

Etude de l'efficacité de la RIVAstigmine sur les troubles
moteurs et cognitivo-comportementaux dans la
Paralyse Supranucléaire Progressive
RIVA-PSP

Investigateur Coordonateur:

Dr Alexandre Eusebio

Service de Neurologie et
Pathologie du Mouvement,
CHU La Timone

Institut de Neurosciences de
La Timone

Marseille, France

Promoteur:

**Direction de la Recherche
Clinique et de l'Innovation**

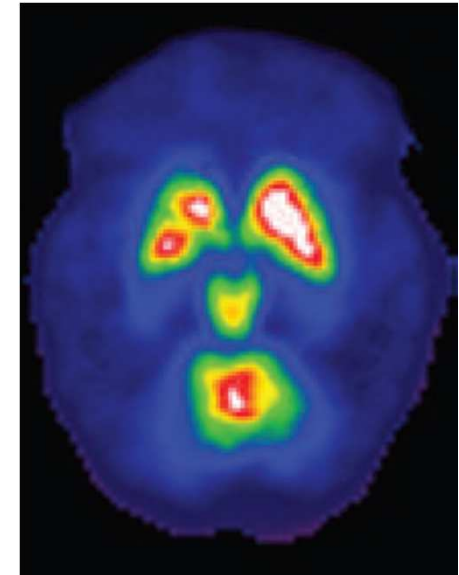
Assistance Publique - Hôpitaux
de Marseille

Marseille, France

- Atteinte contingents non-dopaminergique++
 - Cholinergique (interneurones striataux, PPN, Meynert)
 - Impact sur les troubles locomoteurs
 - Impact sur la cognition: processus attentionnels (double tâche)

Warren et al, 2005

Lindemann et al, 2010



Gilman et al, 2010

Approches thérapeutiques

- Neurotransmetteurs

- L-Dopa: transitoirement efficace sur les signes moteurs (<30%)

Lang et al, 2005

- Sérotoninergiques/Noradrenergiques: pas d'effet

Ghika et al, 1991
Rascol et al, 1998

- Cholinergiques: controversé

- Donepezil: - réduit fréquence des chutes dans MPI *Chung et al, 2010*

- amélioration modérée cognition, *Litvan et al, 2001*
aggravation ADL mobilité

- Rivastigmine: - efficace sur chutes dans MPI *Henderson et al, 2016*

- améliore cognition dans PSP *Liepelt et al, 2010*

- GABA: zolpidem (niveau de preuve insuffisant)

- Autres: tricycliques (niveau de preuve insuffisant)

Choix du critère de jugement+++: échelles globales vs domaines précis

Design de l'étude

- Randomisée, bras parallèle, double aveugle vs placebo
- Menée au sein du réseau NS Park : 16 centres (également centres de compétence)
- 106 patients attendus soit 4-10 patients/centre
- Période d'inclusion : 2 ans
- Durée participation patient : 7 mois
- Durée étude : 3 ans

Objectifs 1/2

Principal:

Evaluer l'efficacité de 4 mois de prise orale de rivastigmine par rapport au placebo sur la réduction de la **fréquence des chutes** et des presque-chutes chez les patients atteints de PSP de type syndrome de Richardson (recueil hebdomadaire)

Secondaires:

Evaluer l'efficacité de 4 mois de prise de rivastigmine par rapport au placebo sur :

- La réduction de la fréquence et la sévérité de chutes
- Le score global et les sous scores de l'échelle PSPRS
- L'échelle CGI (selon le patient et l'aidant)
- L'apathie à partir de l'échelle Lille Apathy Rating Scale (LARS) (selon le patient et l'aidant)
- La qualité de vie du patient et de l'aidant à partir des échelles PSP-Quality of Life Scale (PSP-QoL) et EQ-5D
- Le fardeau des aidants à partir de l'échelle Caregiver Reaction Assessement (CRA)

Evaluer la sécurité d'emploi de la rivastigmine à 6 mois de traitement.

Objectifs 2/2

Exploratoires :

Evaluer versus placebo l'efficacité de la rivastigmine à M2 et M6 (effets précoces et durables) sur les paramètres primaires et secondaires.

Evaluer versus placebo l'efficacité de la rivastigmine à M4 sur :

- la réduction de la fréquence des chutes ou presque-chutes enregistrées en continu grâce à un dispositif embarqué (accéléromètre)
- la mobilité du patient évaluée à l'aide d'enregistrements continus de la distance parcourue
- la démarche en utilisant le Timed Up and Go Test (TUG)
- la performance cognitive (MoCA, TMT, temps de réaction, GoNoGo)
- l'humeur (dépression et anxiété : Geriatric Depression Scale, Neuropsychiatric inventory)

Critères d'inclusion

- PSP (sous-type Richardson) définie selon les critères NINDS-SPSP modifiés
- Agé de 41 à 80 ans au moment du screening
- Jugé capable par l'investigateur de se conformer aux procédures de l'étude notamment en ce qui concerne la marche-équilibre et les évaluations neuropsychologiques à la randomisation et tout au long de l'étude
- Capable de se déplacer seul ou avec assistance (cane)
- Score ≥ 20 au mini-mental state examination (MMSE) au screening
- Aidant (personne en contact avec le patient au moins 3h/jour) pouvant remplir les carnets de suivi des chutes, surveiller la prise du produit à l'étude conformément à la prescription et suivre le patient tout au long de l'étude. Doit accompagner le patient lors de ses visites.
- Chutes ou presque-chutes ≥ 2 /semaine en moyenne (selon interrogatoire du patient au screening et confirmé lors de la période de 2 semaines entre screening et baseline à partir des carnets patient)
- Tout traitement antiparkinsonien pris par le patient doit être stable dans les 4 semaines précédant le screening et doit rester stable tout au long de l'étude
- Stable sur l'ensemble des traitements chroniques depuis 4 semaines avant le screening
- Recueil du consentement éclairé du patient et de l'aidant

Critères de non-inclusion 1/2

- Patient non ambulatoire.
- Histoire médicale ou examen clinique pouvant suggérer un autre syndrome parkinsonien (démence à corps de Lewy, Dégénérescence Corticobasale, Atrophie multisystématisée, syndrome parkinsonien secondaire : vasculaire, tumoral, post-neuroleptiques)
- Présence d'autres troubles significatifs d'ordre neurologique ou psychiatrique : maladie d'Alzheimer, épilepsie, AVC, troubles psychotiques, bipolaires.
- Chutes ou taux de chutes < 2/semaine en moyenne (pendant la période de 2 semaines entre screening et baseline).
- Maîtrise insuffisante de la langue française pour remplissage des différentes échelles
- Score < 20 au MMSE au screening
- Prise dans les 4 semaines précédant le screening ou durant l'étude de traitements concomitants tels que les inhibiteurs de la cholinestérase (donepezil, galantamine, rivastigmine), les agents cholinergiques (agonistes ou antagonistes) incluant la mémantine
- Antécédent de chirurgie de stimulation cérébrale.
- Prise dans les 4 semaines précédant le screening ou durant l'étude de traitements concomitants tels que bêtabloquants, antipsychotiques ou stabilisateurs de l'humeur
- Toute tumeur maligne dans les 5 ans précédant le screening ou active, selon l'appréciation de l'investigateur d'atteinte : hématologique, endocrine, cardiovasculaire, rénale, hépatique, gastro-intestinale ou maladie neurologique.

Critères de non-inclusion 2/2

- Présence d'un ulcère gastro duodéal, asthme non contrôlé ou bronchopneumopathie chronique obstructive.
- Rétention urinaire en cours ou terminée nécessitant la prise de traitement anticholinergique ou une cathéterisation uréthrale.
- Pression artérielle systolique > 190 ou < 85 mm Hg et pression artérielle diastolique > 105 ou < 50 mm Hg au screening.
- Résultats biologiques cliniquement significatifs au screening incluant créatinine ≥ 2.5 mg/dL, ALAT ou ASAT ≥ 3 N
- ECG anormal au screening et jugé cliniquement significatif par l'investigateur. Une attention particulière sera portée sur la recherche de troubles de la conduction
- Autre traitement ou dispositif expérimental dans les 60 jours précédant le screening
- Femme enceinte ou allaitante. Patiente en âge de procréer sans méthode de contraception fiable
- Contre-indication à la prise de rivastigmine comme défini par l'ANSM
- Hypersensibilité connue à la rivastigmine ou traitement inhibiteur de la cholinestérase

Recrutement des patients

- Par chaque centre investigateur (base de patients)
- Mise en place d'une plateforme d'aide au recrutement (OrphanDev)
 - En charge de la communication autour de l'essai (asso, médias)
 - Pre screen téléphonique (ligne et email dédié)
 - Adressage patients sur les centres en fonction de la situation géographique des patients
 - Relais pris par le centre investigateur pour organisation du screening

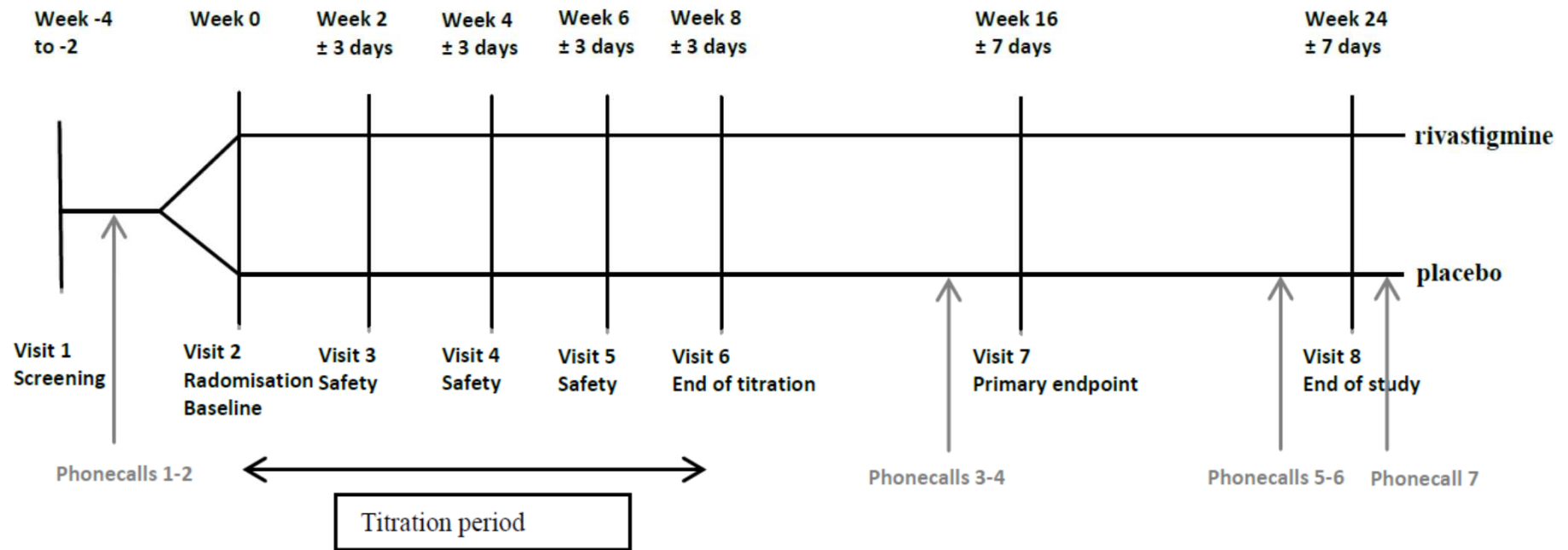
Produit à l'étude

- **Rivastigmine ou placebo;** prise orale 2fois/j
- **Formulation:**
 - Rivastigmine gélules (1.5 mg et 3 mg)
 - Placebo gélules
- **Titration:** La dose cible est 12mg/jour.
 - Visite 2 (baseline) : 3mg/j
 - Augmentation de la dose toutes les 2 semaines de 3mg/j
 - Visite 6 (fin phase de titration) : 12 mg/j
- **En cas d'EI:**
 - possibilité de diminuer la dose quotidienne au niveau précédemment toléré pendant une semaine
 - Puis reprise de la phase de titration (objectif final : dose minimale de 9mg/jour)

Etude ancillaire: paramètres locomoteurs

- Se fait à V2 (baseline) et V7 (M4) dans les 4 centres équipés d'une plateforme d'analyse de la marche (Marseille, Paris, Lille, Bordeaux)
- Accéléromètre pendant toute la durée de l'étude
- Etude des :
 - Paramètres de marche temporelle et spatiale
 - Données de posture

RIVA-PSP



Visit	V1 Screen	Tel 1-2	V 2 rando	V3 Safety	V4 Safety	V5 Safety	V6 End of titration	Tel 3-4	V7 Primary End point	Tel 5-6	V8 EOS	Tel 7
Week	-4 to -3	-2	0	2 ± 3d	4 ± 3d	6 ± 3d	8 ± 1	14	16 ± 1	22	24 ± 1	25
Informed consent	X											
Medical history	X											
Physical examination	X		X	X	X	X	X		X		X	
Vital signs	X		X	X	X	X	X		X		X	
MMSE	X											
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Incl / non incl criteria	X		X									
Laboratory tests	X		X	X	X	X	X		X		X	
ECG	X		X	X	X	X	X		X		X	
PSPRS			X				X		X		X	
CGI			X				X		X		X	
TUG			X				X		X		X	
Gait analysis*			X						X			
LARS			X				X		X		X	
QoL			X				X		X		X	
CRA			X				X		X		X	
MoCA			X						X			
TMT			X						X			
Reaction time			X						X			
GoNoGo			X						X			
GDS			X						X			
NPI			X						X			
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomisation			X									
Drug dispensing			X	X	X	X	X		X			
Drug reconciliation				X	X	X	X		X		X	
Instructions for fall recording	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Instructions accelerometer recordings	X	X						X				
Collection of accelerometer (except*)			X*						X			

Calendrier de l'étude

- Dépôt Instances réglementaires : Avril 2016
- Accord CPP sous réserve modifications mineures
- Retour ANSM attendu pour Juin 2016 (Max)
- MEP centre Marseille : Juillet 2016
- MEP autres centres : Sept à Déc 2016
- Période inclusion : 07/2016 - 07/2018
- Dernière visite : 02/2019
- Dernier monito : 03/2019
- Data stat : 04/2019 – 07/2019

Centres investigateurs

Centre number	Principal Investigator	City	Hospital
1	Dr EUSEBIO Alexandre	Marseille	CHU La Timone
2	Dr BREFEL-COURBON Christine	Toulouse	CHU Purpan
3	Pr MEISSNER Wassilios	Bordeaux	CHU Pellegrin
4	Pr CORVOL Jean-Christophe	Paris	CHU La Pitié Salpêtrière
5	Pr DEFEBVRE Luc	Lille	CHU Salengro
6	Pr TRANCHANT Christine	Strasbourg	CHU Hautepierre
7	Pr DURIF Franck	Clermont- Ferrand	CHU Gabriel Montpied
8	Pr REMY Philippe	Créteil	CHU Henri Mondor
9	Pr KRYSTKOWIAK Pierre	Amiens	CHU d'Amiens
10	Dr DRAPIER Sophie	Rennes	CHU Pontchaillou
11	Pr MALTETE David	Rouen	CHU Ch Nicolle
12	Dr TORNY Frédéric	Limoges	CHU de Limoges
13	Dr ROUAUD Tiphaine	Nantes	CHU Laennec
14	Dr GIORDANA Caroline	Nice	CHU Pasteur
15	Dr VIALLET François	Aix-en- Pce	CH du Pays d'Aix
16	Pr HOUETO Jean-Luc	Poitiers	CHU de Poitiers

Comité de pilotage:

- Pr Olivier Rascol
Service de Pharmacologie Clinique
Toulouse
- Pr Wassilios Meissner
Service de Neurologie
Bordeaux
- Pr Jean-Christophe Corvol
CIC Pitié Neurosciences
Paris
- Pr David Devos
Département de Pharmacologie
Médicale
Lille