

1	Promoteur : CHU Angers																									
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : RP103 + Placebo																									
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : bitartrate de cystéamine																									
4	Titre complet de la recherche : CYST-HD - Essai multicentrique de traitement de la maladie de Huntington par la cystéamine																									
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">NOM</th> <th style="width: 33%;">SERVICE</th> <th style="width: 33%;">ETABLISSEMENT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pr Bachoud-Lévi</td> <td>Service de Neurologie</td> <td>CHU HENRI MONDOR (Créteil)</td> </tr> <tr> <td>Dr Goizet</td> <td>Service de Neurologie</td> <td>CHU BORDEAUX</td> </tr> <tr> <td>Pr Krystkowiak Dr Simonin</td> <td>Service de Neurologie</td> <td>CHU AMIENS-LILLE</td> </tr> <tr> <td>Pr Azulay</td> <td>Service de Neurologie</td> <td>CHU MARSEILLE</td> </tr> <tr> <td>Pr Tranchant</td> <td>Service de Neurologie</td> <td>CHU STRASBOURG</td> </tr> <tr> <td>Dr Calvas</td> <td>Centre d'Investigation Clinique</td> <td>CHU TOULOUSE</td> </tr> <tr> <td>Dr Durr</td> <td>Service de Génétique</td> <td>CHU PITIE SALPETRIERE (Paris)</td> </tr> </tbody> </table>		NOM	SERVICE	ETABLISSEMENT	Pr Bachoud-Lévi	Service de Neurologie	CHU HENRI MONDOR (Créteil)	Dr Goizet	Service de Neurologie	CHU BORDEAUX	Pr Krystkowiak Dr Simonin	Service de Neurologie	CHU AMIENS-LILLE	Pr Azulay	Service de Neurologie	CHU MARSEILLE	Pr Tranchant	Service de Neurologie	CHU STRASBOURG	Dr Calvas	Centre d'Investigation Clinique	CHU TOULOUSE	Dr Durr	Service de Génétique	CHU PITIE SALPETRIERE (Paris)
NOM	SERVICE	ETABLISSEMENT																								
Pr Bachoud-Lévi	Service de Neurologie	CHU HENRI MONDOR (Créteil)																								
Dr Goizet	Service de Neurologie	CHU BORDEAUX																								
Pr Krystkowiak Dr Simonin	Service de Neurologie	CHU AMIENS-LILLE																								
Pr Azulay	Service de Neurologie	CHU MARSEILLE																								
Pr Tranchant	Service de Neurologie	CHU STRASBOURG																								
Dr Calvas	Centre d'Investigation Clinique	CHU TOULOUSE																								
Dr Durr	Service de Génétique	CHU PITIE SALPETRIERE (Paris)																								
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : 9 centres																									
7	Publications <sup>3</sup> : Christophe Verny, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating cysteamine in Huntington's Disease																									
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : phase II-III																								
8.1	- date de la première inclusion : 21/10/2010																									
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 31/08/2017																									
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer																									

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

	<p>l'effet de la cystéamine chez les patients symptomatiques atteints de la maladie de Huntington en comparant les deux groupes de patients (cystéamine versus placebo) sur les résultats du score moteur de l'Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS).</p> <p>Les objectifs secondaires sont de conforter cette activité en comparant les deux groupes (cystéamine vs placebo) avec des échelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Fonctionnelles : UHDRS fonctionnelle, Echelle de Capacité Fonctionnelle Totale (CFT), Score de dépendance.</li> <li>-Neuropsychologiques : UHDRS neuropsychologiques (Symbol Digit Code, Stroop et Fluence littérale PRV), Trail Making Test A et B, et fluence catégorielle (animaux), test de barrage de figures, Mattis Dementia Rating Scale, Hopkins Verbal Learning Test (traduits en français), Vitesse articulatoire.</li> <li>-Psychiatriques : UHDRS psychiatriques, MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale).</li> </ul> <p>Une évaluation motrice sera réalisée avec des mesure de la vitesse des mouvements volontaires (Test moteur : temps nécessaire pour réaliser 40 mouvements successifs entre deux cibles situées à 30 cm l'une de l'autre)</p> <p>Des dosages (pré-dose, c'est-à-dire avant la prise de RP103) du BDNF sérique et de la cystéamine seront effectués régulièrement et chercheront à confirmer l'activité de la cystéamine sur ce marqueur biologique.</p> <p>Une comparaison de l'évolution sera effectuée sur 18 mois avant/après traitement sur l'ensemble des patients</p>
11	<p>Méthodologie de la recherche<sup>4</sup>:</p> <p>Le diagramme illustre la méthodologie de la recherche sur une timeline de 0 à 72 mois. Les points de mesure sont indiqués tous les 3 mois. La phase d'inclusion (0-18 mois) comprend une analyse de l'essai à 15 mois. À 18 mois, les patients sont randomisés : le groupe traitement (jaune) continue de recevoir le traitement, tandis que le groupe placebo (bleu) est transféré dans la phase de traitement compassionnel. À 36 mois, une analyse de la cohorte est réalisée. La phase de prolongation de l'étude (36-72 mois) voit tous les patients recevoir le traitement.</p>
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :
12.1	- nombre de personnes prévues : 96
12.2	- nombre de personnes analysées : 96
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Maladie de Huntington</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie cliniquement déclarée depuis au moins un an, ayant conduit à consulter (mouvements anormaux, troubles neuropsychiatriques, déficience neuropsychologique).</li> <li>- UHDRS moteur <math>\geq 5</math></li> <li>- Patient autonome TFC <math>&gt; 10</math> (<math>\geq 11</math>)</li> <li>- Maladie de Huntington démontrée par la présence d'un nombre anormal de trinuécléotides : CAG <math>&gt; 38</math> dans le 1er exon du gène de la huntingtine.</li> <li>- Age compris entre 18 et 65 ans.</li> <li>- Sujet intégré familialement.</li> <li>- Obtention de la signature du consentement volontaire du patient participant à l'étude</li> <li>- Patients désireux et capables de prendre des médicaments par voie orale, et de se conformer aux procédures spécifiques de l'étude</li> </ul> <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Détérioration intellectuelle sévère ou troubles neuropsychiatriques rendant le suivi longitudinal trop compliqué ou la compréhension du protocole insuffisante pour la signature du consentement</li> <li>- Non-observance des rendez-vous et des traitements symptomatiques avant l'inclusion.</li> <li>- Les patients présentant une contre-indication à la réalisation du bilan d'imagerie (dont la claustrophobie).</li> <li>- Les patients n'ayant pas donné leur consentement écrit, éclairé et signé.</li> <li>- Les patients n'étant pas affiliés ou n'ayant pas droit à la Sécurité Sociale.</li> <li>- Les patients privés de liberté par décision administrative ou judiciaire, ou les patients sous tutelle.</li> </ul>

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes enceintes (le test de grossesse sera réalisé systématiquement pour les femmes à risque) ou allaitant.</li> <li>- Les femmes susceptibles de débuter une grossesse pendant la durée de l'étude et n'ayant pas de contraception.</li> <li>- Les patients ayant développé une hypersensibilité à la cystéamine ou à la pénicillamine (contre-indication de la cystéamine).</li> <li>- Lésion cérébrale intercurrente à l'IRM. Anomalies morphologiques cérébrales, autres que celles caractéristiques de la maladie.</li> <li>- Maladie associée ayant un retentissement neurologique.</li> <li>- Affection viscérale grave, évolutive, mettant en jeu le pronostic vital.</li> <li>- Affection mentale susceptible de perturber l'adhésion au protocole, et notamment antécédents d'hallucinations spontanées et/ou induites par les médicaments ; antécédents de dépression grave ayant nécessité des hospitalisations répétées ; antécédents de tentatives de suicide répétées.</li> <li>- Participation en cours, ou interrompue depuis moins de trois mois, à un protocole thérapeutique de la maladie de Huntington à l'exception des patients inclus dans un essai visant à évaluer des traitements symptomatiques prescrits hors protocole. Ces patients pourront être inclus dès la sortie du protocole symptomatique.</li> <li>- Patient ayant des antécédents d'interventions chirurgicales visant à améliorer les symptômes de la maladie de Huntington tels que greffe de neurone, stimulation cérébrale profonde, perfusion d'agent neurotrophique.</li> </ul>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Le traitement à l'étude est le RP103 dosé à 75mg. Le principe actif est le bitartrate de cystéamine. + Placebo
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 18 mois de traitement
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :
17 17.1 17.2 17.3	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>Il s'agit d'une échelle élaborée par Huntington Study Group qui s'en sert, depuis 1996, pour évaluer l'effet de divers traitements médicamenteux de la maladie de Huntington. Il existe aujourd'hui une banque de données rassemblant plus de 4000 formulaires UHDRS, ce qui donne une grande puissance à cette échelle et confirme la possibilité de son utilisation par de très nombreux cotuteurs différents dans le cadre d'études multicentriques. Evaluée par une équipe entraînée, elle montre en effet une faible variabilité inter-cotuteur (UHDRS, Huntington Study group, 1996). Il s'agit de la seule échelle internationale validée pour l'évaluation de la maladie de Huntington. Cette échelle a été validée en langue française par le Réseau Huntington de la Langue Française (RHLF).</p> <p>Une évaluation motrice sera réalisée avec des mesure de la vitesse des mouvements volontaires (Test moteur : temps nécessaire pour réaliser 40 mouvements successifs entre deux cibles situées à 30 cm l'une de l'autre)</p> <p>Des dosages (pré-dose, c'est-à-dire avant la prise de RP103) du BDNF sérique et de la cystéamine seront effectués régulièrement et chercheront à confirmer l'activité de la cystéamine sur ce marqueur biologique.</p> <p>Une comparaison de l'évolution sera effectuée sur 18 mois avant/après traitement sur l'ensemble des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'efficacité :</li> <li>- de sécurité :</li> <li>- autre(s) :</li> </ul>
18	Analyses statistiques :
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1 19.2 19.3	<p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>Nous n'avons pas mis en évidence un effet du traitement en cystéamine sur le score moteur de patients atteints de la maladie de Huntington sur 18 mois de traitement. Après la levée d'aveugle, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant reçu le placebo et ceux ayant déjà reçu le traitement durant la phase initiale.</p> <p>Il serait intéressant de comparer les données de notre cohorte de patients, qui ont reçu le traitement pendant au maximum 72 mois, avec des données de patients témoins atteints de Huntington et n'ayant pas reçu de traitement sur une période similaire. Ces données existent dans des registres nationaux.</p>

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.



- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :

Au total, 10 événements indésirables graves possiblement liés au traitement expérimental ont été déclarés aux autorités, survenus chez les 96 patients inclus dans l'étude et traités au long cours (76 patients traités pendant les 36 premiers mois de l'étude et 14 patients traités pendant 72 mois (dont 18 mois en aveugle)).

Selon la brochure investigateur du produit et sur les données de patients traités au long cours pour une cystinose néphropathique les événements indésirables attendus étaient essentiellement des troubles gastro-intestinaux et une odeur anormale de la peau. Les effets indésirables graves attendus étaient des troubles gastro-intestinaux tels que vomissements, douleurs abdominales, diarrhées de grade 3. Seule une insuffisance rénale de grade 3 était possiblement imputée au traitement (mais également possiblement liée à la pathologie sous-jacente).

L'étude CYST-HD est la première étude évaluant les effets de la cystéamine chez des patients ayant une maladie de Huntington. Les effets indésirables correspondent au profil de sécurité attendu : effets gastro-intestinaux, fatigue, céphalées, diminution de l'appétit. Ces effets attendus étaient non graves. Les effets indésirables graves déclarés au cours de l'étude évalués comme possiblement liés au traitement l'ont été souvent pour cause de non possibilité d'écarter totalement le rôle du médicament expérimental malgré une faible suspicion. Ainsi les cas de suicide, confusion, décès de cause inexpliquée, infarctus du myocarde sont plus probablement liés à la pathologie sous-jacente ou à des co-morbidités des patients qu'au traitement expérimental lui-même.

Les effets indésirables à type de lymphopénie et d'augmentation des enzymes hépatiques possiblement liés à la molécule font partie du profil d'effets indésirables de la cystéamine (RCP Procysbi®).

Au vu des données de cette étude, la cystéamine apparaît comme une molécule à faible risque chez ces patients. Les principaux effets indésirables détectés sont les effets gastro-intestinaux majoritairement non graves. Peu d'effets indésirables graves sont formellement imputables à la cystéamine prise au long cours à une posologie de 1200 mg journalière. D'après ces données, les valeurs des NFS (globules blancs) et des enzymes hépatiques sont à surveiller, ce qui est compatible avec le RCP du Procysbi® :

Leucopénie et fonction hépatique anormale : la cystéamine a parfois été associée à une leucopénie réversible et une fonction hépatique anormale. Par conséquent, la numération de la formule sanguine et la fonction hépatique doivent être surveillées.

Les autres effets indésirables à l'origine des précautions d'emploi du Procysbi®, à type de lésions cutanées graves, ulcères et saignements gastro-intestinaux, atteintes du système nerveux central et hypertension intracrânienne bénigne n'ont pas été recensés au cours de cette étude.

- Conclusion :

En résumé, les résultats de cette étude montrent que le traitement est bien toléré chez les patients atteints de la maladie de huntington. Cette étude n'a pas démontré statistiquement l'efficacité de la cystéamine. Cependant, des informations complémentaires ont été apportées pour la conduite de futures études.

Le travail à venir est de comparer les données recueillies dans le cadre de cette étude aux données de patients suivis en pratique courante.

20 Date du rapport : 21/06/2019

21 Numéro EudraCT : 2010-019444-39

22 Date de transmission du rapport : 21/06/2019  
Signature :



Nom / qualité : Elsa Livonnet Directrice des Affaires Médicales et de la Recherche