

Bonjour,

Nous avons le plaisir de vous adresser la 31^{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

■ APPEL A COLLABORATION : PROTOCOLE THERAPEUTIQUE DANS LES SLA/DFT AVEC MUTATION DU GENE *C9orf72*

I- Etude de phase 2a du TPN-101 chez des patients souffrant de SLA/DFT (sclérose latérale amyotrophique et/ou démence frontotemporale) associée à une mutation du gène *C9orf72*.

- **Promoteur** : Transposon Therapeutics, Inc.
- **Coordinateur national** : Pr Philippe Couratier
- **Centres** :
 - Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris
 - Centre Hospitalier Universitaire - Limoges
 - Hôpital Roger Salengro - Lille
- **Objectif principal de l'étude** : Evaluer l'innocuité et la tolérabilité du TPN-101 chez les patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique (SLA)/ démence frontotemporale (DFT) associée à une mutation de *C9orf72*
- **Objectifs secondaires** :
 - Evaluer les concentrations de TPN-101 dans le plasma et le liquide céphalorachidien (LCR)
 - Evaluer l'engagement de la cible du TPN-101 dans le sang
 - Evaluer les biomarqueurs associés à la maladie
 - Evaluer les effets pharmacodynamiques (PD) du TPN-101 dans le sang et le LCR
 - Evaluer les biomarqueurs de l'inflammation dans le sang et/ou le LCR
 - Evaluer le statut clinique et fonctionnel
 - Evaluer la survie

➤ **Design de l'étude** :

Il s'agit d'une étude de phase 2a multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à 2 groupes parallèles comprenant une phase de traitement en ouvert à long terme chez des patients souffrant de SLA et/ou de DFT associée(s) au gène *C9orf72*.

Elle a été conçue pour étudier l'innocuité et la tolérance du TPN-101 par rapport au placebo pour le traitement des patients souffrant de SLA et/ou de DFT associée(s) au gène *C9orf72*.

La durée totale de l'étude est de 58 semaines, dont une période de sélection d'environ 6 semaines, une période de traitement en double aveugle de 24 semaines, une période de traitement en ouvert de 24 semaines et une visite de suivi (4 semaines après la fin du traitement).

Environ 40 patients seront recrutés dans l'étude, l'objectif étant de recruter le même nombre approximatif de patients présentant un SLA C9orf72 (avec ou sans DFT) et une DFT C9orf72.

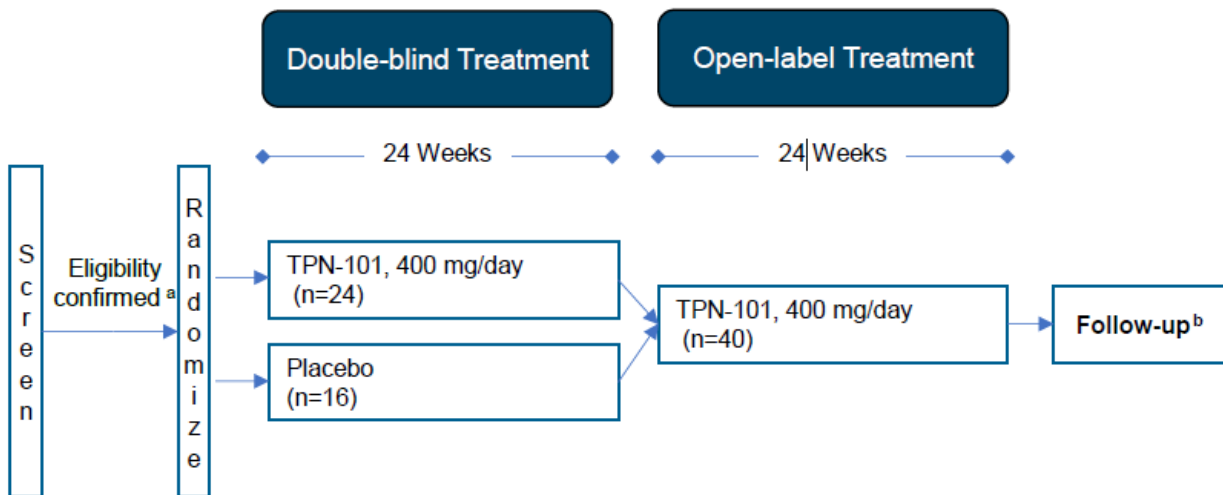
➤ **Répartition**

Les patients éligibles seront placés de manière aléatoire selon un rapport 3:2 dans l'un des deux groupes de traitement suivants lors de la période de traitement en double aveugle.

- TPN-101, 400mg/jour
- Placebo

Lors de la période de traitement en ouvert, tous les patients ayant terminé la période de traitement en double aveugle recevront le TPN-101 (400 mg/jour) pendant 24 semaines.

➤ **Schéma de l'étude :**



➤ **Critères d'inclusion :**

1. Homme ou femme âgé(e) de 18 ans et plus au moment du consentement éclairé.
2. Avoir un résultat documenté d'un test génétique clinique démontrant la présence d'une expansion des répétitions du gène *C9orf72*, réalisé dans un laboratoire agréé.
3. Poids corporel entre 41 kg et 118 kg inclus.
4. Score ≥ 18 au Mini-examen de l'état mental (MMSE ou *Mini-Mental State Exam*) lors de la sélection
5. Pour les femmes, être ménopausée (depuis au moins 2 ans), stérilisée chirurgicalement (ligature bilatérale des trompes, ovariectomie bilatérale ou hystérectomie), ou accepter d'utiliser des méthodes de contraception très efficaces depuis la sélection jusqu'à la semaine 52.
6. Pour les hommes dont la partenaire n'est pas ménopausée (depuis au moins 2 ans) ou stérilisée chirurgicalement (ligature bilatérale des trompes, ovariectomie bilatérale ou hystérectomie), le patient doit accepter que lui et sa partenaire utilisent des méthodes de contraception très efficaces depuis la sélection jusqu'à la semaine 52.
7. Capable de se soumettre à toutes les évaluations prévues par le protocole, y compris les tests neuropsychologiques ; et respecter le calendrier de prise du médicament expérimental et des visites de l'étude, selon le jugement de l'investigateur
8. Avoir un aidant fiable qui accompagnera le patient à toutes les visites de l'étude. L'aidant doit être capable de lire, comprendre et parler couramment la langue locale pour s'assurer qu'il comprend le consentement éclairé et les évaluations du patient réalisées par les informateurs. L'aidant doit également être en contact fréquent avec le patient (au moins 3 heures par semaine, en une ou plusieurs visites) et accepter de suivre l'état de santé du patient et ses médicaments concomitants tout au long de l'étude.
9. Capable de comprendre et de fournir un consentement éclairé écrit lors de la sélection.
10. Accepter le partage des données entre différentes études observationnelles longitudinales et interventionnelles à l'aide d'un identifiant unique global (GUID pour *global unique identifier*) chiffré pour

permettre au promoteur de disposer d'éventuelles données antérieures ou futures sur les biomarqueurs et l'évolution de la maladie.

11. La posologie de tous les médicaments concomitants doit avoir été stable pendant 1 mois avant la sélection (p. ex., édavarone, riluzole, dextrométhorphan/quinidine, psychotropes, renforceurs cognitifs, etc.).

- **Pour les patients atteints de SLA (avec ou sans DFT) :**

12. Diagnostic de SLA (probable, possible, probable ou définitif selon les analyses biologiques) selon les critères Escorial E1 révisés de la Fédération mondiale de neurologie.
13. Début de la faiblesse dans les 3 ans précédant le screening.
14. Capacité vitale lente (CVL) ≥ 60 % de la normale prévue ajustée en fonction du sexe, de l'âge et de la taille (position assise).
15. Capable d'effectuer des tests de fonction pulmonaire reproductibles
16. Échelle fonctionnelle révisée de la SLA (ALSFRS-R) ≥ 30 à la sélection.

- **Pour les patients atteints de DFT :**

17. Déclin graduel et progressif du comportement, du langage ou de la fonction motrice cohérent avec un syndrome lié à l'expansion des répétitions hexanucléotidiques de *C9orf72* tel que la variante comportementale de la DFT, l'aphasie primaire progressive ou le syndrome amnésique.
18. Score global du *CDR Dementia Staging Instrument plus National Alzheimer's Coordinating Center Behavior and Language Domains* (CDR plus NACC FTLD) de 0,5-2,0 lors de la sélection.

➤ **Critères d'exclusion**

1. Présence d'autres troubles neurologiques ou psychiatriques importants, y compris (sans s'y limiter) : maladie d'Alzheimer confirmée par biomarqueurs ; démence à corps de Lewy ; maladie à prions ; maladie de Parkinson ; sclérose en plaques ; trouble psychotique primaire ou sévère ; dépression bipolaire ou unipolaire sévère ; antécédents de pensées suicidaires ou comportement jugé représenter un risque actuel pour la sécurité ; épilepsie ; tumeur au cerveau ou autre lésion occupant l'espace cérébral ; antécédents d'accident vasculaire cérébral ; ou antécédents de traumatisme crânien sévère dans les 20 années précédentes.
2. Antécédents d'anomalie cérébrale importante y compris, sans s'y limiter, antécédents d'infarctus ou d'hémorragie, contusion cérébrale, encéphalomalacie, anévrisme, malformation vasculaire, hématome sous-dural, hydrocéphalie, lésion occupant l'espace cérébral (p. ex., abcès ou tumeur du cerveau tel un méningiome) ; symptômes ou signes d'hypertension intracrânienne, p. ex., symptômes ou antécédents de traumatisme crânien ou ophtalmoscopie anormale. En cas d'antécédents ou de résultats d'examen neurologique indiquant la présence possible d'un hématome sous-dural (HSD), une évaluation complète des patients devra être réalisée, y compris une imagerie par résonance magnétique (IRM) si indiquée, afin d'exclure un nouveau HSD important.
3. Abus actuel d'alcool, de drogues ou de substances, ou toute autre raison qui rend improbable que le patient se conforme aux procédures de l'étude, selon l'avis de l'investigateur.
4. Résultats cliniquement significatifs des tests biologiques, de l'examen clinique ou des signes vitaux à la sélection, qui ne sont pas spécifiques à la SLA/DFT et qui pourraient interférer avec la conduite de l'étude, l'interprétation des données, ou augmenter le risque pour le patient.
5. Maladie ou pathologie intercurrente significative (p. ex., pathologie hématologique, endocrine, cardiovasculaire, rénale, hépatique ou gastrointestinale) qui pourrait compromettre la sécurité du patient, limiter sa participation, ou compromettre l'interprétation des données recueillies chez ce patient.
6. Antécédents d'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B ou de l'hépatite C, ou toute infection active.
7. Antécédents de cancer dans les 5 ans précédant la sélection, à l'exception des cancers de la peau non-mélanomes complètement excisés.
8. Prise d'un agent expérimental dans les 30 jours ou 5 demi-vies (selon la période la plus longue) précédant la sélection.
9. Traitement préalable avec un anticorps monoclonal dans les 6 mois précédant la sélection.
10. Prise de corticothérapie systémique dans les 30 jours précédant la sélection.
11. Toute vaccination au cours des 30 jours précédant l'administration du médicament expérimental.
12. Tabagisme ou usage de produits dérivés du tabac dans les 6 mois précédant l'administration du médicament expérimental.

13. Hypertension, définie comme une pression artérielle systolique (PAS) confirmée > 170 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) confirmée > 100 mmHg à la sélection.
14. Hypotension, définie comme une PAS confirmée < 90 mmHg et/ou une PAD confirmée < 60 mmHg à la sélection.
15. Toute intervention chirurgicale majeure réalisée dans les 4 semaines précédant la sélection.
16. Femmes enceintes (test de grossesse positif lors de la sélection ou avant l'administration du médicament expérimental), allaitantes ou incapables ou refusant d'utiliser des méthodes de contraception très efficaces tout au long de l'étude.
17. Contre-indication à la réalisation d'une ponction lombaire (PL) y compris, sans s'y limiter : incapacité de tolérer une position fléchie appropriée pendant le temps nécessaire à la PL ; rapport international normalisé (RIN) > 1,4 ou autre coagulopathie ; numération plaquettaire < 120 000/ μ l ; infection au site désiré de la PL ; prise de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants dans les 30 jours précédant la sélection (remarque : l'aspirine est permise) ; arthrite dégénérative sévère du rachis ; suspicion d'hydrocéphalie non communicante ou de masse intracrânienne ; antécédents de masse rachidienne ou de traumatisme rachidien.
18. Allergie à un des composants du médicament expérimental.
19. Antécédents d'allergie médicamenteuse importante (choc anaphylactique ou hépatotoxicité par exemple).
20. Résultats anormaux des examens cliniques et biologiques, y compris :
 - a. Tableau clinique de dysfonctionnement organique ou déviation cliniquement significative par rapport à la normale lors de l'examen clinique, des signes vitaux, de l'électrocardiogramme (ECG) ou des tests biologiques, excédant ce qui est attendu dans la population cible.
 - b. Anomalie cliniquement significative de l'ECG à 12 dérivations avant l'administration du médicament expérimental, confirmé par la répétition de l'examen.
 - c. Bilirubine totale, alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x la limite supérieure de la normale (LSN), confirmé par la répétition de l'examen.
 - d. Créatinine sérique > 168 μ mol/L (1,9 mg/dl), confirmé par la répétition de l'examen.
 - e. Hématocrite < 35 % pour les hommes et < 32 % pour les femmes, numération absolue des neutrophiles < 1500/ μ l.
 - f. Test de la thyroïdostimuline (TSH) cliniquement anormal.
 - g. Élévation anormale de la numération leucocytaire (> 7 cellules/mm³) dans le LCR à la visite de sélection ; en cas de signe de traumatisme causé par la ponction lombaire, les cas des patients présentant > 7 cellules/mm³ doivent être l'objet d'une discussion avec le moniteur médical pour déterminer s'ils peuvent être éligibles.
 - h. Hémoglobine A1C > 7 %, confirmé par la répétition de l'examen.
 - i. Virologie positive pour le VIH, les anticorps anti-hépatite C, ou l'antigène de surface de l'hépatite B.

CONTACTS :

- Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris
 - thiaba.barro@aphp.fr
- Centre Hospitalier Universitaire de Limoges
 - philippe.couratier@unilim.fr
- Hôpital Roger Salengro de Lille
 - arccmrr@chru-lille.fr

■ PROCHAINS EVENEMENTS

Journées Internationales de la Société Française de Neurologie

« Neurodegenerative disease: what will the future bring ? »

9 - 10 Juin à Paris

<https://www.sf-neuro.org/journees-internationales-sfn-9-10-juin-2022>

13th International Conference on Frontotemporal Dementia - ICFTD

2 - 5 Novembre 2022 à Paris et Lille

<https://www.isftd.org/>

<https://isftd-france2022.com/>