



EXISTE-T-IL UNE PLACE POUR LES INHIBITEURS DE BACE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Barcelone, Espagne le 25 Octobre, 2108. Ces dernières années les inhibiteurs de BACE sont apparus comme une des classes pharmaceutiques les plus prometteuses pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA). Cependant, les résultats décevants d'une étude clinique de Phase 3 présentés lors de la conférence Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) à Barcelone, Espagne, ont tempéré l'optimisme entourant l'inhibition de la BACE, et plusieurs investigateurs de laboratoires pharmaceutiques développant des inhibiteurs de BACE se sont retrouvés lors du congrès pour examiner les bénéfices et risques potentiels de l'inhibition de la BACE.

BACE1 est un enzyme clivant le précurseur de la protéine β -amyloïde, la première étape de la production de la β -amyloïde, protéine qui forme des plaques caractéristiques retrouvées dans le cerveau des personnes atteintes de la MA. Dans les modèles animaux de la MA, l'inhibition de la BACE montre une réduction de la production de la protéine β -amyloïde, une résorption des plaques et une amélioration de la cognition. Parmi les différents inhibiteurs de BACE, verubecestat des laboratoires Merck est l'un des plus avancé. L'année dernière, Merck a mis fin à une étude sur le verubecestat chez les patients à un stage léger et modéré de la maladie d'Alzheimer lorsqu'une analyse intérimaire a montré que la molécule n'avait aucun effet sur le ralentissement du déclin cognitif. En partant du principe que cette molécule serait plus efficace si elle était administrée plus tôt dans le processus d'évolution de la maladie, avant la formation substantielle de plaque, ils ont décidé de continuer leur étude sur une population au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer. Cependant, en février 2018, Merck a stoppé l'étude après l'intervention d'un comité indépendant de contrôle des données qui soulignait l'absence de preuve d'efficacité. Plus troublant encore, les données présentées au CTAD le mercredi 24 octobre montraient que le traitement verubecestat était associé à une aggravation de toutes les mesures cliniques et à une augmentation des effets secondaires, selon Michael Egan de Merck and Co. «Cela était très surprenant et décevant, mais il est important d'analyser ces résultats pour voir ce que nous pouvons apprendre ».

Ces résultats soulèvent de nombreuses questions pour lesquelles nous n'avons à l'heure actuelle aucune réponse, selon Paul Aisen, Directeur de l'Alzheimer's Therapeutic Research Institute (ATRI) à l'University of Southern California. Par exemple, l'apparition rapide du déclin cognitif pourrait être lié à l'effet d'une diminution rapide de l'A β sur les fonctions synaptiques, ou l'inhibition de la BACE créerait un clivage d'un substrat autre que l'APP, ou bien encore la molécule aurait une activité qui serait hors cible. Ces effets pourraient être spécifiquement liés au verubecestat et d'autres inhibiteurs de BACE, ou bien il pourrait affecter la classe thérapeutique tout entière. « Ce sont là des questions essentielle », selon le Dr. Aisen.

Pierre Tariot du Banner Health System à Phoenix en Arizona a soulevé d'autres questions clés :

est-ce que l'effet négatif pourrait être lié à la dose, la durée du traitement ou la population spécifique recrutée ? Par exemple, si ces effets négatifs sont réversibles, un changement de posologie pourrait atténuer le problème. Tariot a également ajouté que quand il a téléphoné à ses patients pour leur dire que l'étude était arrêtée « Ils nous ont supplié de ne pas réagir de façon excessive ». En effet, les patients soulignent que la MA est une perspective terrifiante et que les effets secondaires sont un moindre mal par rapport à la maladie elle-même ou les autres effets secondaires pour les patients atteints d'autres pathologies comme le cancer.

La meilleure façon de répondre à ces questions, précisait le Dr. Aisen, c'est de partager ouvertement les données des nombreux essais cliniques menés par les scientifiques académiques et de l'industrie pharmaceutique. A cet effet, l'Alzheimer Association a organisé en urgence une session lors du CTAD pour explorer les résultats préliminaires des études sur d'autres inhibiteurs de BACE. Gary Romano de chez Janssen a présenté des données de leur essai clinique EARLY avec l'atabecestat dans une population de patients au stade prodromal, qui s'est terminé en mai 2018 à la suite d'une augmentation d'une enzyme du foie chez environ un tiers des patients. Bien que les niveaux soient revenus à la normal après l'arrêt du traitement, Janssen est arrivé à la conclusion que le ratio bénéfice/risque de cette molécule n'était pas appropriée pour un traitement préventif. Une analyse préliminaire des données de l'étude suggérait qu'un effet négatif sur les mesures cognitives pouvait être lié au dosage.

Pour Eli Lilly and Company, Albert Lo a présenté les données de leur essai clinique de Phase 2 sur l'inhibiteur de BACE LY3202626, une autre étude abandonnée rapidement au vu de la faible probabilité de résultats positifs. Eisai/Biogen et Novartis/Amgen ont également partagé des données préliminaires de leurs études en cours. Un point essentiel est que ces études ont colligé des données importantes sur l'imagerie et les biomarqueurs, qui seront analysées dans les prochains mois avec les données cliniques et cognitives afin de voir quels enseignements nous pourrions en tirer. Reisa Sperling, du Brigham and Women's Hospital et de l'Harvard Medical School à Boston et co-investigateur principal (avec Paul Aisen et Ron Petersen) du nouveau consortium ACTC (Alzheimer's Clinical Trials Consortium) suggère que le consortium pourrait agir en tant que tiers neutre pour analyser les données de toutes ces études.

Maria Carrillo, Chief Science Officer de l'Alzheimer's Association a précisé que l'Association tiendra des réunions dans les prochains mois pour tirer les enseignements de ces différents résultats afin d'informer les investigateurs des études en cours et à venir. « Nous nous devons d'optimiser toutes les opportunités pour réussir, c'est ensemble que nous pourrons avancer dans ce domaine. Nos patients attendent ».

Dans un autre symposium le Jeudi 25 Octobre, Randall Bateman de la Washington University de St. Louis, Missouri était à la tête d'un panel sur les inhibiteurs de BACE pour évaluer si c'est une thérapeutique adaptée pour la prévention et le traitement de la MA. Stefan Lichtenthaler du German Center for Neurodegenerative Diseases a suggéré que les résultats décevants de beaucoup d'études sur les inhibiteurs de BACE pourraient être lié au fait que le traitement démarre trop tard ou que les doses sont trop importantes. Selon lui, « En prenant ces précautions supplémentaires et en trouvant le bon dosage, je pense que BACE1 reste une excellente cible pour la prévention de la maladie d'Alzheimer ».

Eric McDade de la Washington University a ajouté que l'inhibition de la BACE pourrait être idéale

dans la prévention primaire et que les formes génétiques autosomiques dominantes de la MA sont un modèle prévisible dans lequel il souhaite étudier l'effet de ces interventions. L'étude du réseau DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer's Network) a montré que l'accumulation de l'amyloïde devient significative avant que les symptômes apparaissent chez les patients ayant une forme génétique autosomique dominante de la MA, ce qui donne aux investigateurs l'opportunité de décider quand et comment intervenir en utilisant des modèles adaptés. « Il est essentiel que nous continuions à explorer cette voie » a dit McDade.