

Le 16 septembre 2018

Mise à jour sur le programme mondial de développement de RG6042 (auparavant connu sous le nom IONIS-HTT_{Rx}) pour la maladie de Huntington : début de deux études cliniques avant la fin de 2018

À l'ensemble des personnes touchées par la maladie de Huntington dans le monde entier,

Nous vous remercions de votre appui et de votre intérêt continu à l'égard du médicament expérimental RG6042 destiné au traitement de la maladie de Huntington (MH).

Au cours des derniers mois, notre partenaire Ionis Pharmaceuticals et nous-mêmes nous sommes intensément engagés auprès des communautés d'intervenants dans le monde entier (groupes de patients, professionnels médicaux, autorités de la santé et payeurs) afin de travailler ensemble à la mise sur pied du programme mondial de développement de RG6042 et à la réalisation des études à venir. Nous sommes impatients de voir l'avancement du développement clinique de RG6042. En outre, comme nous l'avons annoncé le mois dernier, l'Agence européenne des médicaments a octroyé à RG6042 le statut « PRIME » (médicament prioritaire), en vertu de quoi elle accorde une attention accrue aux médicaments prometteurs et peut les soumettre à une évaluation accélérée.

Prochaines étapes du programme mondial de développement de RG6042

Lorsque la première étude de phase I/IIa réalisée chez l'humain sur RG6042 prendra fin en décembre, plusieurs questions importantes resteront à résoudre avant que ce médicament expérimental puisse être approuvé par les autorités de la santé des pays du monde entier :

- Quels sont les effets de la diminution du taux de huntingtine mutante (HTT_m), la protéine toxique qui serait à l'origine de la MH, sur une période supérieure à celle de la durée de l'étude de phase I/IIa de 13 semaines?
- Le traitement continu par RG6042 ralentit-il ou freine-t-il l'évolution de la MH?
- Des problèmes d'innocuité apparaissent-ils lorsque RG6042 est administré à un plus grand nombre de personnes, et pendant plus longtemps, par comparaison à l'échantillon de 46 personnes de l'étude de phase I/IIa?
- Une fréquence d'administration inférieure à celle de l'étude de phase I/IIa (une fois par mois) pourrait-elle être efficace?

Les prochaines études ont été conçues pour répondre à ces questions le plus rapidement et le plus efficacement possible, en prenant en compte le nombre de personnes exposées à un médicament expérimental ou à un placebo.

Dernières nouvelles concernant les études cliniques en cours et à venir

Les 46 participants ayant pris part à l'étude de phase I/IIa continuent de recevoir RG6042 dans le cadre d'une étude de « prolongation ouverte » menée par Ionis. Cette étude vise à évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'administration à plus long terme de RG6042; elle est menée dans neuf centres participant à l'étude de phase I/IIa au Canada, en Allemagne et au Royaume-Uni.

Deux autres études cliniques devraient être amorcées par Roche à la fin de 2018. Les renseignements concernant ces études ont été présentés aujourd'hui aux chercheurs sur la MH présents à la réunion plénière du *European Huntington's Disease Network* se tenant à Vienne, en Autriche.

- **Étude HD Natural History** : cette étude observationnelle de 15 mois vise à mieux comprendre le rôle de la HTT_m dans l'évolution de la maladie. Aucun traitement médicamenteux ne sera administré pendant cette étude puisque l'objectif est de mieux comprendre l'évolution naturelle de la MH. Jusqu'à 100 personnes atteintes de MH manifeste précoce (stades I et II) prendront part à cette étude dans un maximum de 17 centres au Canada, en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis. L'étude devrait débuter vers la fin de 2018.

- **Étude GENERATION HD1** : il s'agira de la première étude mondiale de phase III visant à mettre à l'essai une molécule conçue pour diminuer le taux de protéine huntingtine. Le plan de l'étude sera soumis cette année aux autorités de la santé et aux comités d'éthique/comités d'examen des établissements (CEE). L'étude GÉNÉRATION HD1 visera à évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement par RG6042 administré une fois par mois ou tous les deux mois sur une période de 25 mois (environ deux ans).
 - Cette étude mondiale comportera un maximum de 660 patients atteints de MH manifeste, répartis dans 80 à 90 centres dans environ 15 pays. L'étude devrait débuter à la fin de l'année 2018 et le recrutement des patients, au début de l'année 2019.
 - Les participants seront répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes de traitement à l'étude : RG6042 une fois par mois, RG6042 tous les deux mois ou un placebo une fois par mois. Autrement dit, deux participants sur trois seront affectés aléatoirement à RG6042, et un participant sur trois recevra le placebo. L'étude est conçue pour évaluer les effets possibles de RG6042 comparativement à un placebo, en limitant le nombre de patients qui recevront le placebo.
 - Il s'agit d'une étude « à double insu », ce qui signifie que ni les participants, ni l'investigateur ni le personnel du centre de l'étude ne sauront à quel groupe de l'étude les participants ont été affectés.
- **Étude de prolongation ouverte prévue pour tous les patients terminant les études HD Natural History et GENERATION HD1** : si nous obtenons l'autorisation des autorités de la santé et des comités d'éthique/CEE, et si les résultats obtenus sont en faveur de la poursuite du développement de RG6042, nous avons l'intention d'offrir à tous les patients qui auront terminé ces études la possibilité de recevoir le RG6042 (sans témoin placebo) dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte.

Notre équipe travaille instamment au lancement des études HD Natural History et GENERATION HD1 et nous comprenons bien que vous êtes impatients de recevoir des renseignements plus détaillés, notamment en ce qui concerne les centres, les pays et les dates concernés.

L'information concernant les centres ou les pays où se dérouleront les études sera communiquée au fur et à mesure. Dès qu'un centre sera presque prêt à accueillir des patients, nous l'indiquerons sur le site clinicaltrials.gov et sur le site nord-américain HDTrialFinder.org. Dans les pages qui suivent, vous trouverez des renseignements supplémentaires et des réponses aux questions fréquentes portant sur ces nouvelles études.

Notre équipe est tout à fait consciente de l'empressement des familles d'avoir un médicament pouvant ralentir ou freiner l'évolution de la MH. Étant donné que les besoins à cet égard dépassent les capacités de notre programme de développement, nous sommes conscients que toutes les personnes ou tous les centres ou cliniques de traitement de la MH souhaitant participer à ces études cliniques ne seront pas en mesure de le faire. Nous vous prions de comprendre que les études sont conçues pour fournir aux autorités de la santé les données requises pour établir le plus rapidement possible les avantages et les risques liés à l'utilisation de RG6042.

Notre équipe s'engage à répondre aux questions scientifiques et à mener à bien les études relatives à RG6042 rapidement et avec toute la rigueur voulue. Le but ultime est que ce médicament expérimental puisse être approuvé par les autorités de la santé et soit accessible à toutes les personnes touchées par la MH – un objectif que nous partageons avec vous tous.

Nous avons hâte de vous fournir des mises à jour d'ici la fin de l'année, et nous vous remercions d'être nos fidèles partenaires.

Recevez nos sincères salutations,



Mai-Lise Nguyen, au nom de l'équipe de Roche sur la MH
Directrice du Partenariat avec les patients, Maladies rares
Recherche et premiers stades de développement Roche Pharma / Roche Innovation Centre, Bâle, Suisse.

Vous trouverez ci-dessous un aperçu des prochaines études. Plus de précisions concernant ces études seront publiées sur le site clinicaltrials.gov et sur le site nord-américain HDTrialFinder.org au fur et à mesure que l'information est finalisée.

	Étude HD Natural History	Étude GENERATION HD1
Objectif	Étude observationnelle visant à mieux comprendre le rôle de la protéine HTTm dans l'évolution de la MH manifeste précoce	Étude mondiale de phase III visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de RG6042 en présence d'une MH manifeste à divers stades
Statut de l'étude	Devrait débuter vers la fin de 2018	Devrait débuter à la fin de 2018; les patients commenceront à s'inscrire au début de 2019; en attente de l'approbation des autorités de la santé et des comités d'éthique/CEE
Nombre de patients	Jusqu'à 100 personnes atteintes de MH manifeste précoce, âgées de 25 à 65 ans	Jusqu'à 660 personnes atteintes de MH manifeste, âgées de 25 à 65 ans
Nombre de centres	Jusqu'à 17 centres au Canada, en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis. <i>Les centres seront annoncés graduellement, dès que chacun sera presque prêt à admettre des participants</i>	De 80 à 90 centres répartis dans 15 pays environ. <i>Les pays/centres seront annoncés graduellement, dès que chacun sera presque prêt à admettre des participants</i>
Renseignements généraux sur l'étude et engagement des participants	<ul style="list-style-type: none"> • Les participants à cette étude observationnelle ne recevront aucun traitement médicamenteux, car l'objectif de cette étude est de comprendre l'évolution naturelle de la MH et les variations des taux de HTTm. • Les participants feront l'objet d'un suivi pendant 15 mois au moyen de technologies numériques et d'interventions comme des ponctions lombaires (quatre fois durant l'étude), des examens d'IRM, des analyses de sang et des examens neurologiques. • On encourage la participation d'un « compagnon d'étude » (mais celle-ci n'est pas obligatoire) dont le rôle serait de soutenir le patient et de faciliter la collecte des données. 	<ul style="list-style-type: none"> • La participation à l'étude comprendra une période de traitement de 25 mois (environ deux ans) et une période de suivi. • Les participants seront répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> ○ 220 participants recevront RG6042 une fois par mois ○ 220 participants recevront RG6042 une fois tous les deux mois, et un placebo lors du mois sans RG6042 ○ 220 participants recevront un placebo une fois par mois • Il s'agit d'une étude « à double insu », ce qui signifie que ni les participants, ni leur investigateur ni le personnel du centre de l'étude ne sauront à quel groupe de l'étude les participants ont été affectés. • Quel que soit le groupe de l'étude auquel ils sont affectés, tous les participants seront soumis à des interventions mensuelles, notamment une ponction lombaire, de manière à préserver l'intégrité scientifique de l'étude. • On encourage la participation d'un « compagnon d'étude » (mais celle-ci n'est pas obligatoire) dont le rôle serait de soutenir le patient et de faciliter la collecte des données.

Questions fréquentes

Que se passera-t-il au cours des prochains mois?

Notre équipe s'efforce de terminer rapidement l'organisation des prochaines études cliniques. Elle travaille notamment à obtenir les approbations appropriées (des autorités de la santé et des comités d'éthique/CEE de chaque centre), offrir une formation aux centres participants, fournir le matériel et les ressources nécessaires aux interventions de l'étude et, le plus important, garantir l'approvisionnement du médicament à l'étude et la qualité élevée de ce dernier. Nous continuerons de publier des mises à jour au fil de l'organisation des études HD Natural History et GENERATION HD1. Des précisions concernant ces études seront publiées sur le site clinicaltrials.gov et sur le site nord-américain HDTrialFinder.org au fur et à mesure que l'information est finalisée.

Que signifient « MH manifeste précoce » et « MH manifeste »?

Une personne atteinte de MH manifeste précoce présente des symptômes moteurs (liés au mouvement) mais elle vit chez elle, elle peut s'occuper de ses soins personnels et elle est généralement capable de travailler; c'est ce qu'on appelle le stade I/II de la MH, selon l'échelle d'évaluation des capacités fonctionnelles totales (CFT), un outil de mesure clinique souvent utilisé en recherche sur la MH.

La MH manifeste est un terme plus large qui englobe aussi les stades modérés et certains stades plus avancés de la maladie. Les personnes atteintes de MH manifeste peuvent vivre à la maison, mais elles éprouvent parfois des difficultés mineures dans leurs activités quotidiennes, ce qui correspond généralement aux stades I et II et à une partie du stade III, selon l'échelle CFT.

Comment savoir si je suis ou si un proche est admissible à l'une des études cliniques?

L'étude observationnelle HD Natural History inclura des personnes atteintes de MH manifeste précoce, âgées de 25 à 65 ans et qui remplissent d'autres critères d'admissibilité. La phase III prévue de l'étude GENERATION HD1 admettra des personnes atteintes de MH manifeste, âgées de 25 à 65 ans et qui remplissent d'autres critères d'admissibilité. Les personnes souhaitant participer à l'étude GENERATION HD1 doivent également se sentir capables de prendre part à une étude exhaustive d'une durée de 25 mois; elles recevront le soutien de leur spécialiste de la MH et de l'investigateur du centre de l'étude. Plus de précisions sur les études, y compris les critères d'inclusion et d'exclusion, seront publiées sur le site clinicaltrials.gov et le site nord-américain HDTrialFinder.org; elles seront aussi transmises aux professionnels de la santé traitant la MH.

Nous vous encourageons à consulter votre spécialiste de la MH ou celui de votre proche pour savoir ce qui pourrait le mieux convenir à votre situation. Votre spécialiste de la MH peut également communiquer avec le service d'Information sur les médicaments de Roche de votre pays pour obtenir plus de renseignements.

Pourquoi menez-vous une étude observationnelle sur l'évolution naturelle de la maladie?

L'étude HD Natural History permettra de mieux cerner le rôle de la protéine HTTm dans l'évolution naturelle de la maladie, y compris les variations des taux de HTTm dans le temps en l'absence de tout traitement médicamenteux. Cette étude admettra des patients ayant un profil semblable à celui des participants à l'étude de prolongation ouverte en cours (p. ex. en ce qui a trait à l'expansion des répétitions de trinuécléotides CAG et à l'âge).

Comment les centres participant à l'étude clinique sont-ils sélectionnés?

Divers facteurs entrent en ligne de compte dans le choix du centre, notamment l'évaluation de l'expérience acquise relativement aux études sur la MH, les capacités de réalisation d'études sur le plan de l'infrastructure clinique, les activités habituelles du centre, la capacité à rendre l'étude opérationnelle aussi rapidement et intégralement que possible, la population de patients et l'emplacement géographique.

Il n'est pas certain que votre clinique ou centre de traitement de la MH soit sélectionné aux fins de participation aux études, mais cela n'a pas de rapport avec la qualité exceptionnelle des nombreuses cliniques de traitement de la MH et des prestataires de soins dévoués dans le monde entier. Les besoins en matière de traitement de la MH dépassent les capacités de notre programme de développement. Nous avons conçu le programme de manière à pouvoir fournir aux autorités de la santé les données requises pour établir le plus rapidement possible les avantages et les risques liés à l'utilisation de RG6042. Notre objectif ultime est que ce médicament expérimental puisse être approuvé par les autorités de la santé et soit accessible à toutes les personnes touchées par la MH.

Avez-vous une liste des centres où devraient se dérouler les études cliniques?

Les centres d'étude seront annoncés de façon graduelle – par exemple, une fois que l'infrastructure est en place, que les approbations (des autorités de la santé et des comités d'éthique/CEE) sont obtenues et que les centres sont presque prêts à accueillir les patients. Quel que soit le type d'étude clinique, il est possible qu'un centre d'étude prévu ne procède pas à l'inscription de participants, et ce, pour diverses raisons; par conséquent, nous ne voulons pas susciter des attentes ou des espoirs non fondés.

Comment faire s'il n'y a pas de centre d'étude près de chez moi? Puis-je déménager pour participer à l'étude? Les études cliniques sont soumises aux lois et règlements internationaux, nationaux et locaux. Par ailleurs, des facteurs tels que les politiques des établissements, les régimes d'assurance-maladie et le désagrément des voyages peuvent vous empêcher de déménager et d'être accepté dans un des centres des études. Les décisions concernant l'admissibilité et l'inscription d'un patient sont prises par l'investigateur de chaque centre de l'étude, qui tient compte de tous ces facteurs et peut également communiquer avec vous ou votre spécialiste local de la MH pour obtenir plus de renseignements.

Il n'est pas certain que votre clinique ou centre de traitement de la MH soit sélectionné aux fins de participation aux études, mais cela n'a pas de rapport avec la qualité exceptionnelle des nombreuses cliniques de traitement de la MH et des prestataires de soins dévoués dans le monde entier. Les besoins en matière de traitement de la MH dépassent les capacités de notre programme de développement. Nous avons conçu le programme de manière à pouvoir fournir aux autorités de la santé les données requises pour établir le plus rapidement possible les avantages et les risques liés à l'utilisation de RG6042. Notre objectif ultime est que ce médicament expérimental puisse être approuvé par les autorités de la santé et soit accessible à toutes les personnes touchées par la MH.

Puis-je avoir accès à RG6042 en dehors des études cliniques?

Pour le moment, l'accès à RG6042 n'est offert qu'aux participants à une étude clinique, car les avantages et les risques de ce médicament ne sont pas encore entièrement compris. C'est pourquoi nous ne pouvons pas encore donner suite aux demandes de pré-approbation de financement, d'accès humanitaire ou de « droit d'essayer » ce médicament expérimental. Au fur et à mesure que nous acquerrons de nouvelles connaissances sur les avantages et les risques de RG6042, nous réévaluerons régulièrement cette position.

Vos études cliniques portent sur la MH manifeste précoce et la MH manifeste. Étudierez-vous RG6042 auprès d'autres populations de patients (p. ex. ceux atteints de MH juvénile, de MH non encore manifeste ou de MH prodromique)?

Nous reconnaissons le besoin médical critique d'un traitement de la MH, en particulier pour les personnes atteintes des formes sévères de la maladie comme la MH juvénile. En consultation avec des experts scientifiques en MH, notre équipe explorera les utilisations possibles de RG6042 chez des populations atteintes d'autres formes de la maladie que la MH manifeste une fois que nous disposerons de suffisamment de données scientifiques justifiant cette utilisation et l'innocuité du produit.

Comment vérifierez-vous la rigueur scientifique de l'étude de phase III GENERATION HD1?

Une fois approuvée par les autorités de la santé et les comités d'éthique/CEE, l'étude GENERATION HD1 sera une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo; ce plan est considéré comme la « méthode de référence » en recherche pour éviter les

résultats biaisés. Voici la définition de ces termes :

- Multicentrique : l'étude aura lieu dans plusieurs centres ayant chacun son propre investigateur et son équipe de recherche
- Répartition aléatoire : processus consistant à distribuer au hasard (de manière aléatoire) et non par choix le médicament à l'étude (actif ou placebo) entre les participants. Ainsi, deux participants sur trois seront affectés aléatoirement à RG6042, et un participant sur trois recevra le placebo.
- Double insu : le participant, l'investigateur et le personnel du centre ne sauront pas à quel groupe de l'étude (traitement ou placebo) le participant a été affecté.
- Contrôlée par placebo : le médicament expérimental, dans ce cas RG6042, sera comparé à un placebo.

Quel sera le placebo de l'étude GENERATION HD1, et pourquoi sera-t-il utilisé?

Le placebo qui sera utilisé pendant l'étude GENERATION HD1 prévue est une substance inactive. Le placebo ressemblera à RG6042 (liquide clair) et sera injecté dans l'organisme par la même intervention intrathécale (ponction lombaire), mais il ne contiendra pas de médicament actif.

Comme nous entrons dans la phase finale du développement clinique en menant une étude de phase III à l'échelle mondiale sur la MH manifeste, il est important de déterminer si les effets ou les problèmes d'innocuité potentiels observés durant l'étude sont dus au traitement par RG6042 et non à d'autres effets (p. ex. les attentes de tous ceux qui participent l'étude clinique). Ces renseignements sont essentiels pour aider les autorités de la santé concernées à déterminer les avantages et les risques du traitement par RG6042.