

Bonjour,

Nous avons le plaisir de vous adresser la 26^{ème} Newsletter du réseau Centre de Référence/Centres de Compétence « Démences Rares ou Précoces ». Cette newsletter a pour objectifs de diffuser des informations, outils d'évaluation, proposer des projets collaboratifs sur les DLFT, etc... à l'ensemble des partenaires du réseau. **N'hésitez pas à me contacter si vous souhaitez participer à la prochaine newsletter.** Mme Daisy Rinaldi, Chef de Projet daisy.rinaldi@aphp.fr

■ PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DANS LES DFT AVEC MUTATION DU GENE DE LA PROGRANULINE

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'AL001 chez des patients à risque ou atteints de démence fronto-temporale due à des mutations hétérozygotes dans le gène de la progranuline (AL001-3)

Un essai thérapeutique ciblant les personnes porteuses de mutation du gène GRN débutera prochainement dans les trois centres investigateurs français indiqués ci-dessous. Les détails sur les critères d'inclusion, d'exclusion et les principales informations concernant cet essai sont listés ci-après. Si vous suivez des patients/familles concernées par cette forme génétique, et désireuses d'y participer, n'hésitez pas à contacter l'un des trois centres participant à l'étude au moyen des adresses e-mails suivantes :

Bordeaux : Dr Sophie Auriacombe sophie.auriacombe@u-bordeaux.fr

Lille : Pr Florence Pasquier Florence.PASQUIER@CHRU-LILLE.FR

Paris : Daisy Rinaldi daisy.rinaldi@aphp.fr

Promoteur : Alector, Inc. San Francisco, USA

Coordinateur national : Dr Isabelle LE BER

Centres français :

Bordeaux – CHU de Bordeaux – PI Dr Sophie AURIACOMBE

Lille – CHRU de Lille – PI Pr Florence PASQUIER

Paris – Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer Hôpital Pitié-Salpêtrière – PI Dr Isabelle LE BER

Objectif principal de l'étude : évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'AL001 chez des patients à risque ou atteints de DFT due à des mutations hétérozygotes dans le gène de la progranuline

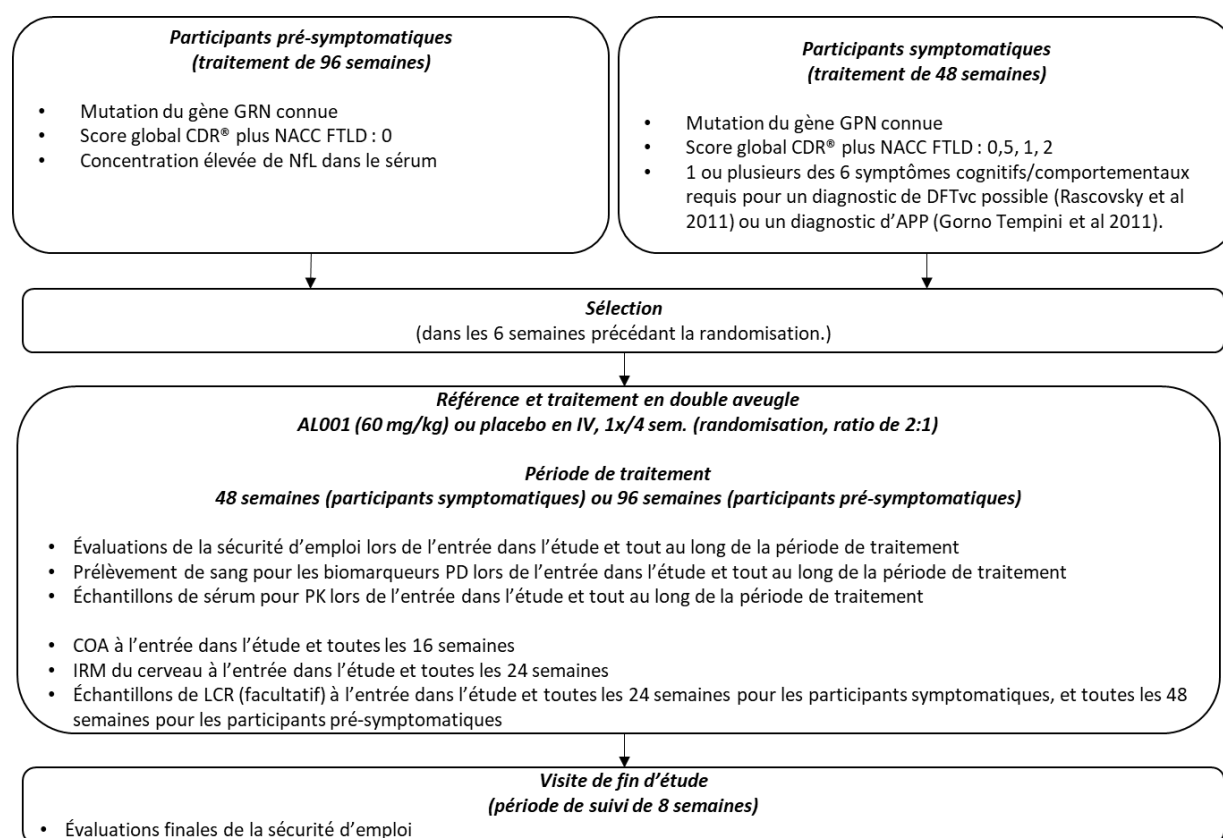
Objectifs secondaires : évaluer les effets cliniques, la sécurité d'emploi, les biomarqueurs de la pathologie et la tolérance de l'AL001

Objectifs tertiaires : évaluer la variation de la qualité de vie, de la pharmacoeconomie et la pharmacodynamique de l'AL001

Design de l'étude : Essai randomisé, bras parallèle, en double aveugle versus placebo

Composé : Anticorps monoclonal IgG1 humain recombinant dirigé contre la sortiline humaine

Cette étude de phase 3 est conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'AL001 par rapport à un placebo chez des patients présentant un risque ou atteints de DFT due à des mutations hétérozygotes du gène *GRN*. Dans cette étude de phase 3, les participants éligibles recevront chacun l'AL001 ou un placebo, par voie IV, toutes les 4 semaines. La durée totale prévue du traitement à l'étude sera de 48 semaines pour les patients symptomatiques et de 96 semaines pour les participants pré-symptomatiques. À la fin de la période de traitement de l'étude en double aveugle, il est prévu de proposer aux participants éligibles une étude d'extension en ouvert (EO) avec l'AL001.



Chaque participant - patients et individus pré-symptomatiques - doit être un porteur connu d'une mutation hétérozygote de type perte de fonction du gène de la PGRN et doit respecter les critères ci-après :

Principaux critères d'inclusion :

1. Le participant est un porteur connu d'une mutation hétérozygote de type perte de fonction du gène *GRN*, responsable de DFT, avec soit :
2. Pour les participants asymptomatiques : Un score global de l'outil de détermination du stade de démence par l'échelle CDR® plus NACC FTLD de 0, et une concentration élevée de NFL dans le sérum

(mesuré par le laboratoire Alector lors de la visite de prescreening) ou,

3. Pour les participants symptomatiques : Un score global CDR[®] plus NACC FTLD de 0,5, 1 ou 2 ; et 1 ou plusieurs des 6 symptômes cognitifs/comportementaux requis pour un diagnostic de variante comportementale de DFT (DFTvc ; Rascovsky 2011) ou un diagnostic d'aphasie primaire progressive (APP ; Gorno-Tempini 2011).

Critères d'inclusion généraux :

4. Les participants asymptomatiques (avec un score global CDR[®] plus NACC FTLD de 0) sont âgés de 45 à 85 ans inclus au moment de la sélection ou les participants symptomatiques (avec un score global CDR[®] plus NACC FTLD de 0,5, 1 ou 2) sont âgés de 25 à 85 ans inclus au moment de la sélection.
5. À la sélection, les participantes ne doivent pas être enceintes ni allaiter, et l'une des conditions suivantes doit s'appliquer :
 - a. La participante n'est pas une FAP (stérilisée par voie chirurgicale, ou incapable sur le plan physiologique de débiter une grossesse, ou ménopausée depuis au moins 1 an [durée d'aménorrhée de 12 mois consécutifs sans autre cause identifiée que la ménopause]).
 - b. La participante est une FAP et accepte d'utiliser une méthode contraceptive acceptable à partir de la sélection et jusqu'à 10 semaines après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude. Une contraception acceptable est définie comme l'utilisation de contraceptifs hormonaux (p. ex., pilule contraceptive orale combinée) ou d'un dispositif intra-utérin en association avec au moins l'une des formes de contraception suivantes : diaphragme, cape cervicale ou préservatif. En outre, l'abstinence totale, si elle est conforme au mode de vie de la participante, est acceptable.
Une FAP doit effectuer un test de grossesse sérique lors de la sélection. Les exigences supplémentaires pour les tests de grossesse pendant et après le traitement à l'étude sont décrites dans les Calendriers des évaluations.
6. Les participants de sexe masculin doivent accepter d'utiliser une contraception acceptable et ne pas faire de don de sperme à partir du Jour 0 et jusqu'à 10 semaines après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude. La contraception acceptable pour un participant de sexe masculin ayant des rapports sexuels avec une FAP n'étant pas actuellement enceinte est définie comme l'utilisation d'un préservatif. En outre, les partenaires FAP doivent utiliser des contraceptifs hormonaux (p. ex., pilule contraceptive orale combinée) ou un dispositif intra-utérin.
7. Le participant accepte de ne pas faire de don de sang ou de produits sanguins pour transfusion pendant la durée de l'étude et pendant 1 an après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude.
8. Le participant est disposé et en mesure de respecter les exigences du protocole de l'étude, selon l'opinion de l'investigateur.
9. Le participant est disposé et capable de donner un consentement éclairé. Si le participant à l'étude n'est pas apte, un représentant légal doit fournir un consentement éclairé en son nom et le participant doit fournir un assentiment, conformément aux réglementations et directives locales et au comité de protection des personnes ou au comité d'éthique indépendant.
10. Le participant dispose d'une personne (« partenaire d'étude ») qui a des contacts fréquents et suffisants avec lui (au moins 5 heures par semaine de contact en personne), qui peut fournir des informations exactes concernant son comportement, ses capacités cognitives et fonctionnelles et son état de santé tout au long de l'étude, qui accepte de fournir des informations lors des visites au centre expérimental qui requièrent la contribution du partenaire pour la réalisation des COA et qui donne le consentement éclairé nécessaire.
 - a. Les participants asymptomatiques (score global CDR[®] plus NACC FTLD de 0) ont besoin de leur partenaire d'étude uniquement lors des visites de COA ; les participants symptomatiques ont besoin de leur partenaire d'étude à chaque visite. Les participants asymptomatiques qui

deviennent symptomatiques (score global CDR® plus NACC FTLD supérieur ou égal à 0,5) pendant la période de traitement à l'étude ont besoin de leur partenaire d'étude à chaque visite ultérieure jusqu'à la fin de l'étude.

- b. Le partenaire d'étude doit disposer d'une capacité cognitive suffisante, selon l'opinion de l'investigateur, pour rapporter de façon précise le comportement et les capacités cognitives et fonctionnelles du participant. L'état de santé général du partenaire d'étude doit être suffisamment bon pour qu'il puisse maintenir avec une forte probabilité le même niveau d'interaction avec le participant et sa participation aux procédures de l'étude pendant toute la durée de l'étude.
 - c. Le même partenaire d'étude doit participer pendant toute la durée de l'étude. Si un changement de partenaire d'étude est nécessaire, le moniteur médical doit être contacté.
11. Conformément aux réglementations locales, les participants asymptomatiques doivent présenter des antécédents familiaux de DFT.

Critères d'exclusion :

Les participants qui remplissent l'un ou l'autre des critères suivants seront exclus de l'étude :

1. Le participant présente une démence due à une affection autre que la DFT notamment entre autres, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, maladie de Huntington ou démence vasculaire.
2. Le participant est porteur d'une mutation connue responsable d'une ou de maladie(s) neurodégénérative(s) autre que des mutations hétérozygotes de type perte de fonction du gène *GRN*, responsables de DFT.
3. Le participant a des antécédents connus de réactions allergiques sévères, anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité à des anticorps chimériques, humains ou humanisés ou à des protéines de fusion.
4. Le participant a des antécédents de trouble modéré ou sévère lié à l'abus de substance au cours des 2 dernières années, à l'exception de la nicotine, tel que défini par les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition (American Psychiatric Association 2013).
5. Le participant est atteint actuellement ou a été atteint d'une maladie aiguë qui requiert ou a requis des antibiotiques systémiques dans les 30 jours précédant l'administration du traitement à l'étude.
6. Le participant présente une carence cliniquement significative en vitamine B12 ou en folates (en cas de traitement, le schéma thérapeutique doit être stable depuis au moins 3 mois avant l'administration du traitement à l'étude).
7. Le participant présente une hypothyroïdie non traitée (en cas de traitement, la dose de supplémentation thyroïdienne doit être stable depuis au moins 3 mois avec un taux de thyroïdostimuline normal avant l'administration du traitement à l'étude).
8. Le participant présente un diabète sucré insuffisamment contrôlé (p. ex., taux d'hémoglobine A1C $\geq 8\%$).
9. Le participant a subi une intervention chirurgicale (majeure ou en urgence) ou a été hospitalisé dans les 30 jours précédant l'administration du traitement à l'étude.
10. Le participant a des antécédents de cancer sauf si celui-ci :
 - a. Est considéré comme vraisemblablement guéri,
 - b. N'est pas actuellement traité activement par un traitement anticancéreux ou une radiothérapie et, selon l'opinion de l'investigateur, n'est pas susceptible d'avoir besoin d'un traitement dans les 3 ans qui suivent,
 - c. Est considéré comme ayant une faible probabilité de récurrence (avec documentation à l'appui de l'oncologue traitant si possible), notamment participants prenant actuellement un traitement antihormonal (p. ex., tamoxifène),
 - d. Pour le cancer de la prostate, le patient n'a pas présenté de progression significative au cours

des 2 dernières années.

11. Le participant présente un résultat positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B, les anticorps ou les antigènes du virus 1 ou 2 de l'immunodéficience humaine ou a des antécédents d'infection du SNC par des spirochètes (p. ex., syphilis, borréliose ou maladie de Lyme). Les participants avec un résultat positif pour les anticorps anti-virus de l'hépatite C seront autorisés si la recherche de l'ARN du virus de l'hépatite C est négative.
12. Le participant est atteint d'une maladie rénale significative, telle qu'indiquée par l'un des éléments suivants :
 - a. Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, conformément à l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, modification de l'alimentation en présence d'une maladie rénale) ré-exprimée et abrégée (à quatre variables) de l'étude,
Remarque : l'équation MDRD est la suivante :
$$\text{DFGe (ml/min/1,73m}^2) = 175 \times (\text{créatinine sérique standardisée})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si race noire}), \text{ ou}$$
 - b. Créatinine $\geq 2 \text{ mg/dl}$.
13. Le participant présente une altération de la fonction hépatique, indiquée par un taux à la sélection d'aspartate aminotransférase ou d'alanine aminotransférase $\geq 2,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale $\geq 2,0$ x LSN. Remarque : les participants atteints d'un syndrome de Gilbert sont éligibles pour participer avec l'approbation du moniteur médical.
14. Le participant présente des anomalies hématologiques telles qu'indiquées par un taux d'hémoglobine $\leq 9 \text{ g/dl}$; un nombre de globules blancs (GB) $\leq 3\,000/\text{mm}^3$; un nombre absolu de neutrophiles $\leq 1\,500/\text{mm}^3$ ou un nombre de plaquettes $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.
15. Le participant présente ou a présenté une maladie cardiovasculaire instable ou cliniquement significative (p. ex., infarctus du myocarde, angor, insuffisance cardiaque de classe III ou IV de l'association new-yorkaise de cardiologie) au cours des 2 dernières années.
16. Le participant présente une hypertension non contrôlée (p. ex., tension artérielle diastolique en position couchée $> 95 \text{ mmHg}$ de manière répétée).
17. Le participant a des antécédents ou présente un ECG anormal cliniquement significatif, notamment un bloc de branche gauche complet, un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, ou des signes d'infarctus du myocarde aigu ou subaigu ou d'ischémie.
18. Le participant a des antécédents d'arythmies ventriculaires ou des facteurs de risque d'arythmies ventriculaires tels qu'une cardiopathie structurelle (p. ex., dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère, hypertrophie ventriculaire gauche) ou des anomalies électrolytiques cliniquement significatives (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie). Remarque : les participants avec des contractions ventriculaires prématurées sont éligibles.
19. Pour les participants qui donnent leur consentement pour une ponction lombaire : le participant présente une contre-indication à la ponction durale, notamment une coagulopathie, un traitement concomitant par un anticoagulant (sauf inhibiteur plaquettaire tel que l'aspirine), une thrombocytopénie ou d'autres facteurs qui rendent impossible la réalisation d'une ponction lombaire en toute sécurité.
20. Le participant a des antécédents ou présente une maladie vasculaire manifeste sur le plan clinique susceptible d'affecter le cerveau (p. ex., sténose ou plaque au niveau d'une carotide ou d'une artère vertébrale cliniquement significative ; hémorragie ou infarctus cérébral(e) de plus de 1 cm^3 ; au moins 3 infarctus lacunaires dans n'importe quelle zone ; contusion cérébrale ; encéphalomalacie ; anévrisme intracrânien ; malformation artérioveineuse ; hématome sous-dural) ; une hydrocéphalie ; des lésions occupant de l'espace (p. ex., abcès ou tumeur cérébral(e) comme un méningiome) susceptibles d'affecter la fonction cognitive ou une tumeur intracrânienne pertinente sur le plan clinique (p. ex., gliome, métastases cérébrales).
21. Le participant a des antécédents de déficit neurologique persistant cliniquement significatif, de lésions cérébrales structurelles ou de traumatisme du SNC.
22. Le participant réside dans un établissement de soins spécialisés, une maison de convalescence ou

une unité de soins de longue durée au moment de la sélection ; ou requiert des soins infirmiers permanents.

23. Le participant est incapable de tolérer les procédures d'IRM ou présente une contre-indication à l'IRM, notamment entre autres, présence d'un stimulateur cardiaque, de clips d'anévrisme, de valvules cardiaques artificielles, d'implants auriculaires ou de corps étrangers métalliques dans les yeux, la peau ou le corps qui ne sont pas compatibles avec une IRM ; ou tout autre antécédent clinique ou résultat d'examen qui constituerait un risque potentiel en association avec l'IRM.
24. Le participant présente une pathologie ou une circonstance spéciale qui, selon l'opinion de l'investigateur, pourrait compromettre sa capacité à se conformer aux analyses ou aux procédures requises par le protocole ou compromettre son bien-être ou sa sécurité ou l'interprétation clinique.

Restrictions ou exigences relatives aux traitements concomitants

Les médicaments suivants sont interdits pendant une durée prédéfinie avant le début de l'étude, tel qu'indiqué, et pendant toute la période de participation à l'étude (les participants qui commencent à prendre ces médicaments pendant l'étude pourront être retirés du traitement à l'étude) :

- Cannabinoïdes au moins 90 jours avant l'administration du traitement à l'étude, sauf approbation par le moniteur médical. Remarque : l'utilisation n'est pas autorisée dans les 8 heures précédant toute COA.
- Benzodiazépines et antidépresseurs tricycliques, au moins 90 jours avant l'administration du traitement à l'étude. Remarque : l'utilisation de benzodiazépines à court terme (ne dépassant pas 3 fois par mois) ou l'utilisation comme prémédication avant les procédures de ponction lombaire ou d'IRM est autorisée ; toutefois, l'utilisation n'est pas autorisée dans les 8 heures précédant toute COA.
- Médicaments stimulants (p. ex., amphétamine, dextroamphétamine, dexméthylphénidate, lisdexamfétamine, méthylphénidate) sauf s'ils sont prescrits sous forme d'un traitement stable depuis au moins 90 jours avant l'administration du traitement à l'étude.
- Immunothérapie passive (immunoglobuline) ou autre agent biologique à action prolongée en cours d'évaluation pour prévenir ou retarder le déclin cognitif au cours de l'année précédant la sélection.
- Exposition antérieure à un anticorps anti-sortiline ; utilisation d'un traitement expérimental par voie orale, d'une biothérapie ou de tout autre traitement expérimental dans les 90 jours ou 5 demi-vies précédant l'administration du traitement à l'étude, la période la plus longue étant retenue.
- Vaccin expérimental ou thérapie génique expérimentale.
- Traitement antipsychotique ou neuroleptique traditionnel (première génération) dans les 6 mois précédant l'administration du traitement à l'étude, sauf en cas de bref traitement nécessaire dans une indication non psychiatrique (p. ex., vomissements).
 - a. L'utilisation d'antipsychotiques atypiques (deuxième génération) ou de pimavansérine est autorisée en cas de traitement avec un schéma posologique stable pendant au moins 90 jours avant l'administration du traitement à l'étude.
- Médicaments anticoagulants (p. ex., coumadine, héparinoïdes, apixaban) dans les 90 jours précédant l'administration du traitement à l'étude. Remarque : l'utilisation d'aspirine ou d'un médicament antiplaquettaire est autorisée.
- Utilisation d'un traitement immunosuppresseur systémique ou utilisation anticipée d'un traitement immunosuppresseur systémique pendant l'étude.
 - a. L'utilisation de prednisone à une dose ≤ 10 mg/jour ou d'un corticoïde équivalent est autorisée en cas de traitement avec un schéma posologique stable pendant au moins

90 jours avant l'administration du traitement à l'étude et si le taux d'hémoglobine est > 9 g/dl, le nombre de GB est > 3 000/mm³, le nombre absolu des neutrophiles est > 1 500/mm³ et le nombre de plaquettes est > 100 000/mm³.

- Utilisation chronique d'opioïdes (notamment les médicaments opioïdes à action prolongée) dans les 90 jours précédant l'administration du traitement à l'étude.
 - a. L'utilisation intermittente à court terme (< 1 semaine) de médicaments opioïdes pour traiter la douleur est autorisée sauf dans les 2 jours ou 5 demi-vies (la période la plus longue étant retenue) précédant toute COA.
- Utilisation chronique de barbituriques ou d'hypnotiques dans les 90 jours précédant l'administration du traitement à l'étude.
 - a. L'utilisation intermittente à court terme (< 1 semaine) de médicaments hypnotiques à courte durée d'action pour le sommeil ou l'anxiété est autorisée sauf dans les 2 jours ou 5 demi-vies (la période la plus longue étant retenue) précédant toute COA.