

Résumé des résultats des

GENERATION HD1 : Étude de 2 ans sur le tominersen menée chez des adultes atteints de la maladie de Huntington

Le titre complet de l'étude apparaît à la fin du résumé.

À propos de cette synthèse

Ceci est un résumé des résultats d'une étude clinique rédigé pour :

- le public en général ; et
- les personnes ayant participé à l'étude.

Ce résumé est basé 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 à l'étude n'a pas donné les résultats escomptés. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

Aucune étude ne peut fournir à elle seule toutes les informations sur les risques et bénéfices d'un médicament. De nombreuses études incluant un grand nombre de personnes sont nécessaires pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études portant sur le même médicament.

Cela implique qu'aucune décision ne devrait être prise sur la base de ce résumé seul. Il est impératif de consulter votre médecin avant de prendre toute décision relative à votre traitement.

Table des matières du résumé

1. Informations générales sur l'étude.
2. Qui a participé à cette étude ?
3. Comment s'est déroulée l'étude ?
4. Quels ont été les résultats de l'étude ?
5. Quels ont été les effets indésirables ?
6. Dans quelle mesure cette étude a-t-elle aidé la recherche ?
7. D'autres études sont-elles prévues ?
8. Où puis-je obtenir des informations supplémentaires ?

Nous remercions les personnes ayant participé à cette étude

Les participants ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur la maladie de Huntington (MH), maladie du cerveau héréditaire et évolutive qui entraîne des problèmes liés à la réflexion, à l'humeur et à la motricité. En outre, cette étude a également aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur le médicament expérimental à l'étude, le tominersen.

Aperçu de l'étude et résultats clés

- L'étude visait à déterminer si le tominersen (le médicament expérimental à l'étude) pouvait ralentir la vitesse à laquelle la maladie s'aggrave (**efficacité**) et à découvrir ses **effets indésirables** chez les adultes atteints de la MH.
- Le tominersen a été administré par injection dans le bas du dos (une procédure appelée « **ponction lombaire** » ou « **injection intrathécale** »). Cela permet d'administrer le médicament directement dans le liquide qui entoure la moelle épinière et le cerveau (appelé « liquide céphalorachidien » ou « LCR »). Le médicament à l'étude circule ensuite vers le cerveau dans ce liquide.
- Cette étude a porté sur 899 personnes atteintes de **MH manifeste**, dans 18 pays : Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Canada, Chili, Danemark, Espagne, États-Unis, Fédération de Russie, France, Italie, Japon, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni et Suisse.
- Dans l'étude initiale, 108 patients ont été inclus et ont reçu le tominersen soit tous les mois, soit tous les 2 mois. Sur la base de nouvelles informations issues d'une autre étude, le schéma posologique de tominersen a été modifié pour passer à tous les 2 mois ou tous les 4 mois, et de nouvelles personnes ont été incluses dans l'étude.
- Dans l'étude actualisée, après modification du schéma posologique, 791 patients ont reçu le tominersen une fois tous les 2 mois ou une fois tous les 4 mois, ou un **placebo** une fois tous les 2 mois. Il a été décidé au hasard quel traitement chaque personne recevrait et à quelle fréquence.
- Suite à une recommandation en mars 2021 du **comité d'examen indépendant (CEI)**, l'administration dans le cadre de l'étude GENERATION HD1 a été arrêtée. Cette recommandation repose sur une évaluation globale qui a pesé les bénéfices et les risques du traitement par tominersen.
- Pour évaluer l'efficacité du tominersen, les modifications des scores de **l'échelle d'évaluation composite unifiée pour la maladie de Huntington (cUHDRS)** et de **la capacité fonctionnelle totale (TFC)** ont été mesurées. Les résultats qui ont été rapportés ici vont jusqu'à la semaine 69 (15 mois).
- Les chercheurs ont constaté que les patients du groupe recevant le tominersen tous les 2 mois ont présenté des résultats cliniques moins favorables que ceux du groupe placebo. Le groupe ayant reçu le tominersen tous les 4 mois a obtenu des résultats comparables à ceux obtenus dans le 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 indésirables graves, contre environ 1 personne sur 10 (25 sur 261) dans le groupe ayant reçu le tominersen tous les 4 mois, et environ 1 personne sur 10 (34 sur 260) dans le groupe placebo. Cela signifie que des effets indésirables ou des effets indésirables graves pourraient ne pas avoir été causés par le tominersen.

L'échelle d'évaluation composite unifiée pour la maladie de Huntington (cUHDRS) est une échelle d'évaluation qui mesure trois éléments : la motricité, la capacité de traitement de l'information et la capacité à effectuer des activités quotidiennes. Elle peut également être utilisée pour mesurer la progression de la MH.

L'efficacité d'un médicament se réfère à son aptitude à produire l'effet souhaité.

Un **comité d'examen indépendant (CEI)** est un comité d'experts neutres et indépendants qui examinent les données de l'étude tous les 4 à 6 mois afin de veiller à la sécurité des participants.

Une **injection intrathécale** est une procédure au cours de laquelle une aiguille est insérée dans le bas du dos pour injecter un médicament dans le liquide céphalorachidien.

La **ponction lombaire** est une procédure au cours de laquelle une aiguille est insérée 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** correspond à un stade de la MH où une personne présente des symptômes moteurs (liés aux mouvements) évidents.

Un **placebo** est une substance qui a la même apparence qu'un médicament mais qui ne contient aucun principe actif. Il s'agit d'un traitement « factice » qui n'a aucun effet physique connu sur le corps.

Les **effets indésirables** sont des problèmes médicaux (tels que des vertiges) qui surviennent au cours de l'étude. Il peut s'agir d'effets indésirables qui ne sont pas causés par le médicament à l'étude.

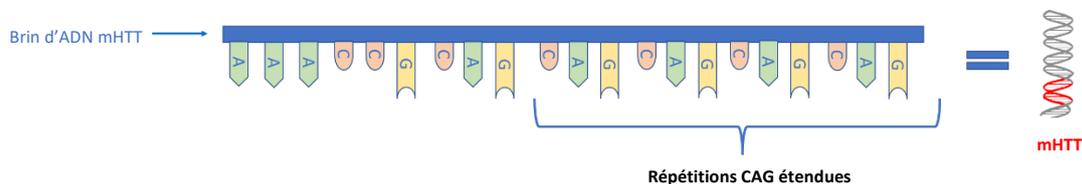
La **capacité fonctionnelle totale (TFC)** est une échelle d'évaluation qui mesure le niveau de fonctionnalité dans la MH. Elle sert à évaluer la capacité d'une personne à travailler, à gérer ses finances, à accomplir les tâches ménagères et à prendre soin d'elle-même.

1. Informations générales sur l'étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été menée ?

La MH est une maladie héréditaire rare qui entraîne la destruction des cellules nerveuses dans le cerveau et provoque des troubles de la réflexion, de l'humeur et de la motricité.

Chez les personnes porteuses de la MH, même celles qui ne présentent aucun symptôme, une protéine appelée huntingtine mutée (mHTT) s'accumule dans le cerveau, provoquant des symptômes de la MH. La protéine mHTT est une version toxique d'une protéine naturelle appelée huntingtine (HTT). Cela est dû à une erreur dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'une personne, le « manuel d'instructions sur les protéines » de l'organisme. Cette erreur inclut un allongement anormal d'un segment de l'ADN appelé « répétition de trinuécléotide **CAG** » (CAG représente les noms de trois des quatre éléments constitutifs de l'ADN : cytosine, adénine et guanine).



La mHTT est une protéine indésirable toxique qui empêche le cerveau de fonctionner normalement et peut provoquer une perte de volume cérébral à mesure que la maladie progresse. Cela entraîne des troubles de la réflexion, de l'humeur et de la motricité. Les effets de la MH s'aggravent avec le temps, et les personnes peuvent finir par avoir des problèmes d'invalidité et une perte d'indépendance. Les personnes atteintes de la MH peuvent avoir besoin de soins infirmiers à plein temps aux stades avancés de la maladie.

La MH est une maladie héréditaire, ce qui signifie qu'elle est transmise par les parents d'une personne. Chaque enfant d'un parent atteint de la MH a un risque de 50/50 de contracter la maladie. La MH touche autant les hommes que les femmes et est généralement diagnostiquée à un âge compris entre 30 et 50 ans, à l'apparition de premiers symptômes moteurs (liés aux mouvements), mais elle peut débuter beaucoup plus tôt ou plus tard. La MH entraîne généralement la mort environ 15 ans après l'apparition des premiers symptômes moteurs ; il s'agit d'une estimation moyenne, mais cela varie d'une personne à l'autre.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement pour guérir la MH ni pour l'empêcher de s'aggraver. 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. Cependant, les chercheurs cherchent les causes de la MH pour trouver des traitements possibles qui pourraient ralentir l'aggravation de la maladie.

Cette étude a été menée pour évaluer un médicament expérimental appelé tominersen, conçu pour réduire les taux de protéine HTT et de protéine mHTT indésirable dans le cerveau à l'origine de la MH. On espère que le tominersen pourra ralentir la progression de la maladie ou l'empêcher de s'aggraver, et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

CAG signifie cytosine, adénine et guanine (qui sont trois des quatre éléments constitutifs de l'ADN). Les personnes atteintes de la MH ont une séquence CAG dans leur ADN qui est répétée trop souvent.

Quel était le médicament à l'étude ?

Cette étude a porté sur un médicament appelé « tominersen »,

- que l'on prononce « tomi-ner-sen ».
- Le tominersen est conçu pour agir en réduisant la production de protéine HTT, y compris la protéine mHTT indésirable.
- Il est actuellement étudié pour déterminer s'il peut ralentir l'aggravation de la maladie.

Le tominersen a été comparé à un placebo.

- Le placebo avait la même apparence que le tominersen, mais ne contenait pas de substance active. Autrement dit, il n'avait aucun effet médicamenteux sur l'organisme.
- Les chercheurs ont comparé le tominersen à un placebo afin de pouvoir démontrer quels bénéfices ou quels effets indésirables sont réellement causés par le médicament.

Qu'est-ce que les chercheurs souhaitaient savoir ?

- Une précédente étude a montré que le tominersen pouvait réduire la protéine mHTT chez les personnes atteintes de la MH, ce qui a motivé le lancement de cette étude.
- Dans cette étude, les chercheurs souhaitaient déterminer dans quelle mesure le tominersen était efficace et sûr chez les personnes présentant une MH manifeste.
- Les chercheurs souhaitaient également savoir s'il existait une différence dans la sécurité d'emploi ou l'efficacité du tominersen selon que les personnes le recevaient tous les 2 mois ou tous les 4 mois.

La question principale à laquelle les chercheurs souhaitent répondre était la suivante :

1. Le tominersen peut-il ralentir la vitesse à laquelle les symptômes s'aggravent chez les personnes atteintes de la MH en mesurant leurs capacités motrices, fonctionnelles et de réflexion à l'aide d'une échelle courante d'évaluation globale de la MH (telle que cUHDRS ou TFC) ?

Les chercheurs souhaitent également répondre à d'autres questions, notamment :

2. Le tominersen peut-il ralentir la vitesse à laquelle la MH s'aggrave chez l'homme en examinant des mesures séparées liées à la motricité ([score total de motricité, TMS](#)), à la réflexion ([test des modalités des symboles et des chiffres, SDMT](#)), à la lecture ([test de lecture de mots de Stroop, SWR](#)) et aux symptômes généraux ([impression clinique globale de la sévérité, CGI-S](#)) ?
3. Comment le tominersen modifie-t-il la quantité de protéines mHTT indésirables dans le liquide céphalorachidien ?
4. Comment le tominersen modifie-t-il la quantité de [protéine légère des neurofilaments \(NfL\)](#) dans le liquide céphalorachidien ?
5. Le tominersen a-t-il provoqué des modifications de la taille des [ventricules](#) du cerveau ?

[L'impression clinique globale de la sévérité \(CGI-S pour « Clinical Global Impression-Severity »\)](#) est une échelle utilisée par les médecins pour évaluer la sévérité globale des symptômes d'une personne.

[La protéine légère des neurofilaments \(NfL pour « neurofilament light protein »\)](#) est un type de protéine que l'on trouve dans les cellules du cerveau et les neurones et qui joue un rôle clé dans la structure cellulaire et envoie des signaux à travers le système nerveux.

[Le test de lecture de mots de Stroop \(Stroop Word Reading, SWR\)](#) est un test qui mesure le temps qu'une personne met à lire un nombre donné de mots.

[Le test des modalités des symboles et des chiffres \(SDMT pour « Symbol Digit Modalities Test »\)](#) est un test qui mesure la concentration d'une personne et sa capacité à prendre des décisions.

[Le score total de motricité \(TMS pour « Total Motor Score »\)](#) est un test qui mesure les capacités motrices d'une personne.

[Les ventricules](#) sont les espaces du cerveau remplis de liquide céphalorachidien.

De quel type d'étude s'agissait-il ?

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 ont reçu le tominersen ou un placebo. Il s'agissait de déterminer si le tominersen pouvait ralentir la vitesse à laquelle la maladie s'aggrave et de découvrir les effets indésirables du tominersen. Il aurait alors été possible de décider si le traitement pouvait être autorisé pour les personnes atteintes de la MH.

Il s'agissait d'une étude « randomisée ». Cela signifie qu'il a été décidé au hasard par ordinateur si les personnes recevaient le tominersen tous les 2 mois ou tous les 4 mois. Le fait de choisir au hasard la fréquence à laquelle les personnes reçoivent le médicament augmente la probabilité d'obtenir une combinaison similaire des types de personnes (par exemple, des personnes d'âges ou d'origines ethniques différents) dans

les deux groupes. Une fois affectées au hasard à un groupe, les personnes sont restées dans ce groupe pendant toute la durée de l'étude. Hormis la fréquence à laquelle le médicament a été administré, tous les autres aspects des soins étaient les mêmes entre les groupes.

Une [étude de phase 3](#) examine l'efficacité et la sécurité d'un nouveau traitement chez un plus grand nombre de personnes et compare ce traitement avec ceux qui sont déjà disponibles ou avec un placebo.

Quand et où l'étude s'est-elle déroulée ?

L'étude a débuté en janvier 2019 selon le protocole initial. Toutefois, en raison de certains résultats issus d'une autre étude, les chercheurs ont décidé de modifier le protocole et de mettre à jour le plan de l'étude en intégrant un nouveau schéma posologique du tominersen. Cette étude a débuté en juillet 2019 selon le protocole modifié 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, date à laquelle l'administration a été arrêtée prématurément sur recommandation du CEI. Cette recommandation repose sur une évaluation globale qui a pesé les bénéfices et les risques du traitement par tominersen. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

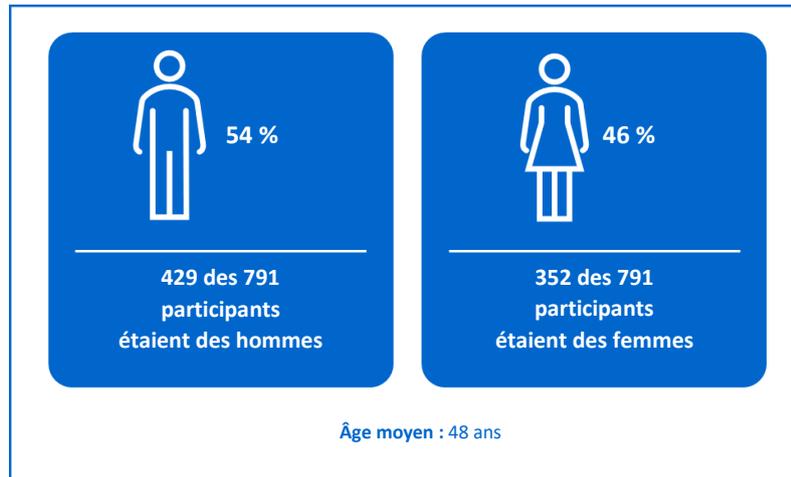
L'étude s'est déroulée dans 97 centres d'étude répartis dans 18 pays. La carte suivante indique les pays dans lesquels l'étude a été menée.



2. Qui a participé à cette étude ?

Dans le cadre du protocole initial, 108 personnes atteintes de MH manifeste ont participé à l'étude, et dans le cadre du protocole modifié, 791 personnes atteintes de MH manifeste ont participé à l'étude. Au total, 899 personnes atteintes de MH manifeste ont participé à l'étude. Cependant, 10 personnes n'ont reçu aucun traitement pour diverses raisons.

Vous trouverez ci-dessous de plus amples informations sur les participants.



 Les personnes pouvaient participer à l'étude si elles :	 Les personnes ne pouvaient pas participer à l'étude si elles :
 avaient la MH	 présentait des problèmes de santé graves (autres que la MH)
 avaient entre 25 et 65 ans	 avaient une infection nécessitant des antibiotiques
 étaient capables de marcher et de lire	 avaient déjà eu un diagnostic de migraine
	 étaient enceintes ou allaitaient, ou avaient l'intention de devenir enceintes pendant l'étude ou dans les 5 mois suivant la dernière dose du médicament

3. Comment s'est déroulée l'étude ?

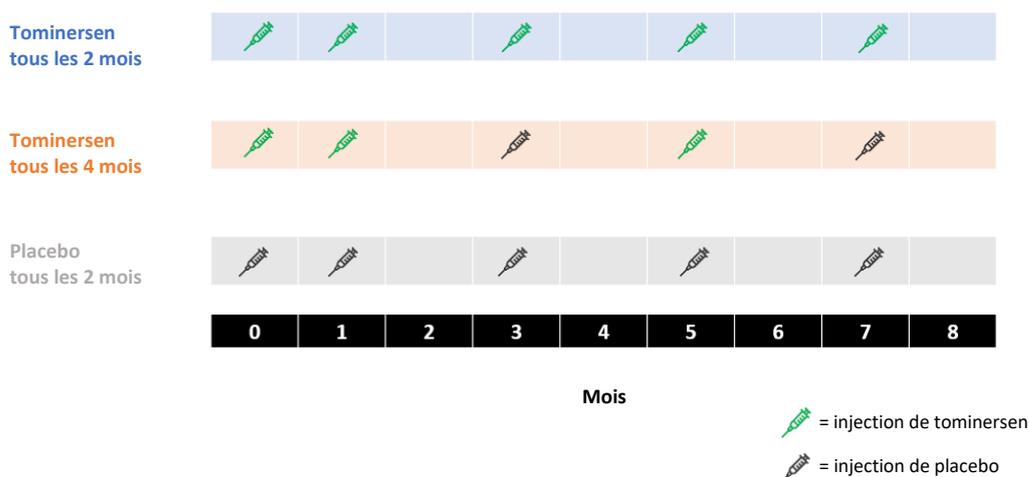
Dans l'étude initiale, 108 patients ont été inclus et ont reçu le tominersen soit tous les mois, soit tous les 2 mois. Sur la base de nouvelles informations issues d'une autre étude, le schéma posologique de tominersen a été modifié pour passer à tous les 2 mois ou tous les 4 mois, et de nouvelles personnes ont été incluses dans l'étude.

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

Les groupes de traitement étaient les suivants :

- **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 patients des deux groupes de traitement par tominersen ont reçu leur première dose de tominersen, suivie de la deuxième dose après un mois. Les personnes ayant reçu le tominersen tous les 4 mois ont également reçu une injection de placebo tous les 2 mois.

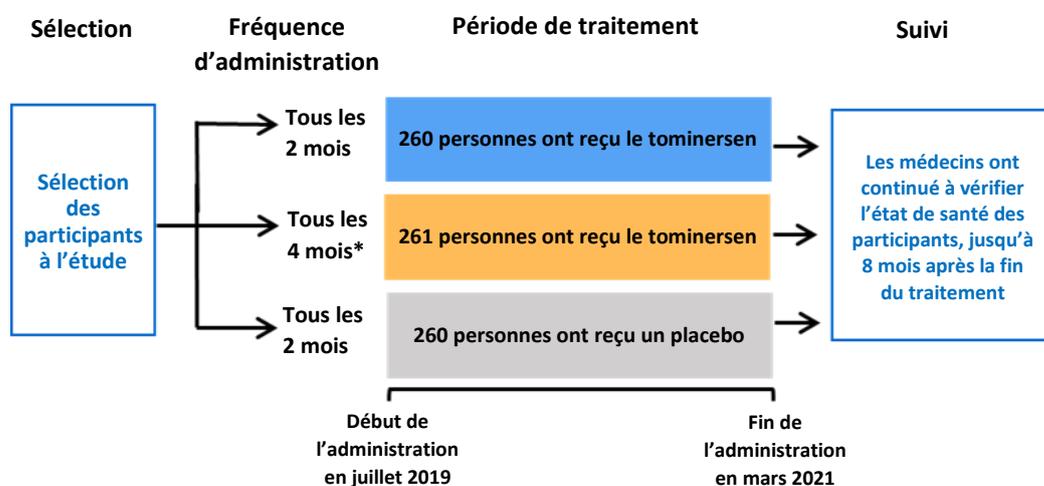


Remarque : ce schéma représente uniquement les 8 premiers mois d'administration.

Dans tous les groupes de traitement du tominersen, le tominersen ou un placebo a été administré par injection dans le bas du dos (une procédure appelée « ponction lombaire » ou « injection intrathécale »), pour administrer le médicament dans le liquide qui entoure la moelle épinière et le cerveau, appelé « liquide céphalorachidien » ou « LCR ». Le médicament circule ensuite vers le cerveau dans ce liquide.

À l'origine, il était prévu que les participants à cette étude reçoivent le tominersen ou un placebo pendant environ 26 mois. L'étude ayant pris fin prématurément, environ 70 % des patients ont reçu le tominersen ou un placebo pendant 69 semaines en moyenne (15 mois).

Vous trouverez ci-dessous de plus amples informations concernant le déroulement de l'étude.



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

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

Cette section présente uniquement les principaux résultats de l'étude. Vous trouverez des informations concernant tous les autres résultats sur les sites Web mentionnés à la fin de l'étude (voir « Où puis-je obtenir de plus amples informations ? »).

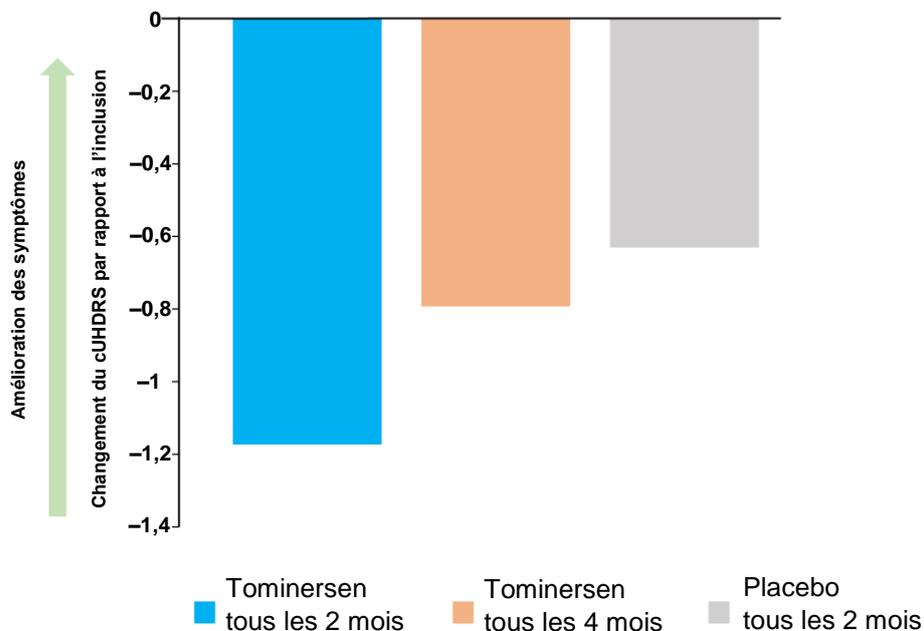
Question 1 : le tominersen peut-il ralentir la vitesse à laquelle la maladie s'aggrave chez les personnes atteintes de la MH, en mesurant leur motricité et leurs capacités de réflexion à l'aide d'une échelle courante d'évaluation globale de la MH (telle que cUHDRS ou TFC) ?

Les chercheurs souhaitaient découvrir l'effet du tominersen sur les scores cUHDRS ou TFC.

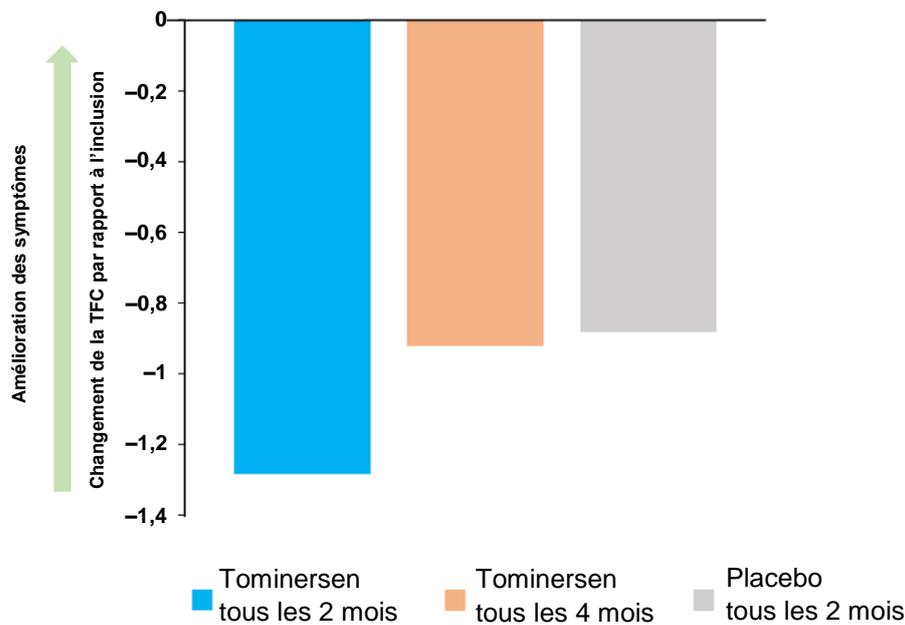
La principale constatation a été qu'après 69 semaines, le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois n'a présenté aucun bénéfice par rapport au groupe placebo. En fait, il semblait que ces personnes allaient moins bien que les personnes du groupe placebo. Les patients recevant le tominersen tous les 4 mois ont obtenu des résultats comparables à ceux des patients sous 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 comparables 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 la vitesse à laquelle la maladie s'aggrave en examinant des mesures séparées liées à la motricité (TMS), à la réflexion (SDMT, SWR) et aux symptômes généraux (CGI-S) ?

Les chercheurs souhaitent découvrir l'effet du tominersen sur les scores TMS, SDMT, SWR et CGI-S à la semaine 69.

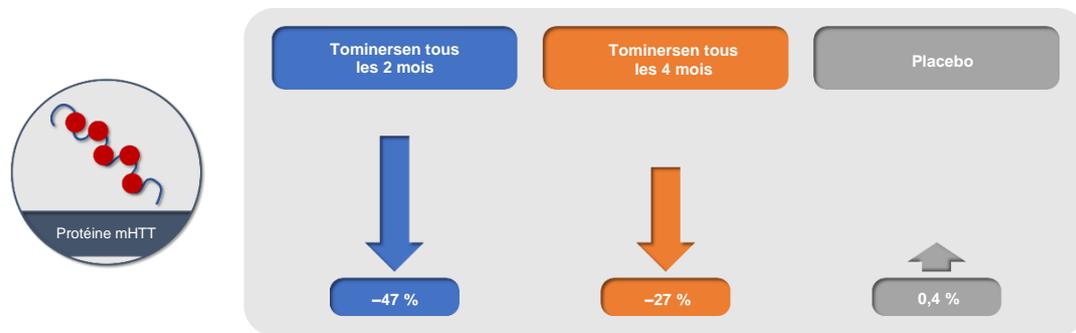
- Les scores SDMT et SWR du groupe recevant tominersen tous les 2 mois étaient moins bons que ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe ayant reçu le tominersen tous les 2 mois, en moyenne, a obtenu de moins bons résultats que le groupe placebo sur les échelles de mesure en termes de capacités de réflexion et de traitement de l'information.
- Les scores TMS pour le groupe recevant le traitement par tominersen tous les 2 mois étaient comparables à ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe ayant reçu le tominersen tous les 2 mois avait des scores comparables à ceux du groupe placebo sur l'échelle de mesure de leur capacités motrices.
- Les scores CGI-S du groupe recevant le traitement par tominersen tous les 2 mois étaient comparables à ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe ayant reçu le tominersen tous les 2 mois avait des scores comparables 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 pour le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois étaient comparables à ceux du groupe placebo. Cela signifie que le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois présentait des scores comparables à ceux du groupe placebo sur les échelles de mesure évaluant les capacités motrices, de

réflexion et de traitement de l'information, ainsi que sur l'évaluation de la progression générale de la maladie.

Question 3 : Comment le tominersen modifie-t-il la quantité de protéines mHTT indésirables dans le liquide céphalorachidien ?

Le tominersen a été conçu pour réduire la quantité de protéine mHTT produite chez les personnes atteintes de la MH. Les chercheurs souhaitaient déterminer 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 par un placebo après 69 semaines.

- À la semaine 69, le taux de protéine mHTT a 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 a augmenté de 0,4 % dans le groupe placebo.

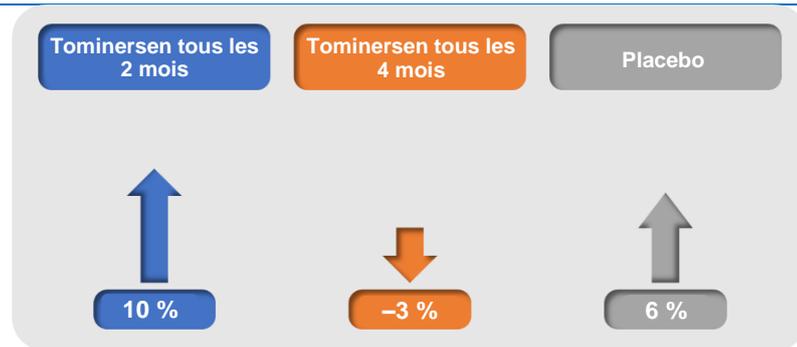


Remarque : les flèches pointant vers le bas représentent une diminution des taux de protéine mHTT. La flèche pointant vers le haut représente une augmentation des taux de protéine mHTT.

Question 4 : Comment le tominersen modifie-t-il la quantité de protéines NfL dans le liquide céphalorachidien ?

L'augmentation des taux de protéine NfL montre qu'il y a eu une lésion des neurones du cerveau, ce qui peut indiquer une atteinte du cerveau. Les chercheurs souhaitaient savoir quel effet tominersen avait sur la protéine NfL à la semaine 69.

- A la semaine 69, le taux de protéine NfL dans le liquide céphalorachidien a augmenté de 10 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois, a diminué de 3 % dans le groupe recevant le tominersen tous les 4 mois et a augmenté de 6 % dans le groupe placebo.
- Par rapport au groupe placebo, une augmentation de 4 % a été observée dans le groupe recevant le tominersen tous les 2 mois et une diminution de 9 % a été observée 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 ont augmenté, mais sont progressivement revenus à des taux similaires à ceux du groupe placebo.

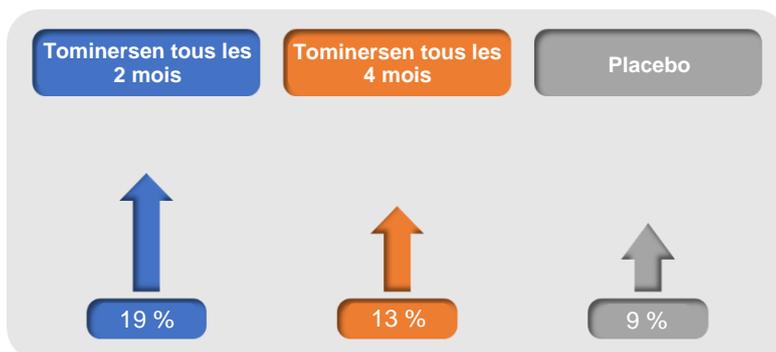


Remarque : les flèches pointant vers le haut représentent une augmentation des taux de protéine NfL dans le liquide céphalorachidien. La flèche pointant vers le bas représente une diminution des taux de protéine NfL.

Question 5 : le tominersen a-t-il provoqué des modifications de la taille des ventricules du cerveau ?

Les chercheurs souhaitent savoir si tominersen avait entraîné un changement 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** a 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 rapport au 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 indésirables ?

Les effets indésirables sont des problèmes médicaux (tels que des vertiges) qui surviennent au cours de l'étude. Il peut s'agir d'effets indésirables qui pourraient ne pas être causés par le médicament à l'étude.

- Comme le médecin investigateur ne sait pas si la personne prend le placebo ou le médicament, les éventuels problèmes de santé pendant l'étude (maux de tête ou chute, par exemple) sont considérés comme des effets indésirables, bien que dans le cas du placebo, ceux-ci n'aient pas été déclenchés par le médicament. Il s'agit de la pratique standard pour le décompte des effets indésirables.
- Ils sont décrits dans ce résumé parce qu'ils ont été le plus fréquemment rapportés dans l'étude.
- La plupart des personnes de cette étude ont présenté au moins un effet indésirable.
- Toutes les personnes n'ont pas présenté tous les effets indésirables mentionnés dans ce résumé.
- Il est important de savoir que les effets indésirables signalés ici sont issus de cette seule étude. Par conséquent, ils pourraient différer des effets observés dans d'autres études.
- Les personnes peuvent également présenter plus d'un effet indésirable.

Remarque : la relation entre le tominersen et la cause de ces effets indésirables n'ont pas encore été pleinement établies.

Les effets indésirables graves et fréquents survenus au cours de l'étude sont énumérés dans les sections suivantes.

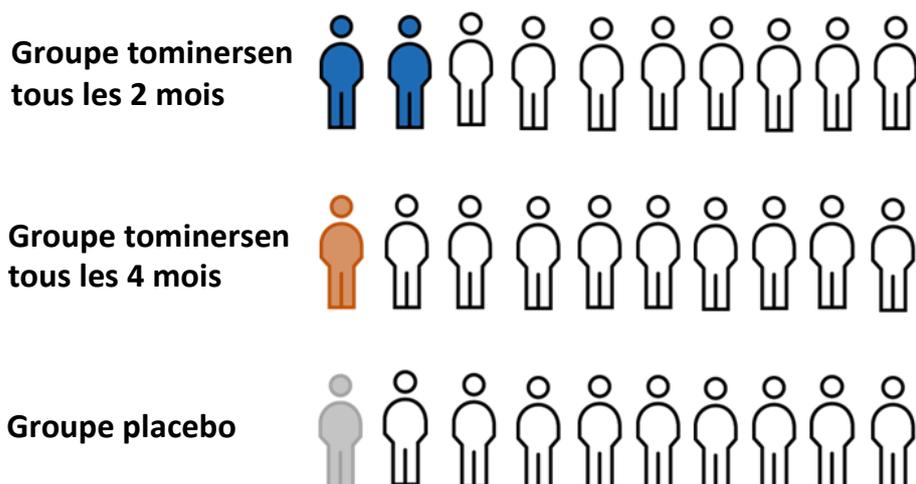
Effets indésirables graves

Un effet indésirable est considéré comme « grave » s'il met en jeu le pronostic vital, nécessite des soins hospitaliers, provoque des problèmes durables, s'il est à l'origine du décès, ou s'il est jugé médicalement significatif. Les effets indésirables graves peuvent inclure des effets indésirables qui pourraient ne pas être causés par le médicament à l'étude.

Au cours de cette étude, le nombre d'effets indésirables graves a été 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 incluait des effets indésirables qui pourraient ne pas avoir été causés par le tominersen. Dans chaque groupe, le nombre de personnes ayant présenté des effets indésirables graves était de :

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

Proportion de personnes présentant des effets indésirables graves



Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables graves.

Effets indésirables graves signalés dans cette étude*	Groupe prenant le tominersen tous les 2 mois (260 participants au total)	Groupe prenant le tominersen tous les 4 mois (261 participants au total)	Groupe placebo (260 participants 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 après une ponction lombaire tels que douleurs, maux de tête et 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 dans n'importe quel groupe d'étude ont présenté cet effet indésirable.

Les personnes peuvent également présenter plus d'un effet indésirable et des effets indésirables graves et non graves.

Certaines personnes de l'étude sont décédées en raison d'effets indésirables qui auraient pu être liés au médicament à l'étude. Les chiffres sont les suivants :

- Une personne sur les 260 du groupe recevant le tominersen tous les 2 mois est décédée d'asphyxie.
- Deux personnes sur les 261 du groupe recevant le tominersen tous les 4 mois sont décédées en raison d'une cause inconnue et d'une crise cardiaque.
- Trois personnes sur les 260 du groupe recevant le placebo sont décédées d'un suicide assisté, d'un suicide abouti et d'une suffocation.

Au cours de l'étude, certaines personnes ont décidé d'arrêter de prendre le médicament en raison d'effets indésirables :

- 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 une maladie dans laquelle l'organisme ne reçoit pas suffisamment d'oxygène.

Effets indésirables les plus fréquents

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez plus de 5 % des personnes sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il s'agit des effets indésirables les plus fréquents dans tous les groupes de traitement. Certaines personnes ont présenté plus d'un effet indésirable. Cela signifie qu'elles sont incluses dans plusieurs lignes du tableau.

Effets indésirables les plus fréquents rapportés dans cette étude*	Groupe prenant le tominersen tous les 2 mois (260 participants au total)	Groupe prenant le tominersen tous les 4 mois (261 participants au total)	Groupe placebo (260 participants 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)
Ecchymoses (contusion)	5 % (14 sur 260)	5 % (14 sur 261)	7 % (18 sur 260)
Maux de tête	24 % (61 sur 260)	22 % (57 sur 261)	23 % (59 sur 260)
Vertiges	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)
Maux de dos	21 % (55 sur 260)	22 % (57 sur 261)	19 % (48 sur 260)
Douleur dans une ou plusieurs articulations du corps (arthralgie)	7 % (18 sur 260)	4 % (11 sur 261)	9 % (22 sur 260)
Extrémités douloureuses	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 % (1 personne sur 20) ou plus ont présenté cet effet indésirable.

Autres effets indésirables

Vous trouverez des informations concernant d'autres effets indésirables (non repris dans les sections ci-dessus) sur les sites Internet mentionnés à la fin de ce résumé – voir « [Où puis-je trouver des informations supplémentaires](#) ».

6. Dans quelle mesure cette étude a-t-elle aidé la recherche ?

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

Cette étude a montré que l'administration de 120 mg de tominersen tous les 2 ou 4 mois n'était pas efficace pour ralentir la progression de la maladie dans ce groupe de patients atteints de la MH. Dans cette étude, les patients ont reçu le tominersen soit tous les 2 mois, soit tous les 4 mois, soit un placebo. Dans l'ensemble, les résultats ont montré que les patients recevant le tominersen tous les 2 mois ont présenté des résultats cliniques moins favorables que ceux recevant un placebo. Les patients ayant reçu le tominersen tous les 4 mois ont obtenu des résultats comparables à ceux obtenus avec un placebo.

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été soulevé. Environ 1 personne sur 5 (48 sur 260) dans le groupe ayant reçu le tominersen tous les 2 mois a présenté des effets indésirables graves, contre environ 1 personne sur 10 (25 sur 261) dans le groupe ayant reçu le tominersen tous les 4 mois, et environ 1 personne sur 10 (34 sur 260) dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents dans tous les groupes de traitement ont été les suivants : chute, maux de tête et sensation de malaise après la ponction lombaire ; douleur lors de la procédure d'injection ; ecchymoses (contusion), maux de tête ; étourdissements ; rhume (rhinopharyngite) ; douleurs dorsales ; douleurs dans une ou plusieurs articulations du corps (arthralgie) ; douleurs dans les extrémités ; douleurs au site de ponction ; diarrhée ; vomissements et nausées.

Globalement, cette étude n'a pas atteint son objectif de ralentir l'aggravation de la MH. Néanmoins, les chercheurs souhaitent savoir si tominersen aurait pu être utile à l'un des participants à l'étude. Pour répondre à cette question, les chercheurs ont procédé à une analyse détaillée des données après la conclusion de l'étude, connue sous le nom d'analyse « *post hoc* ». Les chercheurs ont divisé les données en deux, en fonction de l'âge des personnes (âge supérieur ou inférieur à 48 ans) et du score produit de l'âge et du nombre de répétitions CAG (CAP pour « CAG-age product ») (score CAP élevé vs score CAP faible). Le score CAP est une mesure utilisée par les cliniciens et les chercheurs qui prend en compte à la fois l'âge de la personne et le nombre de répétitions CAG. C'est une façon d'estimer l'exposition d'une personne au cours de sa vie aux effets nocifs du gène muté de la MH. Les chercheurs ont ensuite divisé les données en quatre groupes différents appelés « sous-groupes ». Ces sous-groupes étaient : faible âge/faible CAP, faible âge/CAP élevé, âge élevé/faible CAP et âge élevé/CAP élevé.

Les résultats de l'analyse *post hoc* ont montré que, parmi les personnes recevant le tominersen tous les 4 mois, celles appartenant au sous-groupe des patients de faible âge et faible CAP **pouvaient bénéficier d'un certain bénéfice lié au tominersen**. Leurs scores cUHDS et TFC étaient légèrement meilleurs que ceux du groupe sous placebo.

Il est important de noter que les analyses *post hoc* sont effectuées après la découverte des données, ce qui signifie que ces résultats ne sont pas définitifs et peuvent

simplement constituer une découverte fortuite et doivent donc être confirmés. Les résultats de cette étude ont incité les chercheurs à étudier plus en détail les effets du tominersen chez les jeunes adultes aux stades précoces de la MH.

Aucune étude ne peut fournir à elle seule toutes les informations sur les risques et bénéfices d'un médicament. De nombreuses études incluant un grand nombre de personnes sont nécessaires pour découvrir ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études portant sur le même médicament.

C'est pourquoi vous ne devriez pas prendre de décisions sur la base de ce seul résumé. Consultez toujours votre médecin avant de prendre une quelconque décision concernant votre traitement.

7. D'autres études sont-elles prévues ?

Alors qu'il s'agissait d'une étude de phase 3 qui a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du tominersen chez des personnes atteintes de MH manifeste, **les résultats de cette étude ont incité les chercheurs à poursuivre leur évaluation du tominersen dans le cadre d'une étude de phase 2 intitulée GENERATION HD2, qui vise à examiner des doses plus faibles du tominersen chez des jeunes adultes à un stade précoce de la MH.**



Les biomarqueurs sont des signes ou des substances présents dans l'organisme qui nous renseignent sur un processus pathologique.

8. Où puis-je obtenir des informations supplémentaires ?

Vous trouverez des informations supplémentaires concernant cette étude sur les sites Web mentionnés ci-dessous :

- 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-intratathe-26435.html>
- Étude de phase 1/2a –
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02519036?term=NCT02519036&rank=1>
- Extension en mode 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>

À qui m'adresser en cas de questions concernant cette étude ?

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

- consultez 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-intratathe-26435.html>
- si vous avez d'autres questions sur le contenu de ce résumé de l'essai clinique, veuillez contacter le service d'informations médicales de Roche dans votre pays à l'aide du formulaire de contact ci-dessus. Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur la maladie de Huntington et bénéficier d'un soutien au sein de 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 au sujet des résultats :

- adressez-vous au médecin ou au personnel de l'étude de l'hôpital ou de la clinique de l'étude.

Si vous avez des questions concernant votre propre traitement :

- adressez-vous au médecin responsable de votre traitement.

Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été organisée et financée par F. Hoffmann-La Roche SA dont le siège social se trouve à Bâle, en Suisse.

Titre complet de l'étude et autres informations d'identification

Le titre complet de cette étude est : « Étude visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du RO7234292 (RG6042) administré par voie intrathécale chez des participants atteints de maladie de Huntington manifeste ».

- Cette étude est appelée « GENERATION HD1 ».
- Le numéro du protocole est : BN40423.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov pour cette étude est : NCT03761849.
- Le numéro EudraCT pour cette étude est : 2018-002987-14.

GLOSSAIRE

- L'**asphyxie** est une maladie dans laquelle l'organisme ne reçoit pas suffisamment d'oxygène.
- Les **biomarqueurs** sont des signes ou des substances présents dans l'organisme qui nous renseignent sur un processus pathologique.
- **CAG** signifie cytosine, adénine et guanine (qui sont trois des quatre éléments constitutifs de l'ADN). Les personnes atteintes de la MH ont une séquence CAG dans leur ADN qui est répétée trop souvent.
- Le **score produit de l'âge et du nombre de répétitions CAG (CAP pour « CAG-age product »)** est une mesure utilisée par les cliniciens et les chercheurs qui prend en compte à la fois l'âge de la personne et le nombre de répétitions CAG. C'est une façon d'estimer l'exposition d'une personne au cours de sa vie aux effets nocifs du gène muté de la huntingtine.
- L'**impression clinique globale de la sévérité (CGI-S pour « Clinical Global Impression-Severity »)** est une échelle utilisée par les médecins pour évaluer la sévérité globale des symptômes d'une personne.
- L'**échelle d'évaluation composite unifiée pour la maladie de Huntington (cUHDRS)** est une échelle d'évaluation qui mesure trois éléments : la motricité, la capacité de traitement de l'information et la capacité à effectuer des activités quotidiennes. Elle peut également être utilisée pour mesurer la progression de la MH.
- L'**efficacité d'un médicament** se réfère à son aptitude à produire l'effet souhaité.
- Le **comité d'examen indépendant (CEI)** est un comité d'experts neutres et indépendants qui examinent les données de l'étude tous les 4 à 6 mois afin de garantir la sécurité des participants.
- L'**injection intrathécale** est une procédure au cours de laquelle une aiguille est insérée dans le bas du dos pour injecter un médicament dans le liquide céphalorachidien.
- La **ponction lombaire** est une procédure au cours de laquelle une aiguille est insérée 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** correspond à un stade de la MH où une personne présente des symptômes moteurs (liés aux mouvements) évidents.
- La **protéine de la huntingtine mutée (mHTT)** est une protéine toxique et indésirable qui provoque la mort des cellules cérébrales, empêche le cerveau de fonctionner normalement et provoque les symptômes de la MH.
- La **protéine légère des neurofilaments (NfL pour « neurofilament light protein »)** est un type de protéine que l'on trouve dans les cellules du cerveau et les neurones et qui joue un rôle clé dans la structure cellulaire et envoie des signaux à travers le système nerveux.
- L'**étude de phase 3** examine l'efficacité et la sécurité d'un nouveau traitement chez un plus grand nombre de personnes et compare ce traitement avec ceux qui sont déjà disponibles ou avec un placebo.
- Le **placebo** est une substance qui a la même apparence qu'un médicament, mais qui ne contient aucun principe actif. Il s'agit d'un traitement « factice » qui n'a aucun effet physique connu sur le corps.

- La **randomisation** signifie que c'est un ordinateur qui décide au hasard si les participants recevront un placebo ou le médicament à l'étude.
- Les **effets indésirables** sont des problèmes médicaux (tels que des vertiges) qui surviennent au cours de l'étude. Il peut s'agir d'effets indésirables qui ne sont pas causés par le médicament à l'étude.
- Le **test de lecture de mots de Stroop (Stroop Word Reading, SWR)** est un test qui mesure le temps qu'une personne met à lire un nombre donné de mots.
- Le **test des modalités des symboles et des chiffres (SDMT pour « Symbol Digit Modalities Test »)** est un test qui mesure la concentration d'une personne et sa capacité à prendre des décisions.
- L'**échelle de capacité fonctionnelle totale (TFC)** est une échelle d'évaluation qui mesure le niveau de fonctionnalité dans la MH. Elle sert à évaluer la capacité d'une personne à travailler, à gérer ses finances, à accomplir les tâches ménagères et à prendre soin d'elle-même.
- Le **score total de motricité (TMS pour « Total Motor Score »)** est un test qui mesure les capacités motrices d'une personne.
- Les **ventricules** sont les espaces du cerveau remplis de liquide céphalorachidien.
- Le **volume ventriculaire** fait référence à la taille des ventricules.