



INSTITUT MONDOR
DE RECHERCHE
BIOMÉDICALE



Thérapie génique et maladie de Huntington

6^e Journée Brain Team 23 mars 2021

Katia Youssov

Centre National de Référence - Maladie de Huntington

INSERM U955, Neuropsychologie interventionnelle

Institut d'Etudes de la Cognition, Ecole Normale Supérieure, Paris

Et Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Université Paris Est, Créteil

Déclaration d'intérêts

- Investigateur essais cliniques : Enroll-HD (CHDI), GENHD1 (Roche), Investigateur Principal à Mondor pour Precision-HD (Wavelifescience)
- Contrat d'Expert : pour Roche 2019-2021

Avertissement

Cette présentation contient des informations générales sur des programmes en cours dans la maladie de Huntington (Roche, Wave, Novartis, UniQure, Voyager, PTC Therapeutics, Alnylam, Takeda)

Les promoteurs de ces études testent des molécules expérimentales, non approuvées par les autorités de santé pour le traitement de la maladie de Huntington.

L'efficacité et l'innocuité de ces molécules sont actuellement à l'étude.

Certains programmes sont encore en phase préclinique en Mars 2021, d'autres sont en cours 'expérimentation chez des patients atteints de MH à des stades débutants à modérés

BREAKING NEWS

- Roche a annoncé hier soir à 21h la suspension des injections de produit et de placebo dans GEN-HD1 et de produit dans GEN-EXTEND sur les bases de l'examen d'une analyse intermédiaire planifiée, faite par un comité indépendant évaluant le rapport bénéfice/risque sur la durée
- Roche annonce qu'il n'y avait pas de nouveau risque identifié
- Le suivi des patients sera assuré dans les études sans le produit jusqu'à nouvel ordre

La maladie de Huntington

- La maladie de Huntington(MH) est une maladie neurologique, évolutive
- Génétique, autosomique dominante
- Environ 6000 patients en France
- Survient généralement entre 35 et 50 ans et évolue en 10 à 30 ans
- Symptômes moteurs, cognitifs, psychiatriques
- Perte d'autonomie progressive

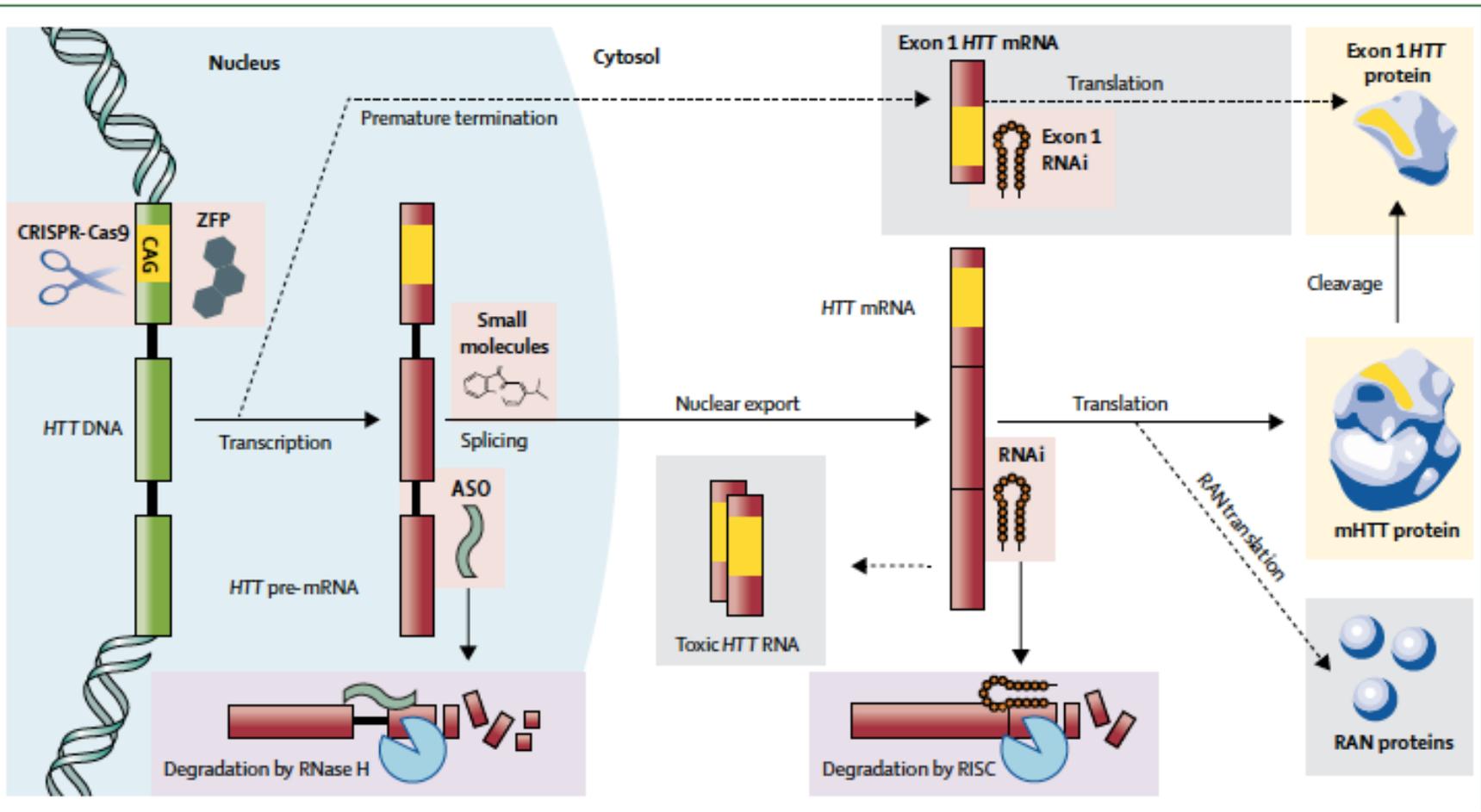
La prise en charge actuelle

- Il n'y a aucun traitement curatif à l'heure actuelle

MAIS

- Progrès considérables dans la prise en charge symptomatique, psychologique et médicosociale
- Consultations dédiées : centre de référence MH, coordonné par le Pr Bachoud Lévi (Créteil), et un maillage territorial par les centres de compétence MH
- Filière Brain Team (axe médico-social)
- Les ERHR régionales

Les perspectives de la thérapie génique dans la MH



Objectif: production de mHtt < 50%

Wild et Tabrizi Lancet Neurol 2017

Panorama des essais clinique MH en cours et à venir

Promoteurs	Produits	Type	Administration	Allele spécifique	Développement
Roche	Tominersen	ASO	Intrathécale	non	Phase III
Wave	WVE-120-101 et WVE 120102	ASO	Intrathécale	oui	Phase 1b/2a
uniQure	AMT-130	AAV-miRNA	Intracrânienne	non	Phase I/II
Voyager	VY-HTT01	AAV-miRNA	Intracrânienne	non	Préclinique
Takeda/Sangamo	-	AAV-ZFN	Intracrânienne	oui	Préclinique
Alnylam/Regeneron	ALN-HTT	siRNA	Intrathécale	non	Préclinique
Novartis	Branaplam	Petite molécule	PO	non	Préclinique
PTC Therapeutics	-	Petite molécule	PO	non	Préclinique

tominersen



RG6042



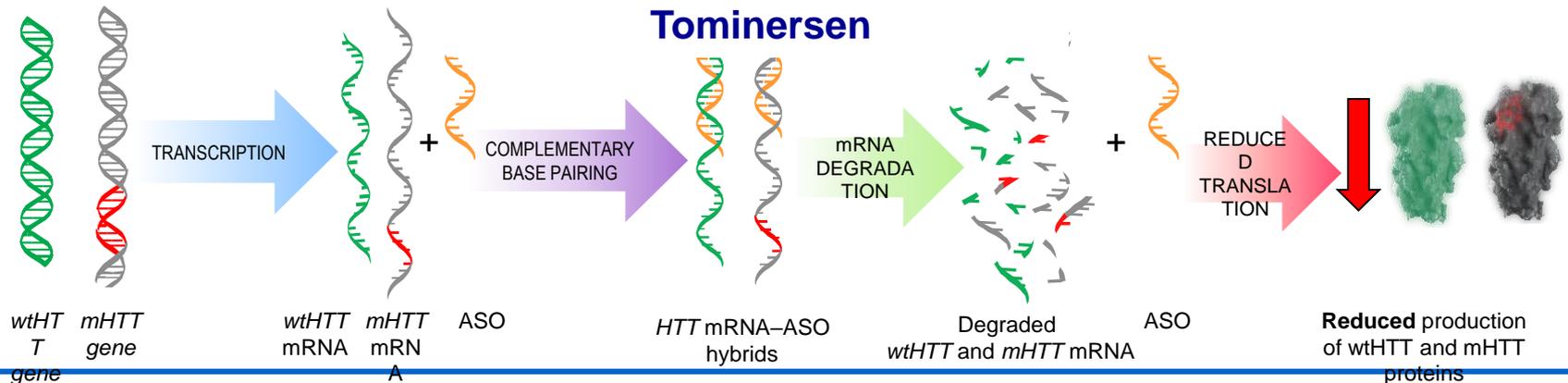
Ionis-HTT Rx

Tominersen est le nom générique de la molécule expérimentale précédemment connue sous le nom de **RG6042**.

Tominersen est un ASO ciblant le mRNA

- Tominersen, est une séquence stable de 20-nucléotides de synthèse qui se lie à la fois au **HTT pre-mRNA** (noyau) and **HTT mRNA** (cytoplasme)
 - Le complexe qui en résulte est **reconnu comme étranger par la cellule**, ce qui active le recrutement d'une ribonucléase qui entraîne la **dégradation de l'hybride ASO-HTT mRNA**¹⁻⁴

Mécanisme d'action du Tominersen



Tominersen entraîne une diminution partielle et réversible de la protéine HTT

Des données précliniques in vivo ont été utilisées pour définir la réduction cible de la mHTT dans le LCR

Baisse dans les tissus pour efficacité^{1,2}



souris transgéniques
Cortex ~30–80%
Caudé ~30%



Rapport entre tissus et LCR³



Primates tissus/LCR–HTT

% LCR HTT KD	% HTT KD cortex	% HTT KD caudé
20–30	30–55	5–20
30–40	40–70	15–35
40–50	55–80	25–45

CSF³



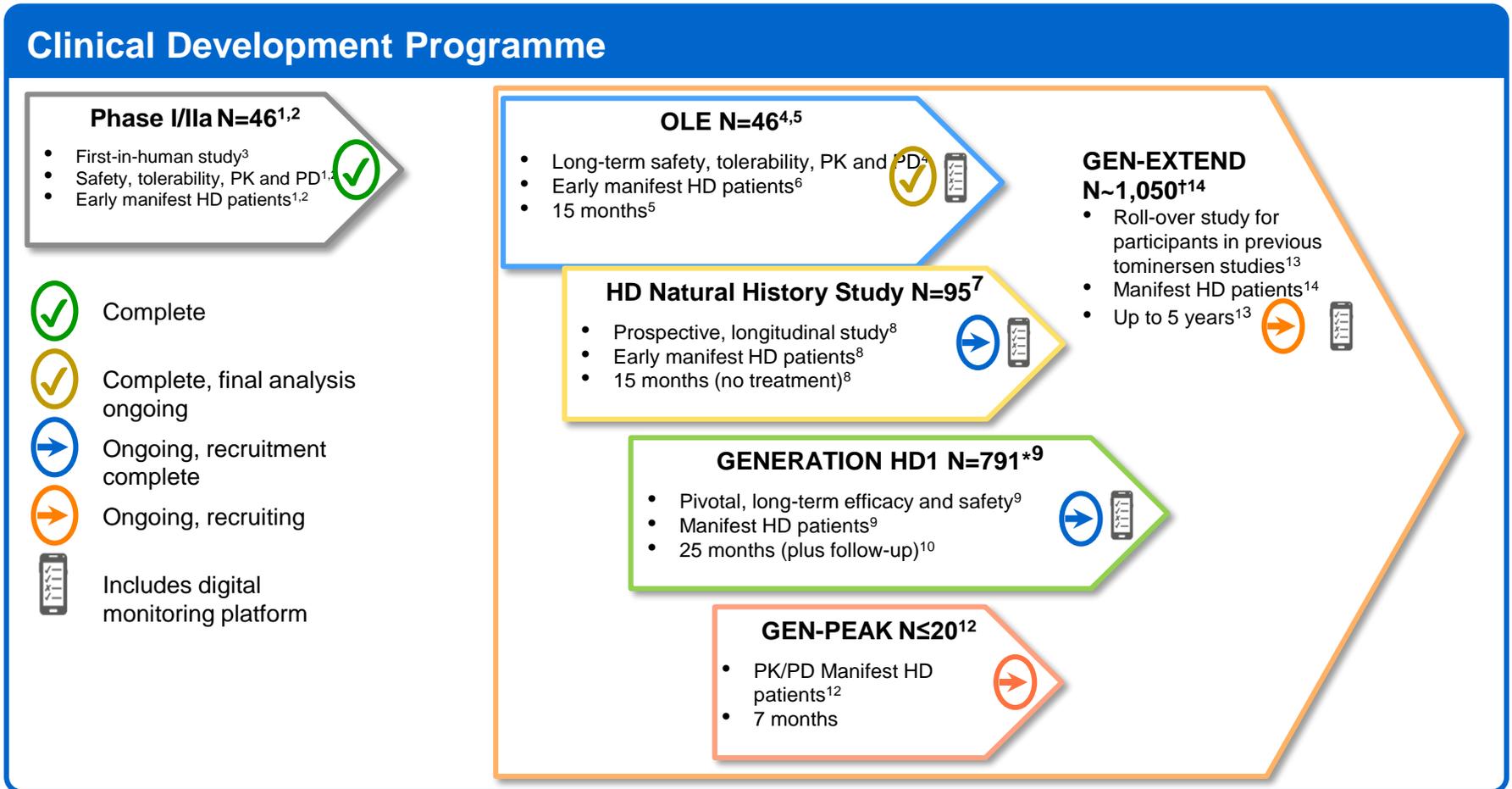
Chez l'homme,
réduction cible de
mHTT LCR :
~30–50%

Sur la base des données précliniques, une baisse de mHTT dans le LCR de 30 à 50% devrait être associée à des bénéfices thérapeutiques notables²

CSF, cerebrospinal fluid; HTT, huntingtin protein; KD, knockdown; mHTT, mutant HTT.

1. Kordasiewicz HB, et al. *Neuron*. 2012; 74:1031–1044; 2. Stanek LM, et al. *J Huntingtons Dis*. 2013; 2:217–228; 3. Sanwald Ducrey P, et al. *Neurology*. 2019; 92(15 Suppl):S16.005.

Le programme de développement clinique de Tominersen fournit des données supplémentaires pour évaluer son efficacité et son innocuité



* China extension study still recruiting. † According to projected enrolment.
 CSF, cerebrospinal fluid; HD, Huntington's disease; OLE, open-label extension; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics.

L'étude de phase I / IIa à doses multiples ascendantes de tominersen a été achevée en 2017

Pays : Canada, Allemagne, UK (9 sites)

Critères d'inclusion clés

- Patient symptomatique (stade précoce)
- Entre 25 et 65 ans
- ≥36 répétitions CAG
- TFC entre 11 et 13
- Capable de donner un consentement éclairé

N=46

Objectif principal

Évaluer l'innocuité et la tolérabilité du tominersen

Objectif secondaire

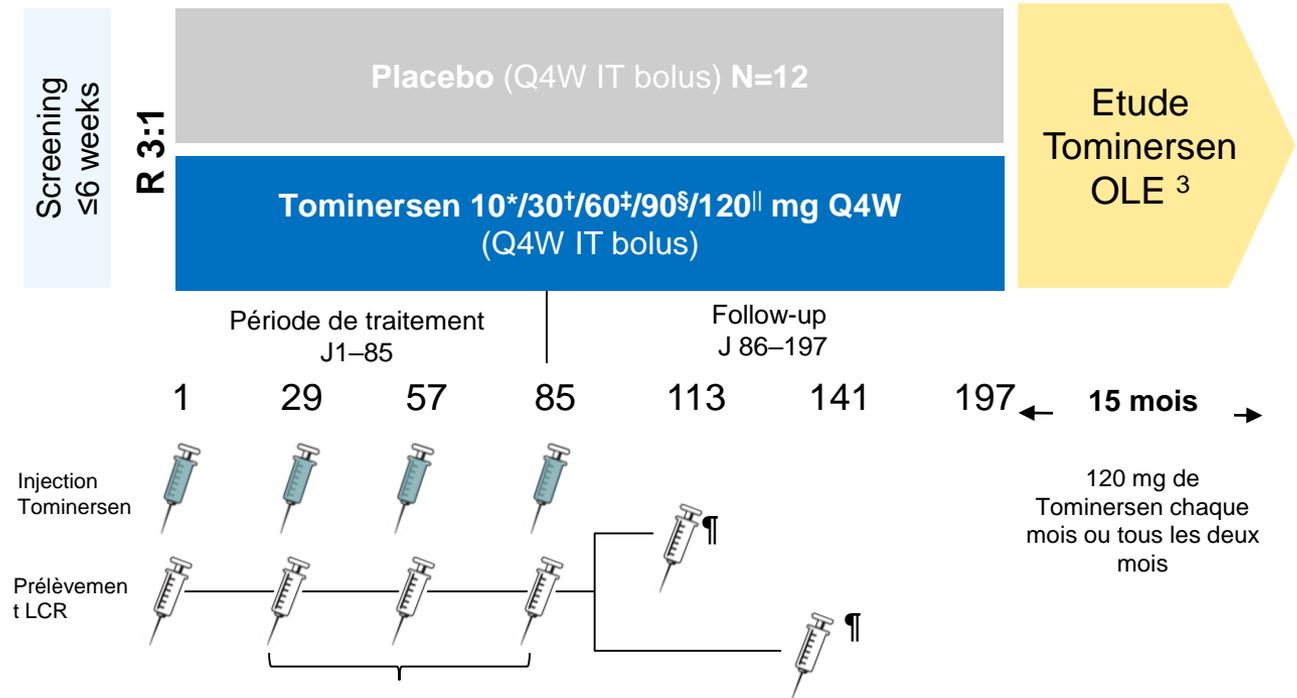
Pkdu LCR

Objectifs exploratoires

mHTT dans le LCR
Biomarqueurs fluides, IRM, EEG
PK dans le plasma
Résultats cliniques (UHDRS)

Tominersen Phase I/IIa study schema^{1,2}

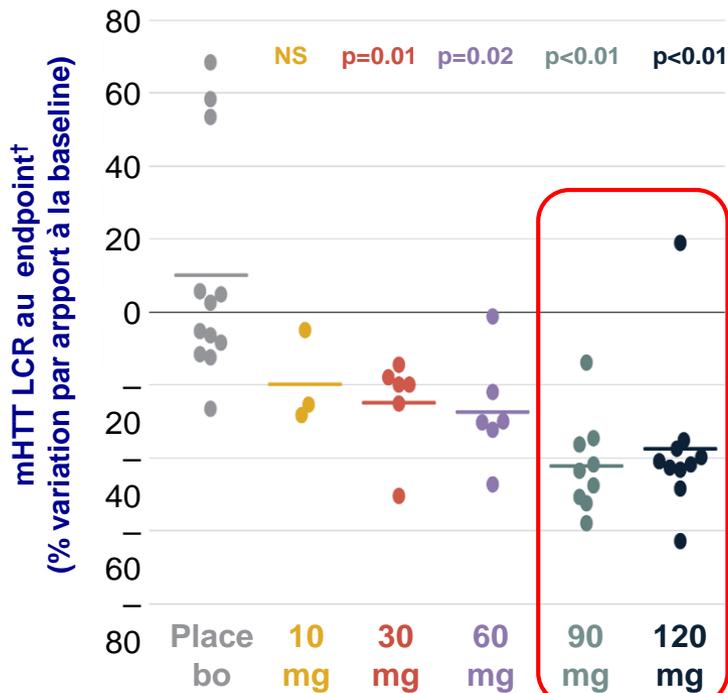
Etude Phase I/IIa:
Août 2015–Novembre 2017



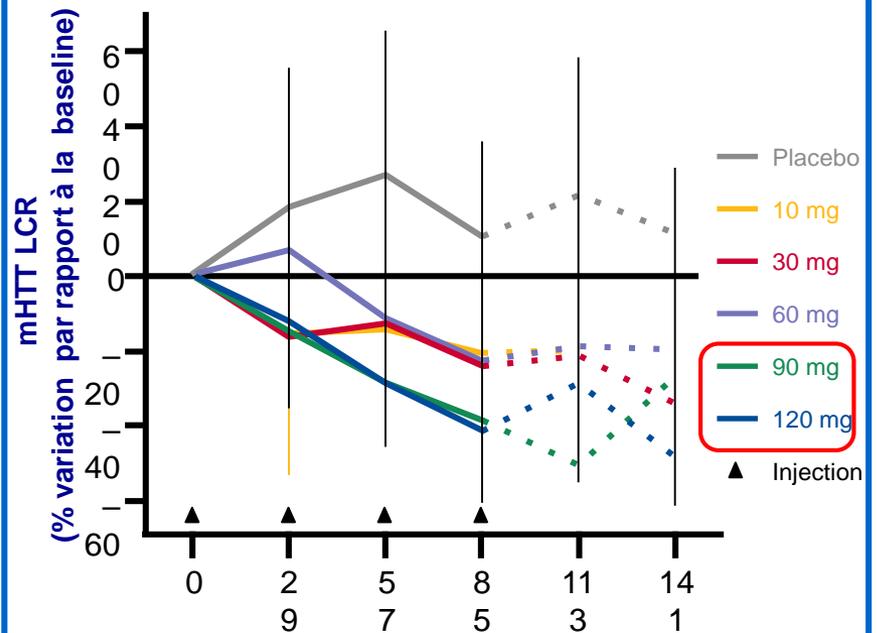
* N=3. † N=6. ‡ N=6. § N=9. || N=10. † Final CSF collection: Day 113 or Day 141 according to randomised assignment. CAG, cytosine adenine guanine; CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalogram; IT, intrathecal; mHTT, mutant huntingtin protein; MRI, magnetic resonance imaging; OLE, open-label extension; PK, pharmacokinetics; Q4W, every month; R, randomised; TFC, Total Functional Capacity; UHDRS, Unified Huntington's Disease Rating Scale. 1. [Clinicaltrials.gov/show/NCT02519036](https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519036) (Accessed February 2021); 2. Tabrizi SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019; 380:2307–2316; 3. [Clinicaltrials.gov/show/NCT03342053](https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342053) (Accessed February 2021).

Une réduction de la mHTT dans le LCR a été observée

% variation de la mHTT par rapport à la baseline après 3 or 4 doses mensuelles *



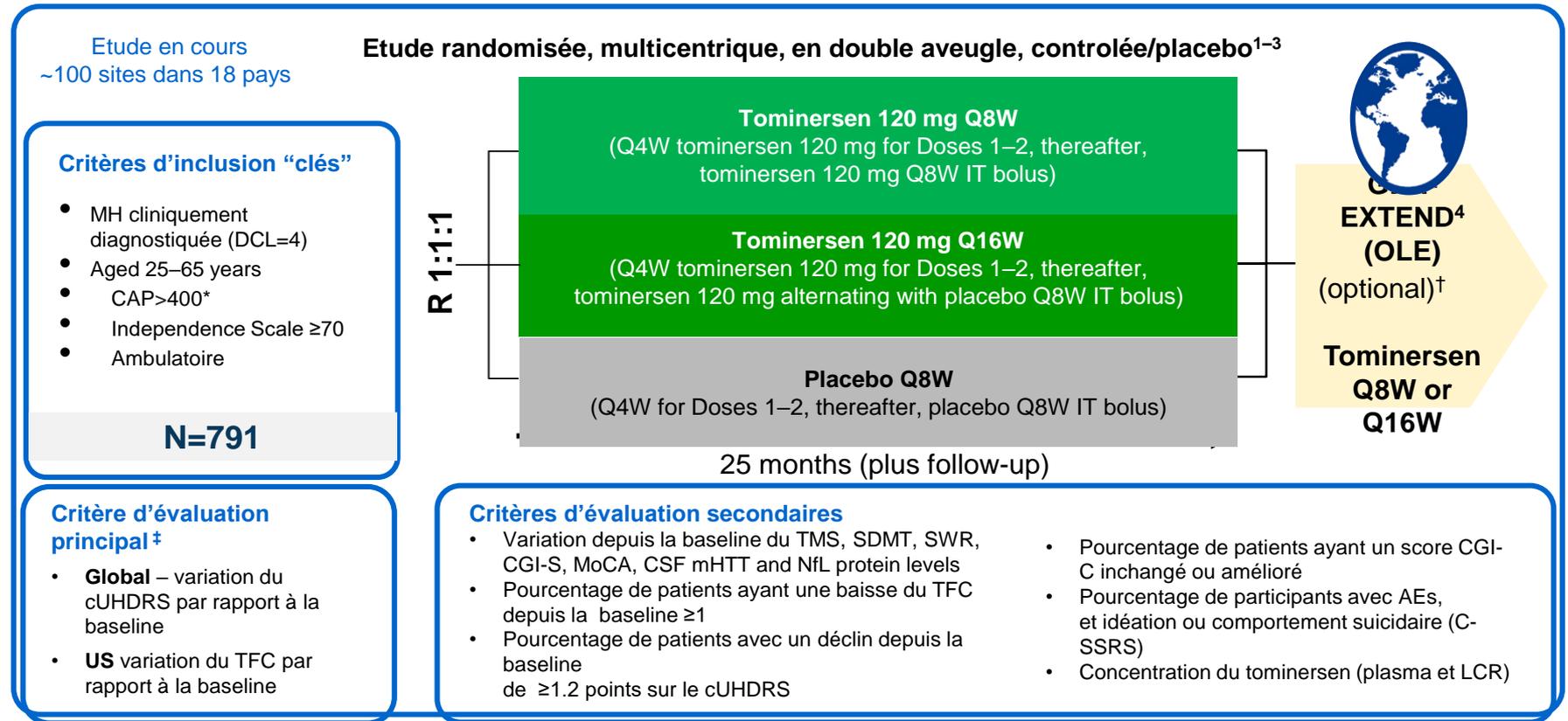
% variations mHTT au cours de l'étude



Le Tominersen a produit des réductions dose-dépendantes de la mHTT dans le LCR

* Nominal p values from prespecified analysis of key exploratory endpoint. † Endpoint is defined as the later of Day 85 and 113. ‡ Day 113 and Day 141 samples were each performed in randomised subset of patients, indicated by dotted lines. CSF, cerebrospinal fluid; mHTT, mutant huntingtin protein; NS, no significance.
 1. Tabrizi SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019; 380:2307–2316; 2. Tabrizi SJ, et al. *N Engl J Med.* 2019; 380:2307–2316 (Supplementary appendix).

GENERATION HD1 vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du tominersen chez les patients adultes atteints de HD et symptomatiques



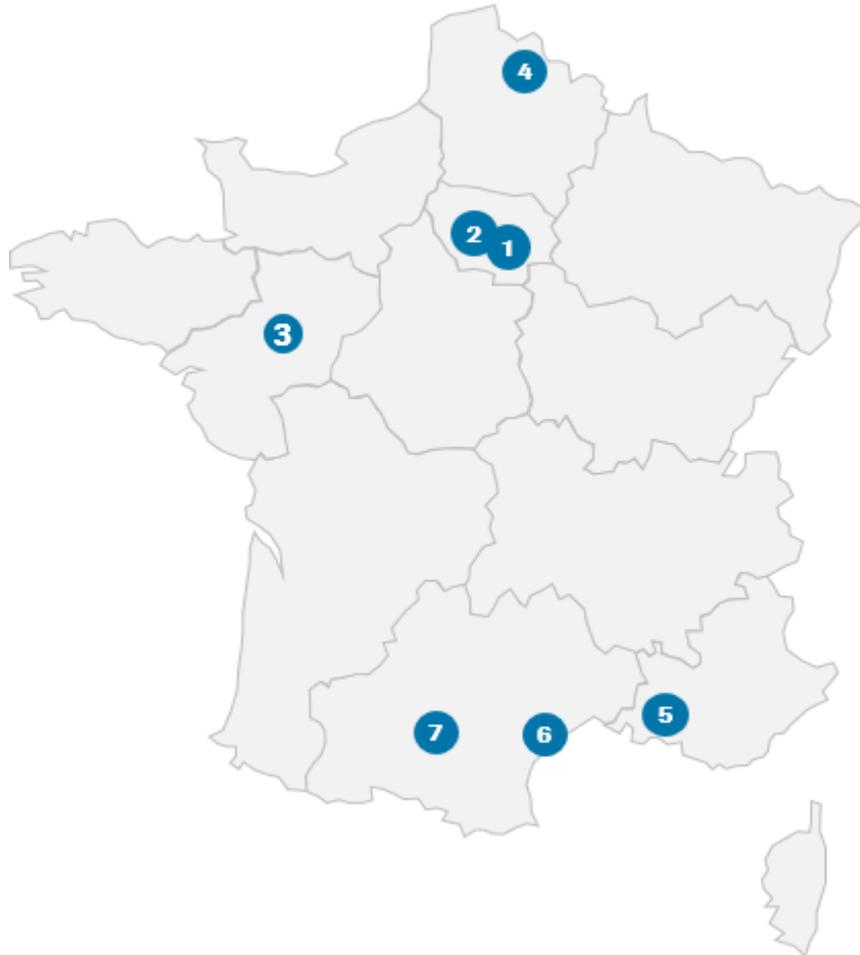
GENERATION HD1 est la première étude au monde mesurant l'efficacité d'un traitement abaissant le mHTT

* CAP >400.01. † Provided participants meet eligibility criteria, the data for tominersen support continued development and the study is approved by Authorities and Ethics Committees/Investigational Review Boards. ‡ Primary outcome measure used depends on geographical site location as a result of feedback from different regulatory bodies. CAG, cytosine adenine guanine; CAP, CAG-age product; CGI-C, Clinical Global Impression Change Scale; CGI-S, Clinical Global Impression Severity Scale; CSF, cerebrospinal fluid; C-SSRS, Columbian-Suicide Severity Rating Scale; cUHDRS, composite Unified Huntington's Disease Rating Scale; DCL, diagnostic confidence level; HD, Huntington's disease; IT, intrathecal; mHTT, mutant huntingtin protein; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NfL, neurofilament light chain; OLE, open-label extension; Q4W, every month; Q8W, every 2 months; Q16W, every 4 months; R, randomised; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SWR, Stroop Word Reading; TFC, Total Functional Capacity; TMS, Total Motor Score. 1. Clinicaltrials.gov/show/NCT03761849 (Accessed February 2021); 2. Schobel S, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(Suppl 1):A98; 3. Boak L. *HDSA Annual Convention 2020*. 4–7 June 2020; 4. Clinicaltrials.gov/show/NCT03842969 (Accessed February 2021).

TOMINERSEN / Maladie de Huntington GENERATION-HD1

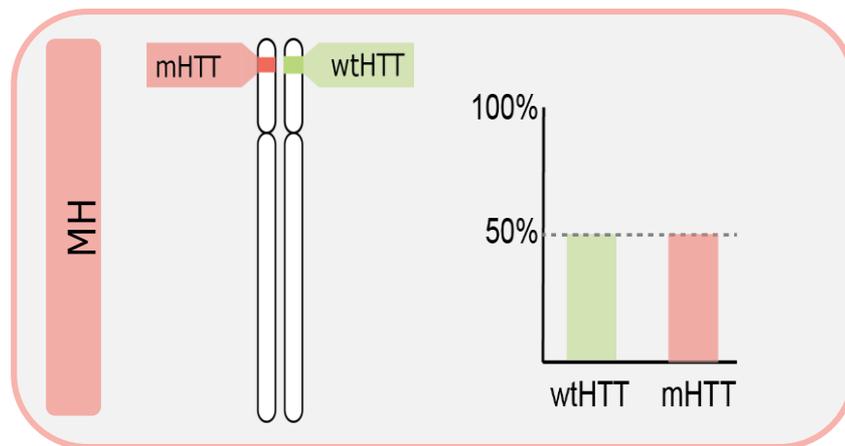
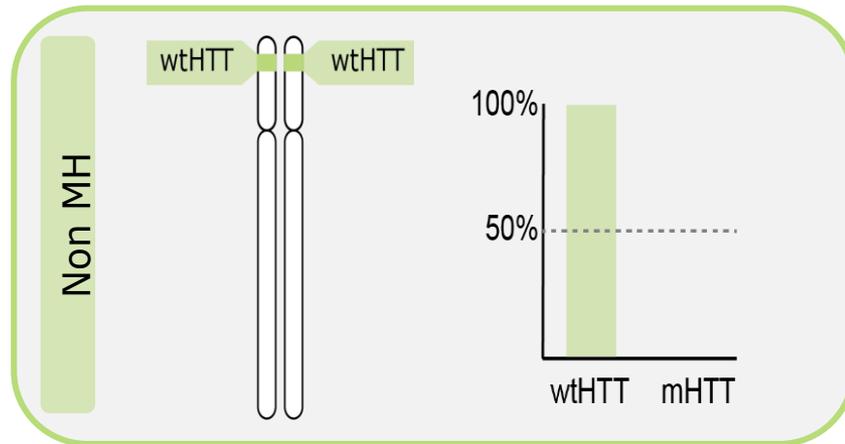
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761849>

Sites Français de l'étude au 1^{er} Janvier 2021



- 1 **H. Mondor**, Île-de-France
- 2 **Hôpital Pitié-Salpêtrière**, Paris
- 3 **CHU d'Angers**, Pays de la Loire
- 4 **CHRU de Lille**, Hauts-de-France
- 5 **CHU de Marseille**, Provence-Alpes-Côte d'Azur
- 6 **CHU de Montpellier**, Occitanie
- 7 **CHU de Toulouse - Hôpital Purpan**, Occitanie

Gain de fonction (de Huntingtine mutante) et Perte de fonction (de Huntingtine sauvage)

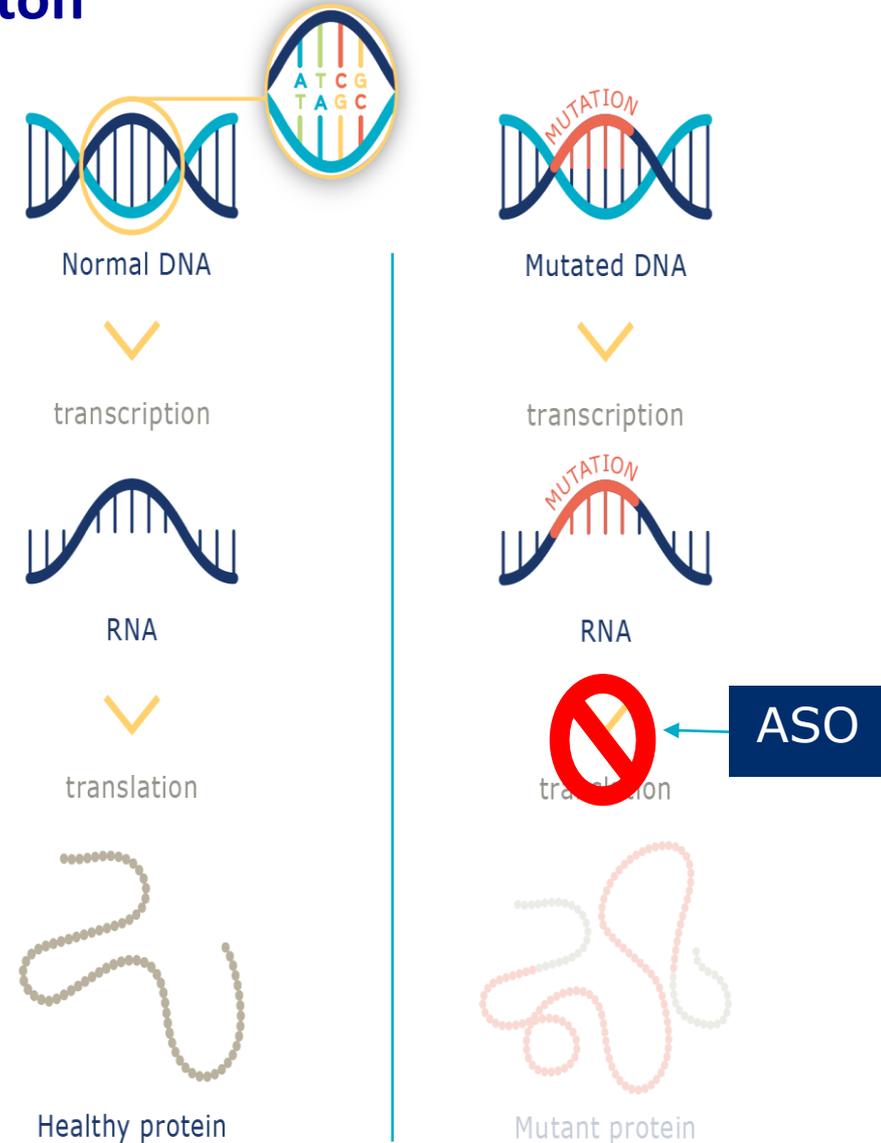


La huntingtine de type sauvage (wtHTT) est importante pour:

- Maintenir la bonne santé et la survie des neurones
- Soutenir les neurones en réponse au stress, y compris à l'accumulation de protéines toxiques mHTT
- Réguler la communication entre les neurones
- La circulation des nutriments et l'évacuation des déchets

Objectifs de l'approche sélective de réduction de la huntingtine mutante dans la maladie de Huntington

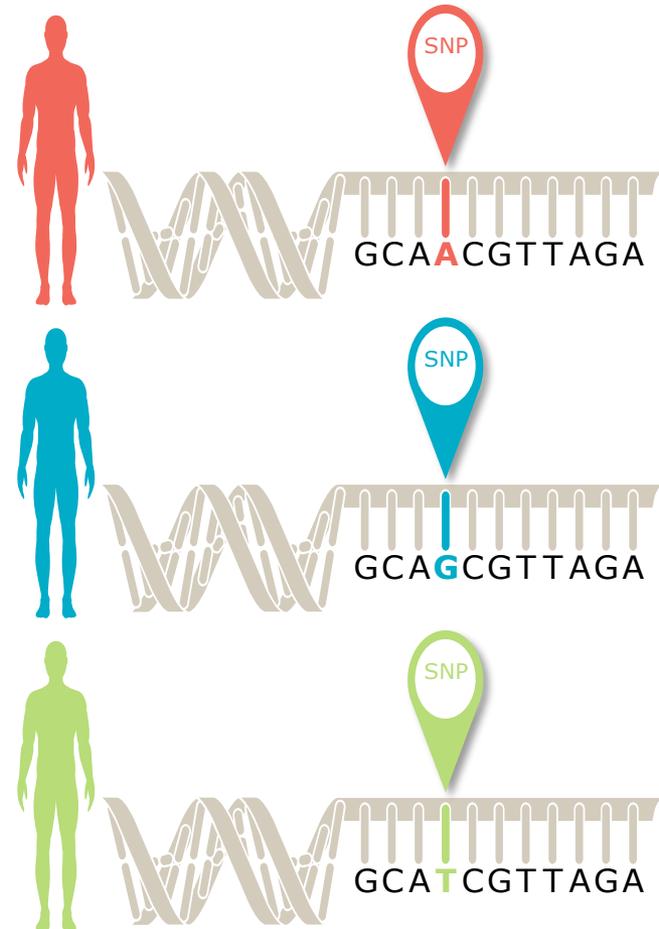
- Ralentir la progression de la MH
- Réduire sélectivement la protéine huntingtine mutante tout en préservant potentiellement la huntingtine saine
- Permettre potentiellement un traitement plus tôt au cours de la MH
- Utiliser des oligonucléotides antisens (ASO) permettant un ciblage réversible de mHTT



Les SNP permettent un ciblage sélectif de la protéine huntingtine mutante

L'approche de Wave utilise des SNP pour cibler la mHTT tout en préservant la wtHTT

- Les SNP sont des variations de l'ADN où UNE lettre sur un emplacement spécifique est différente
- Situés à des endroits spécifiques de notre ADN, comme une épingle sur une carte
- Certains SNP sont plus fréquemment trouvés sur l'allèle mHTT que sur la copie saine
- L'association entre SNP et mHTT permet de cibler sélectivement la mHTT afin de préserver le wtHTT



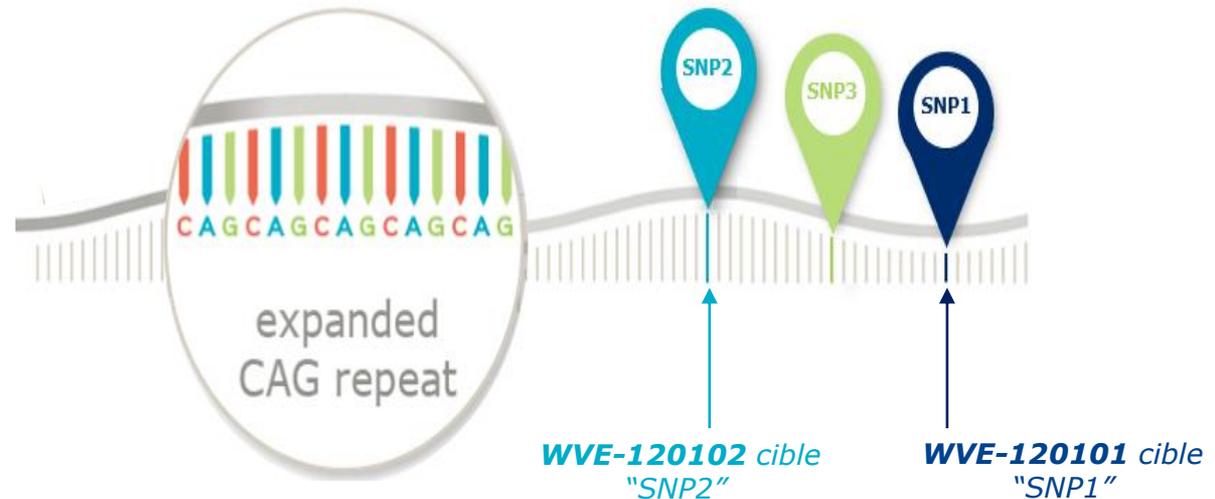
Des ASO conçus pour cibler différents SNP sur le gène mHTT

On estime que jusqu'à 80% des personnes vivant avec la MH sont porteuses de SNP1, SNP2 et / ou SNP3

ARN HTT non muté



ARN HTT muté

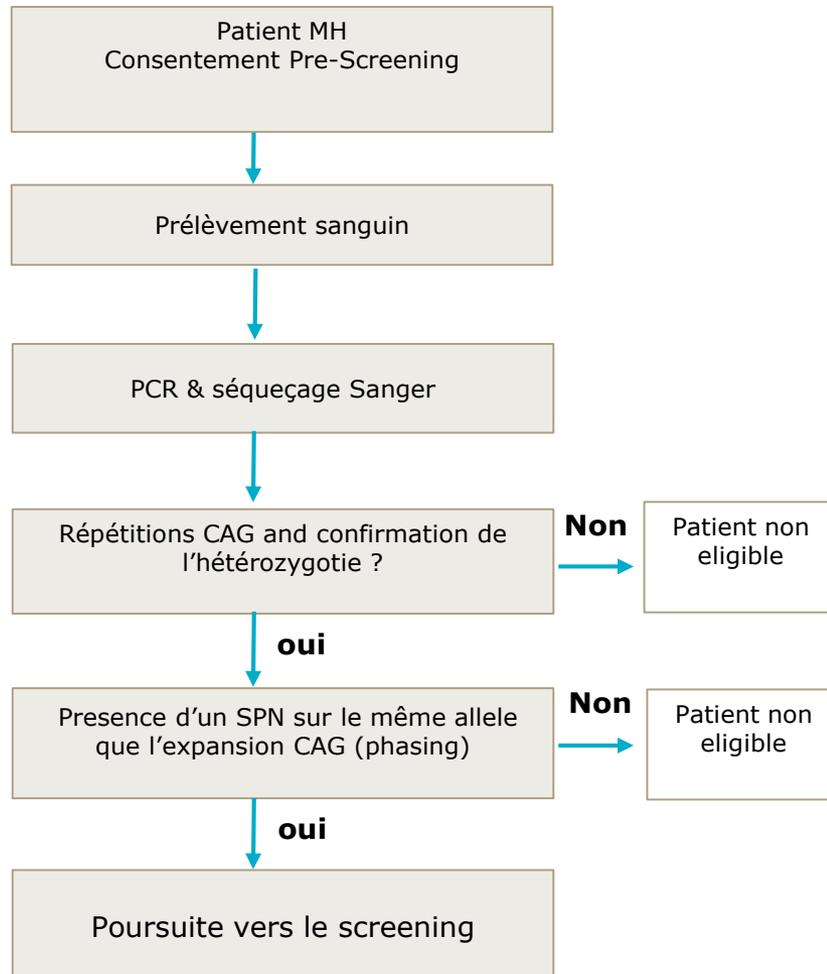


Etudes cliniques PRECISION-HD

Un test expérimental confirme que le SNP est présent et localisé sur l'ARN mutant

Critères d'inclusion "clés"

- Pre-screening avec SNP ciblé sur le même allèle que l'expansion CAG
- Répétition de triplets CAG documentée ≥ 36 dans le gène de la huntingtine
- Age de 25 à 65 ans
- Caractéristiques motrices pour le diagnostic clinique de la MH
- MH symptomatique précoce, stade I ou stade II sur la base des scores de capacité fonctionnelle totale UHDRS ≥ 7 et ≤ 13



PRECISION HD1 & PRECISION HD2

Critère d'évaluation principal

- L'innocuité et la tolérabilité du traitement, par rapport au placebo, telles qu'évaluées par
 - Nombre (%) de patients avec EI
 - Gravité des EI
 - Nombre (%) de patients avec EIG
 - Nombre (%) de sorties d'étude liées aux patients aux EI

Critères d'évaluation secondaires

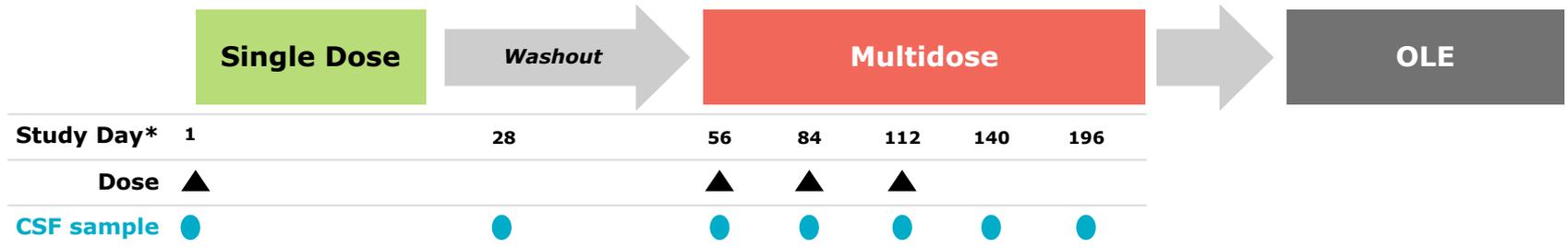
- Pharmacocinétique, pharmacodynamique, capacité fonctionnelle totale

Critères d'évaluation exploratoires

- UHDRS, évaluation du comportement, IRM

PRECISION-HD clinical trials

Two Phase 1b/2a clinical trials for investigational WVE-120101 and WVE-120102



- Dans une analyse intermédiaire comparant tous les patients traités par des doses multiples intrathécales (2, 4, 8, 16 mg) de WVE-120102 à ceux ayant reçu un placebo, une réduction statistiquement significative de 12,4%¹ ($p < 0,05$) de la protéine mHTT a été observée dans le LCR
- WVE-120102 était généralement sûr et bien toléré chez les patients recevant des doses allant jusqu'à 16 mg dans les parties "dose unique" et "multidoses" de l'étude.

OLE: Open label extension; CSF: cerebrospinal fluid; mHTT: mutant huntingtin

*Study day may vary depending on patient washout period; †Interim data announced December 2019

¹Hodges-Lehmann non-parametric shift estimates of the difference between treatment and placebo, $p < 0.05$ (Wilcoxon-Mann-Whitney non-parametric significance test)

Essais cliniques PRECISION-HD et extension en ouvert (OLE)

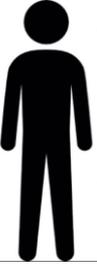


- La majorité des patients participant aux essais cliniques PRECISION-HD ont reçu plusieurs doses mensuelles du médicament à l'étude allant jusqu'à 16 mg sont inclus dans l'OLE
- Un comité de surveillance de la sécurité (SMC) indépendant examine régulièrement toutes les données de sécurité

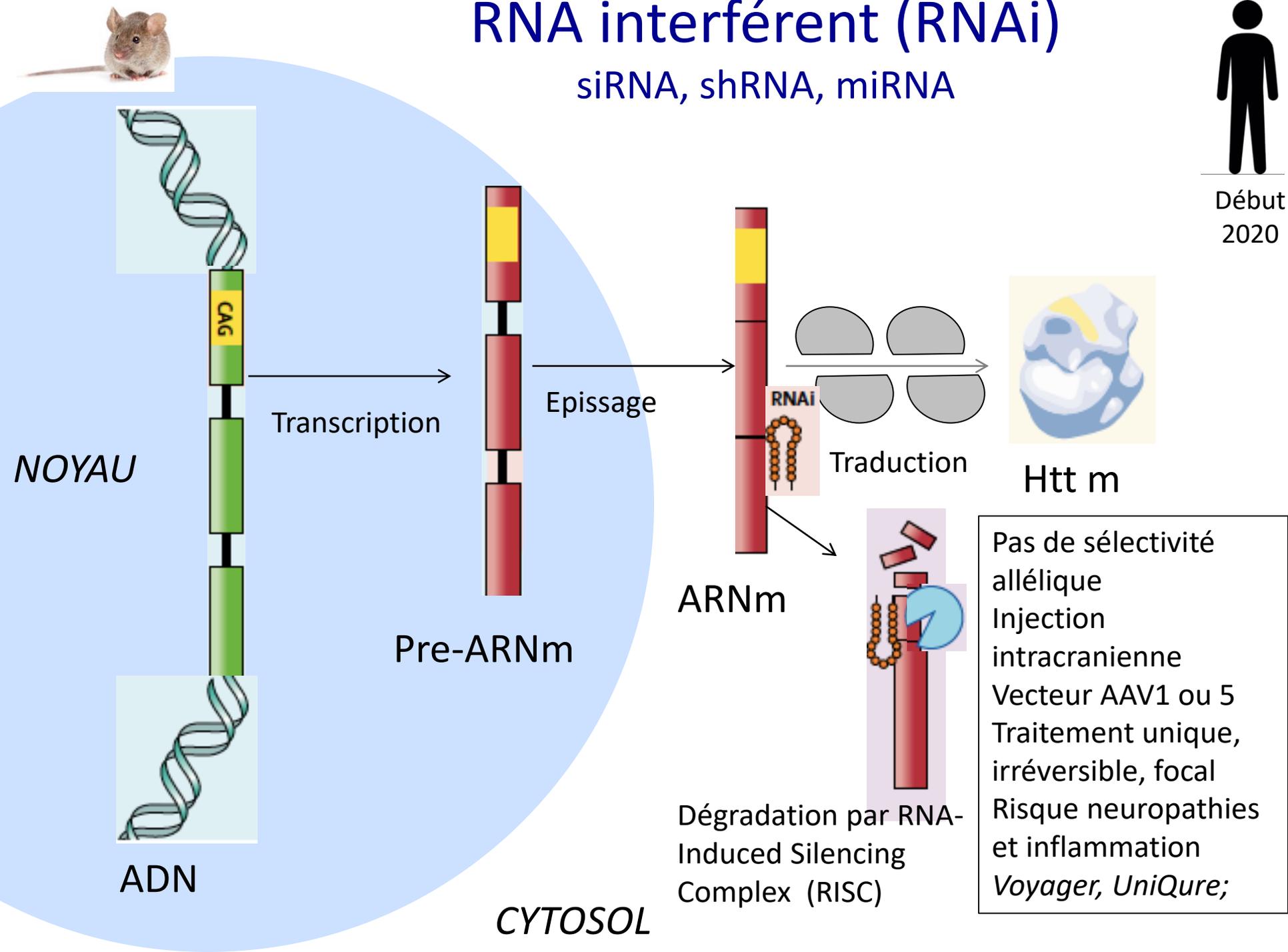
**Résultats PRECISION-HD et données OLE disponibles
attendus au 1er semestre 2021**

RNA interférent (RNAi)

siRNA, shRNA, miRNA



Début
2020



NOYAU

ADN

Transcription

Epissage

Traduction

ARNm

Pre-ARNm

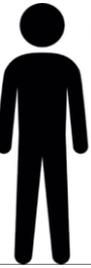
Htt m

Dégradation par RNA-Induced Silencing Complex (RISC)

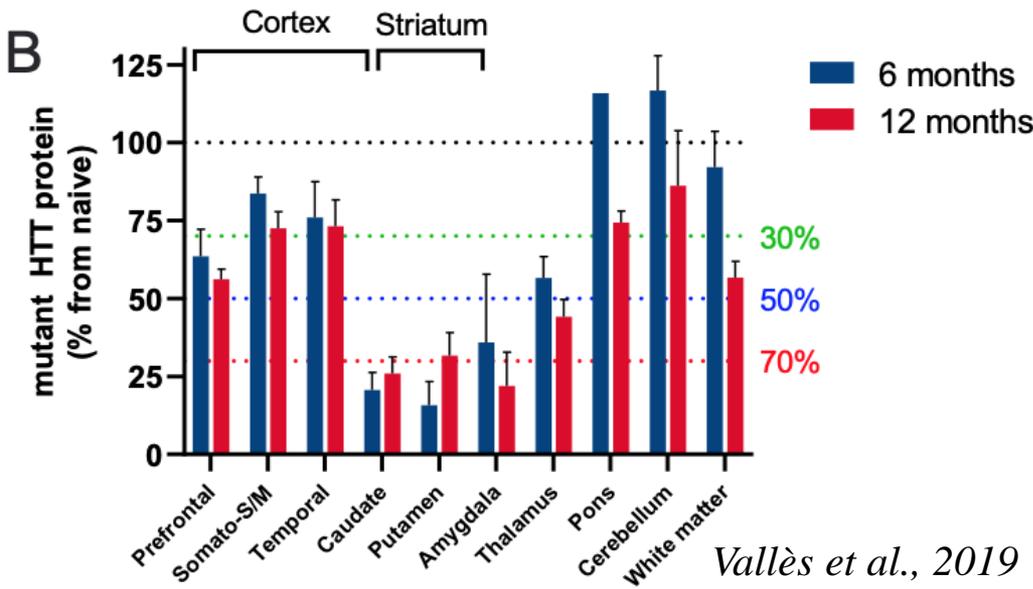
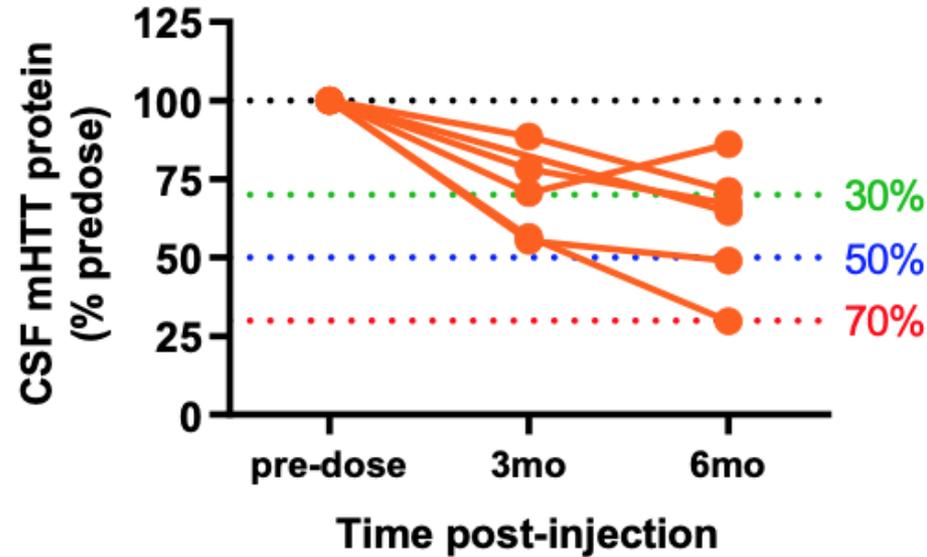
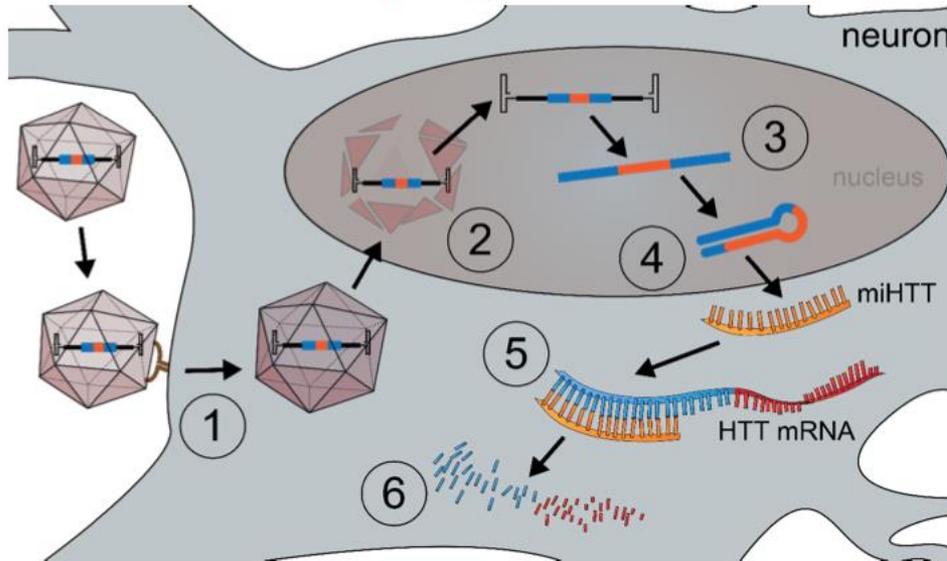
Pas de sélectivité allélique
Injection intracrânienne
Vecteur AAV1 ou 5
Traitement unique, irréversible, focal
Risque neuropathies et inflammation
Voyager, UniQure;

CYTOSOL

UniQure AMT-130



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

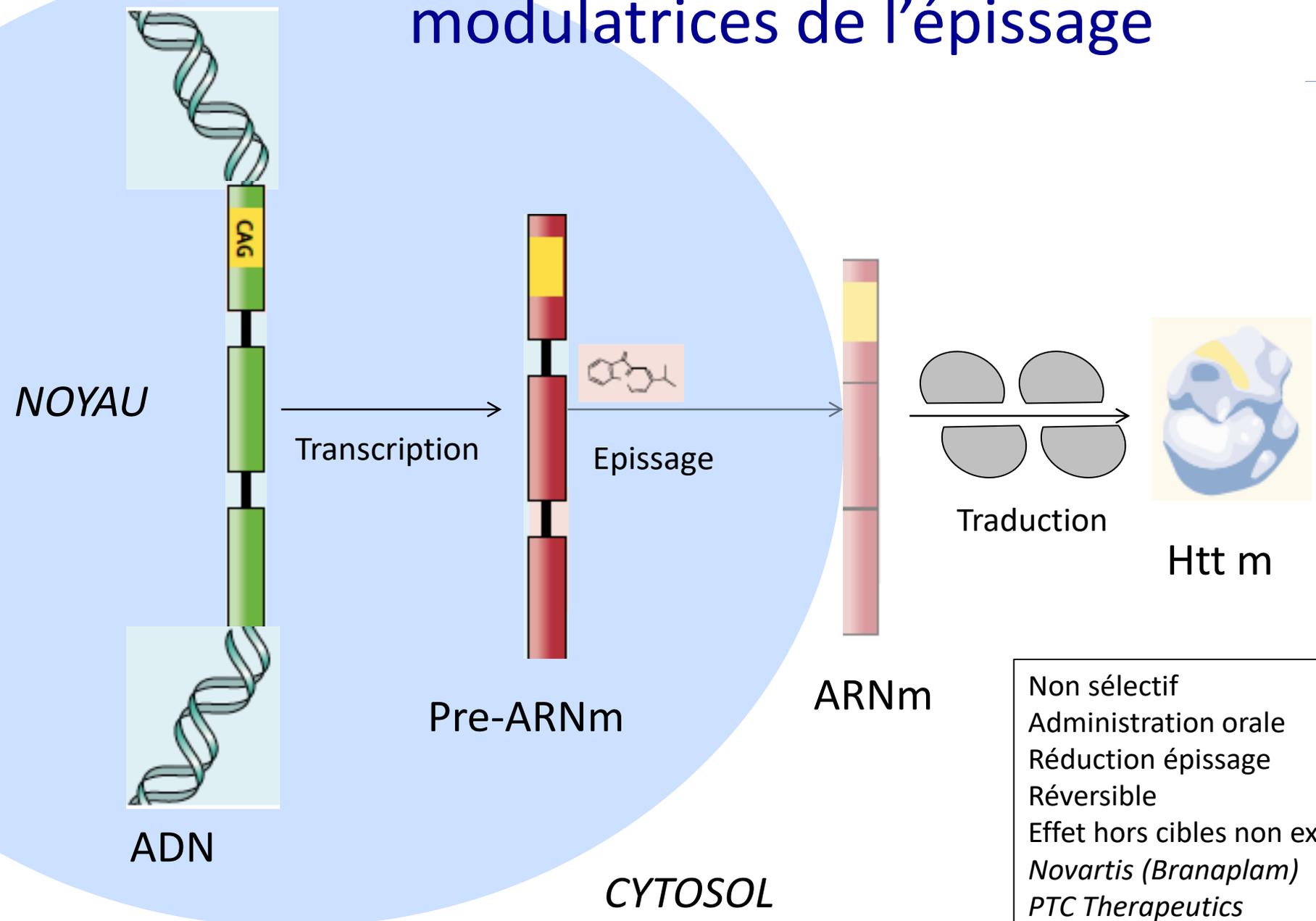


- Injection intra striatale
- Phase I/II juin 2020 Fin dec 2022 USA N= 26
 - 16 traités / 10 placebo;
 - 4 patients inclus (oct. 2020)
- Suivi 18 mois/ 5 ans



Fibroblastes
Amyotrophie
spinale

Petites molécules modulatrices de l'épissage



- Non sélectif
- Administration orale
- Réduction épissage
- Réversible
- Effet hors cibles non exclu
- Novartis (*Branaplam*)
- PTC Therapeutics

Remerciements

Pr Anne Catherine Bachoud Lévi et toute l'équipe du CRMH
Mondor

Madame Catherine Kerting (Roche)

Madame Carleen Gentry (Wave Live Science)

Et pour d'autres maladies génétiques, des traitements déjà disponibles...

Trois traitements disponibles dans la SMA

Le Spinraza®



- Un **oligonucléotide antisens** qui agit sur la maturation du **gène SMN2**.
- Administration régulière par voie intrathécale

Le Zolgensma®



- Un **produit de thérapie génique** qui apporte, à l'aide d'un vecteur viral, **le gène SMN1**
- Administration unique par voie intraveineuse

L'Evrysdi®



- Une **petite molécule** qui agit sur la maturation du **gène SMN2**.
- Administration quotidienne par voie orale