins un effet secondaire.
- Tous les participants n'ont pas présenté tous les effets secondaires énumérés dans ce résumé.
- Il est important de bien savoir que les effets secondaires rapportés ici ne proviennent que de cette étude. Par conséquent, les effets secondaires présentés ici peuvent être différents de ceux observés dans d'autres études.
- Certaines personnes peuvent également présenter plus d'un effet secondaire.

**Remarque :** La relation entre le tominersen et la cause de ces effets secondaires n'est pas encore totalement établie.

Les effets secondaires graves et fréquents survenus pendant l'étude sont énumérés dans les sections qui suivent.

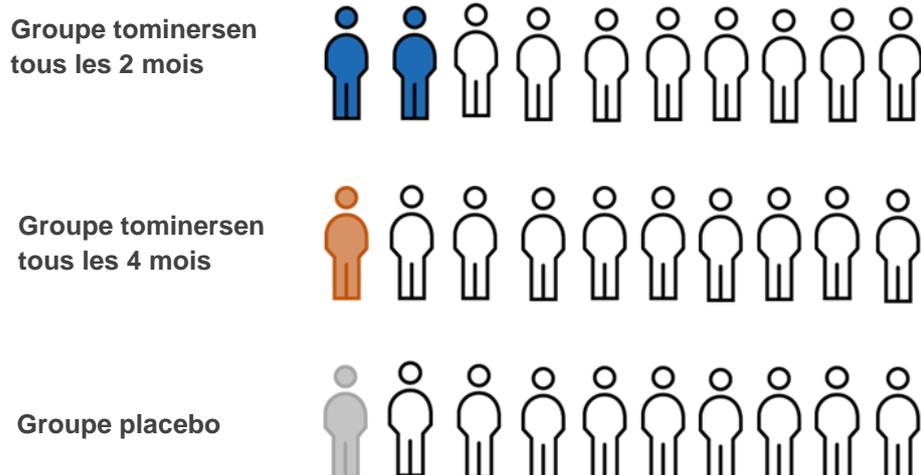
### Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il menace le pronostic vital, nécessite des soins à l'hôpital, entraîne des problèmes durables ou le décès, ou est considéré comme important sur le plan médical. Les effets secondaires graves peuvent être causés ou non par le médicament à l'étude.

Pendant cette étude, le nombre d'effets secondaires graves était supérieur dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois par rapport au groupe recevant le tominersen tous les 4 mois et au groupe placebo. Cela inclut les effets secondaires n'ayant peut-être pas été causés par le tominersen. Le nombre de personnes dans chaque groupe ayant présenté des effets secondaires graves était :

- 48 personnes sur 260 (19 %) dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois
- 25 personnes sur 261 (10 %) dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois
- 34 personnes sur 260 (13 %) dans le groupe placebo.

## Proportion de personnes présentant des effets secondaires graves



Un résumé des effets secondaires graves est présenté dans le tableau ci-dessous.

<b>Effets secondaires graves rapportés dans cette étude*</b>	<b>Groupe recevant le tominersen tous les 2 mois</b> (260 personnes au total)	<b>Groupe recevant le tominersen tous les 4 mois</b> (261 personnes au total)	<b>Groupe placebo</b> (260 personnes au total)
Tentative de suicide	2 % (5 sur 260)	0,4 % (1 sur 261)	1 % (3 sur 260)
Pensées suicidaires	1 % (2 sur 260)	0,4 % (1 sur 261)	0,4 % (1 sur 260)
Symptômes apparus après la ponction lombaire, comme une douleur, des maux de tête et des nausées	1 % (3 sur 260)	0 % (0 sur 261)	0,4 % (1 sur 260)
Chute	0,4 % (1 sur 260)	0 % (0 sur 261)	1 % (2 sur 260)
Fracture du bras	0,4 % (1 sur 260)	0,4 % (1 sur 261)	0,4 % (1 sur 260)
Saignement entre le crâne et le cerveau (hématome sous-dural)	1 % (3 sur 260)	0 % (0 sur 261)	0 % (0 sur 260)
Fracture du tibia	0,4 % (1 sur 260)	0 % (0 sur 261)	1 % (2 sur 260)

\* Si plus de deux personnes d'un quelconque groupe avaient présenté cet effet secondaire.

Les patients peuvent également présenter plus d'un effet secondaire et ils peuvent avoir à la fois des effets secondaires graves et non graves.

Certains participants à l'étude sont décédés en raison d'effets secondaires potentiellement liés au médicament à l'étude. Il s'agissait de :

- 1 personne sur 260 dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois est décédée en raison d'une [asphyxie](#).
- 2 personnes sur 261 dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois est décédée en raison d'une cause inconnue et d'une crise cardiaque.
- 3 personnes sur 260 dans le groupe placebo sont décédées d'un suicide assisté, d'un suicide effectif et d'un étouffement.

Pendant l'étude, certains participants ont décidé d'arrêter de prendre le médicament en raison d'effets secondaires :

- 6 personnes sur 260 dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois
- 4 personnes sur 261 dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois
- 3 personnes sur 260 dans le groupe placebo.

---

L'[asphyxie](#) est un état dans lequel l'organisme ne reçoit pas assez d'oxygène.

## Effets secondaires les plus fréquents

---

Environ 9 personnes sur 10 dans les groupes tominersen et placebo ont présenté un effet secondaire qui n'était pas considéré comme grave.

Les effets secondaires les plus fréquents rapportés chez plus de 5 % des participants sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Il s'agit des effets secondaires les plus fréquents à travers tous les groupes de traitement. Certaines personnes ont présenté plus d'un effet secondaire. De ce fait, elles sont incluses dans plus d'une rangée du tableau.

<b>Effets secondaires les plus fréquents rapportés dans cette étude*</b>	<b>Groupe recevant le tominersen tous les 2 mois</b> (260 personnes au total)	<b>Groupe recevant le tominersen tous les 4 mois</b> (261 personnes au total)	<b>Groupe placebo</b> (260 personnes au total)
Chute	25 % (66 sur 260)	23 % (61 sur 261)	30 % (77 sur 260)
Maux de tête et malaise après la ponction lombaire	10 % (27 sur 260)	7 % (18 sur 261)	8 % (21 sur 260)
Douleur liée à la procédure	9 % (23 sur 260)	8 % (21 sur 261)	9 % (22 sur 260)
Hématome (contusion)	5 % (14 sur 260)	5 % (14 sur 261)	7 % (18 sur 260)
Céphalée	24 % (61 sur 260)	22 % (57 sur 261)	23 % (59 sur 260)
Sensations vertigineuses	8 % (20 sur 260)	8 % (22 sur 261)	7 % (17 sur 260)
Rhume (rhinopharyngite)	14 % (36 sur 260)	10 % (27 sur 261)	17 % (44 sur 260)
Douleurs dorsales	21 % (55 sur 260)	22 % (57 sur 261)	19 % (48 sur 260)
Douleur dans une ou plusieurs articulations (arthralgie)	7 % (18 sur 260)	4 % (11 sur 261)	9 % (22 sur 260)
Douleur dans les extrémités	7 % (19 sur 260)	5 % (14 sur 261)	6 % (15 sur 260)
Douleur au site de ponction	9 % (23 sur 260)	5 % (13 sur 261)	9 % (24 sur 260)
Diarrhée	7 % (17 sur 260)	6 % (15 sur 261)	7 % (19 sur 260)
Vomissements	5 % (14 sur 260)	6 % (16 sur 261)	6 % (16 sur 260)
Nausées	5 % (12 sur 260)	5 % (13 sur 261)	6 % (15 sur 260)

\* Si 5 % des participants (1 sur 20) ou plus ont présenté cet effet secondaire.

## Autres effets secondaires

---

Vous pouvez trouver des informations sur les autres effets secondaires (non cités dans les sections ci-dessus) sur les sites internet indiqués à la fin de ce résumé – voir « [Où puis-je trouver d'autres informations ?](#) ».

## 6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?

Les informations présentées ici proviennent d'une seule étude, qui a porté sur 791 personnes atteintes d'une MH manifeste. Ces résultats ont aidé les scientifiques à en savoir plus sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du tominersen dans la MH.

Cette étude a montré que 120 mg de tominersen administrés tous les 2 ou 4 mois n'étaient pas efficaces pour ralentir la progression de la maladie dans ce groupe de personnes atteints de la MH. Dans cette étude, les participants ont reçu le tominersen tous les 2 mois ou tous les 4 mois, ou un placebo. D'une manière générale, les résultats ont montré une évolution plus défavorable chez les personnes recevant le tominersen tous les 2 mois par rapport à celles recevant un placebo. Les participants ayant reçu le tominersen tous les 4 mois présentaient des résultats comparables à ceux ayant reçu un placebo.

Aucune nouvelle préoccupation liée à la sécurité d'emploi n'a été soulevée. Environ 1 personne sur 5 (48 sur 260) dans le groupe ayant reçu le tominersen tous les 2 mois a présenté des effets secondaires graves, contre environ 1 sur 10 (25 sur 261) dans le groupe ayant reçu le tominersen tous les 4 mois et environ 1 sur 10 (34 sur 260) dans le groupe placebo.

Les effets secondaires les plus fréquents à travers tous les groupes de traitement étaient les suivants : chute, céphalées et malaise après la ponction lombaire ; douleur due à la procédure d'injection ; hématomes (contusion), céphalées ; sensations vertigineuses ; rhume (rhinopharyngite) ; douleurs dorsales ; douleur dans une ou plusieurs articulations (arthralgie) ; douleur dans les extrémités ; douleur au site de ponction ; diarrhée ; vomissements ; et nausées.

Globalement, l'étude n'a pas atteint son objectif de ralentissement de l'aggravation de la MH. Néanmoins, les scientifiques voulaient savoir si le tominersen pourrait avoir été utile chez certains des participants à l'étude. Pour répondre à cette question, après l'étude, les scientifiques ont examiné les données de manière plus approfondie ; c'est ce que l'on appelle une analyse « *post hoc* ». Les scientifiques ont divisé les données en deux en leur milieu en se basant sur l'âge des participants (plus ou moins de 48 ans) et le [score de produit CAG-âge \(CAP\)](#) (score CAP haut vs score CAP bas ; le score CAP est une mesure utilisée par les professionnels de santé et les scientifiques, tenant compte de l'âge d'une personne et du nombre de répétitions de CAG. C'est une façon d'estimer l'exposition d'une personne au cours de sa vie aux effets néfastes du gène MH mutant). Les scientifiques ont ensuite divisé les données en quatre groupes différents désignés par « sous-groupes ». Ces sous-groupes étaient les suivants : âge bas/CAP bas, âge bas/CAP haut, âge haut/CAP bas, âge haut/CAP haut.

Les résultats de l'analyse *post hoc* ont montré que parmi les personnes recevant le tominersen tous les 4 mois, ceux du **sous-groupe âge bas et CAP bas pourraient**

**avoir tiré un bénéfice du tominersen.** Leurs scores cUHDRS et TFC étaient légèrement meilleurs par rapport au groupe ayant reçu le placebo.

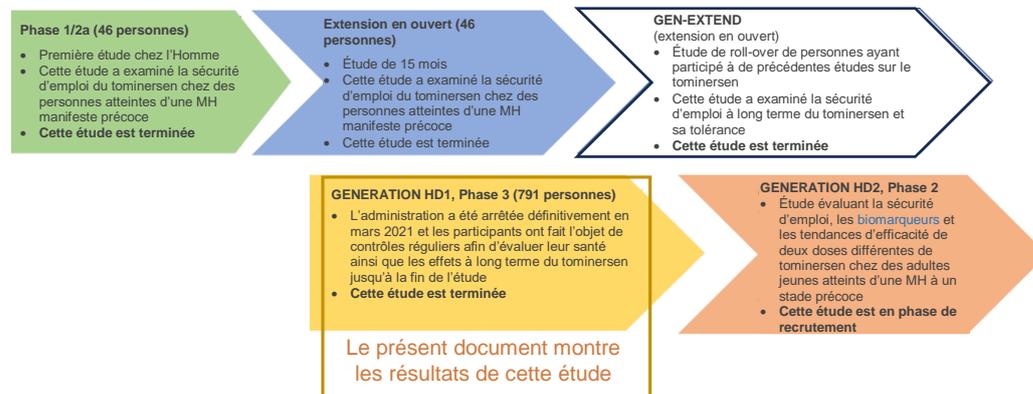
Il est important de noter que les analyses *post hoc* sont conduites après que les données aient été observées, ce qui signifie que les résultats ne sont pas définitifs et peuvent être dus au hasard ; ils doivent donc être confirmés. Les résultats de cette étude ont incité les scientifiques à examiner de manière plus approfondie les effets du tominersen chez des adultes plus jeunes à des stades plus précoces de la MH.

En aucun cas une seule étude ne peut tout nous dire sur les risques et les bénéfices d'un médicament. Un grand nombre de participants à un grand nombre d'études sont nécessaires pour découvrir ce que nous avons besoin de savoir. Il est possible que les résultats de cette étude soient différents de ceux obtenus dans d'autres études réalisées avec le même médicament.

**Cela signifie que vous ne devez prendre aucune décision en vous basant sur ce résumé – vous devez toujours discuter avec votre médecin avant de prendre une quelconque décision relative à votre traitement.**

## 7. D'autres études sont-elles prévues ?

S'il s'agissait d'une étude de Phase 3 examinant l'efficacité et la sécurité d'emploi du tominersen chez des personnes présentant une MH manifeste, **les résultats de cette étude ont conduit les scientifiques à étudier le tominersen de manière plus approfondie dans une étude de Phase 2 intitulée GENERATION HD2, qui visait à évaluer des doses plus faibles de tominersen chez des adultes jeunes à un stade plus précoce de la MH.**



Les **biomarqueurs** sont des signes ou des substances présentes dans le corps qui donnent des informations sur un processus pathologique.

## 8. Où puis-je trouver d'autres informations ?

Vous pouvez trouver des informations complémentaires concernant cette étude sur les sites internet suivants :

- Cette étude :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761849>

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002987-14/results>

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>

- Étude de Phase 1/2a :

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>

- Extension en ouvert de l'étude de Phase 1/2a :

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03342053?term=NCT03342053&rank=1>

- Étude d'histoire naturelle de la MH :

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664804?term=NCT03664804&rank=1>

- GEN-PEAK :

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04000594?term=NCT04000594&rank=1>

### Qui puis-je contacter en cas de questions sur cette étude ?

---

Si vous avez d'autres questions après avoir lu ce résumé :

- accédez à la plateforme ForPatients et remplissez le formulaire de contact :

<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/hd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-intrate-26435.html>

- Si vous avez d'autres questions sur le contenu de ce résumé d'essai clinique, veuillez contacter le service d'informations médicales de Roche dans votre pays en utilisant le formulaire de contact ci-dessus. Si vous souhaitez en savoir plus sur la maladie de Huntington et le support disponible dans votre communauté pour vous et votre famille, veuillez contacter votre organisation de patients locale.

Si vous avez participé à cette étude et avez des questions sur les résultats :

- parlez-en au médecin ou au personnel de l'étude de l'hôpital.

Si vous avez des questions concernant votre propre traitement :

- parlez-en au médecin chargé de votre traitement.

## **Par qui cette étude a-t-elle été organisée et financée ?**

---

Cette étude a été organisée et financée par F. Hoffmann-La Roche Ltd, dont le siège social est situé à Bâle, en Suisse.

## **Titre complet de l'étude et autres informations permettant de l'identifier**

---

Le titre complet de cette étude est le suivant : «A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intrathecally Administered RO7234292 (RG6042) in Participants With Manifest Huntington's Disease » (Étude évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du RO7234292 (RG6042) administré par voie intrathécale chez des participants présentant une maladie de Huntington manifeste ».

- Cette étude est connue sous le nom de « GENERATION HD1 ».
- Le numéro de protocole de cette étude est : BN40423.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est : NCT03761849.
- Le numéro EudraCT de cette étude est : 2018-002987-14.

## Glossaire

---

- L'**asphyxie** est un état dans lequel l'organisme ne reçoit pas assez d'oxygène.
- Les **biomarqueurs** sont des signes ou des substances présentes dans le corps qui donnent des informations sur un processus pathologique.
- **CAG** est l'acronyme de cytosine, adénine et guanine (qui sont trois des quatre constituants de base de l'ADN). Chez les personnes atteintes de la MH, une séquence CAG de leur ADN est répétée un trop grand nombre de fois.
- Le **score de produit CAG-âge (CAP)** est une mesure utilisée par les professionnels de santé et les scientifiques, tenant compte de l'âge d'une personne et du nombre de répétitions de CAG. C'est une façon d'estimer l'exposition d'une personne au cours de sa vie aux effets néfastes du gène de la huntingtine mutant.
- L'échelle **CGI-S (Clinical Global Impression-Severity)** est une échelle utilisée par les professionnels de santé pour évaluer la sévérité globale des symptômes présentés par une personne.
- L'échelle **cUHDRS (composite Unified Huntington's Disease Rating Scale)** est une échelle d'évaluation qui mesure trois choses : le mouvement, la capacité à traiter l'information et la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Elle peut également être utilisée pour mesurer la progression de la MH.
- L'**efficacité** indique dans quelle mesure un médicament fonctionne.
- Un **iDMC (independent data monitoring committee)** est un comité constitué d'experts indépendants neutres qui examinent les données de l'étude tous les 4 à 6 mois pour garantir la sécurité des participants.
- Une **injection intrathécale** est un acte par lequel une aiguille est introduite dans le bas du dos pour injecter un médicament dans le liquide céphalorachidien.
- Une **ponction lombaire** est un acte par lequel une aiguille est introduite dans le bas du dos, soit pour injecter un médicament dans le liquide céphalorachidien (injection intrathécale), soit pour prélever un échantillon de liquide céphalorachidien.
- La **MH manifeste** fait référence à un stade de la MH dans lequel une personne présente des symptômes moteurs (liés au mouvement) clairs.
- La **protéine huntingtine mutée (mHTT)** est une protéine indésirable toxique qui provoque la mort des cellules cérébrales, empêche le cerveau de fonctionner normalement et est à l'origine des symptômes de la MH.
- La protéine **NfL (Neurofilament light)** est un type de protéine présente dans les cellules cérébrales et les neurones, qui joue un rôle clé dans la structure cellulaire et l'envoi de signaux à travers le système nerveux.
- Une **étude de Phase 3** évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un nouveau traitement chez un plus grand nombre de personnes et compare le traitement à ceux déjà disponibles ou à un placebo.
- Un **placebo** est une substance qui a le même aspect que le médicament mais ne contient aucun ingrédient actif. C'est un traitement « factice », qui ne possède pas d'effet physique connu sur l'organisme.

- **Randomisé** signifie que l'affectation des participants au placebo ou au médicament à l'étude est réalisée au hasard par un ordinateur.
- Les **effets secondaires** sont des problèmes médicaux (comme des sensations vertigineuses) survenant pendant l'étude. Ces effets secondaires peuvent être causés ou non par le médicament à l'étude.
- Le **SWR (Stroop Word Reading)** est un test qui mesure le temps pris par une personne pour lire un nombre défini de mots.
- Le **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)** est un test qui mesure la concentration d'une personne et sa capacité de prise de décision.
- L'échelle **TFC (Total Functional Capacity)** est une échelle d'évaluation qui mesure les capacités fonctionnelles dans la MH. Elle est utilisée pour évaluer la capacité d'une personne à travailler, à gérer ses comptes, à accomplir les tâches ménagères et à prendre soin d'elle-même.
- Le **TMS (Total Motor Score)** est un test qui mesure les mouvements d'une personne.
- Les **ventricules** sont les espaces dans le cerveau qui sont remplis de liquide céphalorachidien.
- Le **volume ventriculaire** fait référence à la taille des ventricules.