

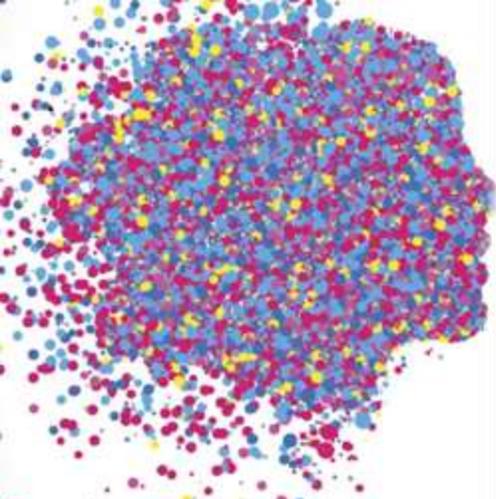
Essais thérapeutiques en cours dans la maladie de Huntington

Pr. AC Bachoud-Lévi

Coordinatrice centre national de référence maladie de Huntington

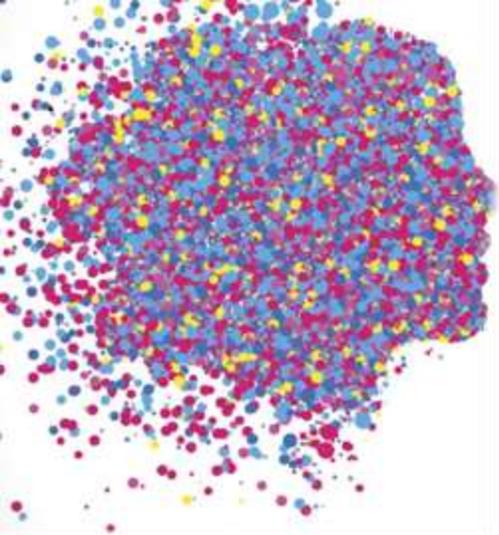
Chef de service de neurologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Directrice du Laboratoire de neuropsychologie interventionnelle (ENS, IMRB)



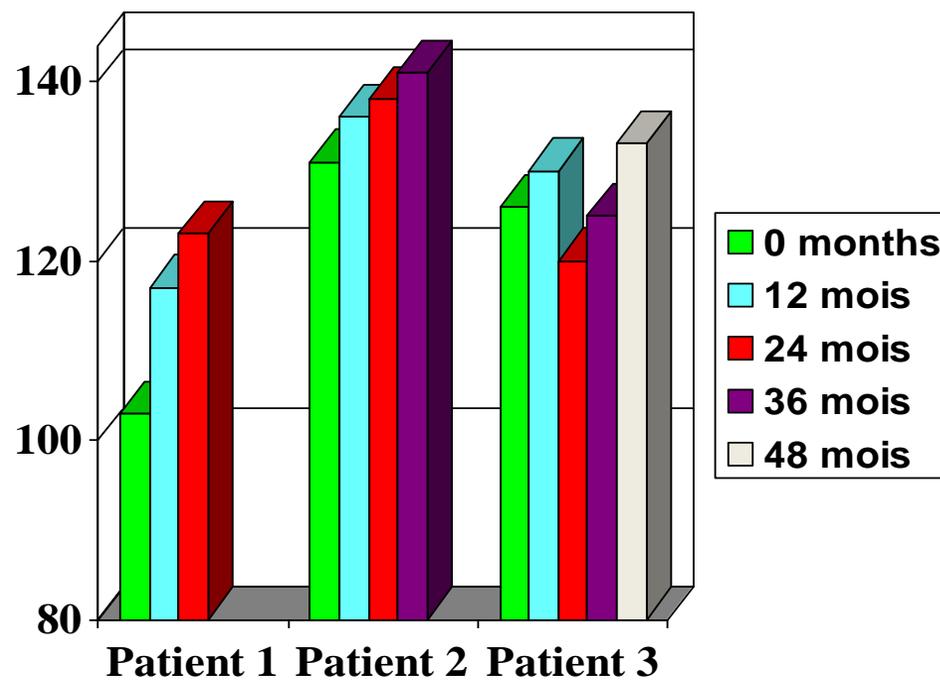
Déclaration d'intérêts

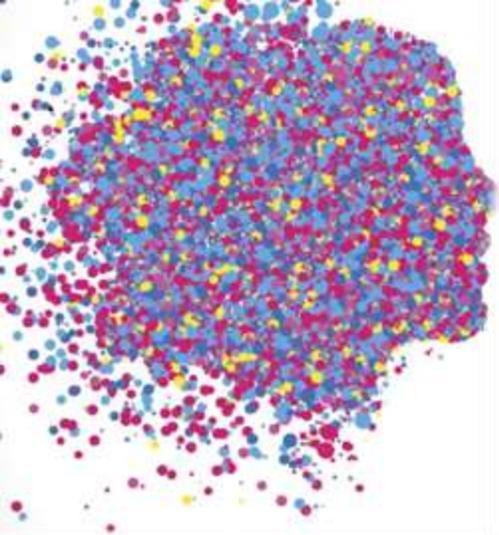
- Coordinatrice France : Proof-HD (Prylenia), Generation HD1 (Roche), Branaplam (Novartis), Post-MIG-HD, Bio-HD, Repair-HD (Direction recherche clinique), Centre national de référence maladie de Huntington (DGOS)
- Investigateur : Enroll-HD (CHDI), Precision-HD (Wavelifescience), sombiotech
- Expert : Roche 2019-2021



Efficacité de la prise en charge

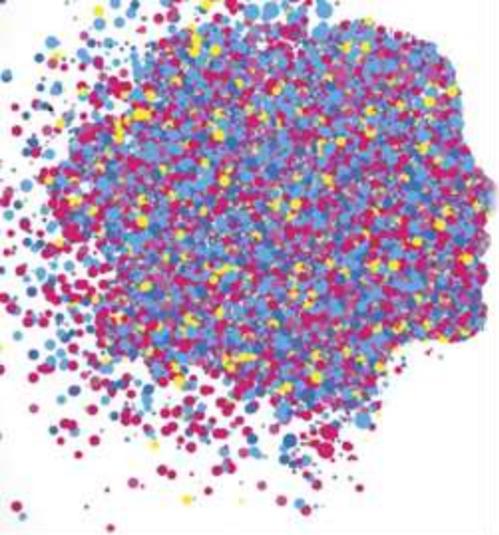
exemple de la Mattis Dementia Rating Scale





45 études en cours de recrutement

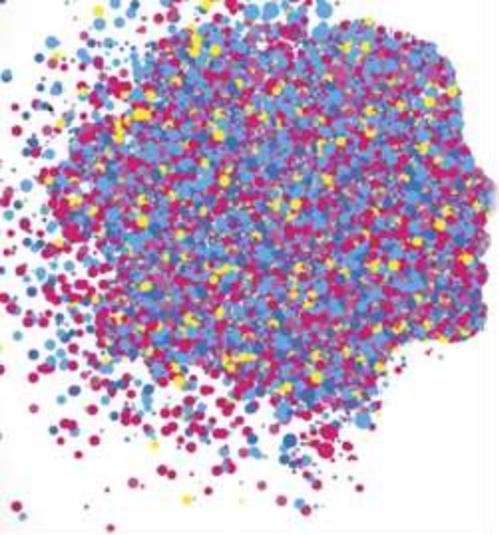
- Prise en charge
 - Rééducation
 - Enrichissement environnement
- Traitement symptomatiques
 - Médicaments
 - Stimulation intracrânienne
- Neuroprotection
- Thérapie génique
- Greffes de neurones



Etude clinique REHAB HUNT'ACTIV

Objectif : Evaluer l'impact d'un programme d'activités physiques adaptées lors d'un séjour de rééducation de 5 semaines

- Idée originale et proposition du Pr BACHOUD-LEVI en 2018, validation protocole par DRCI (AP-HP) avril 2021, financement AHF
- Etude randomisée
- Critère évaluation principal : Fonction motrice UHDRS (neurologue) filmés
- Critères secondaires : fonctions cognitives, psycho comportementales, poids, sommeil, impact sur qualité vie aidants
- Recrutement 32 patients au stade intermédiaire de la maladie, adressés par correspondants neurologues du CRMH entre mai et octobre 2021
- Analyse statistique réalisée par équipe Euromov Digital Health in Motion Pr Julie BOICHE UFR STAPS Montpellier ; **résultats 1^{er} trimestre 2022.**



Som3355 (bevantolol)



Objectif traitement symptomatique de la chorée par inhibition de la Vesicular MonoAmine Transporter2 (VMAT2)

- Phase II b, internationale, multicentrique (20 sites), 1:2 contre placebo, sur 12 semaines (7 visites); N=129
- Début prévu en France **février 2022** (6 centres)
- Inclusion ≥ 21 ans, chorée >10 , TFC ≥ 7
- Exclusion: pb cardiaques et certains neuroleptiques
- Etude ouverte prévue par la suite

Stimulation intracérébrale profonde multicentrique internationale

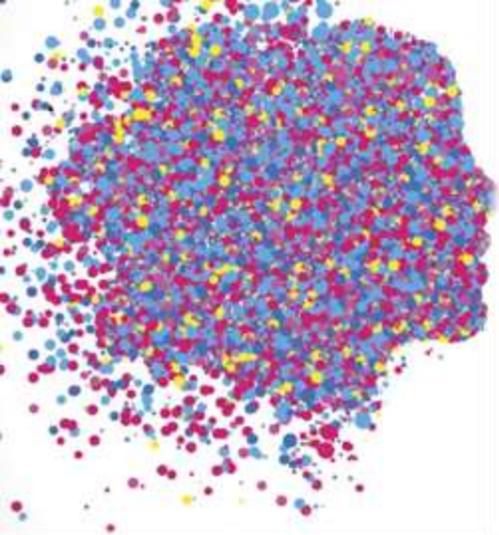


- Objectif: traitement symptomatique
- 11 centres en Europe dont Lille/Amiens
- 50 patients, randomisée , 3 mois stimulation/non stimulation puis 3 mois stimulation pour tous

Différence UHDRS-TMS [Délai : 12 semaines postopératoires par rapport à la ligne de base]

Différence entre les groupes du score moteur total UHDRS (UHDRS-TMS) à 12 semaines après l'opération par rapport à la ligne de base.

Début 2014 - fin 2022



Proof-HD: Phase III Pridopidine contre placebo

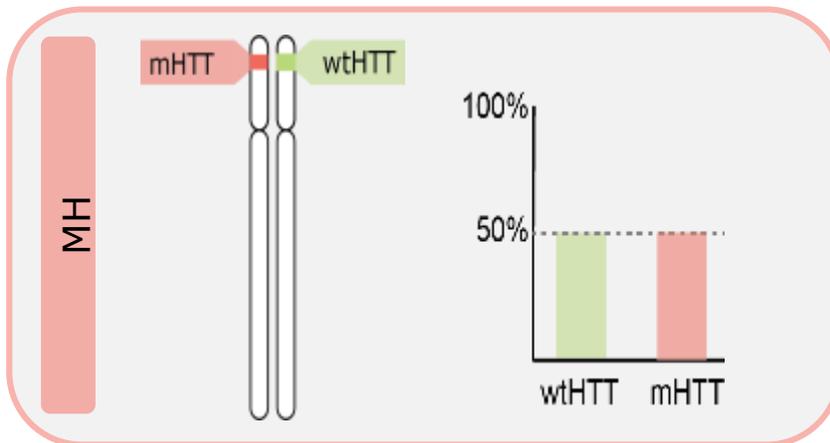
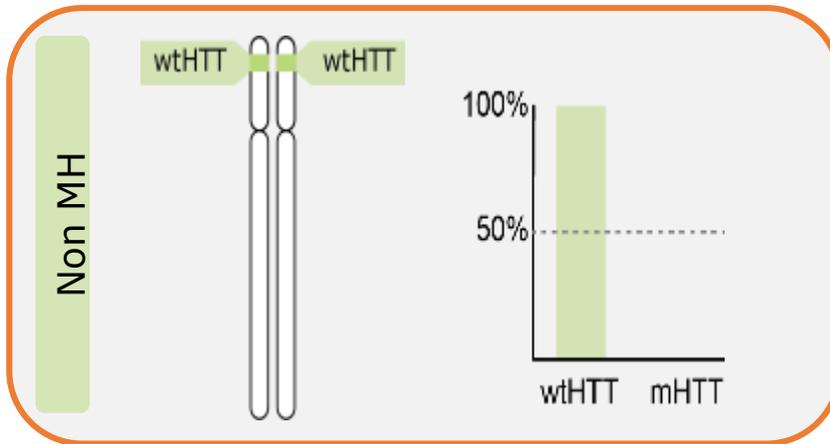
Objectif neuroprotection

- Critère principal : ↓ Total Functional Capacity Score ← →
↑ fonctionnelle (finances, cuisine, quotidien, autonomie)
- Durée 86 sem → étude ouverte 45 sem.
- 45 mg X2/j (cf.Pride HD) 1:1 placebo
- 7 pays, 480 patients, Stade I et II, >=25 ans, contraintes sur les traitements associés

Début Avril 2021- Fin inclusions Octobre 2021

Transmission génétique

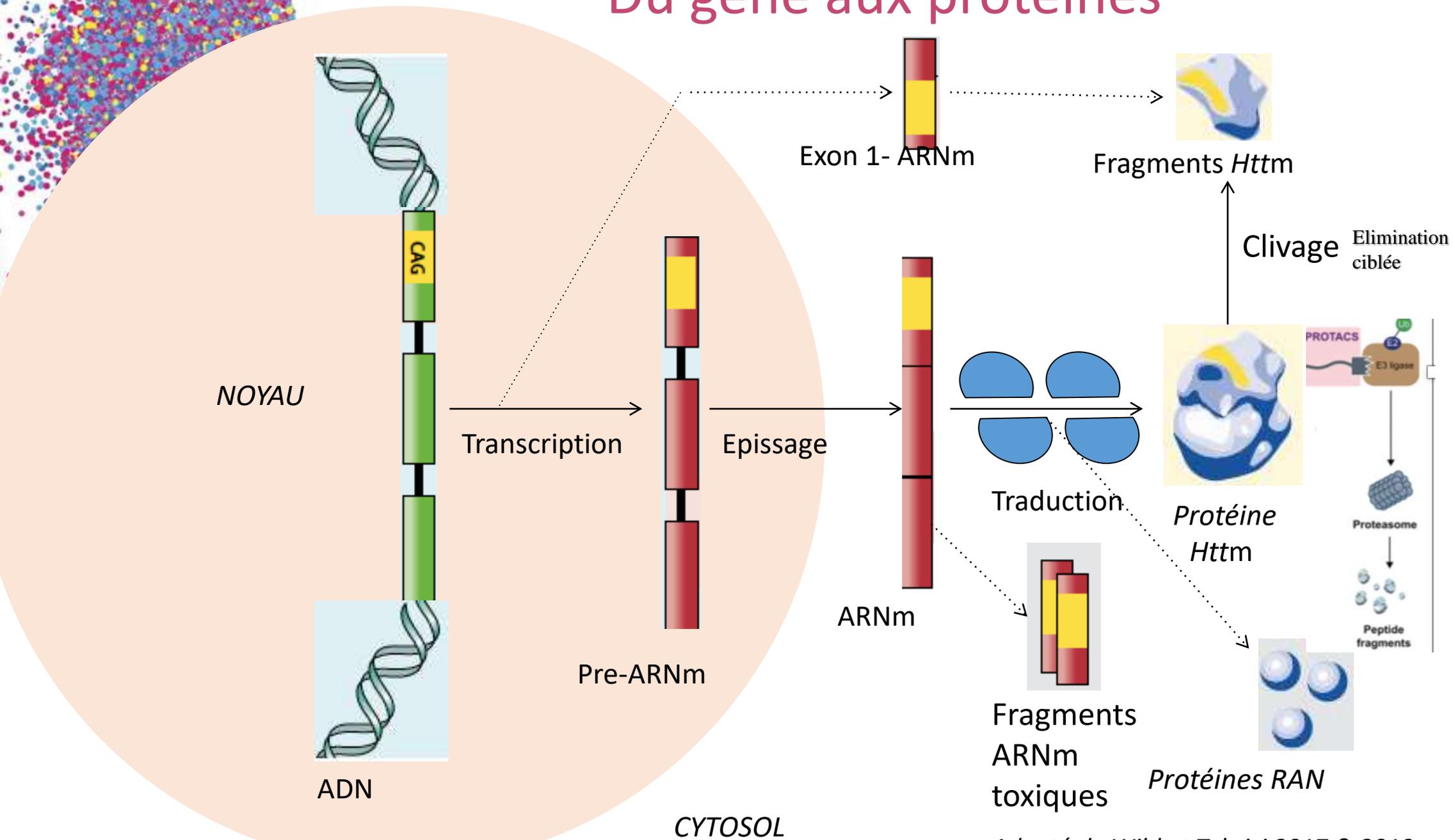
- Maladie autosomique dominante monogénique
- Répétition triplets CAG bras court chromosome 4 codant pour Huntingtine Htt



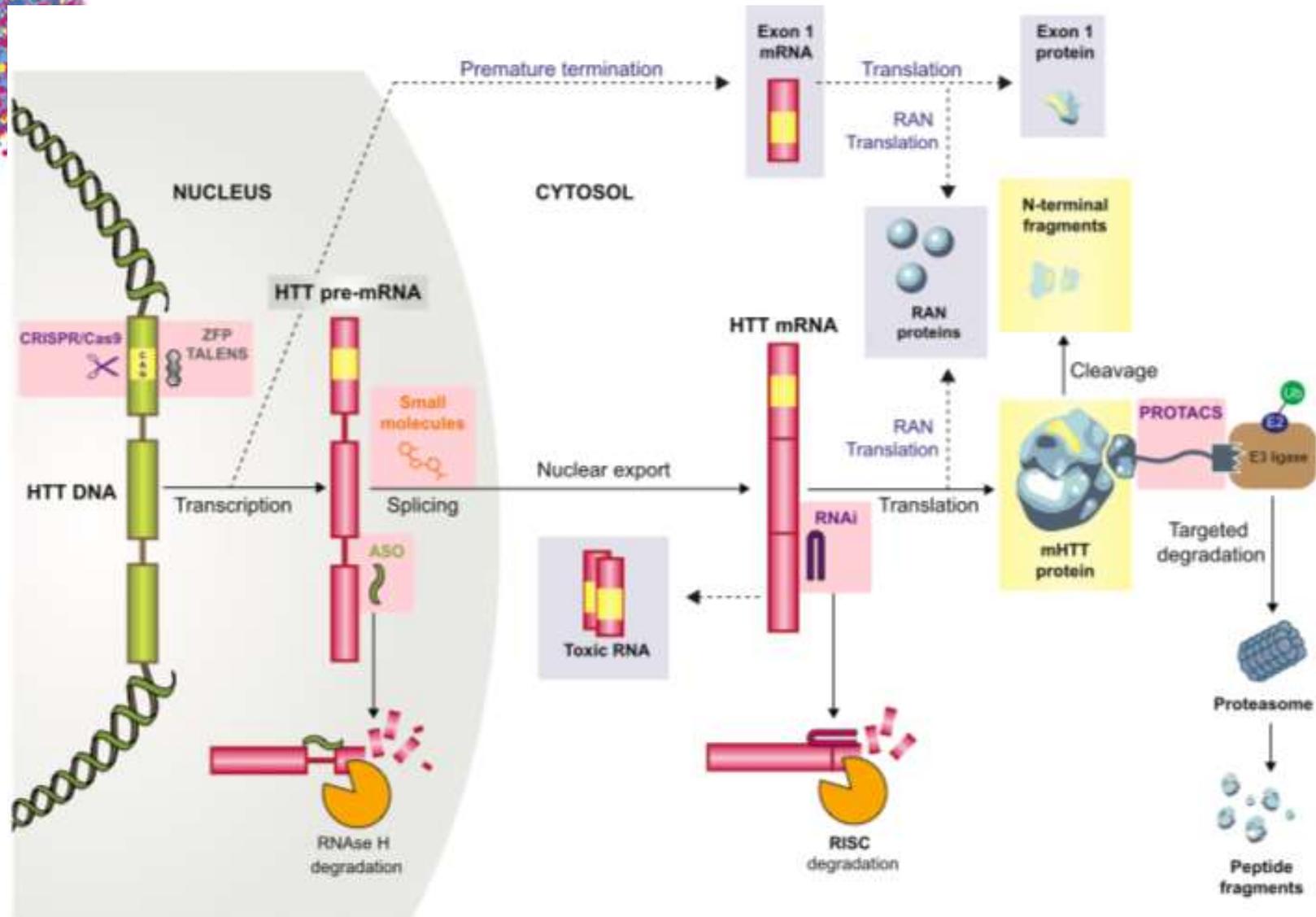
Huntingtine sauvage (wtHTT)

- Maintien bonne santé/survie neurones
- ↑ réponses au stress (ex: accumulation protéines toxiques mHTT)
- Régulation communication entre neurones
- ↑ circulation nutriments/ évacuation déchets

Du gène aux protéines



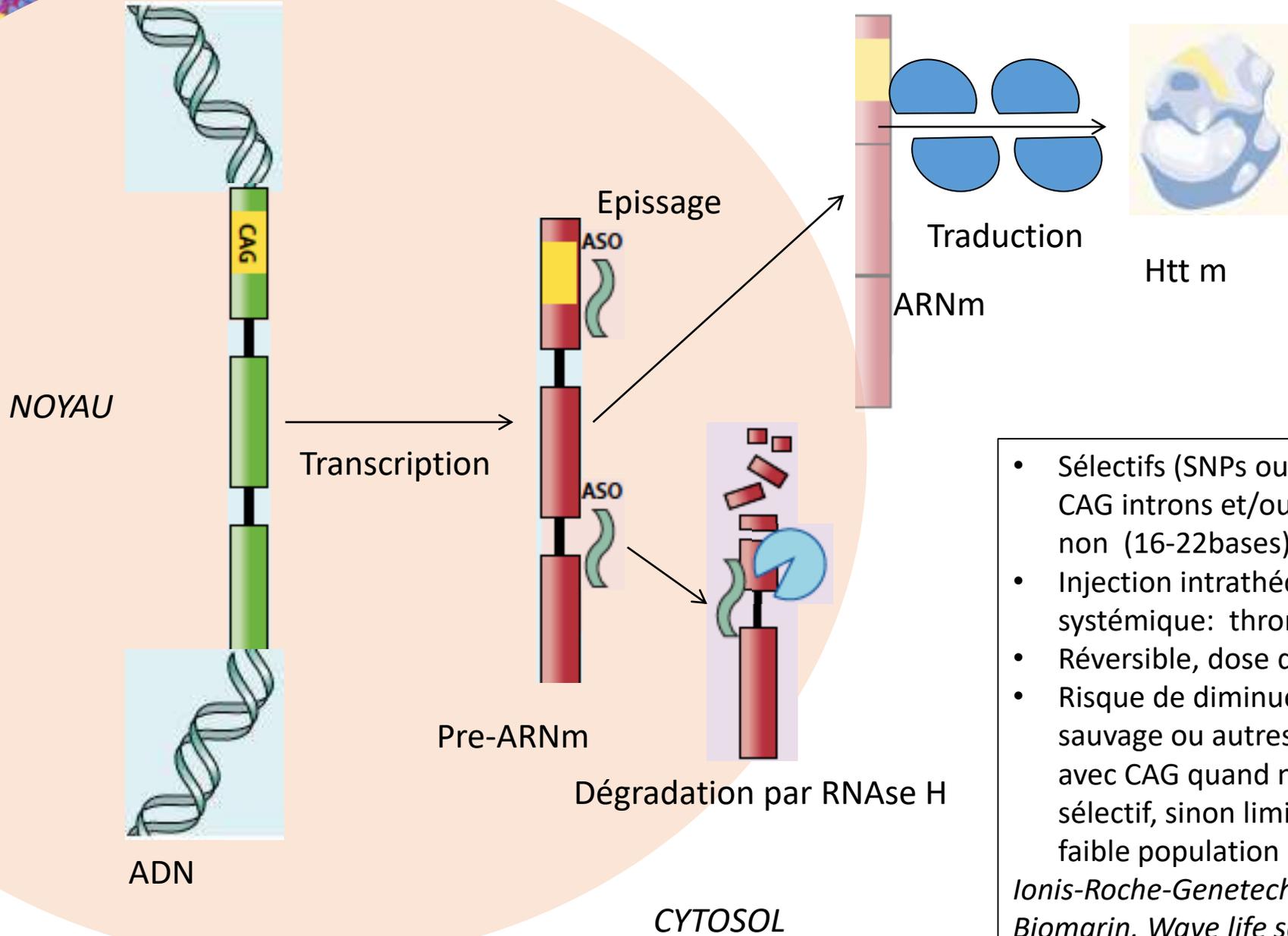
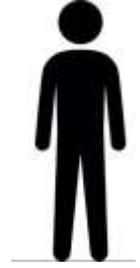
Thérapie génique

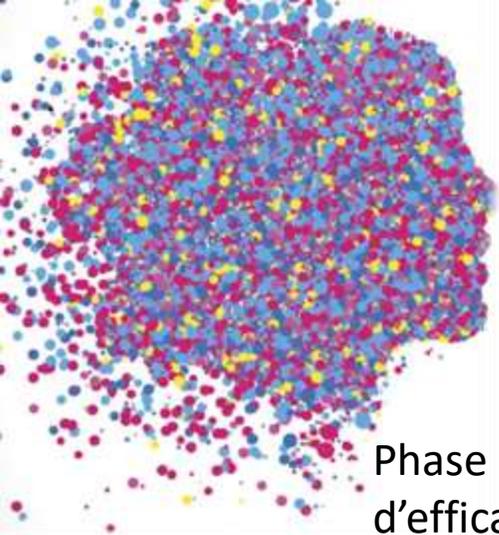


Objectif: production de mHtt < 50%

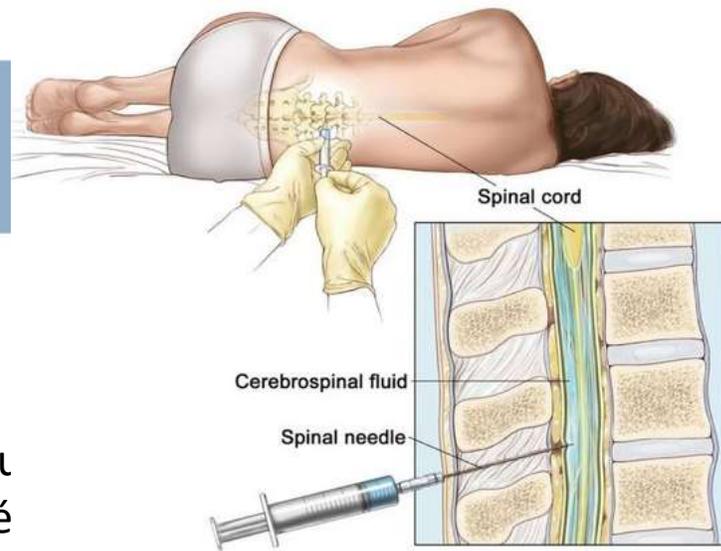
Wild et Tabrizi, 2017, Tabrizi et al., 2019

Antisense oligonucleotides





GENERATION HD 1



Phase III, randomisée, multicentrique, en double aveu d'efficacité et tolérance du RO7234292 (RG6042) intrathé Maladie de Huntington

Objectif principal : efficacité (efficacité cUHDRS; (USA :TFC))

Objectif principal biomarqueurs : taux mHTT_{LCR}

Nombre patients : 801, 18 pays, 7 centres en France

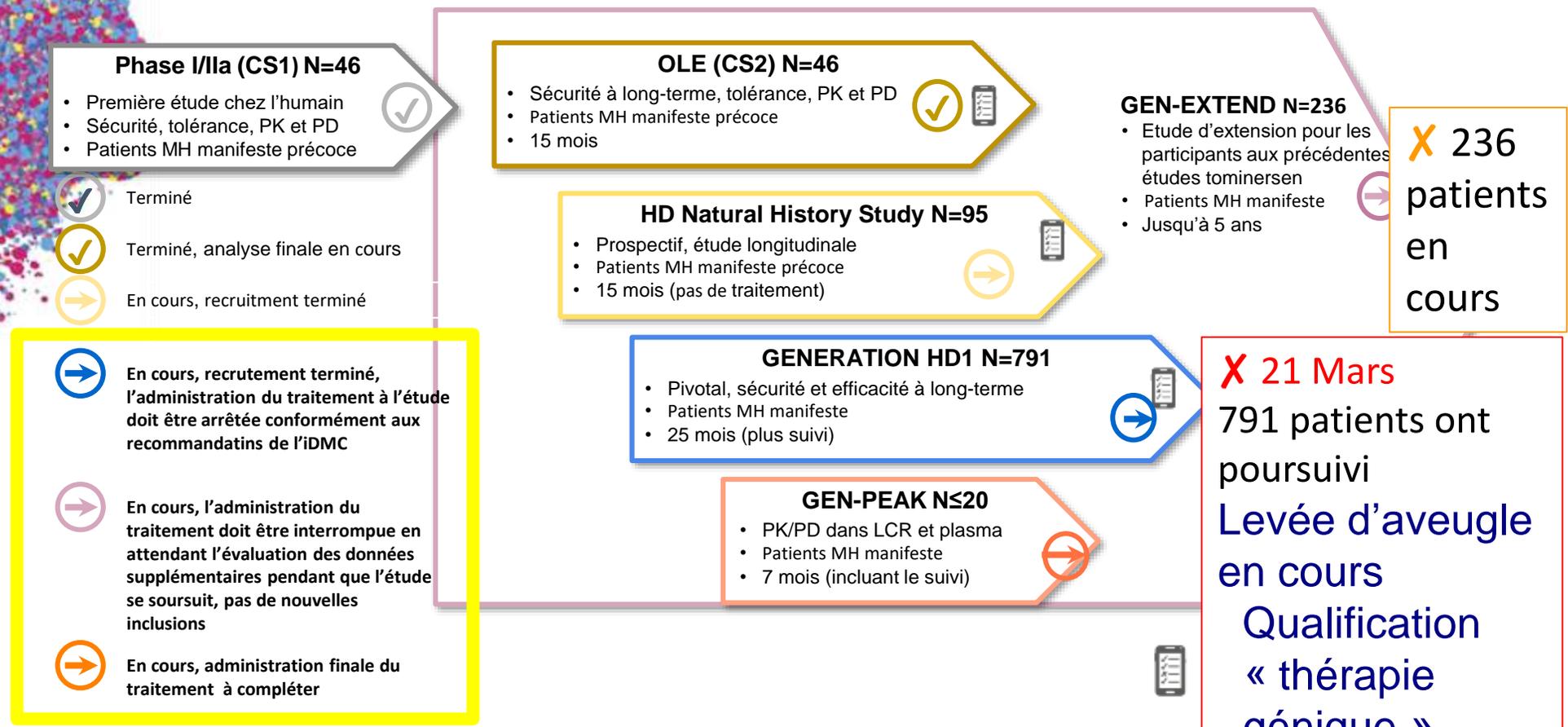
Randomisation 1:1:1 Traitt/ 2 Mois; Placebo/2 mois, Placebo/traitt /4 mois

Population cible :

- 25 et 65 ans inclus; Huntington (DCL) de 4; Independence scale (IS) ≥ 70
- CAP score >400 (product of age at baseline by [CAG X 33.66])

Durée Etude: 25 mois/patients puis ouvert Gen -Extent

Interruption de l'étude le 22 mars 2021



Toxicité oligonucléotides à long-terme et/ou inefficacité? Réponse en attente

Premiers résultats :

inj/8 sem négatif

inj/16 sem: rôle âge, disease burden score, durée du traitement

→ résultats finaux janvier/février 2022



Développement de nouvelles méthodes de mesures de l'évolution de la maladie de Huntington pour de futurs essais thérapeutique

Plateforme digitale Roche HD



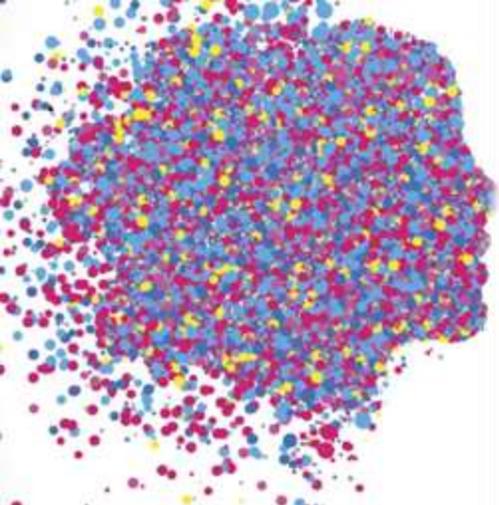
Active Tests											Passive Monitoring		
Questionnaires patients			Cognitive tests		Upper body motor tests			Stability and gait			Activité quotidienne		
Qs/jjur	EQ-5D-5L	WHODAS	SDMT	Word reading	Speeded tapping	Draw a shape	Chorea	Balance	U-turn	2-minute walk	Marche	Chorée	Niveau d'activité
/jour	/sem	M/moisy	/sem	/sem	/jour	/jour	/jour	Djour	/ jour				
Behavioural assessment	Behavioural assessment	Behavioural assessment	SDMT	Stroop Interface Test	Finger taps	Finger taps Pronate/supinate-hands	Maximal chorea	Maximal chorea and Pull Test	Bradykinesia-body and Gait	Bradykinesia-body, Gait and Tandem walking	Bradykinesia-body and Gait	Maximal chorea	Bradykinesia-body and Gait

⚓ Anchored to clinical assessments

EQ-5D-5L, EuroQol 5-dimension 5-level; HD, Huntington's disease; PROs, patient-reported outcomes; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SWR, Stroop Word Reading (Test). Tortelli R, et al. *Parkinsonism Related Disord.* 2021; 83:93–104.

→ Peut-être: Reprise de Gene Extent 236 patients en ouvert?





PRECISION^{XX}HD1 & PRECISION^{XX}HD2



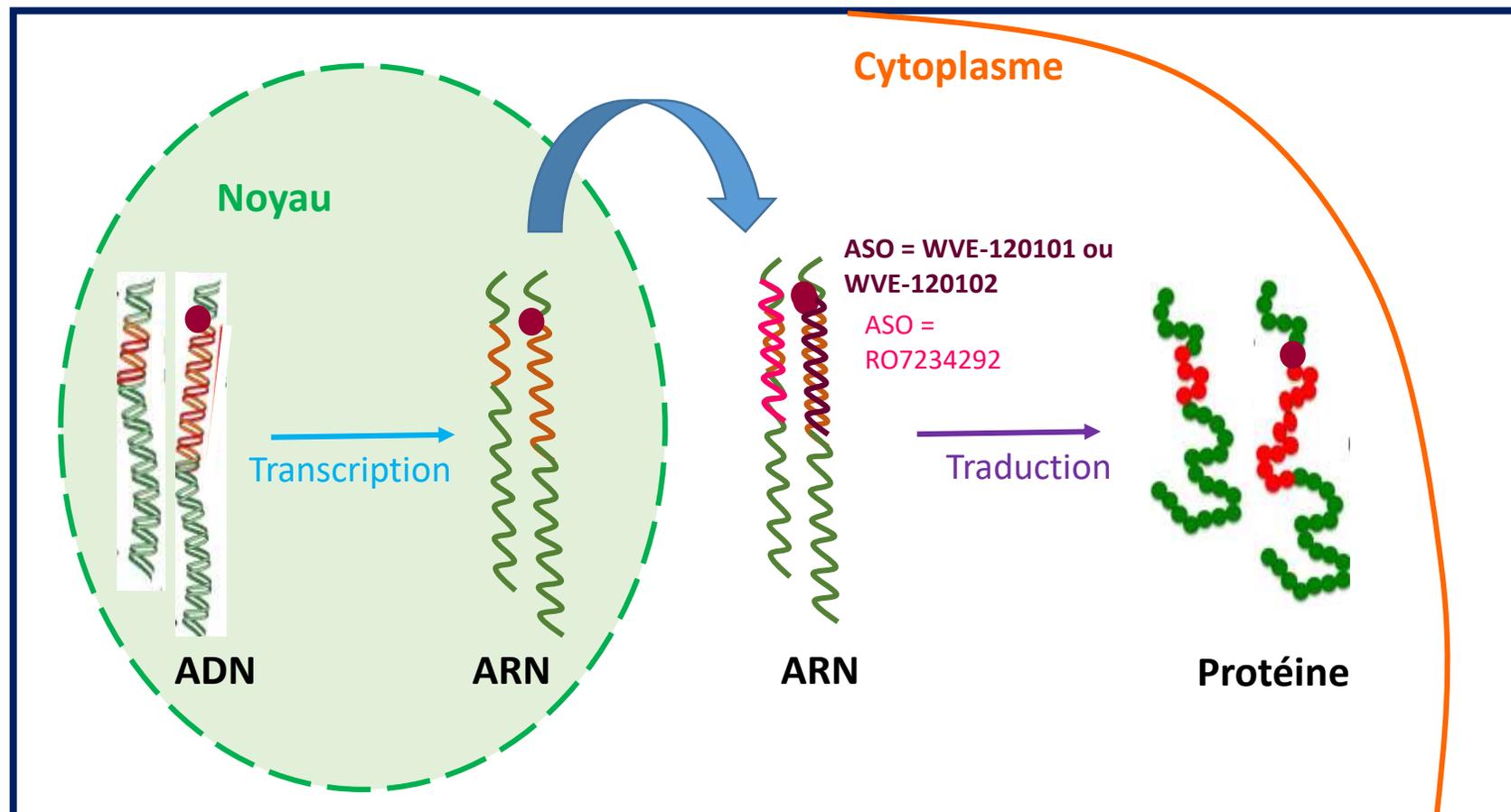
Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, phase Ib/IIa : administration intrathécale de WVE-120101 and WVE-120102 à des patients porteurs de maladie de Huntington

Objectif principal : Efficacité / Faisabilité

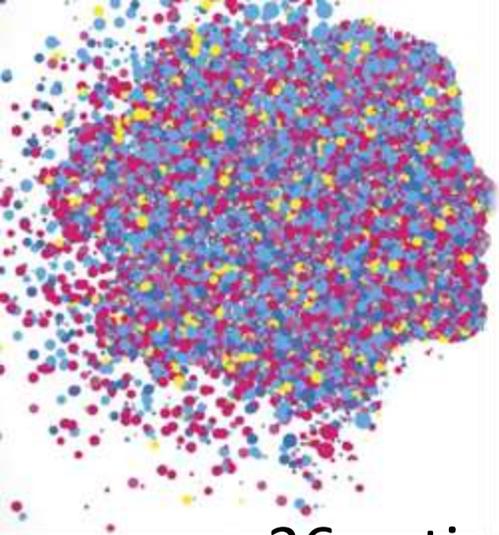
N patients : 48/SNP (total 96), 7 pays

Population cible :

- Hétérozygote SNP1 ou 2 sur l'allèle portant l'expansion CAG
- 25 et 65 ans, Stade I et II



X 30 Mars → SELECT-HD



SELECT-HD: Phase I/IIa, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo



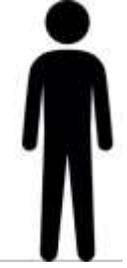
- 36 patients porteurs de SNP3, durée 13 semaines → 24 semaines, 25 centres (dose unique puis multiple, posologie adaptative)
- Objectif: sécurité et faisabilité (pharmacocinétique sang et LCS)
- Critères secondaires cliniques et biomarqueurs
- Etudes toxicologiques en cours sur cohortes à dose unique avant passage à multidoses 1/13 semaines.



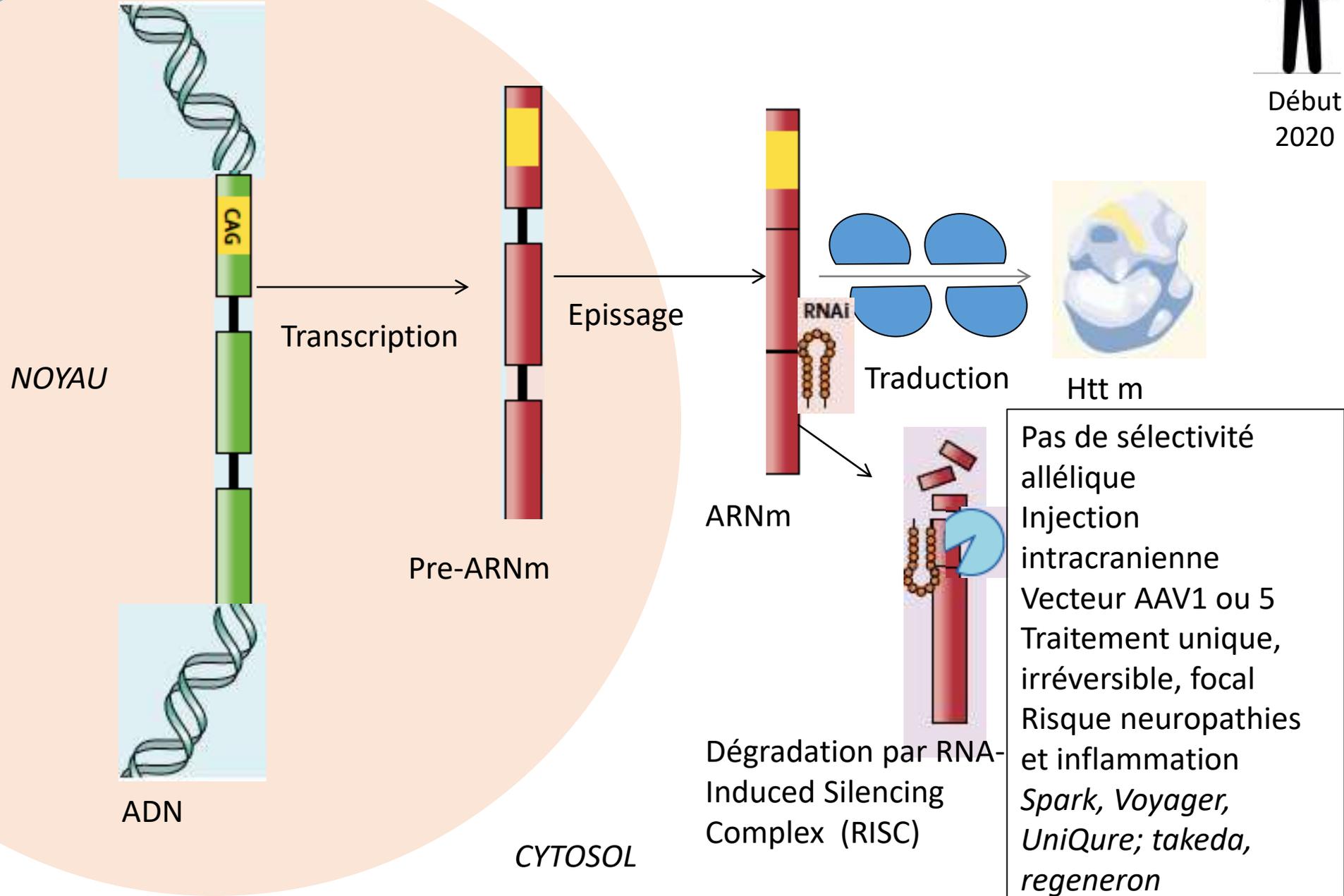
- Recherche de la dose efficace avec le moins d'effet indésirables possibles et un intervalle entre les injections le plus prolongé possible

RNA interférent (RNAi)

siRNA, shRNA, miRNA



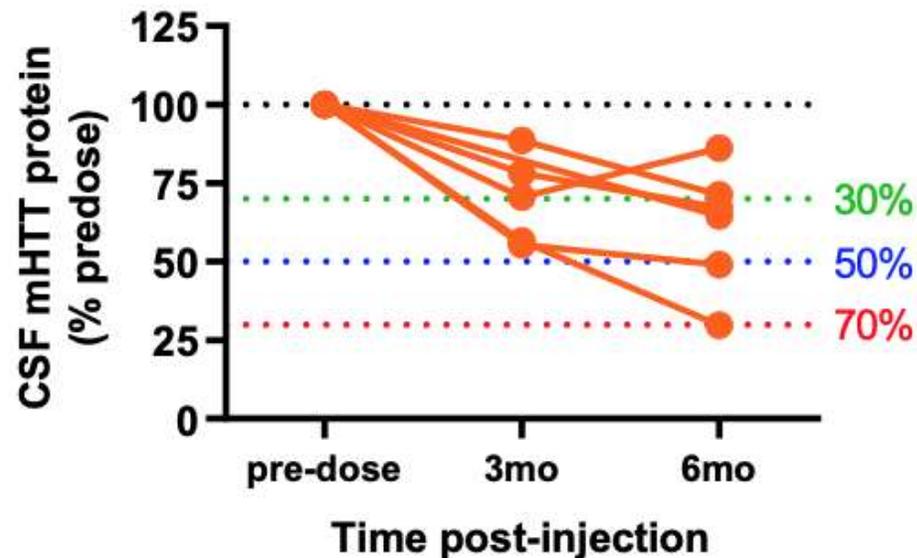
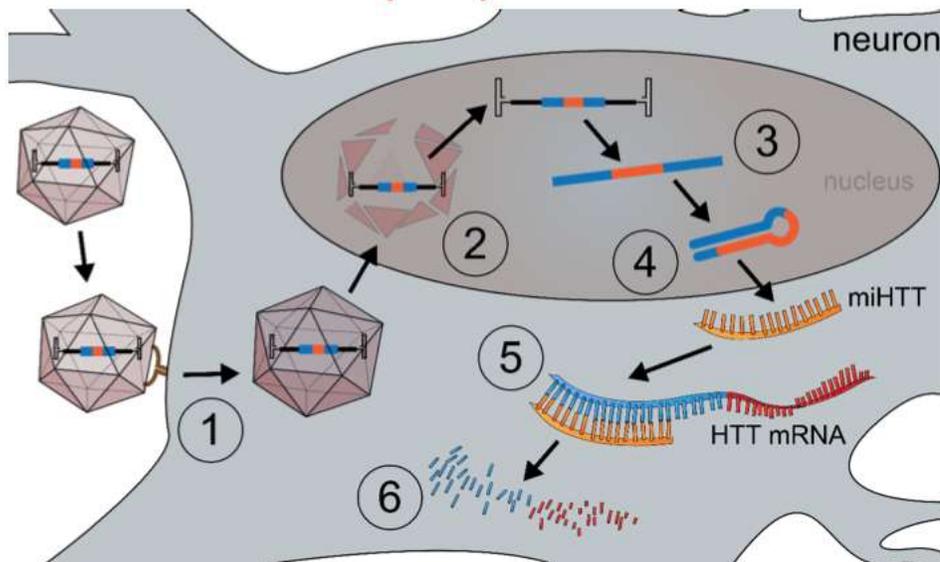
Début
2020



Unique AMT-130



Mechanism-of-action (MoA) of AAV5-miHTT



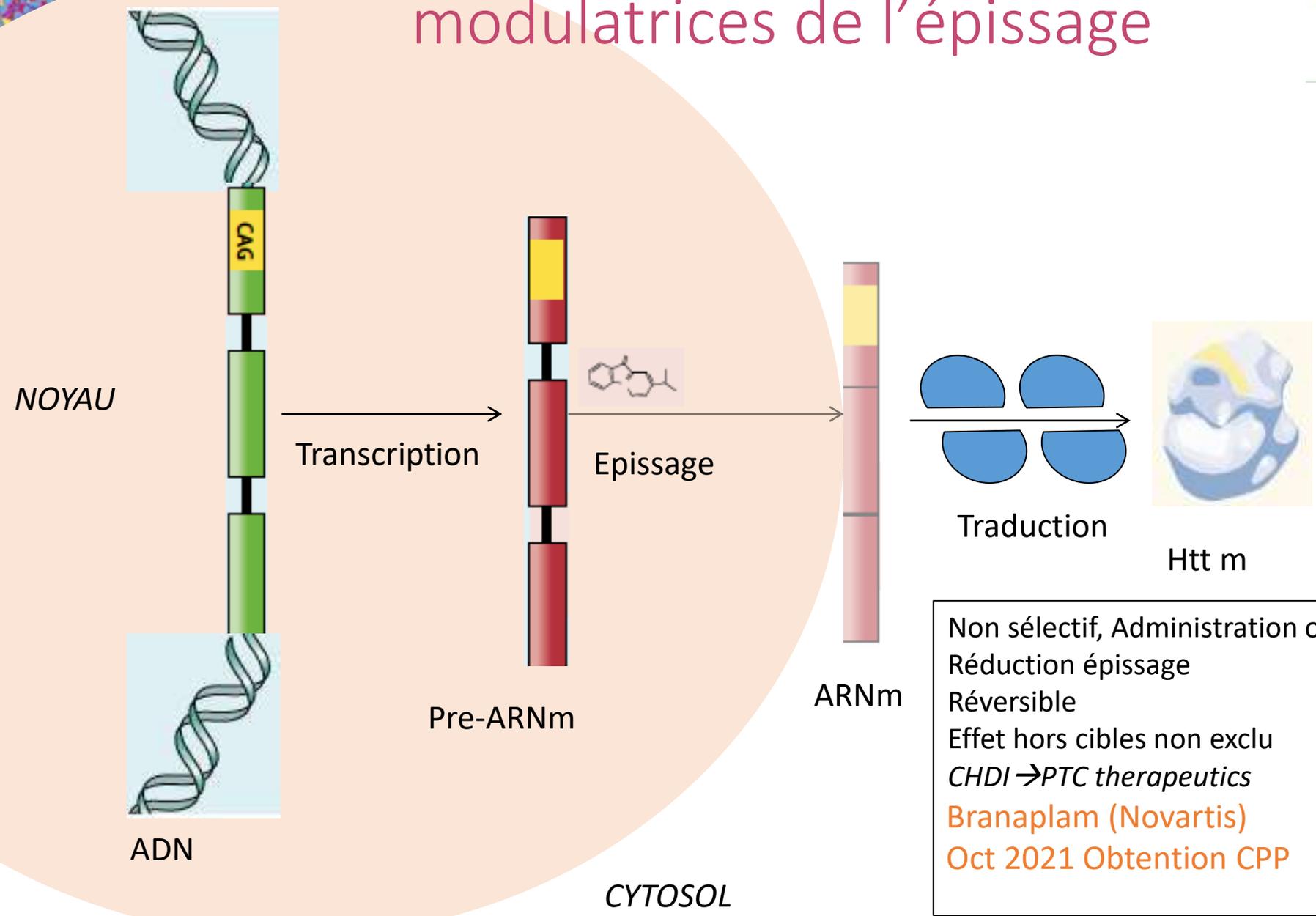
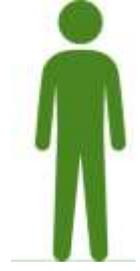
Ouverture à l'Europe de l'essai Unique fin 2021
(Espagne, Italie, Pologne, Allemagne,
Royaume-Uni, Suisse)

- Injection intra striatale
- USA, Phase I/II juin 2020-Fin 2026, N= 26 16 traités / 10 placebo;
6 patients traités/4 placebo
Avis + IDMC 8 février 2021
- Suivi 18 mois/ 5 ans

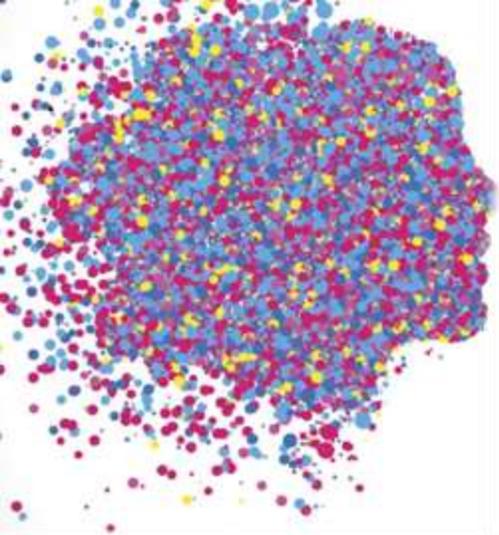


Fibroblastes
Amyotrophie
spinale

Petites molécules modulatrices de l'épissage

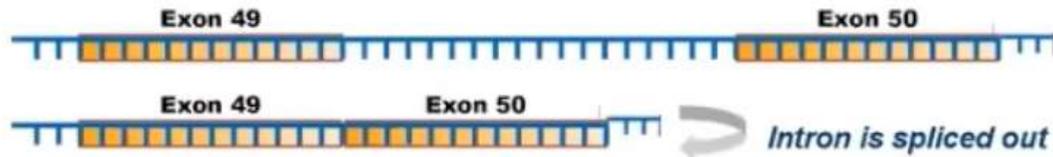


Non sélectif, Administration orale
 Réduction épissage
 Réversible
 Effet hors cibles non exclu
CHDI → *PTC therapeutics*
Branaplam (Novartis)
Oct 2021 Obtention CPP

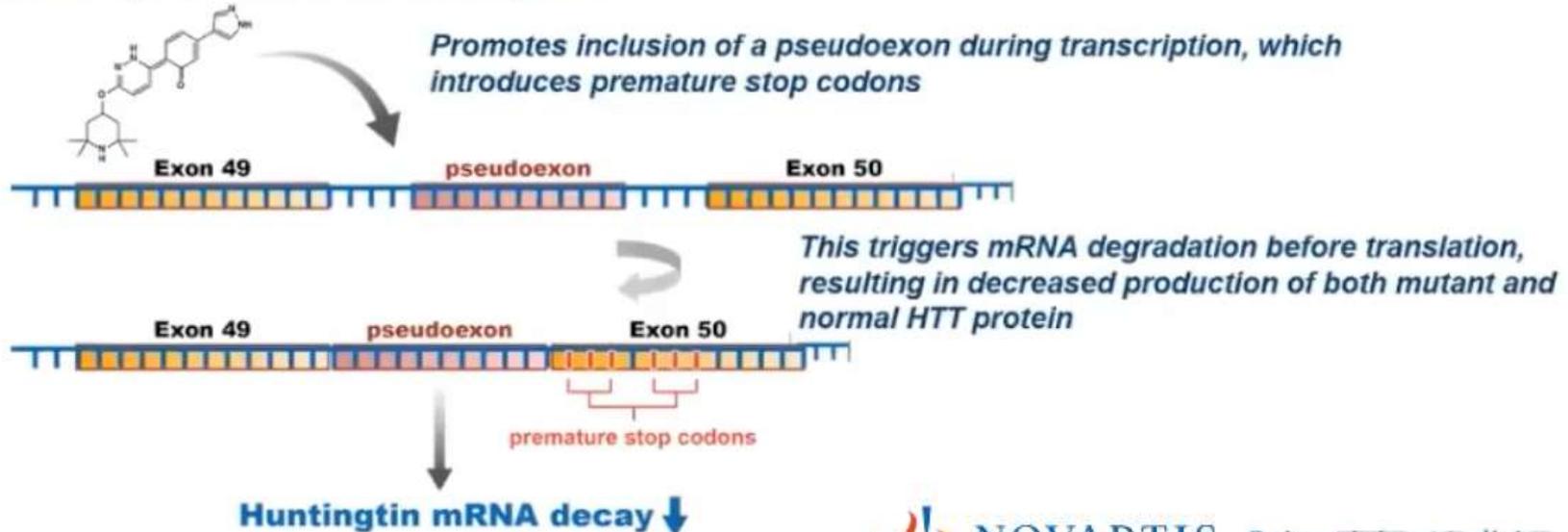


Phase IIb, internationale, multicentrique, double aveugle, contre placebo, 5 bras 4:1 dose ascendante de Branaplam

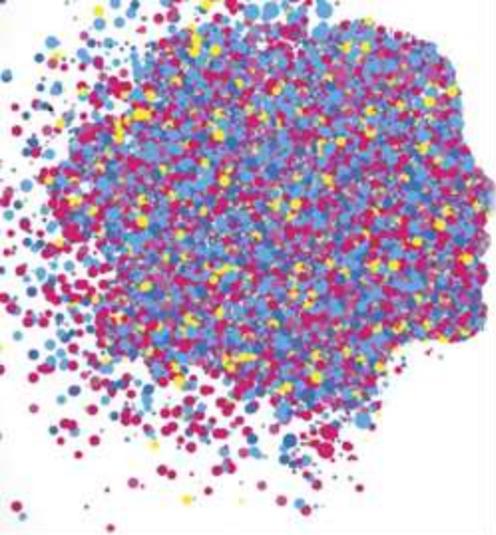
Huntingtin mRNA



Huntingtin mRNA with Branaplam



Début prévu en **France décembre/janvier 2022**, durée **2 ans** puis phase ouverte, 3 centres



↑ Destruction des protéines: Essai nilotinib

Phase II a, USA, inhibiteur de l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. Tasigna Novartis NCT03764215 USA 10 patients/3 mois puis 10 autres si bien toléré (tolérance, faisabilité, biomarqueurs)

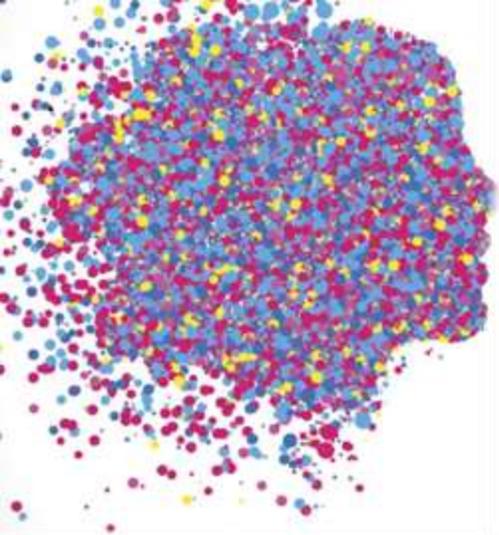
↑ clearance autophagique protéines neurotoxiques, neurotransmetteurs (dopamine & glutamate)

Critères de jugement :

Biomarqueurs LCS

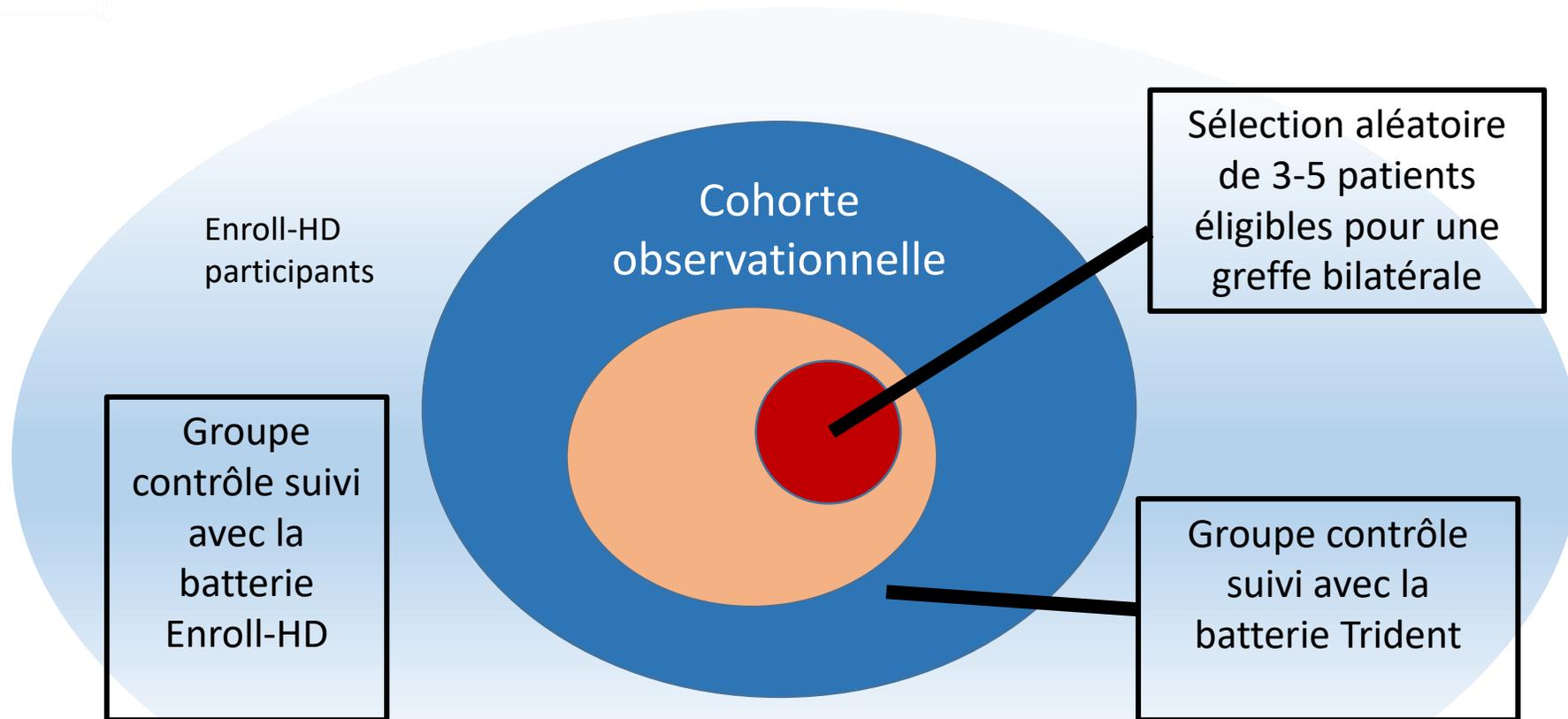
Nombre d'effets indésirables

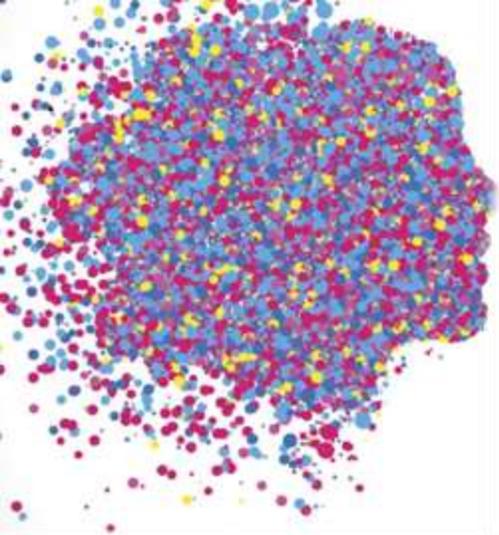
Nombre de patients poursuivant encore l'étude à 3 mois



Greffe de neurones intrastriatale (PI A. Rosser, Cardiff)

TRial DEsign for Delivery of Novel Therapies for Neurodegeneration: **TRIDENT** (ISRCTN 52651778)





TRIDENT (ISRCTN 52651778)

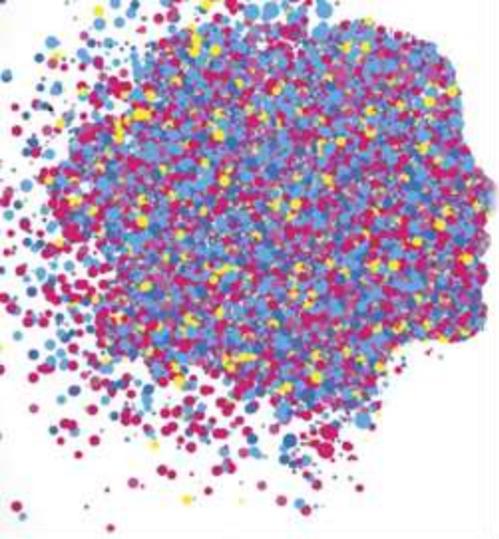


Critère de jugement principal - Innocuité de la chirurgie de transplantation intrastriatale dans la maladie de Huntington

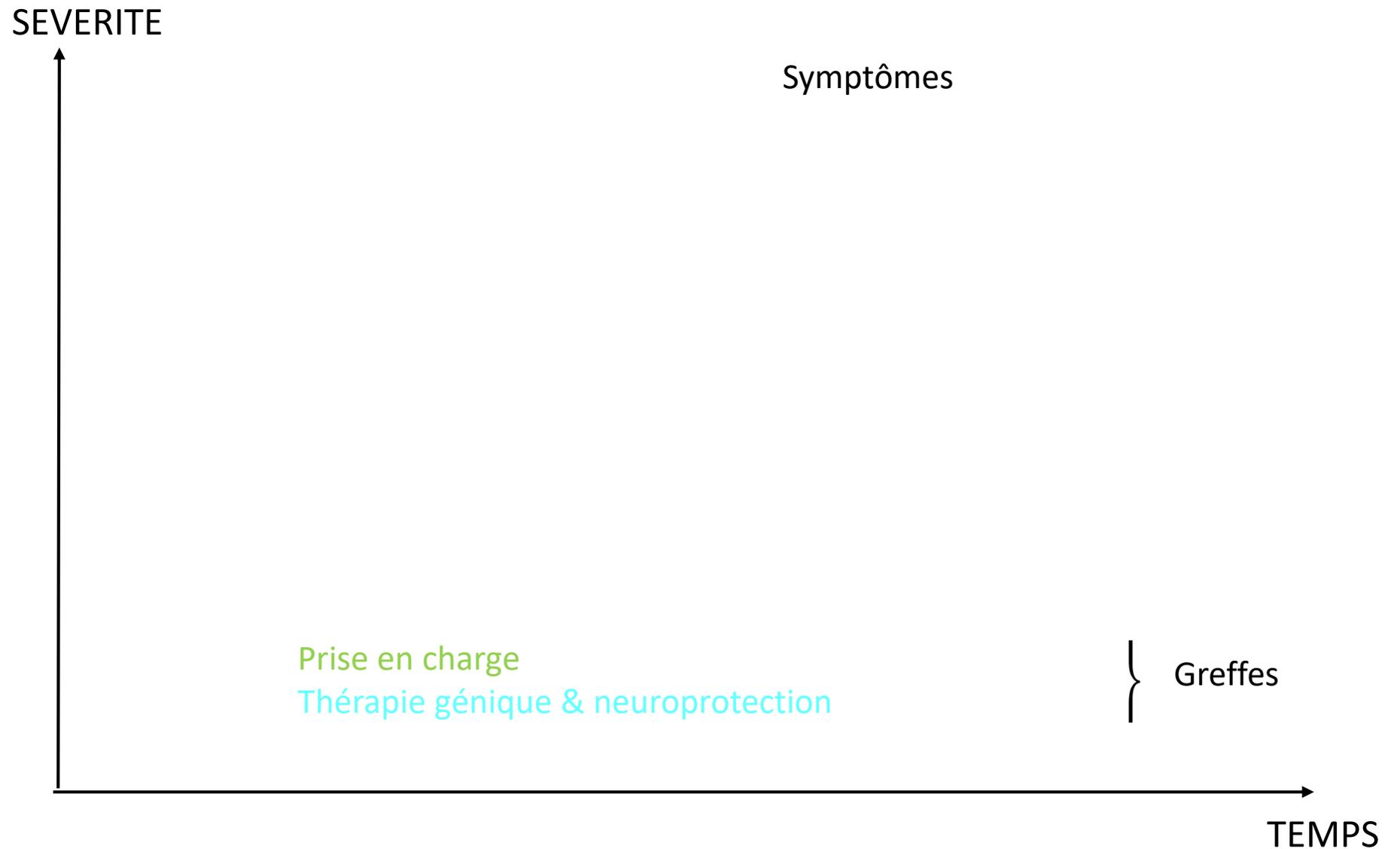
- ↑ nombre de cellules transplantées (hibernation) par rapport à Bachoud-Lévi et al., 2020
- Contrôle video de la chirurgie
- Augmentation immunosuppression (Tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisolone)

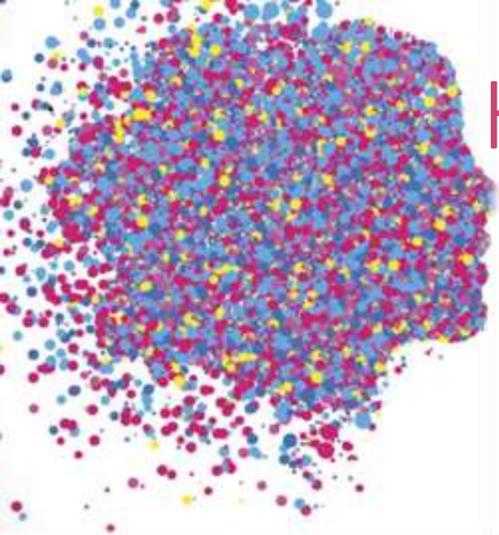
Critères de jugement secondaires

- Fidélité des procédures de transplantation cellulaire et des dispositifs chirurgicaux;
- Estimations d'effet pour éclairer les calculs de la taille de l'échantillon pour les essais futurs (mesures de variance)
- Évaluation de la faisabilité d'une évaluation économique de la santé pour les futurs essais
- Travail qualitatif pour comprendre les attitudes et les besoins des patients et des soignants



Au total: des stratégies complémentaires





Huntington : une recherche en pleine expansion

- Il existe de nombreux produits/ mécanismes destinés à modifier l'impact du gène muté Htt
- On sait comment introduire un gène
- On a progressé dans le suivi des patients
- On a progressé dans l'identification des cibles
- On a progressé dans la prise en charge
- On est capable de mobiliser des centaines de patients rapidement

Il faut trouver la(es) bonne (s) cible (s) et méthode(s)!

Sans jamais oublier

- La prise en charge
- l'enrichissement de l'environnement

Tout ce qui est pris est pris!