

Résultats de l'étude PASADENA : traitement par prasinezumab de la maladie de Parkinson à un stade précoce pendant 2 ans

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

À propos de ce résumé

Ce document est un résumé des résultats d'un essai clinique (l'« étude ») destiné aux :

- membres du public et aux
- personnes ayant participé à l'étude.

Ce résumé s'appuie sur les informations connues au moment de la rédaction de ce document.

L'étude a commencé en juin 2017. Ce résumé comprend les résultats complets qui ont été recueillis jusqu'au mois de septembre 2021. Cette étude est toujours en cours au moment de la rédaction de ce résumé et présente les résultats complets des phases 1 et 2 de cette dernière. Il sera mis à jour à la fin de l'étude.

Aucune étude ne peut à elle seule présenter tous les risques et avantages d'un médicament. De nombreuses études incluant un grand nombre de personnes sont nécessaires pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Cette étude peut présenter des résultats différents de ceux des autres études portant sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décisions sur la base de ce seul résumé ; parlez toujours à votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.**

Contenu du résumé

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

[Glossaire](#)

Se reporter à la fin du résumé

Nous remercions les personnes qui ont participé à cette étude

Les participants ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur la **maladie de Parkinson (MP)** et le médicament étudié, le « prasinezumab ».

Résumé

Cette étude visait à déterminer si le médicament étudié, le « prasinezumab », était bien toléré et s'il pouvait ralentir la vitesse d'aggravation de la maladie de Parkinson (MP) chez les personnes atteintes à un stade précoce.

La prise de prasinezumab pendant un an n'a pas ralenti la progression globale de la maladie. Toutefois, cette étude a montré une bonne tolérance à ce traitement et une réduction de l'aggravation des signes moteurs (liés au mouvement) chez les participants atteints de MP à un stade précoce. Elle a également montré une progression plus lente des signes moteurs de la MP chez les participants à l'étude traités au prasinezumab pendant 2 ans par rapport à ceux traités pendant 1 an seulement. Roche a lancé une nouvelle étude, appelée PADOVA, sur la base de ces résultats, pour continuer à étudier le potentiel du prasinezumab dans le ralentissement de l'aggravation de la MP.

1. Informations clés sur cette étude

De quoi parle ce résumé ?

Ce document résume dans un langage clair un article publié à l'origine dans The New England Journal of Medicine (voir l'article ici : [Pagano G, et al. 2022](#)). Il comprend les résultats des deux premières phases de l'essai clinique (étude) PASADENA en trois phases sur l'examen du potentiel d'un nouveau traitement, le prasinezumab, en matière de ralentissement de la progression de la maladie de Parkinson (MP).

Aucun traitement ne permet actuellement de ralentir la progression de la MP ou d'empêcher les cellules cérébrales de mourir. Le prasinezumab a été conçu pour cibler la protéine alpha-synucléine dans le cerveau. Chez les personnes souffrant de MP, les alpha-synucléines ne se forment pas correctement et s'agglutinent, endommageant les cellules cérébrales. Le prasinezumab peut empêcher la formation de ces agrégats, réduisant par conséquent, la vitesse à laquelle les cellules cérébrales sont endommagées ou meurent.

En quoi consiste l'étude PASADENA ?

Dans le cadre de l'étude PASADENA, les chercheurs ont voulu déterminer si l'administration d'une dose faible ou élevée de prasinezumab pouvait ralentir la progression de la MP par rapport à un **placebo**. 316 participants atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce ont été répartis en trois groupes : un groupe recevant une forte dose de prasinezumab, un groupe recevant une faible dose de prasinezumab et un groupe placebo.

L'étude PASADENA est scindée en trois phases : Phase 1 : 52 semaines (1 an) de traitement, phase 2 – 104 semaines (2 ans) de traitement et phase 3 – 5 ans de traitement. En Août 2022, la phase 3 de l'étude est toujours en cours. Ce résumé présente les résultats des phases 1 et 2 ci-après.

Au cours de l'étude, les participants ont été évalués régulièrement pour déterminer si leur mobilité s'atténuait (symptômes et signes moteurs) et si d'autres symptômes apparaissaient (symptômes non moteurs).

Qu'en est-il des résultats ?

Après 1 an de traitement, les chercheurs n'ont pas pu constater de différence **statistiquement significative** entre les participants qui ont pris du prasinezumab et ceux qui ont pris le placebo lors de l'examen des handicaps et des symptômes généraux (moteurs et non moteurs). En se concentrant toutefois uniquement sur les signes moteurs, la maladie s'est avérée progresser plus lentement chez les patients sous prasinezumab que le groupe placebo.

Après 2 ans de traitement, les chercheurs ont constaté que les participants sous prasinezumab (dose faible ou élevée) pendant 2 ans continuaient à présenter une aggravation plus lente des signes moteurs par rapport à ceux ayant reçu le placebo pendant 52 semaines avant de passer sous prasinezumab. Le ralentissement de l'aggravation était similaire chez les participants ayant reçu une faible dose et ceux ayant reçu une forte dose de prasinezumab.

Que signifient les résultats de l'étude ?

Le principal résultat de cette étude est que le prasinezumab n'a pas ralenti la progression globale de la MP, mais qu'il présente une bonne tolérance tout en ralentissant l'aggravation des signes moteurs chez les participants atteints de MP au stade précoce.

La phase 3 de cette étude est en cours et fera l'objet d'une analyse plus approfondie pour comprendre l'effet du prasinezumab chez les personnes atteintes de MP au stade précoce. En s'appuyant sur les résultats de l'étude PASADENA, Roche poursuit des recherches supplémentaires sur le potentiel du prasinezumab à ralentir l'aggravation de la MP dans une nouvelle étude appelée PADOVA.

Qui a parrainé cette étude ?

Cette étude a été financée par F. Hoffmann-la Roche Ltd et Prothena Biosciences Ltd, les premières entreprises à utiliser cette molécule spécifique pour le traitement de la progression de la MP.

Merci à tous les participants, ainsi qu'à leur famille et amis, qui ont pris part à cette étude

Les personnes qui ont participé à cette étude ont aidé les chercheurs à répondre à des questions importantes sur la MP et le prasinezumab.

Le prasinezumab et son utilisation sont expérimentaux. Ce traitement n'a pas encore reçu d'approbation réglementaire dans quelque pays que ce soit. L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies. Les informations présentées ne doivent pas être interprétées comme une recommandation d'utilisation. Ce résumé rapporte les résultats d'une seule étude. Les résultats de cette étude peuvent différer de ceux d'autres études. Les professionnels de santé doivent prendre des décisions thérapeutiques en fonction de toutes les preuves disponibles, et non des résultats d'une seule étude. L'étude décrite est toujours en cours. Par conséquent, les résultats finaux de ce programme de développement peuvent différer des résultats décrits dans ce résumé.

2. Informations générales sur cette étude

Quel était l'objectif de cette étude ?

On estime que la MP touche plus de 10 millions de personnes dans le monde ([Parkinson's Foundation](#)). Aucun traitement ne permet actuellement d'empêcher ou de ralentir l'aggravation de cette maladie.

Les traitements actuels de la MP facilitent la gestion des effets précoces de la maladie sur la motricité, principalement à l'aide de médicaments qui remplacent **la dopamine**, une substance chimique du cerveau qui fait défaut chez les personnes atteintes de MP en raison de la perte de cellules cérébrales. Cependant, malgré le soulagement des symptômes apporté par les traitements actuels, ces derniers ne permettent pas d'inverser, de ralentir ou d'arrêter la mort des cellules cérébrales. À mesure que la maladie s'aggrave, ces médicaments deviennent ainsi moins efficaces pour contrôler les symptômes.

Les chercheurs testent de nouveaux médicaments capables de prévenir la mort des cellules cérébrales afin d'arrêter ou de ralentir la progression de la MP. Le prasinezumab est l'un de ces médicaments.

Quel était le médicament étudié ?

Le prasinezumab est le médicament étudié dans cette étude. Il s'agit d'un anticorps conçu pour se lier à l'alpha (α)-synucléine et ralentir la progression de la MP.

L' α -synucléine est une protéine naturellement présente dans le cerveau. Elle se trouve normalement à l'intérieur des cellules cérébrales, aux extrémités des cellules où des messagers chimiques sont libérés pour permettre la communication entre les cellules. Les scientifiques ne comprennent pas encore parfaitement le rôle de l' α -synucléine, mais il semblerait qu'elle soit impliquée dans la libération de dopamine et qu'elle pourrait donc être importante dans le contrôle des mouvements.

Normalement, l' α -synucléine a la forme d'une spirale. Dans la MP, cette protéine ne se forme pas correctement et s'agglutine. Ces agrégats sont retrouvés dans le cerveau des personnes atteintes de MP, lors d'un examen post-mortem. Ils peuvent être toxiques et provoquer la mort des cellules cérébrales. Parfois, les agrégats peuvent quitter la cellule dans laquelle ils sont apparus et pénétrer dans les cellules cérébrales voisines. Lorsque cela se produit, les cellules voisines meurent et la MP s'aggrave.

Le prasinezumab est un anticorps qui se lie à ces agrégats toxiques d' α -synucléine et peut les empêcher d'endommager les cellules cérébrales. Cette action peut contribuer à ralentir l'aggravation de la MP.

Le prasinezumab est un médicament injectable : il s'agit d'une solution liquide injectée dans une veine (injection **intraveineuse** ou IV).

Qu'est-ce que l'étude PASADENA ?

PASADENA est l'acronyme de « **Phase II trial of Anti alpha-Synuclein AntiboDy in Early ParkiNson's diseAse** »

PASADENA est un essai clinique (étude) toujours en cours qui a débuté en 2017. Son objectif est d'évaluer si le prasinezumab, un nouveau médicament, permet de ralentir la vitesse d'aggravation de la MP.

L'étude PASADENA comprend trois phases (voir Figures 1 et 2) :

- **Phase 1 :**

Au début de l'étude, 316 participants atteints de MP à un stade précoce ont été répartis en **trois groupes** et ont été suivis pendant 52 semaines (1 an) :

- **Groupe 1 – placebo :** 105 participants ont reçu un placebo (substance non active). Un placebo a la même apparence que le médicament à l'étude mais ne contient aucun principe actif
- **Groupe 2 – prasinezumab à faible dose :** 105 participants ont reçu une dose de 1 500 mg de prasinezumab (appelé groupe d'étude à faible dose)
- **Groupe 3 – prasinezumab à dose élevée :** 106 participants ont reçu une dose de 4 500 mg de prasinezumab (appelé groupe d'étude à dose élevée).

La phase 1 de l'étude a été réalisée entre juin 2017 et novembre 2019. Elle s'est achevée après que tous les participants ont reçu du prasinezumab ou un placebo pendant 52 semaines et ont effectué leur visite à 1 an.

- **Phase 2 :**

La phase 2 de l'étude a également duré 52 semaines (1 an). Au total, 309 participants ayant pris part à la phase 1 ont poursuivi la phase 2 de cette étude.

Les participants ayant reçu le placebo lors de la phase 1 ont rejoint le groupe d'étude à faible dose (1 500 mg) ou à dose élevée (4 500 mg) de prasinezumab lors de la phase 2. Ce groupe est appelé le **groupe à démarrage différé** puisqu'il a reçu du prasinezumab uniquement, après la fin de la phase 1.

Tous les participants ayant reçu du prasinezumab (dose élevée ou faible) depuis le début de l'étude appartiennent au **groupe à démarrage précoce**.

La phase 2 était constituée de deux groupes d'étude :

- **prasinezumab à faible dose** : 152 participants ont reçu une faible dose (1 500 mg) de prasinezumab : dont 100 participants ayant déjà reçu une faible dose de prasinezumab lors de la phase 1 et 52 participants ayant reçu le placebo lors de la phase 1.
- **prasinezumab à haute dose** : 157 participants ont reçu une dose élevée (4 500 mg) de prasinezumab : dont 104 participants ayant déjà reçu une dose élevée de prasinezumab lors de la phase 1 et 53 participants ayant reçu le placebo lors de la phase 1.

La phase 2 de l'étude s'est terminée en novembre 2020, après que tous les participants ont effectué leur visite à 2 ans (104 semaines).

● **Phase 3 :**

La phase 3 est une prolongation de 5 ans (260 semaines) de l'étude au cours de laquelle tous les participants reçoivent une dose faible de prasinezumab (1 500 mg). Elle a débuté en août 2020 et s'achèvera en septembre 2026. L'objectif de cette phase de l'étude est d'évaluer la capacité du prasinezumab à ralentir la progression de la MP et sa tolérance à long terme.

Figure 1. Plan de l'étude PASADENA

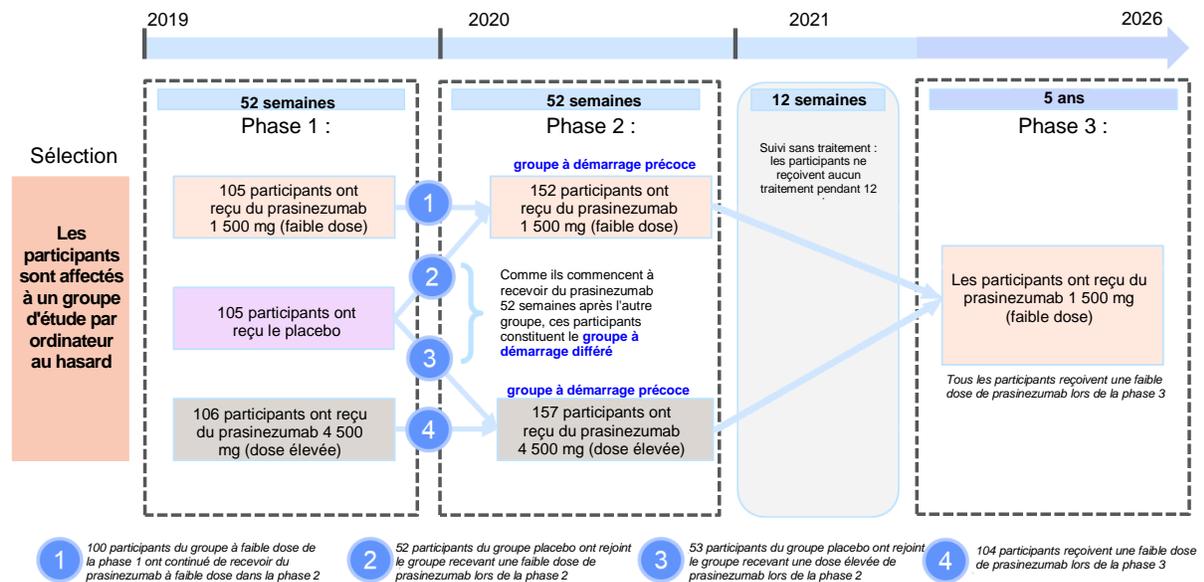
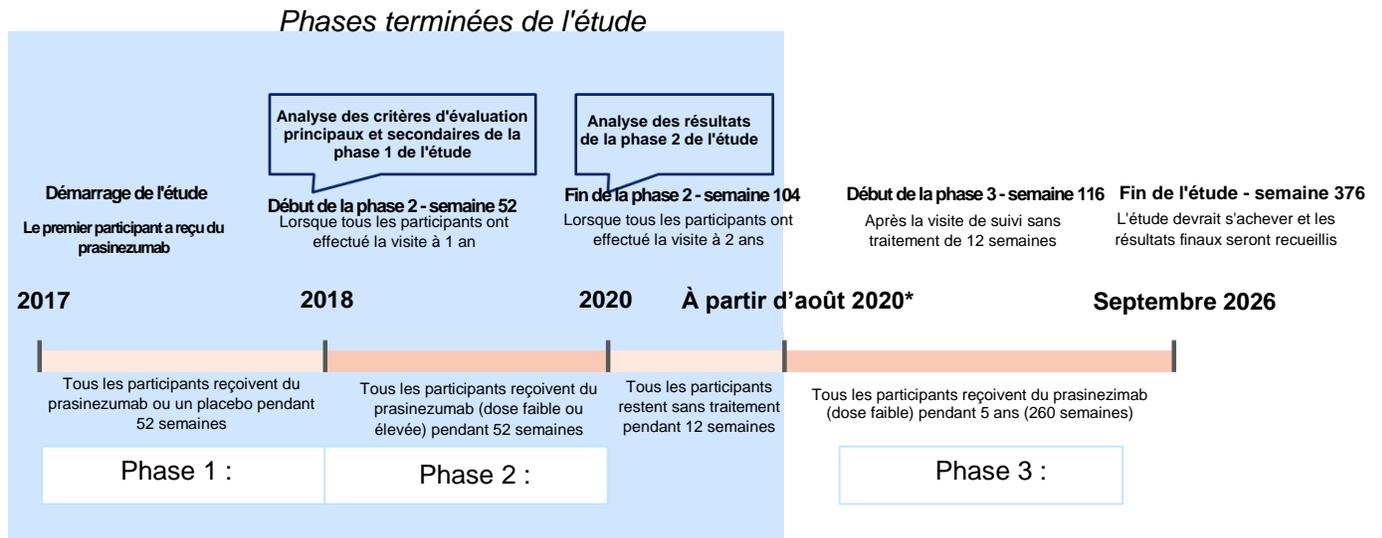


Figure 2. Chronologie de l'étude PASADENA



* Certains participants ont commencé la phase 3 dès août 2020, soit avant d'autres participants qui ont terminé la phase 2 en novembre 2020. Ce léger décalage dans le début des traitements est dû au recrutement des participants à l'essai.

De quel type d'étude s'agit-il ?

L'étude PASADENA est une étude de Phase II. Avant cette étude de Phase II, le prasinezumab a été testé dans trois études de Phase I :

- Deux études de Phase I menées chez des volontaires sains pour s'assurer que le prasinezumab peut être utilisé en toute sécurité chez l'homme.
- Une étude de Phase I concernant des participants atteints de MP au stade précoce pour s'assurer que le prasinezumab peut être utilisé en toute sécurité dans cette population.

Les participants à l'étude PASADENA ont été **randomisés**. Cela signifie que la prise de prasinezumab et du placebo relève d'une sélection au hasard (comme à pile ou face). Choisir au hasard de donner un placebo ou un médicament augmente la probabilité d'obtenir deux groupes de participants similaires (en matière de sexe, d'âge et d'origine ethnique, notamment). Hormis les médicaments testés dans chaque groupe, tous les participants ont bénéficié de soins identiques.

Il s'agit d'une étude en double aveugle. Cela signifie que ni les personnes participant à l'étude, ni les chercheurs (neurologues) ne savaient si les participants recevaient du prasinezumab ou le placebo.

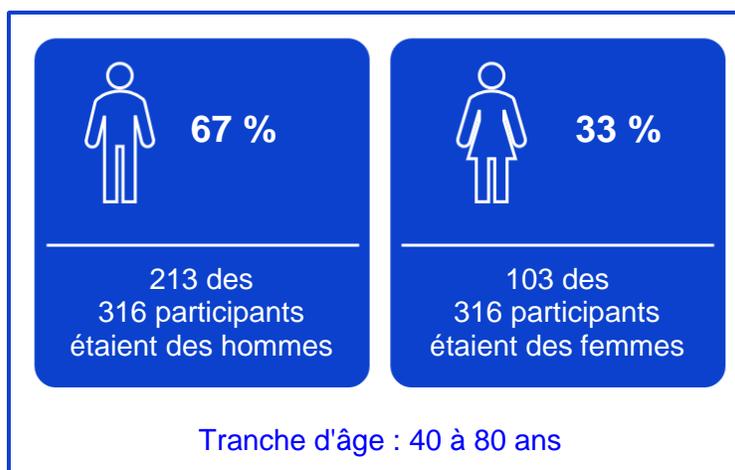
Le « placebo » est strictement identique au médicament, mais ne contient aucun principe actif. Il est utilisé pour que les participants et le chercheur (neurologue) ne sachent pas qui reçoit le véritable médicament. En effet, le simple fait de savoir que la prise d'un traitement pourrait nous aider peut parfois entraîner de légères améliorations de l'état de santé, ce qui affecte les résultats de l'étude.

La réalisation en aveugle d'une étude permet d'observer tout effet du médicament à l'étude de manière réelle et non exagérée en raison des attentes du participant ou du chercheur quant aux effets de ce médicament. Ceci est particulièrement important lorsque les effets du médicament sont évalués par des tests et des examens réalisés par un chercheur au jugement qualifié.

* Pour en savoir plus sur les études cliniques, veuillez consulter : <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs>

3. Qui a participé à cette étude ?

Cette étude comprenait 316 participants (**phase 1** de l'étude) à son démarrage : dont 213 hommes (67 %) et 103 femmes (33 %). Tous les participants avaient entre 40 et 80 ans. Sur ces 316 participants, 309 ont rejoint la **phase 2**.



Pour participer à l'étude, les personnes devaient :



 présenter une MP sans cause connue ou suspectée, avec une bradykinésie et un autre symptôme de la maladie de Parkinson, comme le tremblement ou la rigidité.	 peser entre 45 kg et 100 kg avec un IMC compris entre 19 et 34
 présenter une MP diagnostiquée au plus tard 2 ans avant la sélection	 avoir entre 40 et 80 ans
 avoir passé une scintigraphie cérébrale (DaT-SPECT) cohérente avec la MP	 ne suivre aucun traitement de substitution de la dopamine ni en nécessiter un au cours de la phase 1 (52 semaines) de l'étude

Les personnes ne pouvaient **pas** participer à l'étude si elles :



 présentaient un syndrome de Parkinson dont la cause est connue ou suspectée	 présentaient un score MMSE de 25 maximum
 possédaient des gènes connus pour augmenter le risque de développer la maladie de Parkinson (<i>Parkin, PINK1, DJ1</i>)	 avaient déjà reçu un vaccin expérimental lié à la MP
 présentaient des antécédents d' akinésie liés à la MP	 avaient déjà participé à un essai clinique portant sur un médicament, une intervention chirurgicale ou un traitement par cellules souches pour la MP
 présentaient des signes d'anomalie cérébrale (antécédent d'anomalie ou anomalie détectée lors de la sélection)	 souffraient d'une maladie cardiovasculaire importante
 avaient reçu un diagnostic de maladie cérébrale ou de la moelle épinière autre que la maladie de Parkinson : antécédents de traumatismes crâniens répétés, épilepsie ou trouble convulsif autre que des crises convulsives fébriles dans l'enfance	 vivaient dans une maison de soins ou une résidence-services
 avaient déjà souffert (dans un délai prédéfini) ou souffraient actuellement d'une maladie auto-immune, d'un cancer, d'une dépendance à l'alcool ou aux drogues ou d'une maladie psychiatrique	 présentaient des antécédents de chutes
	 au cours d'une période prédéfinie, avaient pris l'un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none">• Inhibiteurs de la COMT• Amantadine• Anticholinergiques

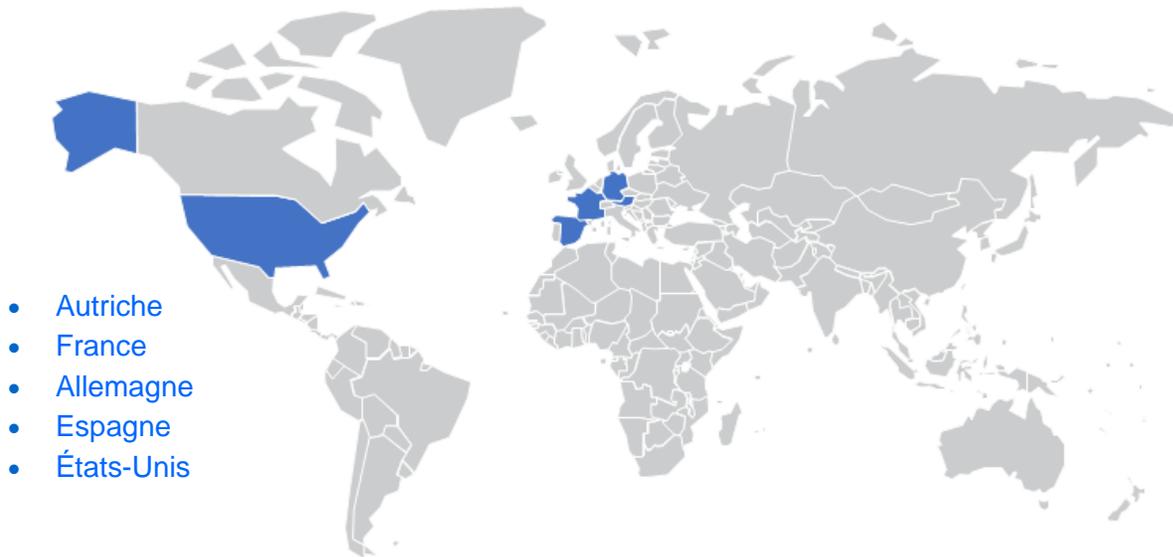
IMC, indice de masse corporelle ; **COMT**, catéchol-O-méthyltransférase ; **DAT-SPECT**, imagerie du transporteur de la dopamine par tomographie par émission monophotonique ; **MMSE**, Mini Mental State Examination ; MP, maladie de Parkinson.

Ces critères ont permis de s'assurer que les personnes participant à l'étude étaient aussi semblables que possible et d'exclure d'autres médicaments ou pathologies qui auraient compliqué la comparaison des résultats.

Pour plus d'informations sur les personnes qui pouvaient ou non participer à l'étude PASADENA, veuillez consulter : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03100149>

Où l'étude a-t-elle eu lieu ?

L'étude s'est déroulée dans 57 hôpitaux en Autriche, en France, en Allemagne, en Espagne et aux États-Unis.



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

Comment les effets du prasinezumab sur la MP ont-ils été évalués dans cette étude ?

Pour comprendre les résultats de l'étude PASADENA, il est crucial de comprendre les caractéristiques de la MP, ainsi que les signes et symptômes qu'il est important de mesurer pour déterminer si la maladie progresse. Cette compréhension nous permettra d'évaluer avec précision si le médicament étudié a un impact sur la progression de la MP.

Quels sont les symptômes les plus courants de la MP ?

La MP est une maladie cérébrale lente et sur le long terme qui s'aggrave au fil du temps. Elle se développe lorsque les cellules cérébrales qui produisent la dopamine meurent. La dopamine est un « messenger » chimique cérébral essentiel. Elle contribue à notre capacité à traiter les informations.

Le cerveau a également besoin de dopamine pour contrôler les mouvements. Lorsque les cellules cérébrales commencent à mourir, la personne atteinte de la maladie de Parkinson ne peut pas produire suffisamment de dopamine pour contrôler correctement ses mouvements et commence à présenter des symptômes liés au mouvement comme des **tremblements de repos**, une **rigidité** ou une **bradykinésie** (lenteur des mouvements et réduction de l'amplitude [portée ou étendue des mouvements] ou de la vitesse des mouvements).

La baisse des taux de dopamine entraîne également une série de symptômes sans lien avec la motricité (également appelés « symptômes non moteurs »), dont la constipation, les troubles du sommeil et cognitifs (altération de la pensée, de la compréhension, de la mémoire et de la résolution de problèmes, démence, hallucinations visuelles, anxiété, dépression ou fatigue, notamment). Ces symptômes sont souvent subtils et peuvent commencer à apparaître plusieurs années avant la constatation d'une modification de la motricité .

La MP se développe très lentement. Tant que la maladie n'atteint pas un stade avancé, de nombreux symptômes liés ou non au mouvement ne sont pas évidents, ce qui les rend difficiles à mesurer.

Comme de plus en plus de cellules productrices de dopamine meurent au fil du temps, les symptômes de la MP s'aggravent et les personnes atteintes doivent recevoir un traitement de substitution de la dopamine (également appelé traitement symptomatique) pour aider à soulager leurs symptômes.

Comment l'aggravation de la MP peut-elle être mesurée ?

Il n'existe pas de test spécifique pour diagnostiquer ou évaluer l'aggravation de la MP au fil du temps. Les neurologues évaluent les signes et symptômes de la MP à l'aide d'examens neurologiques et physiques.

Questionnaire MDS-UPDRS

Le questionnaire **MDS-UPDRS** (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) a été élaboré par des neurologues spécialisés dans la maladie de Parkinson, afin d'évaluer le poids et les différents aspects de la MP, notamment les symptômes et les signes moteurs et non moteurs, les complications motrices et l'impact de la maladie de Parkinson sur la vie quotidienne d'une personne.

Le questionnaire MDS-UPDRS est le principal outil que les neurologues utilisent pour mesurer la sévérité et la progression de la maladie de Parkinson.

Il comprend 50 questions réparties en **quatre parties (Figure 3)** :

- **Partie I – expériences non motrices de la vie quotidienne** : cette section est complétée par les personnes atteintes de MP. Elles doivent répondre à des questions relatives à leurs expériences

non motrices de la vie quotidienne au cours des 7 derniers jours (problèmes de sommeil et d'humeur, douleur, etc.). Elle est divisée en deux sous-sections :

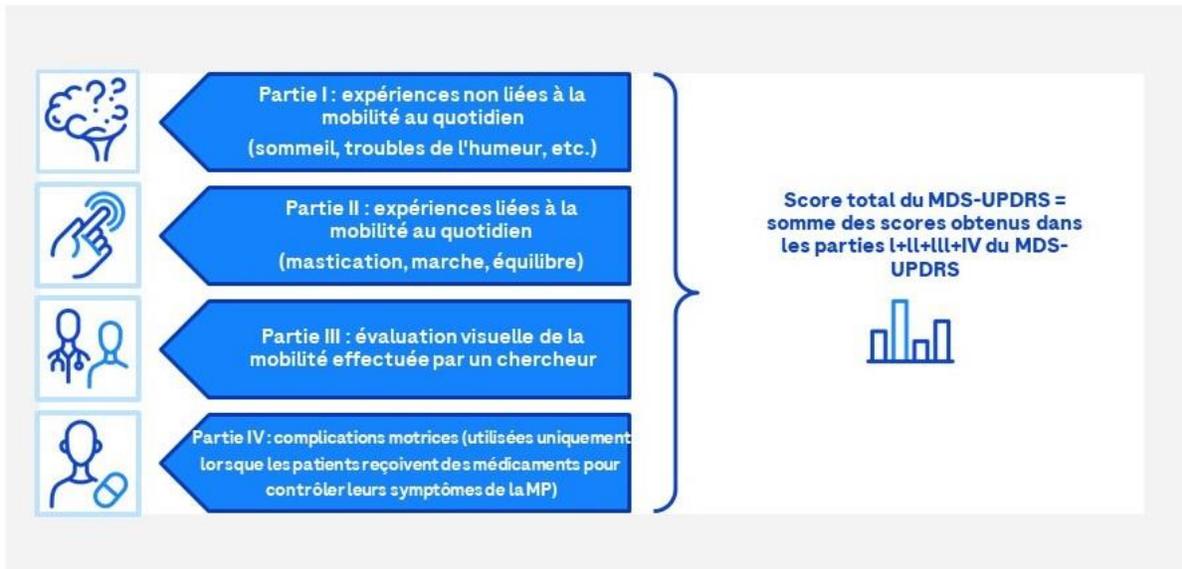
- **Partie Ia** : les personnes atteintes de MP sont invitées à fournir des exemples de comportements qui pourraient constituer des symptômes de leur maladie, tels que des symptômes cognitifs (capacité à traiter les informations et problèmes de mémoire), des troubles de l'humeur (dépression et anxiété), un comportement impulsif (jeux d'argent, comportements addictifs ou répétitifs) et des hallucinations (voir/entendre/sentir des choses qui ne sont pas là). Pour chaque personne, le chercheur attribue un score de 0 à 4 en fonction des réponses fournies.
- **Partie Ib** : cette section du questionnaire porte sur des exemples de symptômes physiques de la MP, tels que la douleur, les problèmes vésicaux, la constipation, les vertiges et la fatigue. Le chercheur attribue un score de 0 à 4 en fonction des réponses fournies.
- **Partie II – expériences motrices de la vie quotidienne** : Le questionnaire de cette section est renseigné par les personnes atteintes de MP. Les questions portent sur les expériences motrices de la vie quotidienne au cours des 7 derniers jours. Les personnes peuvent signaler des problèmes de motricité : parler, manger (mâcher et avaler), utiliser un couteau et une fourchette, s'habiller, se laver, écrire ; ou encore se tourner dans le lit, se lever d'une chaise et marcher/se tenir en équilibre. En fonction des réponses fournies, le chercheur attribue un score de 0 à 4.
- **Partie III – examen moteur** : examen physique réalisé par le neurologue pour évaluer la motricité (c'est-à-dire les signes moteurs de la MP). Cet examen visuel d'évaluation de la maladie est réalisé par le neurologue et se concentre sur la parole, l'expression faciale, la rigidité, la bradykinésie et les tremblements de repos de la personne.
- **Partie IV – complications motrices** : l'évaluation des complications motrices est utilisée pour évaluer des personnes à des stades avancés de la maladie. On procède à cette évaluation lorsque les personnes reçoivent des médicaments pour contrôler leurs symptômes de MP (traitement de substitution de la dopamine).

Le score MDS-UPDRS total de chaque participant à l'étude correspond à l'addition des sous-score disponibles obtenus dans les parties I, II, III et IV du MDS-UPDRS. Plus le score est élevé, plus les symptômes et la progression de la maladie sont importants.

Pour plus d'informations sur l'échelle d'évaluation MDS-UPDRS, veuillez consulter :

https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/MDS-UPDRS_English_FINAL_Updated_August2019.pdf

Figure 3. Le MDS-UPDRS permet d'évaluer les signes et symptômes de la MP et leur aggravation au fil du temps. Dans l'étude PASADENA, les informations concernant les parties I, II et III du MDS-UPDRS sont collectées dès le début de l'étude. La partie IV du MDS-UPDRS n'est étudiée qu'à partir du moment où les participants commencent le traitement de substitution de la dopamine dans les stades avancés de la MP.



14

MDS-UPDRS (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Comment les effets du prasinezumab sur la MP ont-ils été évalués dans cette étude ?

Les participants à l'étude ont été invités à remplir le questionnaire MDS-UPDRS toutes les 8 semaines. Les chercheurs ont ainsi pu calculer la variation du score total du MDS-UPDRS au fil du temps afin d'évaluer si les symptômes et les signes de la MP se sont aggravés au cours de l'étude et de déterminer le niveau d'aggravation dans le groupe traité au prasinezumab par rapport au groupe placebo.

Principale question (ou critère d'évaluation principal) à laquelle les chercheurs souhaitent répondre lors de la phase 1 de cette étude :

Question 1 :

1 an (52 semaines) de traitement par prasinezumab ralentit-il l'aggravation de la progression globale de la MP ?

Pour répondre à cette question, une comparaison du score MDS-UPDRS total (somme des scores des MDS-UPDRS des parties I+II+III) entre les groupes de l'étude (groupes placebo et prasinezumab à faible dose et à dose élevée) a été réalisée au bout d'un an.

Il a été considéré qu'un participant à l'étude présentait une aggravation de ses symptômes dès lors que son score total au MDS-UPDRS avait augmenté d'au moins 5 points.

Autres questions importantes (ou critères d'évaluation secondaires et exploratoires) auxquelles les chercheurs souhaitent répondre lors de la phase 1 de cette étude :

Question 2 :

Le traitement par prasinezumab pendant 1 an (52 semaines) ralentit-il la progression de certains symptômes et signes spécifiques de la MP ?

Pour répondre à cette question, une comparaison de l'évolution des scores des différentes parties du MDS-UPDRS a été réalisée :

- **Symptômes non liés à la motricité** : comparaison des scores du MDS-UPDRS parties Ia et Ib entre les trois groupes de l'étude (placebo et prasinezumab à faible dose et à dose élevée)
- **Symptômes liés à la motricité** : comparaison des scores du MDS-UPDRS partie II entre les groupes de l'étude
- **Signes cliniques de la MP observés par le neurologue** : comparaison des scores du MDS-UPDRS partie III entre les groupes de l'étude.

Question 3 :

Combien de temps s'écoule-t-il avant que les symptômes et les signes ne s'aggravent ?

L'aggravation des symptômes et la progression de la MP sont reflétées par une modification (d'au moins 5 points) du score MDS-UPDRS total (somme des scores des MDS-UPDRS, parties Ia, Ib, II et III).

Question 4 :

Combien de temps a-t-il fallu aux participants pour commencer le traitement de substitution de la dopamine ?

Un neurologue prescrit un traitement de substitution de la dopamine lorsque la qualité de vie d'une personne est affectée et qu'elle requiert des médicaments pour soulager les symptômes liés à la motricité . Le délai d'instauration du traitement de substitution de la dopamine est une mesure de la progression de la maladie.

Questions auxquelles les chercheurs souhaitent répondre lors de la phase 2 (semaine 104) de l'étude :

Question 5 :

Une différence a-t-elle été constatée dans la progression globale de la maladie entre :

- les participants ayant pris du prasinezumab pendant 2 ans (groupe d'étude à démarrage précoce : participants ayant reçu du prasinezumab lors des phases 1 et 2 de l'étude)
- et les participants ayant pris du prasinezumab pendant 1 an (groupe d'étude à démarrage différé : participants ayant reçu le placebo lors de la phase 1 et du prasinezumab lors de la phase 2) ?

Pour répondre à cette question, une comparaison de la variation du score MDS-UPDRS total (parties I+II+III) entre les groupes à démarrage précoce et à démarrage différé a été réalisée au bout de 2 ans.

Question 6 :

Une différence a-t-elle été constatée dans les signes moteurs de la MP évalués par le neurologue entre :

- les participants ayant pris du prasinezumab pendant 2 ans (groupe d'étude à démarrage précoce : participants ayant reçu du prasinezumab lors des phases 1 et 2 de l'étude)
- et les participants ayant pris du prasinezumab pendant 1 an (groupe d'étude à démarrage différé : participants ayant reçu le placebo lors de la phase 1 et du prasinezumab lors de la phase 2) ?

Pour répondre à cette question, une comparaison du score du MDS-UPDRS, partie III, entre les groupes à démarrage précoce et à démarrage différé a été réalisée au bout de 2 ans.

5. Quels sont les résultats de l'étude ?

Pour conclure que le prasinezumab peut ralentir l'aggravation des symptômes et des signes de la MP, il est important de déterminer que les résultats observés dans l'étude résultent réellement de l'effet du prasinezumab et non de la chance ou du hasard.

Pour ce faire, les chercheurs déterminent si les résultats sont **statistiquement significatifs**. Lorsqu'un résultat est statistiquement significatif, cela signifie que les chercheurs sont convaincus que le résultat observé est réel et non pas dû au hasard.

Si un résultat n'est pas statistiquement significatif, il n'est pas possible de conclure que le médicament a un effet réel sur les symptômes, car toute modification observée peut résulter du hasard.

Quels ont été les résultats de l'étude au bout d'un an (phase 1 de PASADENA) ?

Question 1 :

Y a-t-il eu une différence globale dans l'évolution des symptômes et des signes de la maladie de Parkinson chez les participants après 52 semaines de traitement par prasinezumab ou placebo ?

Après 52 semaines (1 an), aucune différence globale n'a été constatée dans le score MDS-UPDRS total (somme des parties I+II+III) entre les participants ayant pris du prasinezumab (faible dose ou dose élevée) et ceux ayant pris le placebo.

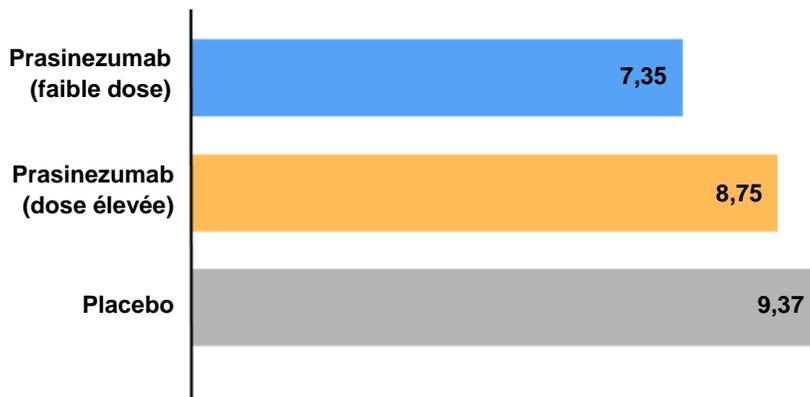
Cela signifie que, par rapport à leurs symptômes et signes au début de l'étude (niveau de référence), les participants qui ont reçu du prasinezumab à dose élevée, du prasinezumab à faible dose ou un placebo ont présenté une aggravation similaire de leurs symptômes et signes généraux de la maladie de Parkinson (combinaison des symptômes non liés à la motricité, des symptômes liés à la motricité et des signes cliniques de la maladie examinés par un neurologue).

Les chercheurs ont pu conclure que le prasinezumab (à faible dose ou à dose élevée) n'a pas ralenti la progression globale de la MP lors de son administration à des participants atteints de MP à un stade précoce pendant 1 an.

Une légère différence dans le score total moyen du MDS-UPDRS a été observée entre les groupes de l'étude (Figure 4), mais elle **n'était pas statistiquement significative**. Cela signifie que ce résultat ne montre pas de réelle différence dans les symptômes généraux de la MP entre les groupes de l'étude.

Figure 4. Étude PASADENA, phase 1 (52 semaines). Score total moyen du MDS-UPDRS (somme des scores des parties I+II+III)

Variation moyenne du score total du MDS-UPDRS après 52 semaines par rapport au début de l'étude



Les chercheurs ne peuvent pas conclure que le prasinezumab a un effet du fait de l'absence de différence statistique entre les groupes de l'étude

Des scores plus élevés indiquent une aggravation accrue par rapport au début de l'étude. MDS-UPDRS (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

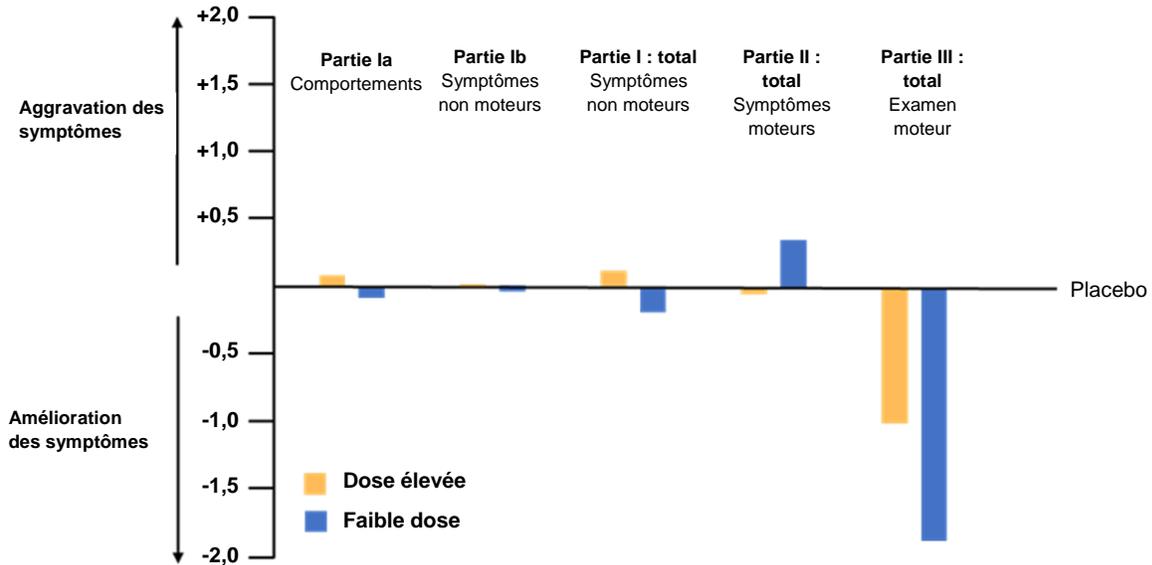
Question 2 :

Le traitement par prasinezumab pendant 1 an (52 semaines) ralentit-il la progression de certains symptômes et signes spécifiques de la MP ?

Oui, les participants recevant du prasinezumab pendant 1 an ont présenté un examen moteur plus favorable que les participants recevant le placebo (Figures 5 et 6).

Figure 5. Étude PASADENA, phase 1 (52 semaines). Sections individuelles du MDS-UPDRS

Variation des scores du MDS-UPDRS par rapport au placebo



Les différences entre les groupes de prasinezumab à dose élevée et à faible dose n'étaient pas significatives. MDS-UPDRS (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

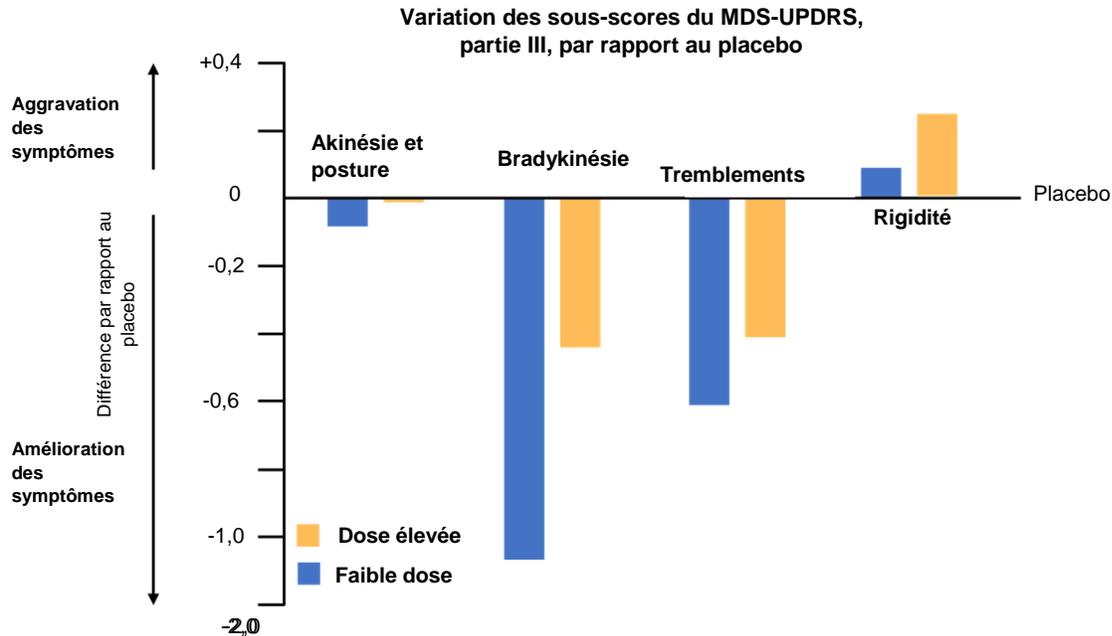
Aucune différence significative n'a été constatée entre la faible dose et la dose élevée de prasinezumab, ces deux doses ayant démontré des effets similaires. Bien que la Figure 5 semble présenter quelques petites différences entre les groupes ayant reçu une faible dose et une dose élevée, elles n'étaient pas significatives. Les chercheurs peuvent donc conclure que les deux doses avaient un effet similaire.

L'étude des détails de l'examen moteur (le sous-score du MDS-UPDRS, partie III) des participants recevant du prasinezumab (faible dose ou dose élevée) a montré une amélioration de la bradykinésie et du tremblement de repos par rapport aux participants ayant reçu le placebo (Figure 6).

Aucune différence n'a été observée entre les groupes recevant du prasinezumab à faible dose et à dose élevée.

Il est important de noter que la bradykinésie est souvent le premier signe moteur que les personnes atteintes de MP ressentent et qu'elle tend à s'aggraver plus rapidement que les autres signes moteurs.

Figure 6. Étude PASADENA, phase 1 (52 semaines). Sous-scores MDS-UPDRS, partie III



Les différences entre les groupes de prasinezumab à dose élevée et à faible dose n'étaient pas significatives. Ces deux groupes ont montré une amélioration similaire de la bradykinésie et des tremblements par rapport au placebo. MDS-UPDRS (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Les chercheurs ont pu conclure qu'un an de traitement au prasinezumab ralentissait la progression des signes moteurs, et plus particulièrement la progression de la bradykinésie chez les participants atteints de MP à un stade précoce.

Question 3 :

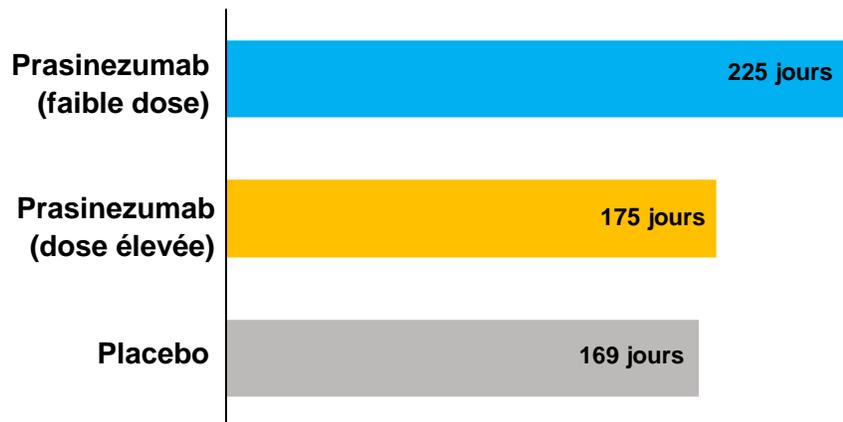
Au bout de combien de temps les symptômes s'aggravent-il ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont examiné le temps pour qu'un participant présente une augmentation d'au moins 5 points du score total du MDS-UPDRS (parties I+II+III).

Le délai le plus long (225 jours en moyenne) avant une aggravation des symptômes (Figure 7) a été constaté chez les participants ayant reçu une faible dose de prasinezumab.

Figure 7. Étude PASADENA, phase 1 (52 semaines). Délai moyen avant aggravation des symptômes de la MP (modification de plus de 5 points du score total du MDS-UPDRS [Parties I + II+III])

En moyenne, au bout de combien de temps les symptômes de la MP se sont-ils aggravés ?



Une durée plus longue indique une progression plus lente.

MDS-UPDRS, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; MP, maladie de Parkinson.

Question 4 :

Combien de temps a-t-il fallu aux participants pour commencer le traitement de substitution de la dopamine ?

Le prasinezumab a-t-il augmenté le temps nécessaire aux participants pour commencer un traitement de substitution de la dopamine ?

Les patients doivent commencer un traitement de substitution de la dopamine lorsque leurs symptômes se sont aggravés au point de nécessiter la prise quotidienne de médicaments pour les aider à contrôler leurs mouvements. Le délai d'instauration du traitement de substitution de la dopamine est un moyen de mesurer le délai de progression de la maladie.

Lors de la phase 1 de l'étude, le traitement de substitution de la dopamine était nécessaire chez :

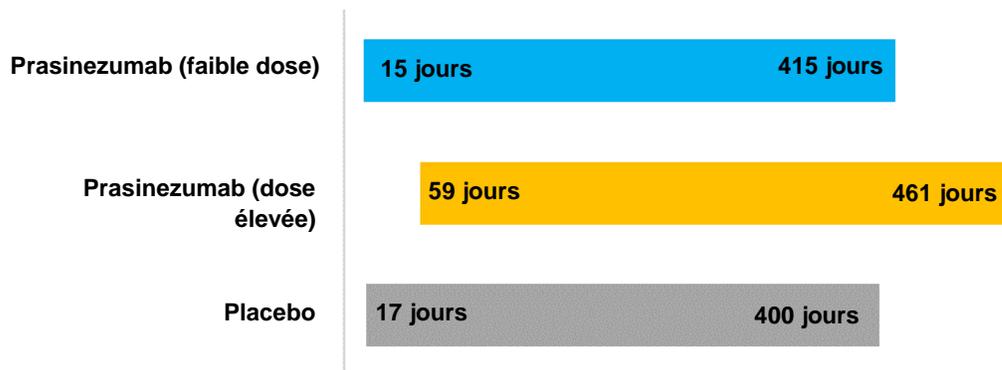
- 42 % des participants (44/105) appartenant au groupe recevant du prasinezumab à faible dose
- 34 % des participants (36/106) appartenant au groupe recevant du prasinezumab à dose élevée
- 41 % des participants (43/105) appartenant au groupe placebo.

L'intervalle (la différence entre le délai le plus court et le délai le plus long) du délai d'instauration du traitement de substitution de la dopamine était similaire dans les trois groupes (Figure 8).

Le traitement par prasinezumab n'a pas influencé le délai d'instauration du traitement symptomatique dopaminergique par rapport au placebo.

Figure 8. Délai d'instauration du traitement de substitution de la dopamine

Intervalle du délai d'instauration du traitement de substitution de la dopamine



Une durée plus longue indique une progression plus lente.

Quels ont été les résultats de l'étude au bout de 2 ans (phase 2 de PASADENA) ?

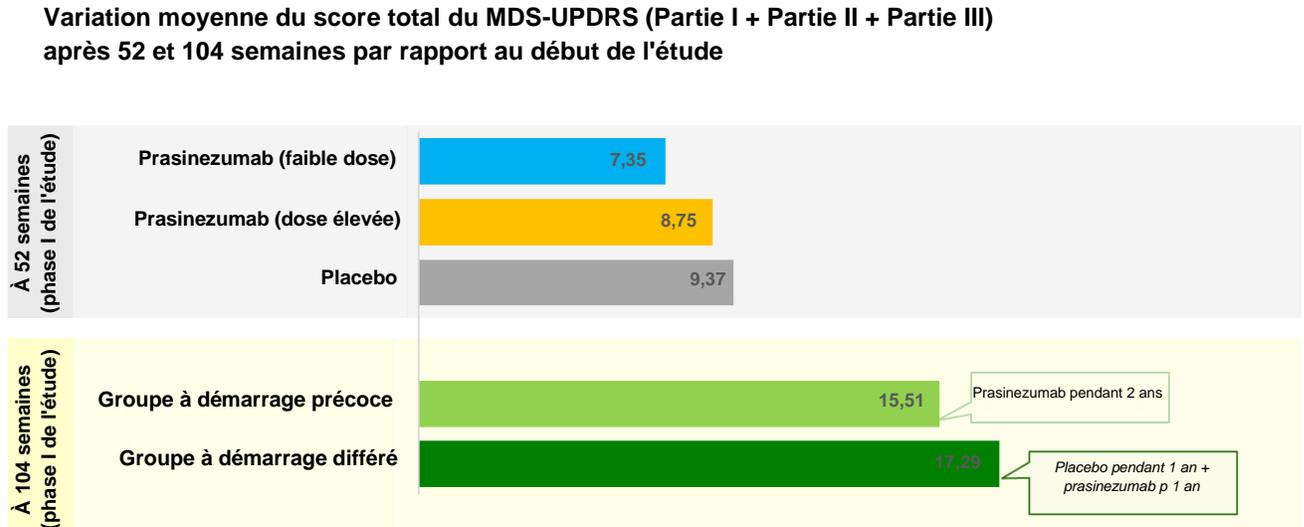
Question 5 :

Une différence a-t-elle été constatée dans la progression globale de la MP (modification du score MDS-UPDRS total [Parties I+II+III]) après 2 ans entre :

- le groupe de l'étude à démarrage précoce : participants ayant reçu du prasinezumab pendant 2 ans
- Le groupe de l'étude à démarrage différé : participants ayant reçu du prasinezumab pendant 1 an (sous placebo lors de la phase 1) ?

Après 104 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe à démarrage précoce et le groupe à démarrage différé en ce qui concerne le score MDS-UPDRS total (Figure 9). Cela signifie que le traitement par prasinezumab pendant 1 ou 2 ans n'influe pas sur la progression générale de la MP.

Figure 9. Variation moyenne du score MDS-UPDRS total (Parties I+II+III) après 52 et 104 semaines par rapport au début de l'étude



Des scores plus élevés indiquent une aggravation accrue par rapport au début de l'étude.

Question 6 :

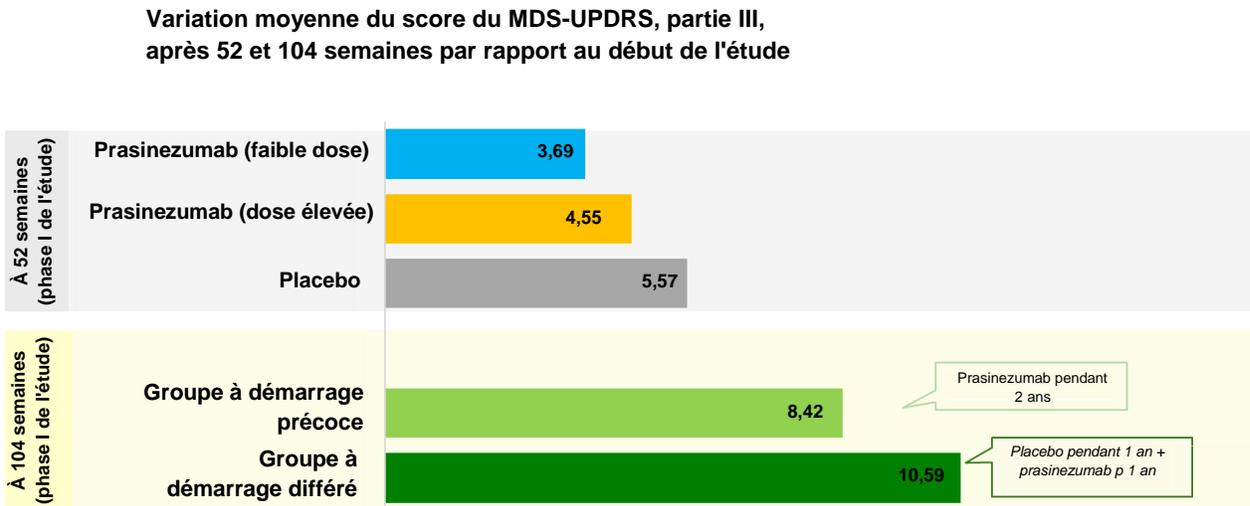
Une différence a-t-elle été constatée dans les signes moteurs de la MP évalués par le neurologue (modification du MDS-UPDRS, partie III) entre :

- Le groupe de l'étude à démarrage précoce : participants ayant reçu du prasinezumab pendant 2 ans
- Le groupe de l'étude à démarrage différé : participants ayant reçu du prasinezumab pendant 1 an (sous placebo lors de la phase 1) ?

Oui, après 104 semaines, le groupe à démarrage précoce présentait un score de MDS-UPDRS, partie III, inférieur à celui du groupe à démarrage différé (Figure 10).

Cela signifie que les signes moteurs de la MP ont progressé plus lentement chez les participants traités au prasinezumab pendant 2 ans, par rapport à ceux traités pendant 1 an seulement.

Figure 10. Variation moyenne du score du MDS-UPDRS, partie III, après 52 et 104 semaines par rapport au début de l'étude



Des scores plus élevés indiquent une aggravation accrue par rapport au début de l'étude.

6. Quels sont les effets secondaires ?

Que sont les événements indésirables ?

Un **événement indésirable** est un problème médical qui survient pendant un traitement. Les événements indésirables peuvent être légers, modérés ou graves. Ils peuvent être provoqués par le médicament ou par autre chose.

Dans une étude, les effets indésirables regroupent les problèmes physiques ou psychologiques que les participants rencontrent pendant l'étude et qui sont signalés aux chercheurs.

- Tous les participants à cette étude n'ont pas présenté tous les événements indésirables.
- Il est important de savoir que les événements indésirables rapportés ici proviennent de cette seule étude. Par conséquent, ils peuvent être différents de ceux observés dans d'autres études.

Lorsqu'un problème médical est dû au médicament à l'étude (ici, le prasinezumab) ou au placebo, il s'agit d'un **événement indésirable ou effet secondaire lié au traitement**.

Que sont les événements indésirables graves ?

Un événement indésirable est considéré comme « grave » s'il met la vie en danger, nécessite des soins hospitaliers ou provoque des problèmes durables.

Quels sont les événements indésirables survenus dans cette étude ?

Lors de la phase 1 de l'étude, les participants à l'étude recevant des doses faibles et élevées de prasinezumab ont présenté plus d'événements indésirables que les participants recevant le placebo (Tableau 1).

Tableau 1. Aperçu des événements indésirables de la phase 1 de l'étude

	Phase 1 de l'étude (semaines 1 à 52)		
	Participants prenant un placebo (105 personnes)	Participants prenant du prasinezumab à faible dose (105 personnes)	Participants prenant une dose élevée de prasinezumab (106 personnes)
Participants présentant au moins un événement indésirable	82,9 % (87 sur 105)	93,3% (98 sur 105)	91,5% (97 sur 106)
Événements indésirables graves	4,8% (5 sur 105)	6,7% (7 sur 105)	7,5% (8 sur 106)
Événements indésirables liés au traitement	26,7% (28 sur 105)	24,8% (16 sur 105)	38,7% (41 sur 106)
Événements indésirables entraînant l'arrêt de la participation à l'étude	0	1% (1 sur 105)	0
Réaction liée à l'injection*	16,2% (17 sur 105)	19% (20 sur 105)	34% (36 sur 106)

* Les réactions liées aux injections consistaient en nausées et maux de tête dans le groupe placebo et en nausées, maux de tête et irritations cutanées dans les groupes prasinezumab (faible dose et dose élevée).

Lors de la phase 1 de l'étude, les événements indésirables les plus fréquents (rencontrés par plus de 10 % des participants recevant le placebo ou le prasinezumab) étaient des réactions liées à l'injection, des symptômes grippaux, des douleurs dorsales et des maux de tête.

Lors de la phase 2 de l'étude, davantage d'effets indésirables graves sont survenus chez les participants ayant reçu une dose élevée de prasinezumab pendant 1 an (6 personnes sur 53, soit 11,3 %) que chez les participants ayant reçu une dose élevée de prasinezumab pendant 2 ans (6 personnes sur 104, soit 5,8 %) (Tableau 2).

Cette différence n'a pas été observée chez les personnes ayant reçu une faible dose de prasinezumab pendant 1 ou 2 ans.

Comme lors de la phase 1, les effets indésirables les plus fréquents consistaient en des réactions à l'injection et des symptômes grippaux dans tous les groupes.

Deux participations à l'étude ont été interrompues au cours de la partie 2, l'une pour cause de maladie et l'autre pour cause de décès (suicide).

Tableau 2. Aperçu des événements indésirables de la phase 2 de l'étude

	Phase 2 de l'étude (semaines 52 à 104)	
	Prasinezumab à faible dose (152 personnes)	Prasinezumab à dose élevée (157 personnes)
Participants présentant au moins un événement indésirable	71,7% (109 sur 152)	81,5 % (128 sur 157)
Événements indésirables graves	4,6% (7 sur 152)	7,6% (12 sur 157)
Événements indésirables liés au traitement	10,5% (16 sur 152)	24,2% (38 sur 157)
Événements indésirables entraînant l'arrêt de la participation à l'étude	1,3% (2 sur 152)	1,3% (2 sur 157)
Réaction liée à l'injection	7,2% (11 sur 152)	21% (33 sur 157)

7. Comment cette étude contribue-t-elle à la recherche ?

La principale conclusion de cette étude est que le prasinezumab n'a pas ralenti la progression générale de la MP et que le prasinezumab avait un profil d'innocuité favorable. Cela signifie que le prasinezumab a été globalement bien toléré par les participants atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce.

Cette étude a montré que les participants atteints de MP à un stade précoce et traités par prasinezumab pendant 1 an présentaient moins de signes moteurs que le groupe placebo. Elle a également montré que les signes moteurs de la MP progressaient plus lentement lorsque les participants étaient traités par prasinezumab pendant 2 ans que lorsqu'ils étaient traités pendant 1 an seulement.

Aucune étude ne peut à elle seule présenter tous les risques et avantages d'un médicament. De nombreuses études incluant un grand nombre de personnes sont nécessaires pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Cette étude peut présenter des résultats différents de ceux des autres études portant sur le même médicament.

Cela signifie que vous ne devez pas prendre de décisions sur la base de ce seul résumé ; parlez toujours à votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.

8. D'autres études sont-elles prévues ?

Roche a lancé une nouvelle étude, appelée PADOVA, sur la base de ces résultats, pour continuer ses recherches sur le prasinezumab dans le cadre de la MP.

9. Où trouver plus d'informations ?

Vous trouverez plus d'informations sur cette étude sur les sites Web suivants :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03100149>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000087-15>
<https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/pd/a-study-to-evaluate-the-efficacy-of-ro7046015-in-participants-wi.html>
- Article sur la conception de l'étude PASADENA :
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.705407/full>
- Article sur les résultats des phases 1 et 2 de l'étude PASADENA :
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202867>

Qui puis-je contacter si j'ai des questions sur cette étude ?

Si vous avez d'autres questions après la lecture de ce résumé :

- Rendez-vous sur la plateforme ForPatients à l'adresse <https://forpatients.roche.com/> et remplissez le formulaire de contact
- Contactez un représentant de votre bureau Roche local.

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

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

Si vous avez des questions sur votre propre traitement :

- parlez-en au médecin responsable de votre traitement.

Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été co-organisée et co-financée par F. Hoffmann-la Roche Ltd (siège social à Bâle, Suisse) et Prothena Biosciences Ltd (siège social à Dublin, Irlande).

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

Le titre complet de cette étude est : « A Study to Evaluate the Efficacy of Prasinezumab (RO7046015/PRX002) in Participants With Early Parkinson's Disease (PASADENA) »

L'étude est connue sous le nom de « PASADENA ».

- Numéro de protocole de cette étude : BP39529.
- Identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude : NCT03100149.
- Numéro EudraCT de cette étude : 2017-000087-15.

Glossaire

- **Événement indésirable** = problème physique ou psychologique rencontré lors de la prise d'un médicament
- **IMC** = indice de masse corporelle
- **Bradykinésie** = mouvements lents
- **COMT** = catéchol-O-méthyltransférase
- **DAT-SPECT** = imagerie utilisée pour confirmer le diagnostic de MP en montrant le fonctionnement de la dopamine dans le cerveau.
- **Démarrage différé** = participants à la phase 2 ayant pris le placebo lors de la phase 1 et commencé le prasinezumab au début de la phase 2
- **Dopamine** = substance chimique cérébrale servant aux cellules nerveuses à communiquer
- **Démarrage précoce** = participants à la phase 2 de l'étude sous prasinezumab depuis le début de l'étude

- **Akinésie** = situation dans laquelle une personne est temporairement incapable de bouger
- **Intraveineuse** = dans une veine
- **MDS-UPRS** = Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm>
- **MMSE** = Mini Mental State Examination <http://www.oxfordmedicaleducation.com/geriatrics/mini-mental-state-examination-mmse/>
Ce test des fonctions cérébrales est très répandu : il évalue l'orientation, l'attention, la mémoire, le langage et la conscience spatiale
- **MP** = maladie de Parkinson
- **Placebo** = un « placebo » ressemble à un médicament mais ne contient aucun principe actif réel.
- **Randomisé** = répartition au hasard des participants qui recevront le placebo ou le médicament à l'étude
- **Tremblement de repos** = tremblement qui se produit lorsque le corps est immobile et détendu
- **Rigidité** = rigidité musculaire
- **Signification statistique** = calcul utilisé pour indiquer si une différence de résultats est réelle ou due au hasard
- **Événement indésirable lié au traitement** = problème physique ou psychologique rencontré dans une étude et inhérent au médicament à l'étude