Centre de Référence des Démences Rares ou Précoces

REUNION NATIONALE DU RESEAU DES CENTRES DE COMPETENCES
5 DECEMBRE 2025

Essai INFRONT-3

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AL001 in Individuals at Risk for or With Frontotemporal Dementia Due to Heterozygous Mutations in the Progranulin Gene

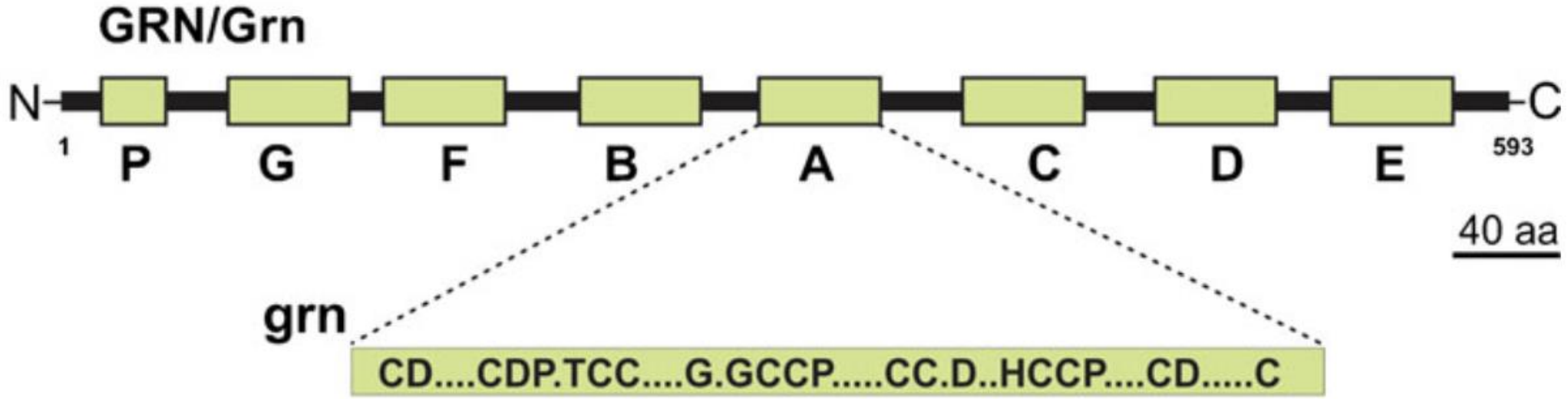
Résultats préliminaires

Pr Thibaud Lebouvier

Centre de Référence Constitutif Démences Rares et Précoces

CHU de Lille

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces



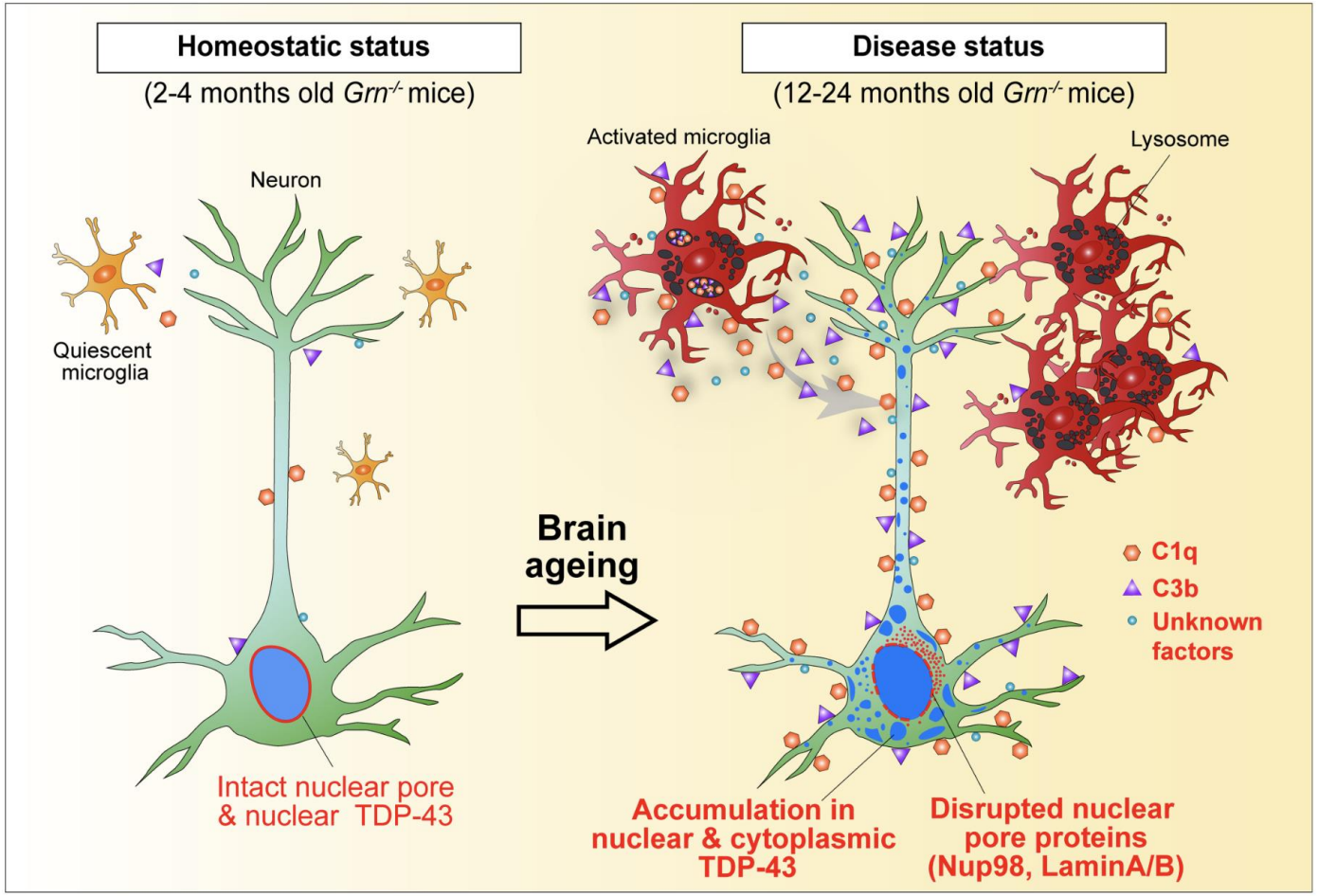
GRN
PROGRANULINE

- 17q21-22
- Protéine ubiquitaire composée de 7 ”granulines” de ~6kDa
- Forme des hétérodimères avec la **Prosaposine**, molécule apparentée
- Activité biologique multiple
  - Fonctions trophiques et de neuroprotection
  - Fonction lysosomale
  - Fonction microgliale (anti-inflammatoire)
- Se lie à plusieurs types de récepteurs
  - **Récepteur Sortiline** : adressage au lysosome

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces

LIEN PROGRANULINE – TDP-43

- Mutations **perte de fonction**
- Déplétion de la progranuline dans la microglie
- Modifications progressives du transcriptome liées à l'âge vers un phénotype microglial pro-inflammatoire
- Favorise la production des fractions C1q and C3b du complément, l'accumulation neuronale de granules de stress **TDP-43 +**, la dégradation des pores nucléaires et la mort neuronale

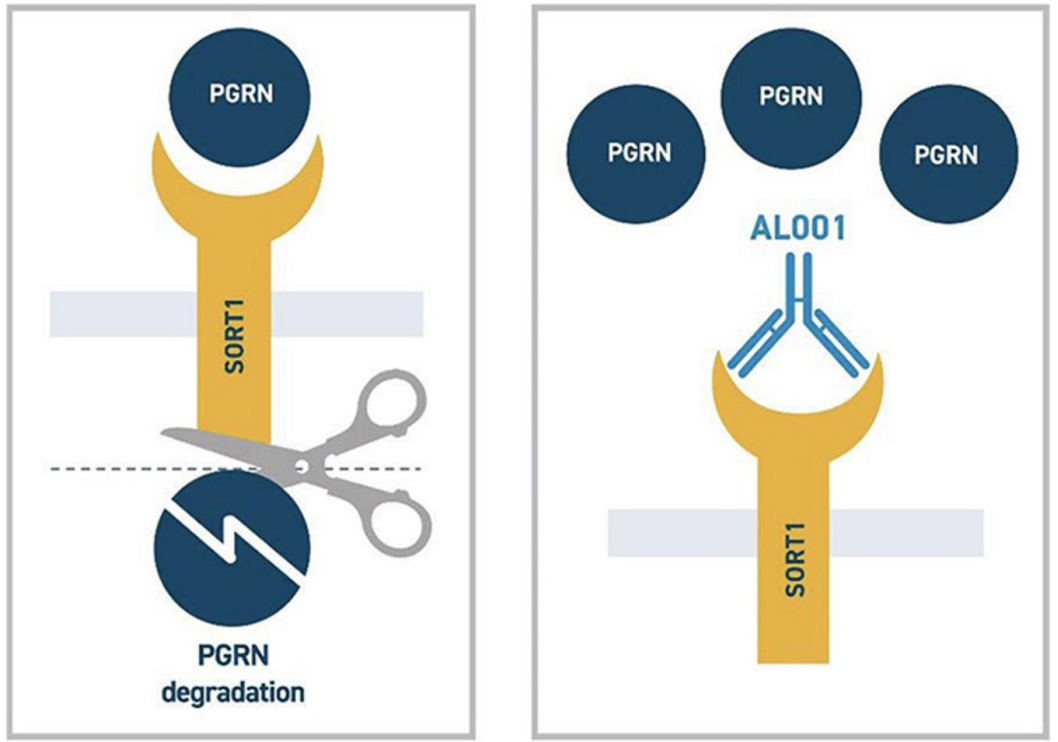


*Zhang, J. et al. Neurotoxic microglia promote TDP-43 proteinopathy in progranulin deficiency. Nature **588**, 459–465 (2020).*

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

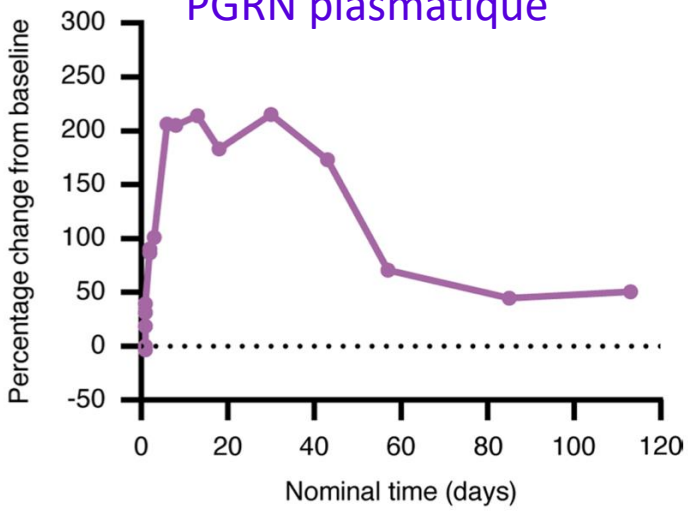
- Ac recombinant monoclonal IgG1 anti sortiline (SORT1) développé par Alector et Abbvie
- **Sortilin**
  - Glycoproteine de membrane de type 1 de la famille *vacuolar protein sorting 10 protein* (Vps10p)
  - Codée par ***SORL1***
  - Abondamment exprimée dans le SNC
  - Régule l'endocytose et la dégradation de la progranuline
- Données précliniques encourageantes sur le ciblage de l'axe sortiline-progranuline dans des modèles murins déficients en *GRN* (Lee et al., 2013)



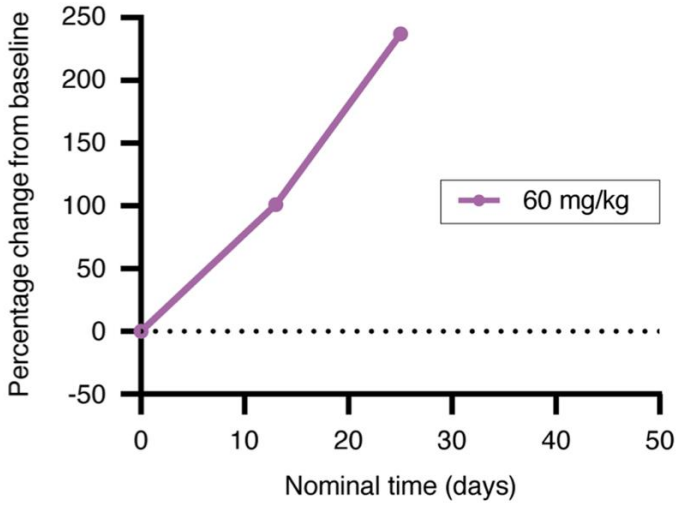
IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

- **INFRONT 1**: Phase 1b (2018): augmentation dose-dépendante de la concentration de progranuline plasmatique et dans le LCS chez les patients porteurs de mutation *GRN*

PGRN plasmatique



PGRN dans le LCS



Kurnellas, M. et al. Latozinemab, a novel progranulin-elevating therapy for frontotemporal dementia. J. Transl. Med. ***21****, 387 (2023).*

Centre de Référence Démences Rares Précoces

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

- **INFRONT 1**: Phase 1b (2018)
- **INFRONT-2** (septembre 2019): étude multi-dose en ouvert de phase 2 dans les mutations GRN ou C9ORF72 (n=40)
  - ➢ Sécurité, tolérabilité,
  - ➢ 40 participants
  - ➢ 60 mg/kg en perfusions mensuelles pendant 2 ans
  - ➢ Données à 12 mois de 12 patients symptomatiques présentées à l'AAIC de juillet 2021

Progranulin

Plasma

	AL001	Age-matched procured control (N=46)
Baseline (N=12)	40.3 (2.64)	64.6 – 196.0
25 weeks (N=9)	99.0 (4.94)	
49 weeks (N=7)	86.8 (3.72)	

CSF

	AL001	Age-matched procured control (N=44)
Baseline (N=10)	2.3 (0.22)	3.48 – 7.06
25 weeks (N=9)	4.4 (0.43)	
49 weeks (N=7)	4.2 (0.54)	

NfL

Plasma (pg/mL)

Baseline (N=12)	25 weeks (N=9)	49 weeks (N=7)
62.8 (13.57)	67.5 (24.51)	46.3 (12.93)

CSF (ng/mL)

Baseline (N=11)	25 weeks (N=9)	49 weeks (N=9)
7.3 (1.51)	7.7 (1.63)	6.5 (1.29)

Huang,et al Neurology 2022 98 - https://doi.org/10.1212/WNL.98.18_supplement.3173

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces

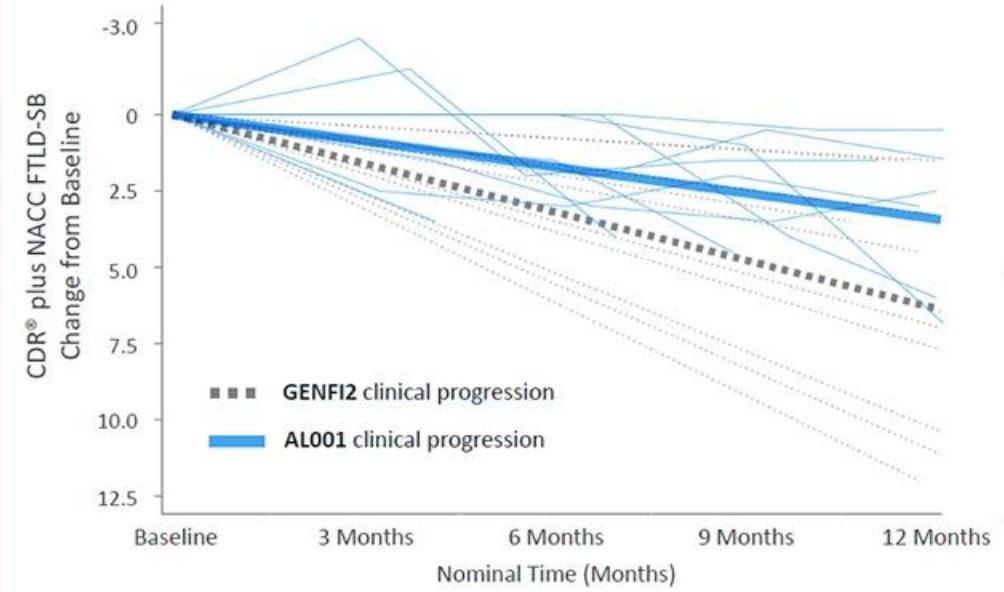
IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

- **INFRONT 1**: Phase 1b (2018)
- **INFRONT-2** (septembre 2019): étude multi-dose en ouvert de phase 2 dans les mutations GRN ou C9ORF72 (n=40)
  - ➢ Sécurité, tolérabilité,
  - ➢ 40 participants
  - ➢ 60 mg/kg en perfusions mensuelles pendant 2 ans
  - ➢ Données à 12 mois de 12 patients symptomatiques présentées à l'AAIC de juillet 2021

Un effet sur l'atrophie?

	AL001 (N=8*)	GENFI2 control cohort (N=7*)	Difference in relative atrophy rates
Whole brain	-4.1 (0.93)	-4.6 (0.93)	10.9%
Frontotemporal cortex	-1.5 (0.54)	-1.8 (0.51)	16.7%
Ventricles	12.9 (4.99)	25.6 (14.6)	49.6%

Un effet sur la cognition ?

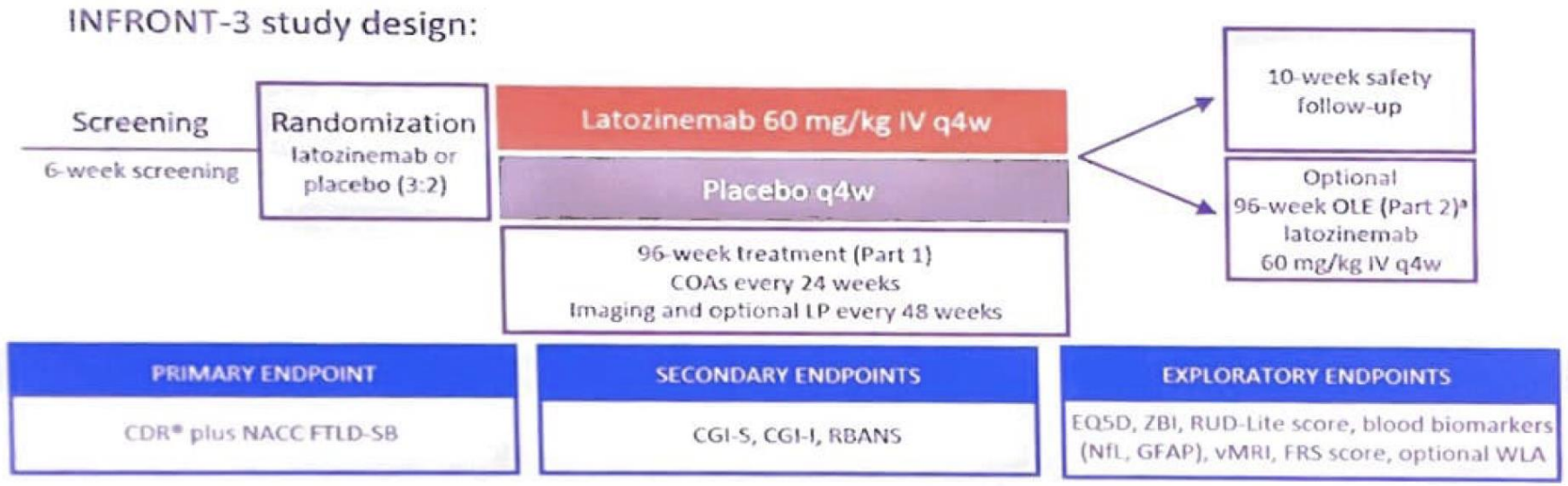


Huang,et al Neurology 2022 98 - https://doi.org/10.1212/WNL.98.18_supplement.3173

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

- **INFRONT 1**: Phase 1b (2018)
- **INFRONT-2** (septembre 2019)
- **INFRONT-3** (juillet 2020): phase 3
  - Perfusion mensuelle de AL001 60 mg/kg ou de placebo pour 2 ans



Centre de Référence Démences Rares ou Précoces

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

- **INFRONT-3** : **population de l'étude** (inclusions terminées en octobre 2023)

Caractéristiques à la ligne de base

- 119 participants (103 Symptomatiques)
- Score CDR global de
  - 0 (n=15),
  - 0.5 (n=25),
  - 1 (n=47), ou 2 (n=32)
- Age médian 62 ans (37–85)
- 51% femmes,
- 89% caucasiens

Cohorte à risque

- CDR-SB 0.0±0.13
- NfL sérique médian 14.4 pg/mL (range 7.8–42.9)

Cohorte symptomatique

- CDR-SB of 6.9±4.05
- NfL sérique médian 66.9 pg/mL (range 6.5–190.0)
- Diagnostics phénotypiques:
  - DFTvc (64)
  - APP (28)
  - DFTc + APP (7)

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

- **INFRONT-3** : **résultats** (communiqué de presse du 21/10/2025)

Critères de jugements principaux

- Augmentation significative de la progranuline plasmatique
- Pas de ralentissement significatif de la progression clinique selon la CDR plus NACC FTLD-SB

Critères de jugement secondaires et exploratoires

- Autres biomarqueurs liquidiens: pas d'effet lié au traitement
- IRM volumétrique: pas d'effet lié au traitement
- Pas révélé de problèmes majeurs de sécurité d'emploi.

IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-SORTILINE: LATOZINEMAB (AL001)

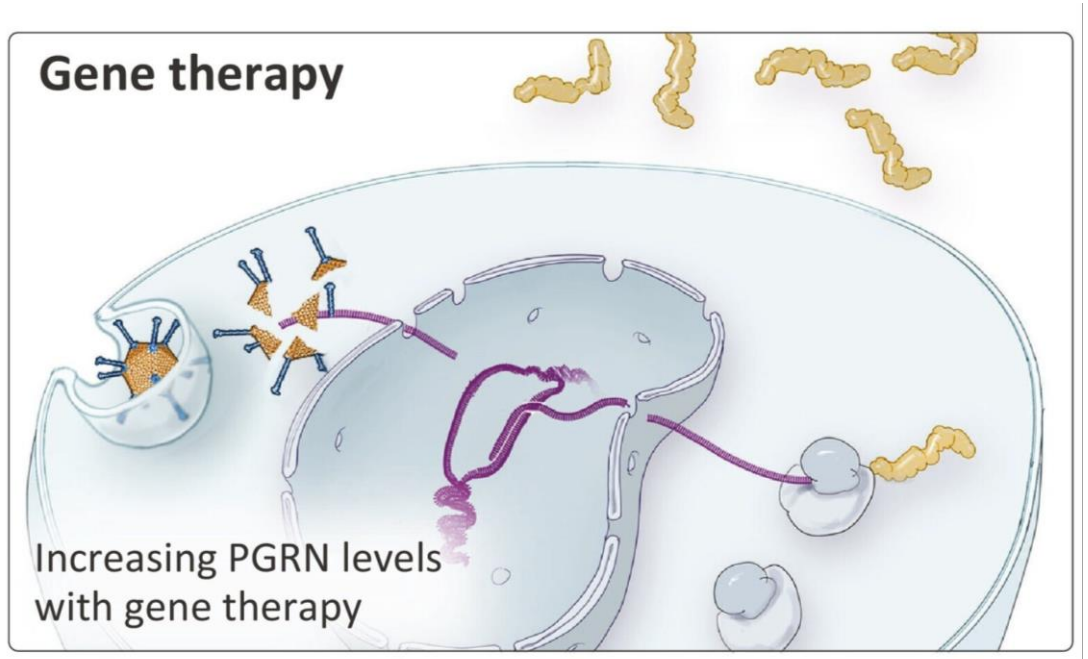
- **Postérité d'INFRONT-3**
  - Attente d'une présentation complète des résultats en congrès / d'une publication
    - Analyses des sous-groupes
    - Analyse du temps gagné,
    - Relations exposition-réponse

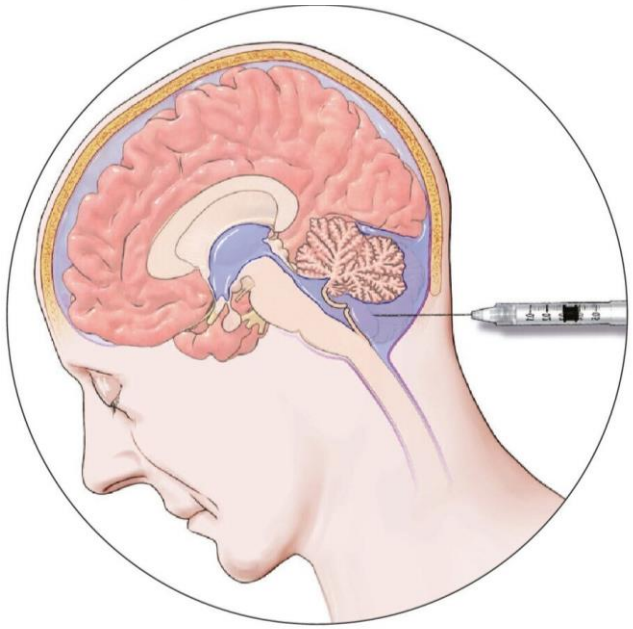
  - Avenir dans les essais de prévention plutôt que dans le traitement symptomatique?

  - Avenir des essais MA, C9ORF72?

STRATÉGIE #2: THÉRAPIE GÉNIQUE

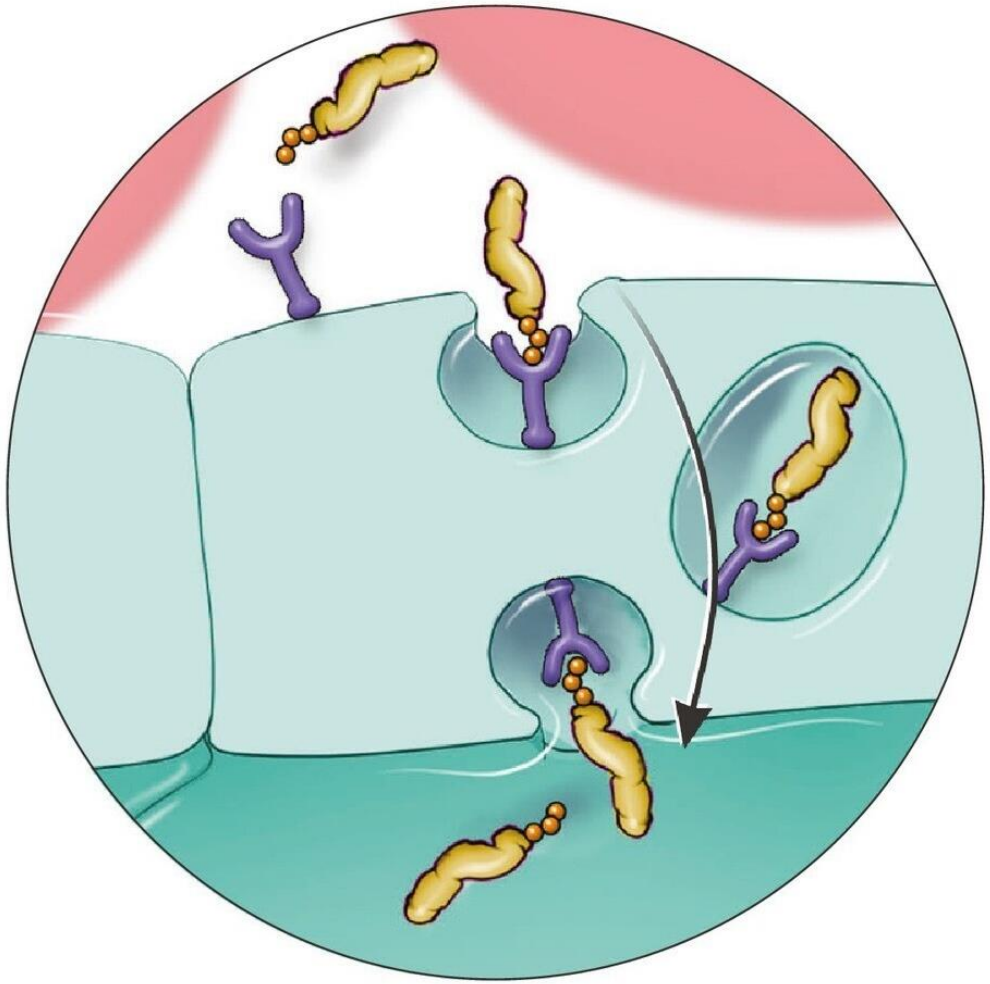
- Approche prometteuse pour le traitement de maladies monogéniques rares
- Stratégie reine pour élever les niveaux de progranuline chez les patients présentant des mutations perte de fonction de *GRN*
- ADN codant pour la GRN délivré par un vecteur adénoviral (AAV) par voie intracisternale
- Deux essais de phase 1/2 en cours pour évaluer deux vecteurs AAV différents chez des patients atteints de DFT-GRN:
  - NCT04747431 : PBFT02 (upliFT-D)
  - NCT04408625 : LY3884963 (PROCLAIM)

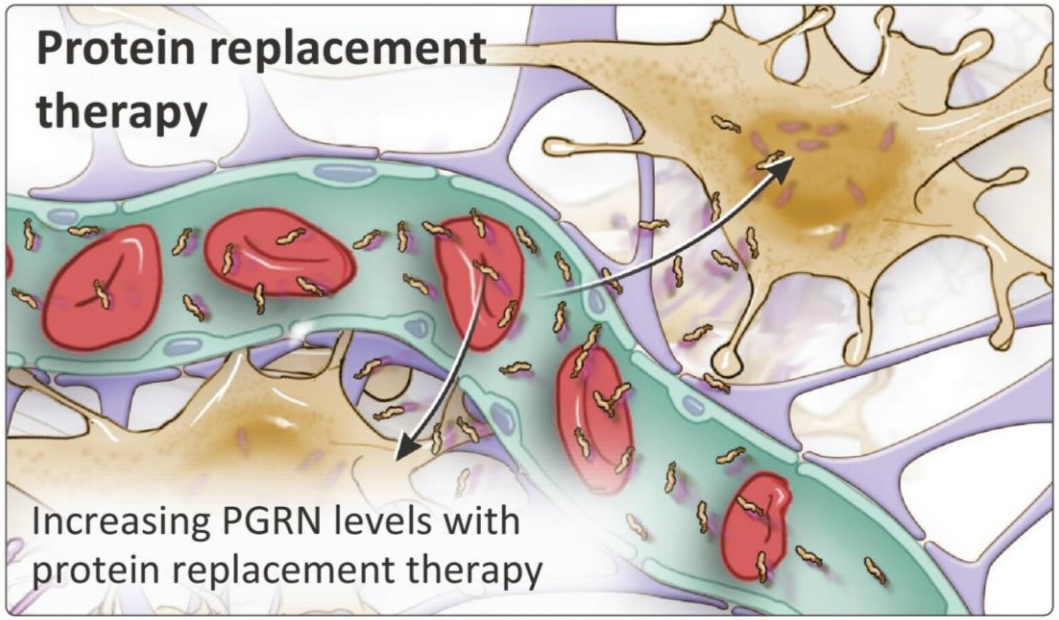




STRATÉGIE #3:
THÉRAPIE DE REMPLACEMENT PROTÉIQUE

- Protéine recombinante PGRN fusionnée à un segment d'anticorps modifié qui se lie au récepteur de la transferrine
- Augmentation du transport à travers la BHE et de la pénétration dans le cerveau
- Essai de phase 1/2 en cours pour PTV:PGRN (NCT05262023)





Centre de Référence Démences Rares ou Précoces