

Agenda

- 18h00 – 18h05 : Accueil des participants
- 18h05 – 18h10 : Introduction (Hubert Aviolat)
- 18h10 – 18h40 : Ce que l'on sait sur le médicament candidat SKY-0515 pour la maladie de Huntington (Marie-Eve Brault)
- 18h40 – 19h00 : Questions / Réponses (Marie-Eve Brault / Katia Youssov)

Information

Merci de garder vos micros coupés pendant toute la durée du webinaire.

Merci de poser vos questions par écrit dans le chat.

Le webinaire sera enregistré. Si vous souhaitez rester anonyme, vous pouvez éteindre votre caméra et modifier votre nom affiché à l'écran.

Déclaration de conflits d'intérêt



Hubert Aviolat travaille chez AbbVie, une entreprise pharmaceutique. AbbVie n'a ni contribué à la conception, à la rédaction, à la révision de cet article ni à son approbation.

Marie-Eve Brault travaille chez Skyhawk Therapeutics, une entreprise pharmaceutique. Skyhawk Therapeutics a contribué à la conception, à la rédaction, à la révision de cet article et à son approbation.

Katia Youssef est consultante pour Novartis et Prilenia. Elle est l'investigatrice principale pour les programmes SOMCT03 (SOM Biotech), Select HD (Wave Life Sciences), V0559-CT01 (VICO Therapeutics/Allucent), Generation HD2 (Roche) et Enroll-HD.

Marie-Eve Brault

Marie-Eve est née au Québec, dans les Cantons de l'Est (Est de Montréal). Marie-Eve est biologiste moléculaire spécialisée dans les domaines de dommage à l'ADN et de la régulation de l'ARN. Marie-Eve a obtenu son doctorat à l'université McGill de Montréal, dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire, a effectué un postdoctorat à l'Institut du Cancer Dana Farber de Boston, qui est affilié à l'Université de Harvard, dans le domaine des dommages à l'ADN et à la régulation de l'ARN. Au cours des 15 dernières années, Marie-Eve a travaillé dans le milieu académique et dans l'industrie pharmaceutique, dans la recherche sur la biologie de l'ARN appliquée au cancer et aux maladies neurodégénératives. Au cours de sa carrière, elle a aidé à faire progresser de nouvelles approches thérapeutiques (comme les thérapies ciblant l'ARN par des petites molécules), et ceux de la découverte jusqu'aux étapes cliniques.

Katia Youssov

Katia Youssov, est neurologue, ancienne interne et cheffe de clinique des hôpitaux de Paris. Elle a été recrutée à l'Hôpital Henri Mondor par le professeur Bachoud-Levi lors de la création du Centre de référence pour la maladie de Huntington (CRMH-MH) en 2005. Membre de l'équipe de recherche du NPI, créée par le professeur Bachoud-Levi (laboratoire rattaché à l'INSERM, au département d'études cognitives de l'École normale supérieure et à l'université de Créteil), elle a activement participé depuis 20 ans aux activités de soins, de recherche, et de formation du Centre de référence pour la maladie de Huntington. Elle a été investigatrice dans tous les essais cliniques ayant eu lieu à Mondor pour la MH et été « investigateur principal » de plusieurs études depuis 2021. Elle a repris en 2024 la coordination de la plateforme d'expertise maladies rares Grand Paris Est Esmara puis, à partir d'août 2025, la coordination nationale du centre de référence pour la maladie de Huntington. Elle a également participé au conseil scientifique de l'association Huntington France, pendant de nombreuses années.



Cibler la cause, changer l'avenir de la maladie de Huntington

Faire progresser la science, soutenir la communauté,
lutter ensemble contre la maladie de Huntington.

SKY-0515

En savoir plus sur nos petites molécules ciblant l'ARN
falcon-hd.com / skyhawktx.com



Données préliminaires non auditées –
susceptibles d’être modifiées.

Recherche et présentation :

Marie-Eve Brault

Directrice, Discovery Biology
Skyhawk Therapeutics, Inc.



- Notre équipe est composée d'experts dans les domaines de l'ARN, des maladies rares ou neurodégénératives et du cancer, incluant des biologistes, chimistes, bioinformaticiens, médecins et développeurs de petites molécules et médicaments.
- Nous sommes situés a Waltham (Massachusetts, États-Unis) et Bâle (Suisse) avec un total de 70 employés.

Waltham, MA, États-Unis



Bâle, Suisse



Le SKY-0515 est une petite molécule conçue pour modifier la façon dont l'organisme traite le gène de la huntingtine

» L'objectif de Skyhawk est de changer le traitement de certaines maladies en créant des **médicaments oraux qui ciblent l'ARN**, l'information à l'intérieur de la cellule servant à la fabrication des protéines.

» Ces médicaments sont conçus pour **corriger ou ajuster le fonctionnement des cellules**, aidant ainsi à traiter les maladies à leur source (ex. HTT)

Une pilule à prendre par voie orale une fois par jour.

Vise à ralentir la progression de la maladie de Huntington.

Réduit les niveaux de protéines nocives (mHTT et PMS1) liées à la maladie.

Démontrée comme étant bien tolérée et active

*Basé sur les données préliminaires après 9 mois de l'étude de phase 1 en cours chez des patients atteints de MH

Types de thérapies en développement pour la maladie de Huntington

Petites molécules



Petits composés fabriqués en laboratoire

Généralement pris sous forme de comprimé

Peuvent se diffuser dans tout le corps, entrer dans les cellules et être conçus pour atteindre le cerveau

Acides nucléiques



Molécules de taille moyenne fabriquées en laboratoire

Doivent être administrées par injection dans le sang, les tissus ou la moelle épinière

Traitement localisé

Produits biologiques



Grosses molécules dérivées de sources vivantes (ex. thérapie génique)

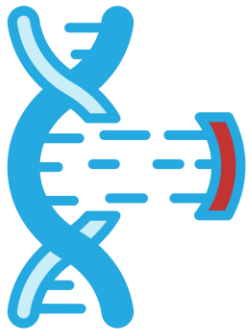
Doivent être administrées par injection dans le sang, les tissus ou la moelle épinière

Traitement localisé
Certaines technologies peuvent améliorer leur accès au cerveau et leur efficacité

La maladie de Huntington est causée par une mutation d'un gène appelé HTT

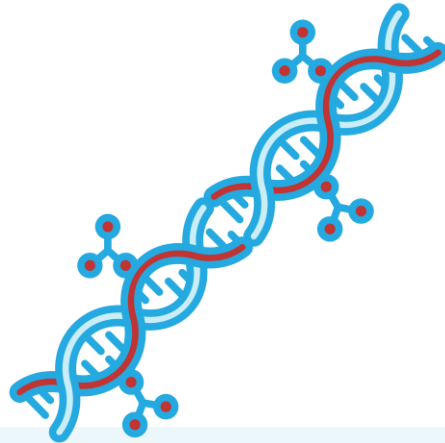
Mutation

Les personnes héritent d'un trop grand nombre de copies d'une petite séquence d'ADN appelée **CAG**.



Résultat

Cela entraîne la production d'une **protéine nocive** qui continue de s'allonger..



Dommage

Cette protéine endommage les cellules du cerveau et provoque leur mort.



Effet

Avec le temps, cela entraîne un **rétrécissement du cerveau**, affectant les mouvements, le fonctionnement, la pensée et les émotions.

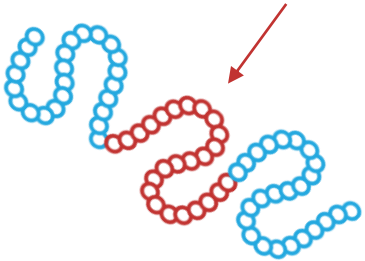


CAG est une petite séquence d'ADN qui se répète trop souvent (36 fois ou plus) chez les personnes atteintes de la maladie de Huntington.

PMS1 favorise l'augmentation des répétitions CAG et aggrave la maladie.

PMS1 et l'expansion somatique des répétitions CAG contribuent à la progression de la maladie

Cibler la protéine PMS1 pour freiner la progression de la maladie



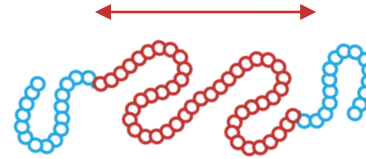
Répétitions CAG dès la naissance

Les personnes atteintes de MH naissent avec **plus de répétitions CAG** dans leur gène HTT.



Plus de répétitions = Apparition précoce

Un nombre plus élevé de répétitions CAG peut entraîner une **apparition plus précoce de la maladie**.



Expansion avec le temps

Avec le temps, le nombre de répétitions **augmente dans les cellules du cerveau**.

Diminution de PMS1 = expansion CAG plus lente = Progression de la maladie retardée

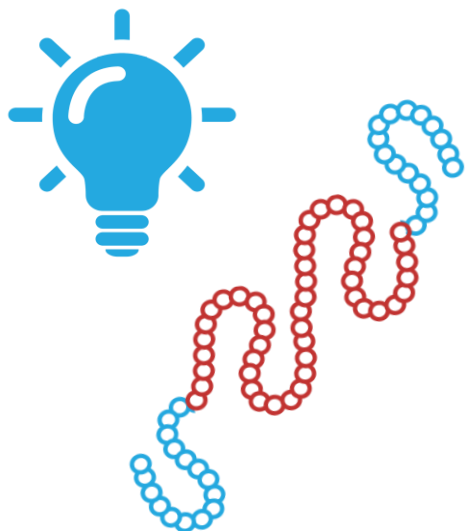
Une protéine appelée **PMS1 influence la vitesse d'augmentation des répétitions CAG**.

Réduire PMS1 pour ralentir l'expansion



L'expansion somatique des CAG correspond à l'augmentation des répétitions CAG dans certaines cellules au fil du temps.

SKY-0515 possède un double mécanisme d'action



HTT mutante : protéine anormale causée par l'excès de répétitions CAG dans l'ADN. Les répétitions CAG peuvent continuer à augmenter avec le temps et aggraver la maladie.

PMS1 est une protéine qui contribue à contrôler l'expansion des CAG et est liée au développement de la maladie.

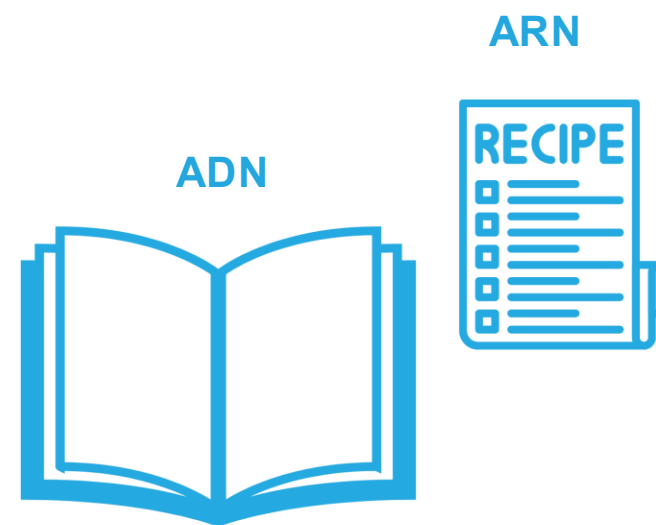
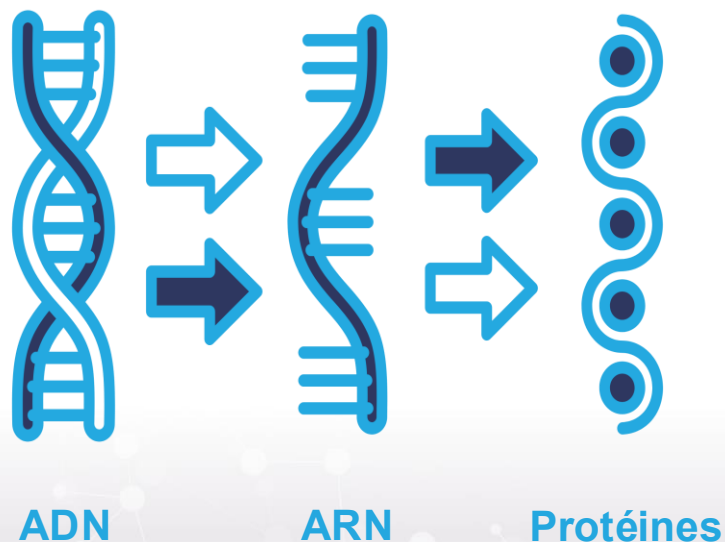
SKY-0515:

- réduit la quantité de protéine HTT nocive
- diminue la protéine PMS1
- aide à stopper les répétitions nocives de l'ADN.



Qu'est-ce que l'ARN ?

- Un **messager** dans la cellule
- Une molécule qui transporte les instructions de l'ADN vers le reste de la cellule pour fabriquer des protéines essentielles à la vie.



Analogie :

- L'ADN est comme un **livre de recettes**.
- L'ARN est la **fiche de recette copiée** depuis ce livre.
- On utilise cette fiche pour préparer le plat (la protéine) dans la cellule

Qu'est-ce qu'un médicament ciblant l'ARN ?

Un médicament ciblant l'ARN se lie à des parties spécifiques de l'ARN.

- Comme une **modification** apportée à la fiche de recette :

"Ajouter ceci"



"Retirer cela "



Cela peut :

- **Modifier la fonction de l'ARN** : empêcher la fabrication d'une protéine ou produire une protéine différente
- **Modifier la stabilité de l'ARN** : prolonger sa durée de vie ou accélérer sa dégradation
- **Influencer l'expression des gènes** sans modifier l'ADN



L'**épissage** est comparable à la modification d'une recette :
retirer ou ajouter des ingrédients peut changer le plat final, permettant de produire de bonnes protéines ou d'empêcher la production de protéines nocives.

SKY-0515 modifie la façon dont l'ARN est traité pour changer la production de protéines

- 1 L'ADN stocke les instructions** Vos gènes contiennent le code nécessaire à la fabrication des protéines.

Transcription

- 2 L'ARN pré-messager est créé** : L'organisme copie une partie de l'ADN en un message temporaire appelé ARN pré-messager

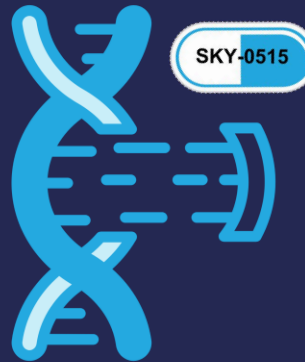
Épissage

- 3 L'ARN messenger est formé** : Ce message est modifié (**épissage**) pour supprimer les parties superflues, ne laissant que les instructions importantes.

Traduction

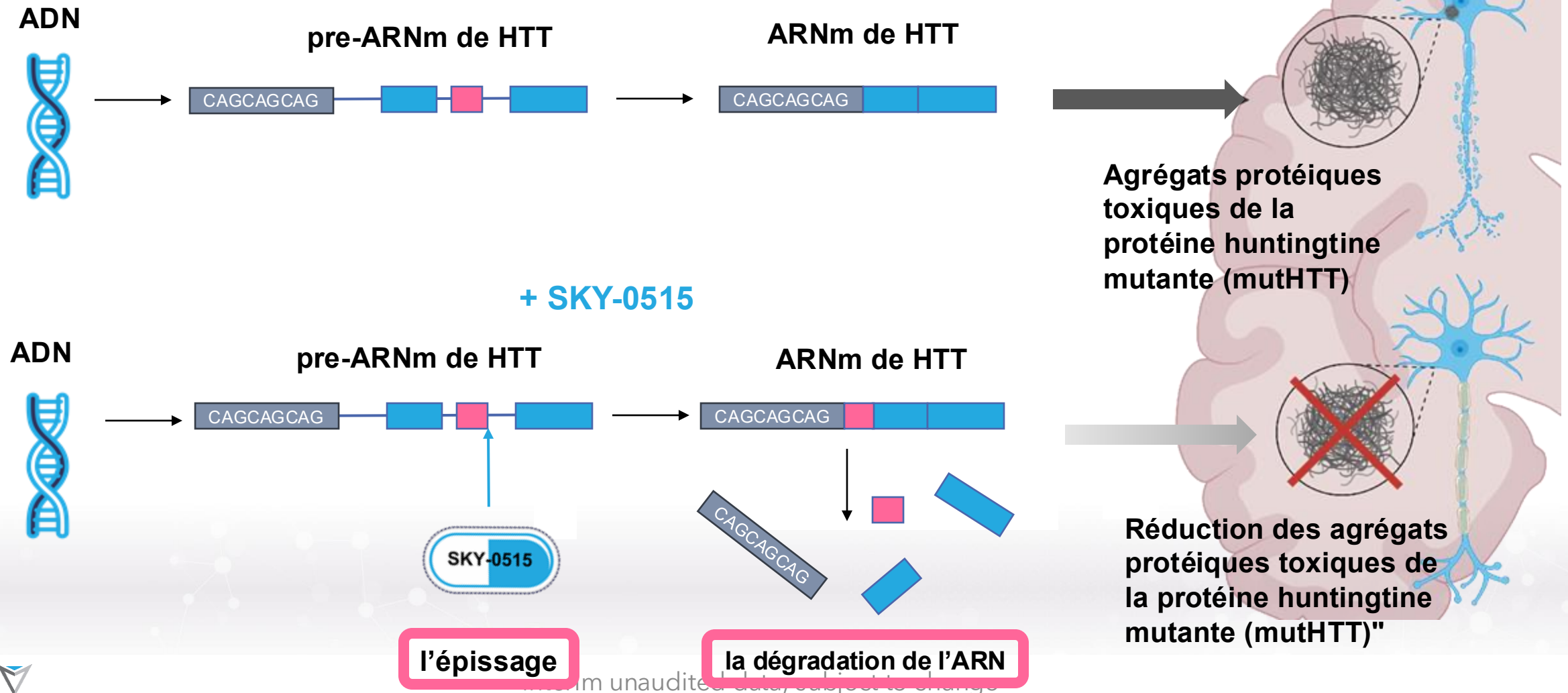
- 4 Les protéines sont fabriquées** : L'organisme lit l'ARN messenger et construit des protéines en suivant les instructions.

Le SKY-0515 modifie l'épissage. Ce médicament ajuste l'étape de modification pour empêcher l'ARNm de fabriquer les protéines nocives qui contribuent à la maladie de Huntington.



SKY-0515 vise à réduire la protéine mutante HTT toxique dans le cerveau

Le médicament modifie l'épissage et favorise la dégradation de l'ARN pour réduire les agrégats toxiques de protéines mutHTT.

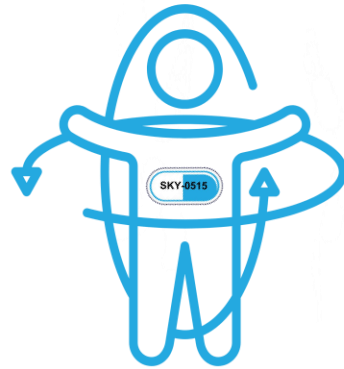


Le SKY-0515 est un comprimé quotidien conçu pour potentiellement ralentir ou réduire les dommages causés par la MH

Pris par voie
orale, une fois
par jour



Se diffuse dans
tout l'organisme, y
compris le cerveau.



Réduction de la protéine HTT :

Il réduit la quantité
de **protéine nocive de la
MH (HTT mutante)**, ce
qui aide à prévenir les
dommages aux cellules
cérébrales.



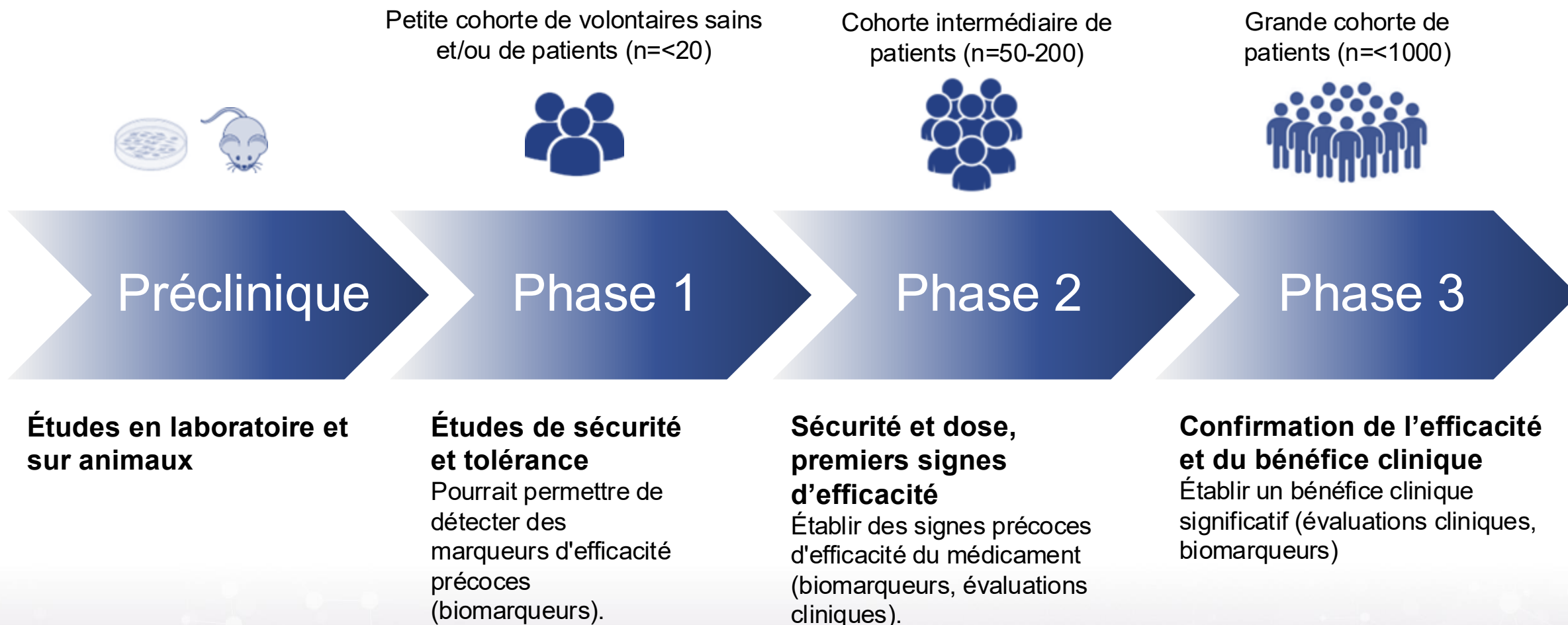
Réduction de la protéine PMS1 :

Il réduit également une
autre protéine (**PMS1**), ce
qui aide à empêcher la
croissance des **répétitions
nocives de l'ADN (CAG)**.



Le SKY-0515 possède un double mécanisme d'action

Programme standard de développement clinique



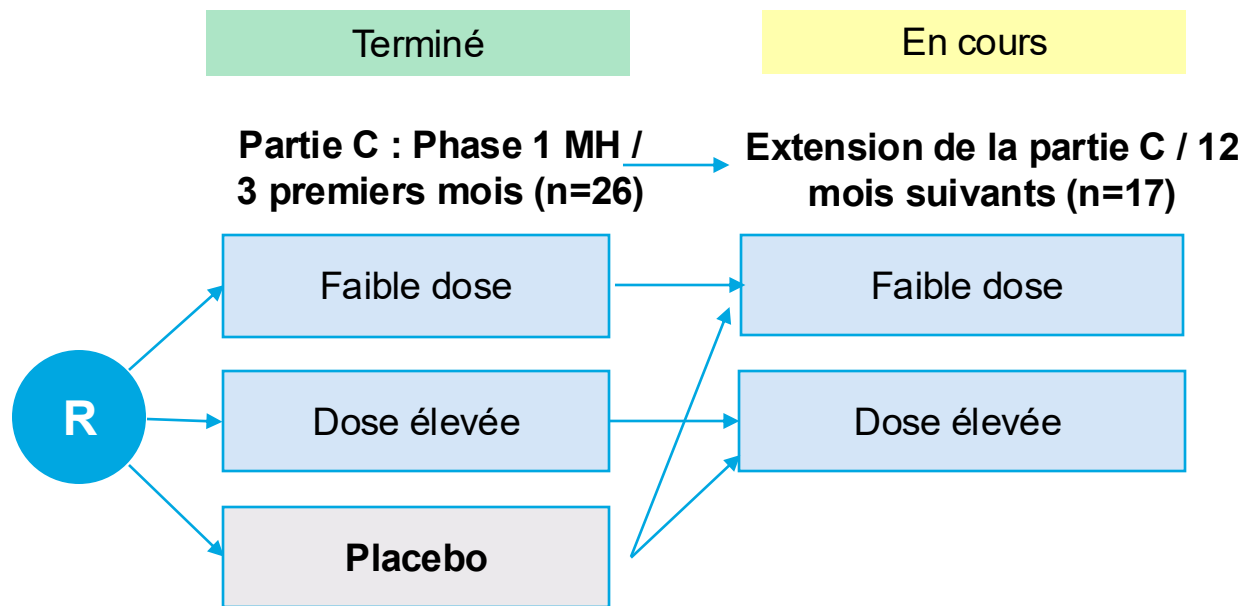
Skyhawk mène actuellement une phase 1 chez des patients atteints de la MH et a récemment débuté la phase 2/3 mondiale (n=500-600)

Interim unaudited data; subject to change

Aperçu de l'étude de Phase 1C : Étude chez les patients atteints de la MH

Détails de la Phase 1 Partie C du SKY-0515

- **3 premiers mois** : les patients reçoivent soit le médicament, soit un placebo (ni les médecins ni les patients ne savent lequel = double aveugle).
- **12 mois suivants** : tous les patients reçoivent le médicament.
- **Âge** : 25–70 ans.
- **Stade de la MH** : Précoce à intermédiaire.
 - TMS ≥ 6
 - IS ≥ 70
 - TFC ≥ 8



R = Randomisé (assigné par tirage au sort)

Objectif principal :

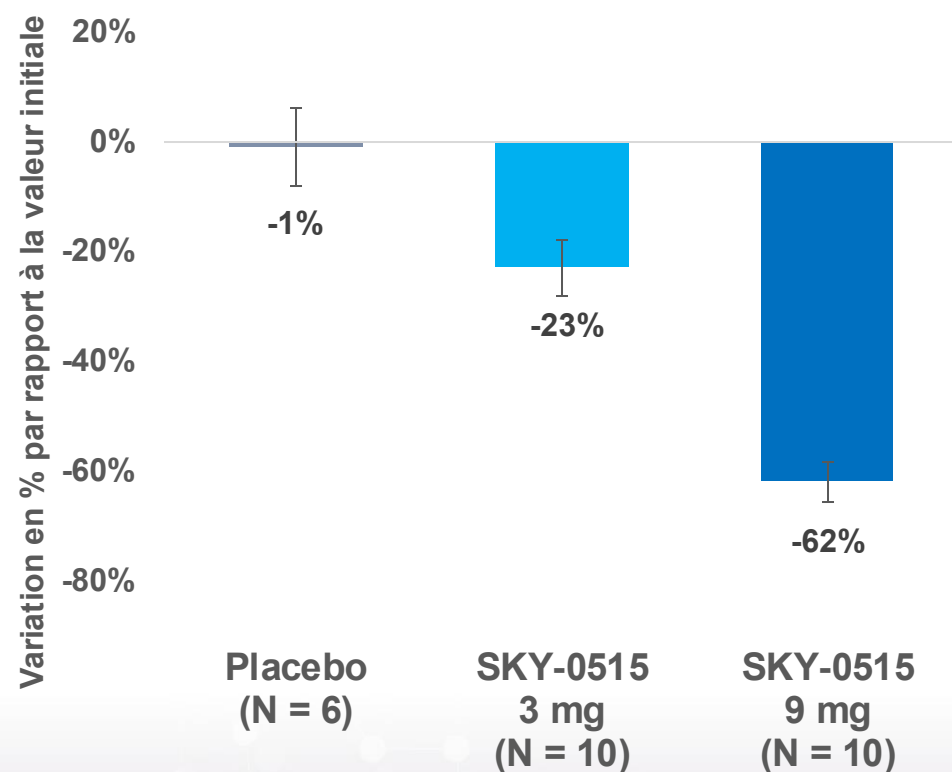
- Vérifier si le SKY-0515 est **sécuritaire et bien toléré**

Objectifs supplémentaires :

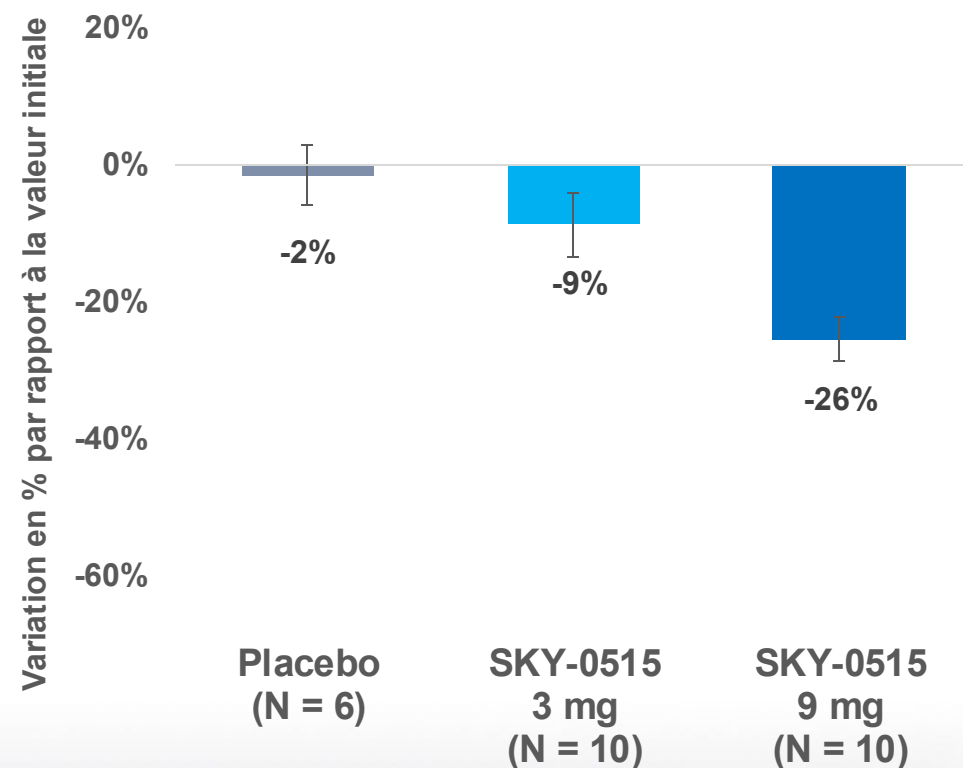
- Comment SKY-0515 **circule dans l'organisme** et atteint le cerveau.
- Dans quelle mesure elle **réduit les marqueurs liés à la MH** dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR).
- **Changements cérébraux** au fil du temps (mesurés par imagerie par résonance magnétique IRM).
- Résultats des **tests de motricité et de cognition**.

SKY-0515 réduit l'ARNm HTT et PMS1 dans le sang – Plus la dose est élevée, plus la réduction est importante

Diminution moyenne de l'ARNm HTT après 1 mois de traitement



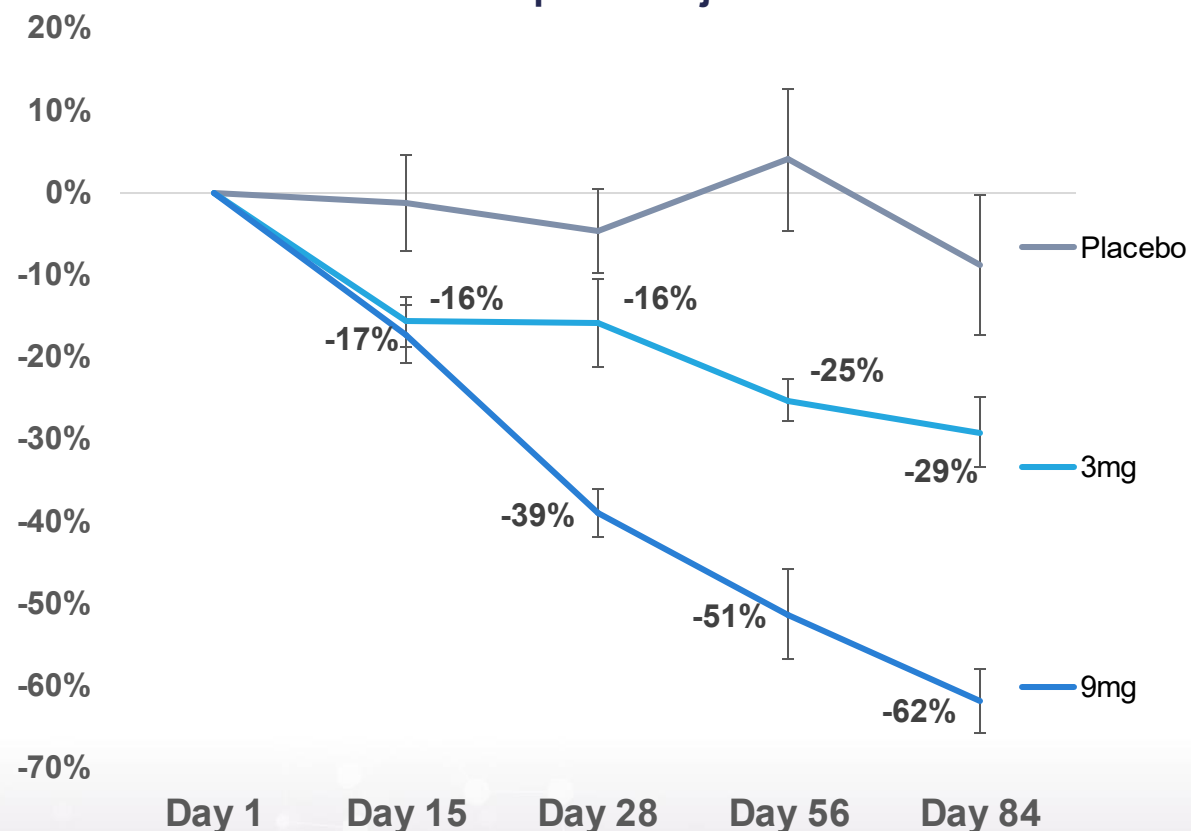
Diminution moyenne de l'ARNm PMS1 après 1 mois de traitement



Note : les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne.

Plus la dose de SKY-0515 est élevée, plus elle réduit la protéine nocive de la MH au fil du temps

Réduction de la protéine mHTT dans le sang des patients au cours des 84 premiers jours de traitement.



Réduction de l'ARNm mHTT dans le sang des patients au cours des 84 premiers jours de traitement.

3mg

-39%

9mg

-62%

1:1

Ratio de 1:1 entre la réduction de l'ARNm et celle de la protéine.

Note : les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne. Exclut les données du jour 84 pour le patient ayant arrêté le traitement à 9 mg au jour 73.

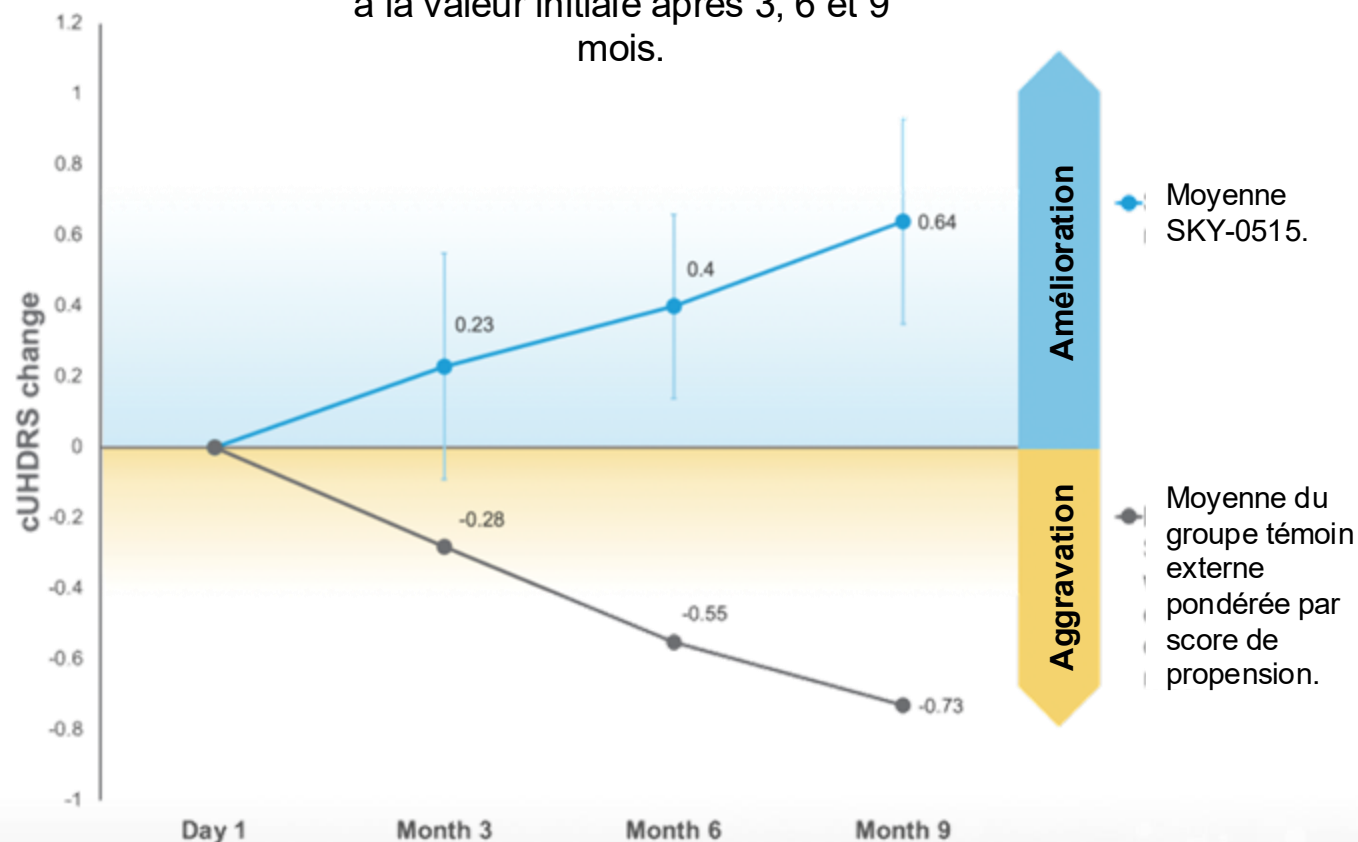
Effets sur le cUHDRS après 9 mois de traitement par le SKY-0515

- **Cohorte de patients de la Phase 1, Partie C**
- **Moyenne du cUHDRS à 3, 6 et 9 mois** pour les patients ayant reçu le SKY-0515 une fois par jour en continu pendant 9 mois (**BLEU**) comparativement à une cohorte d'histoire naturelle appariée (**GRIS**).
- **Données pour SKY-0515** recueillies auprès de 17 patients sous 4 mg ou 9 mg de SKY-0515 (données groupées/poolées).



cUHDRS = Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (Échelle d'évaluation composite unifiée de la maladie de Huntington) est un score unique utilisé par les médecins et les chercheurs pour suivre l'évolution de la maladie chez une personne au fil du temps.

Changement du cUHDRS par rapport à la valeur initiale après 3, 6 et 9 mois.



***Note :** Les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne ; la pondération par score de propension (n=325) a été effectuée à l'aide des bases de données Enroll-HD et TRACK-HD.

Sécurité

- SKY-0515 a été **bien tolérée** jusqu'à présent.
- Aucun **effet secondaire grave** n'a été identifié pour l'ensemble des doses testées.
- **Les niveaux de NfL** (un marqueur de sécurité) sont restés stables à toutes les doses, sans aucun signe suggérant des dommages nerveux.

Circulation du médicament dans l'organisme

- La quantité de SKY-0515 dans l'organisme augmente de façon **proportionnelle à la dose**.
- Le médicament atteint un niveau stable en environ une semaine et est **éliminé de l'organisme** quelques jours après l'arrêt du traitement.
- Une concentration similaire a été mesurée dans le sang et le **LCR (liquide céphalorachidien)**, confirmant que le SKY-0515 **pénètre efficacement dans le cerveau**

Fonctionnement du SKY-0515

- Avec une dose de 9 mg, SKY-0515 a réduit les taux d'**ARNm de la HTT** et de la **protéine mHTT** d'environ **62 %** dans le sang.
- L'**ARNm de PMS1** a été réduit d'environ **26 %** dans le sang.
- Les premiers résultats du **score cUHDRS** après 9 mois sont encourageants et suggèrent un **ralentissement potentiel** de la progression de la maladie par rapport au groupe témoin.

L'étude de Phase 1 (Partie C) a été conçue pour évaluer la **sécurité et la tolérance** du SKY-0515. Toutes les données d'efficacité sont préliminaires et basées sur une petite cohorte de patients.

Aucun effet secondaire majeur (apres 14 jours)

- La plupart des effets secondaires observés ne sont pas liés a SKY-0515
- Aucune personne n'a présenté d'effets secondaires graves, n'a arrêté de prendre le médicament ou n'a abandonné l'étude.
- Tous les effets secondaires étaient mineurs et ont disparu d'eux-mêmes.
- Le nombre de personnes présentant des effets secondaires n'a pas augmenté avec des doses plus élevées.

Participants with at least one:	Placebo (n=6)	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	9 mg (n=6)
Effet secondaire (tout type)	5 (83%)	6 (100%)	3 (50%)	4 (67%)
Effet secondaire majeur	0	0	0	0
Effet secondaire causant la mort	0	0	0	0
Arrêt de traitement en raison des effets secondaires	0	0	0	0
Abandon de l' étude en raison des effets secondaires	0	0	0	0
Effet secondaire mineur	5 (83%)	6 (100%)	3 (50%)	4 (67%)
Effet secondaire modéré	2 (33%)	0	1 (17%)	1 (17%)
Effet secondaire non relié a SKY-0515	5 (83%)	4 (67%)	2 (33%)	2 (33%)
Effet probablement non relié	2 (33%)	3 (50%)	2 (33%)	2 (33%)
Pourrait etre relié (mineur seulement)	0	1 (17%)	0	1 (17%)



n=6 signifie qu'il y avait un total de 6 individus dans le groupe

Résultats après 3 mois

- Effets secondaires similaires entre les personnes ayant reçu le placebo, 3 mg ou 9 mg de SKY-0515.
- Aucun changement important n'a été observé dans les analyses de laboratoire, les tracés cardiaques ou les signes vitaux.

Effets secondaires majeurs :

Mal de tête (possiblement lié) : disparu en 10 jours

Psychose (peu probablement liée) : disparue en 3 jours

Effets secondaires modérés:

- **Mal de tête** (possiblement lié): disparu en 3 jours
- **Chute** (non reliée au médicament)

À ce jour, tous les participants ont reçu SKY-0515 depuis au moins 9 mois.

Aperçu des études de Phase 2/3 (Falcon-HD) : Patients atteints de la MH

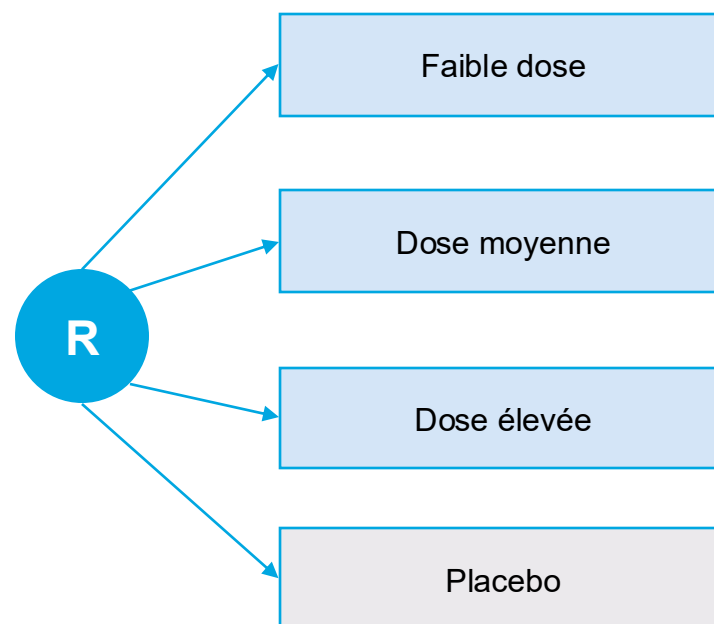
Australie, Nouvelle-Zélande, Georgie + autres pays à venir

Détails des études SKY-0515 Phase 2/3 (à gauche)

- **Durée totale de 12 à 18 mois.**
- Les participants reçoivent **aléatoirement** soit SKY-0515, soit un placebo (ni les médecins ni les patients ne savent lequel).
- **Âge** : 25 ans et plus.
- **Test génétique de la MH** : CAG $\geq$ 40.
- **Stade de la MH** : Précoce à intermédiaire.
 - TMS $\geq$ 6
 - IS $\geq$ 70
 - TFC $\geq$ 10

Recrutement des patients en cours :

**Phase 2/3 (Patients MH stades
HD-ISS 2 – 3) n=400**



Objectif principal de l'étude

- Mesurer les variations de la **mHTT** dans le sang et les **résultats cliniques**.

Objectifs supplémentaires

- Vérifier la **sécurité** (tout effet secondaire ou effet secondaire grave).
- Mesurer les **changements cérébraux** (taille d'une zone du cerveau appelée le noyau caudé).
- Suivre les **mouvements, la cognition et le fonctionnement quotidien** (à l'aide de tests cliniques).
- Voir si le traitement aide à **ralentir ou à retarder** la progression de la MH.

Critères d'Inclusion :

- Âgé de 25 ans ou plus.
- Maladie de Huntington confirmée par test génétique, avec une modification spécifique dans l'exon 1 du gène HTT (répétition CAG de 40 ou plus).
- Score de Capacité Fonctionnelle Totale (**TFC**) de 10 ou plus.
- Score Moteur Total (**TMS**) de 6 ou plus.
- Score d'Indépendance (**IS**) de 70 ou plus.
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif avant de commencer et utiliser deux types de contraception pendant l'étude et pendant 30 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.
- Les hommes doivent accepter d'utiliser une contraception pendant l'étude et pendant 90 jours après la dernière dose.
- Accepter de signer un formulaire de consentement et de suivre les règles et le calendrier de l'étude.

Critères d'Exclusion :

- Autres problèmes de santé graves ou problèmes cérébraux/spinaux qui pourraient interférer avec l'étude ou rendre les procédures dangereuses.
- Affections interférant avec les évaluations prévues par le protocole, comme un dispositif médical implanté ou une difficulté à passer une IRM.
- Cancer, à l'exception de certains types de cancer de la peau, ou antécédents de cancer au cours des cinq dernières années.
- Allergies graves ou réaction indésirable à des médicaments similaires par le passé.
- Prise de médicaments ou de traitements pouvant interférer avec l'étude.
- Participation à une autre étude ou prise de médicaments expérimentaux au cours des deux derniers mois (ou plus pour certains médicaments).
- Tout type de thérapie génique.
- Antécédents d'idées suicidaires, de dépression sévère ou tentative de suicide au cours de la dernière année.
- Les tests de la fonction hépatique présentent des anomalies significatives.
- Séropositivité pour l'hépatite B, l'hépatite C ou le VIH.
- Grossesse, allaitement ou projet de grossesse pendant l'étude.

Les patients peuvent-ils accéder au médicament après l'essai ?



- **Étude d'extension ouverte (OLE) :**
Une étude supplémentaire pourrait être proposée **uniquement aux participants de l'essai** après la fin de l'étude principale (*n'inclut pas les personnes n'ayant pas participé à l'essai*).
- **L'accès pour les non-participants dépend de plusieurs facteurs :**
Notamment les résultats globaux de l'étude, les données sur la sécurité et les **décisions réglementaires** dans chaque pays.
- **Notre engagement :**
Notre objectif est de **fournir un accès au plus grand nombre** de personnes possible, là où cela est réalisable et approprié.

Informations sur l'étude :

- **Visitez :** ClinicalTrials.gov
- **Recherche par mot-clé :** SKY-0515

- **Australie et Nouvelle-Zélande**
Identifiant : **NCT06873334**

Recruiting 

Study of SKY-0515 for Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics in Participants With Huntington's Disease (Falcon-HD)

ClinicalTrials.gov ID  NCT06873334

Sponsor  Skyhawk Therapeutics, Inc.

Information provided by  Skyhawk Therapeutics, Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted  2026-02-02

- **Monde entier (Géorgie et tous les autres pays)** Identifiant : **NCT07378644**

Recruiting 

Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of SKY-0515 in Participants With Huntington's Disease (FALCON-HD)

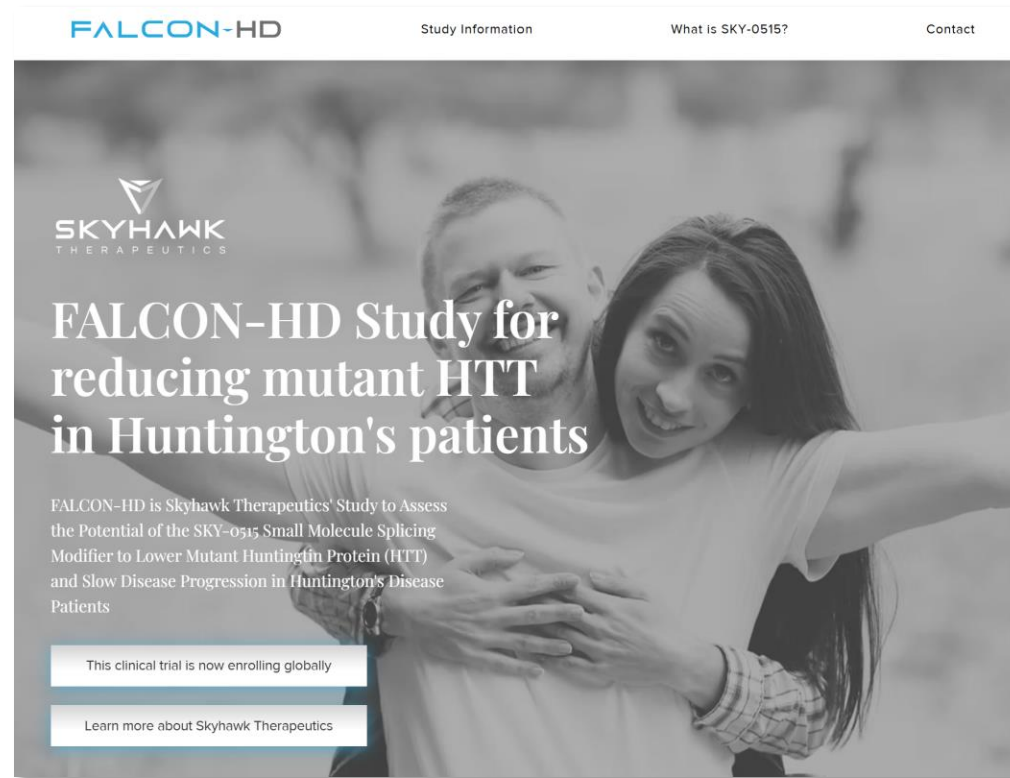
ClinicalTrials.gov ID  NCT07378644

Sponsor  Skyhawk Therapeutics, Inc.

Information provided by  Skyhawk Therapeutics, Inc. (Responsible Party)

Last Update Posted  2026-01-30

Visitez : [Falcon-hd.com](https://falcon-hd.com)



Questions générales / demandes de renseignements :

e-mail : SKY0515trials@skyhawktx.com



**Merci à tous les patients et à
l'ensemble de la
communauté de la MH!**