

# Symptômes neuropsychiatriques dans la maladie d'Alzheimer: nouvelles perspectives dans le traitement pharmacologique

**Pr Maria Soto**

CMRR Toulouse, Pôle de Gériatrie , CHU Toulouse

4<sup>èmes</sup> Rencontres Régionales de la FERREPSY

22 Mars 2018

Toulouse

# PLAN

- Historique
- Développement de la recherche thérapeutique
- Traitements pharmacologiques (évidence scientifique sur essais randomisés contrôlés) dans la MA:
  - Essais terminés récentes
  - Essais en cours (molécules « prometteuses »)
- Perspectives

# Essais thérapeutiques “historiques” avant 2008: Antipsychotiques

- Bénéfice moindre: basé sur les ERC et meta-analyses

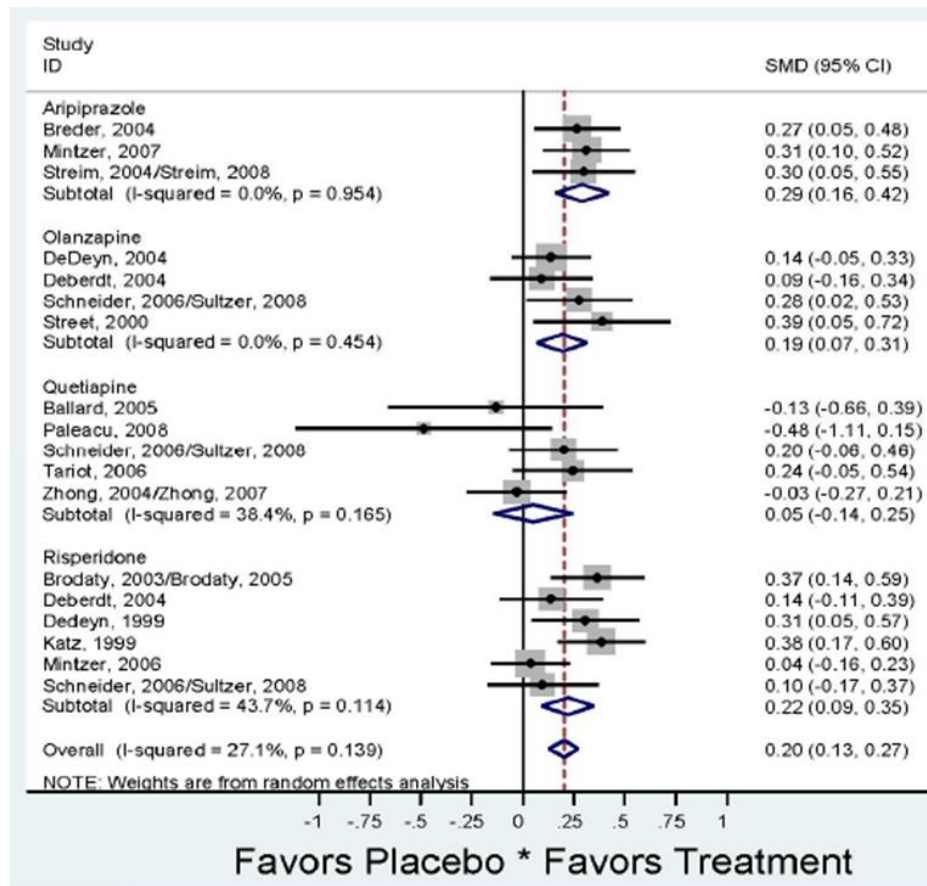
Aripiprazole

Olanzapine

Quetiapine

Risperidone

Overall Effect  
(SMD)= .20



AHRQ  
Comparative  
Effectiveness  
Review  
2011

.....effets  
adverses sévères!

# Recherche thérapeutique

- Recherche thérapeutique récente:
  - **2008-2017** : 31 essais randomisés contrôlés (ERC) dans la MA
  - 21 terminés, 11 en cours
  - 24 ERC où « l'agitation/agressivité » **(A/A) est l'objectif principal**.

*Soto et al., Int Psychogeriatrics, 2014; Liu et al, Curr Alzheimer Res, 2016*

- 2 types de « nouvelles molécules »:
  - Molécules avec une AMM dans d'autres indications (prazosine, citalopram).
  - Nouvelles entités chimiques n'ayant à ce jour aucune indication (mibampator, scylo inositol).
- 21 ERC terminés: **résultats décevants jusqu'à 2014...**

# Pourquoi des résultats si décevants?

- Absence d'efficacité de la molécule testée sur le symptôme étudié: mauvaise cible
- Hétérogénéité dans la méthodologie
  - ✓ Critères de jugement
  - ✓ Absence de définition d'agitation
- Effet placebo très élevé
- Recherche complexe :
  - Origine multifactorielle des symptômes neuropsychiatriques
  - Régression spontanée des troubles...

## **....Prise de conscience récente**

- Par les académiques et les industriels
- Des moyens proposés pour améliorer les essais et développer la recherche thérapeutique....

# Les nouveaux critères IPA pour l'agitation dans la démence

International Psychogeriatrics: page 1 of 11 © International Psychogeriatric Association 2014. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
doi:10.1017/S1041610214001963

## **Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition**

Jeffrey Cummings,<sup>1</sup> Jacobo Mintzer,<sup>2</sup> Henry Brodaty,<sup>3</sup> Mary Sano,<sup>4</sup> Sube Banerjee,<sup>5</sup> D.P. Devanand,<sup>6</sup> Serge Gauthier,<sup>7</sup> Robert Howard,<sup>8</sup> Krista Lanctôt,<sup>9</sup> Constantine G. Lyketsos,<sup>10</sup> Elaine Peskind,<sup>11</sup> Anton P. Porsteinsson,<sup>12</sup> Edgardo Reich,<sup>13</sup> Cristina Sampaio,<sup>14</sup> David Steffens,<sup>15</sup> Marc Wortmann<sup>16</sup> and Kate Zhong<sup>17</sup>

### - **Contexte:**

- Absence de critères diagnostics pour l'agitation: une de barrières pour le développement thérapeutique de l'A/A
- Jusqu'à présente ni la FDA ni la AEM acceptaient l'A/A comme entité clinique

*« La FDA met en garde contre la "pseudo spécificité" des syndromes qui sont associé à une seule maladie »*

# **Progress in Treatment Development for Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: Focus on Agitation and Aggression. A Report from the EU/US/CTAD Task Force**

*M. Soto<sup>1</sup>, S. Abushakra<sup>2</sup>, J. Cummings<sup>3</sup>, J. Siffert<sup>4</sup>, P. Robert<sup>5</sup>, B. Vellas<sup>1</sup>, C.G. Lyketsos<sup>6</sup> and Task Force Members\**

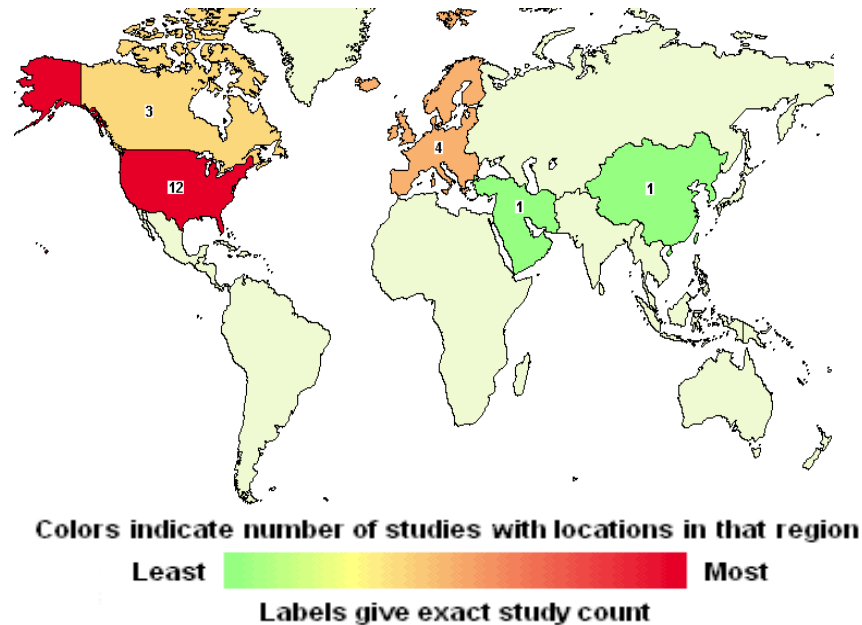
*\*Task Force Members:* Susan Abushakra (San Matteo), Sandrine Andrieu (Toulouse), Joanne Bell (Cambridge), Gene Bowman (Lausanne), Sasha Bozeat (Utrecht), Robert Brashear (San Francisco), Marc Cantillon, Maria Carrillo ((Chicago), Jesse Cedarbaum (Cambridge), Er Chen (San Francisco), Isabelle Clavier (Chilly Mazarin), Caroline Cohen (Chilly Mazarin), Eskild Colding-Jorgensen (Valby), Csilla Csoboth (San Francisco), Jeffrey Cummings (Las Vegas), Rachelle Doody (Houston), Bruno Dubois (Paris), Jane Durga(Vevey), Michael Egan (North Wales), Laura Eggermont (Utrecht), Laura Gault (Chicago), Serge Gauthier (Verdun), Bram Goorden (Vevey), Mark Gordon (Ingelheim), Michael Grundman (San Diego), Harald Hampel ((Paris), Paul Hartung (Acton), Roza Hayduk (San Diego), Suzanne Hendrix (USA), Robert Hoerr (Karlsruhe), Michael Keeley (San Francisco), Ara Khachaturian (Potomac), Zaven S. Khachaturian (Potomac), Robert Lasser (Basel), John Lawson (Malvern), Valérie Legrand (Nanterre), Constantine Lyketsos (Baltimore), Richard Meibach (East Hanover), Annette Merdes (Munich), Mark Mintun (Philadelphia), Hans Moebius (Brunnen), Cristina Murat(Marly le Roi), Philip Nichols (Lausanne), Pierre Jean Ousset (Toulouse), Jana Podhorna (Ingelheim), Maria Pueyo (Suresnes), Christopher Randolph (Hamilton), David Raunig (New Hope), Vanessa S. Reddy (Basel), Philippe Robert (Nice), Gary Romano (Titusville), Allen Roses (Chapel Hill), Juha Rouru (Turku), Ivana Rubino (Basel), Michael Ryan (East Hanover), Stephen Salloway (Providence), Philip Scheltens (Amsterdam), Rachel J. Schindler (New York), Achim Schneeberger (Vienna), Lon Schneider (Los Angeles), Jeffrey Seigney (Cambridge), Klaudius Siegfried (Langen), Eric Siemers (Indianapolis), João Siffert (Aliso Viejo), Chang-Heok Soh (Basel), Maria E. Soto (Toulouse), Johannes Streffer (Beerse), Joyce Suhy (Newark), Jacques Touchon (Montpellier), Gabriel Vargas (Thousand Oaks), Estelle Vester-Blokland(Basel), Michael Weiner (San Francisco), Glen Wunderlich (Ingelheim)

Task Force réunie à Philadelphia en Novembre, 2014

Task Force réunie à Boston en Novembre, 2017: problématique du choix du “best outcome”

METHODOLOGICAL ASPECT	RECOMMENDATIONS
Population studied	
Age	• No limit
Dementia severity	• Mild to severe based on CDR rating of 1–3; stratification
Settings	• Different RCTs for NH or CD preferred; or stratification
Clinically significant A/A	• A/A needs consensus criteria • “Clinically significant” = medication is needed based on judgment of experienced clinician combined with severity rating above a cut-off on a A/A scale
Concomitant medications	• “AD treatments” allowed on stable doses for 30–60 days • APs not allowed; or allowed stable doses for 30–60 days • Antidepressants, mood stabilizers, anticonvulsants: allowed on stable doses for 30–60 days
Caregiver participation	• Caregiver needs a consensus definition • Standardized training in recognizing NPS and in rating behavior scales • Use of a caregiver diary for real time observations
Study design	
Pharmacological intervention	• Run-in-period before randomization (2–4 weeks) • 8–12-week treatment period • Consolidation response: to assess time to relapse within responders in each group during a 6–12-month period
Non-pharmacological intervention	• Psychosocial intervention during the run-in and the treatment periods in both groups. • Etiologic, non-pharmacologic, person-centered approach during run-in and treatment periods in both groups
Allowed rescue medication	• Defined allowable dosing, monitored use
Outcome measures	
Primary	• Global measure of A/A as primary • Validated scales assessing A/A, co-primary or secondary • Rated by clinicians with patient and caregiver input
Secondary	• Consider actigraphy • Agitation symptoms • Aggression symptoms • Other NPS: irritability, anxiety, depression, psychosis • Cognition, functional ability, quality of life • Caregiver distress, other caregiver measures • Allowed rescue medication cumulative dose

# Recherche thérapeutique récente



*Pubmed et ClinicalTrials.gov*

## Résultats positifs:

- CITALOPRAM
- AVP-923: Dextromethorphan
- PIMAVANSERINE
- BREXPIRAZOLE

*Poteirsson et al., JAMA, 2014*

*Cummings et al., JAMA, 2015*

*Acadia Press relaese., Dec, 2016*

*Otsuka Press relaese., Mai, 2017*

# Les bases neurobiologiques des SNP

- Trois hypothèses:
  - 1. Altération dans les circuits fronto-subcorticaux et circuits cortico-corticaux
  - 2. Altération dans le système ascendant mono-aminérgique:
    - Sérotonine
    - Dopamine
    - Noradrenaline
  - 3. Altération dans la voie du glutamate (neurotoxique)

# Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease

## The CitAD Randomized Clinical Trial

JAMA February 19, 2014 Volume 311, Number 7

- 40% de participants sous citalopram présentait une amélioration modérée ou marquée de la sévérité de l'A/A dès l'inclusion vs 26% de participants sous placebo

**(OR 2.13, 1.23-3.69;  $P = .007$ )**

Table 2. Primary and Secondary Outcomes<sup>a</sup>

	Citalopram	Placebo	P Value
No. randomized	94	92	
No. with any week-9 data	86	83	
Primary Agitation Outcomes			
NBRS-A <sup>b</sup>			
No. with ≥1 follow-up measurement	90	85	
No. with week-9 data	86	81	
Estimated score at 9 weeks, mean (SE)	4.33 (0.31)	5.26 (0.31)	
Estimated treatment effect, mean (95% CI)	-0.93 (-1.80 to -0.06) <sup>c</sup>		.04
ADCS-CGIC, No. (%)			
No. with week-9 data	86	81	
Marked improvement	12 (14)	2 (3)	
Moderate improvement	22 (26)	19 (23)	
Minimal improvement	25 (29)	20 (25)	
No change	17 (20)	23 (28)	
Minimal worsening	6 (7)	11 (14)	
Moderate worsening	3 (4)	5 (6)	
Marked worsening	1 (1)	1 (1)	
Estimated treatment effect, OR (95% CI) <sup>d</sup>	2.13 (1.23 to 3.69) <sup>e</sup>		.007

Limites: des patients ayant une A/A légère à modérée, besoin de confirmer ces résultats avec la dose 20 mg. Efficacité chez les patients avec « profil affectif »

5 Mai 2017

# Otsuka and Lundbeck announce results of brexpiprazole on symptoms of agitation related to Alzheimer's-type dementia



Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (Otsuka) and H. Lundbeck A/S (Lundbeck) announce top-line results from two phase III clinical trials evaluating the efficacy, safety and tolerability of brexpiprazole in the treatment of agitation in patients with dementia of the Alzheimer's type.

## ■ Mécanisme d'action :

- Agoniste partiel des Rc D2
- Antagoniste des Rc 5-HT1A
- Antagoniste des Rc  $\alpha_1$  adrénergiques

### Effets adverses:

insomnia (4.7% vs. 3.3%),  
agitation (3.5% vs. 2.9%),  
somnolence (3.3% vs. 2.2%).

# AVP-923

## (Dextromethorphan/Quinidine)

Sponsor Dates	Objectif principal	Design	Inclusion	CJP	CJS	Pays et centres	N
<b>Avanir Pharmaceutic</b>  06/2012 À 06/2014	Agitation	10 sem `  Ph 2	Domicile et EHPAD  MMSE 6-24  Agitation= Besoin d'un TT et CGS $\geq 4$	NPI-A/A	NPI CGIC Zarit QoL MMSE	USA  25	220

**SPCD: sequential parallèle comparaison design**

# Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia

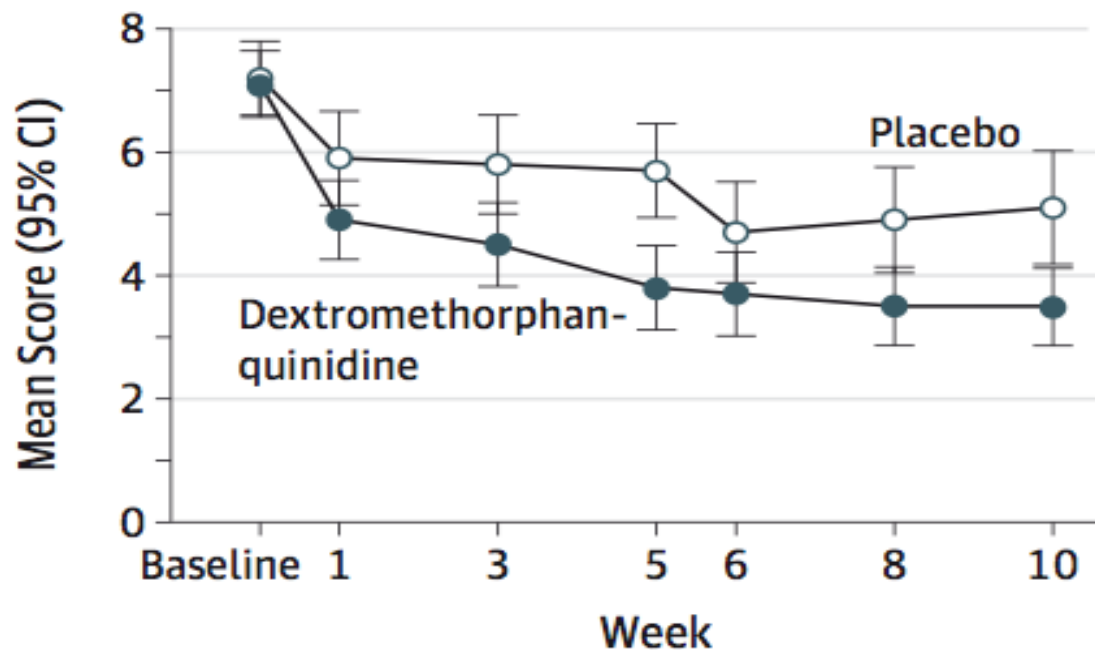
## A Randomized Clinical Trial

**JAMA** September 22/29, 2015

Jeffrey L. Cummings, MD, ScD; Constantine G. Lyketsos, MD, MHS; Elaine R. Peskind, MD;  
Anton P. Porsteinsson, MD; Jacobo E. Mintzer, MD, MBA; Douglas W. Scharre, MD; Jose E. De La Gandara, MD;  
Marc Agronin, MD; Charles S. Davis, PhD; Uyen Nguyen, BS; Paul Shin, MS; Pierre N. Tariot, MD; João Siffert, MD

### **C** 10-Week analysis

30/10 mg: 2 fois jour



# AVP-923: Résultats

- **Changement du score NPI agitation/agressivité**

- - 3,3 pt à la semaine 5 (  $p = 0,00002$  )
- - 2 pt à la semaine 10 (  $p = 0,02$  )

- **Comparaison avec le groupe Placebo**

- CGI-C (  $p 0,001$  )
- NPI total score (  $p 0,01$  )
- NPI A cluster (  $p 0,001$  )
- Zarit, NPI-retentissement (  $p 0,001$  )

- **Principaux effets secondaires**

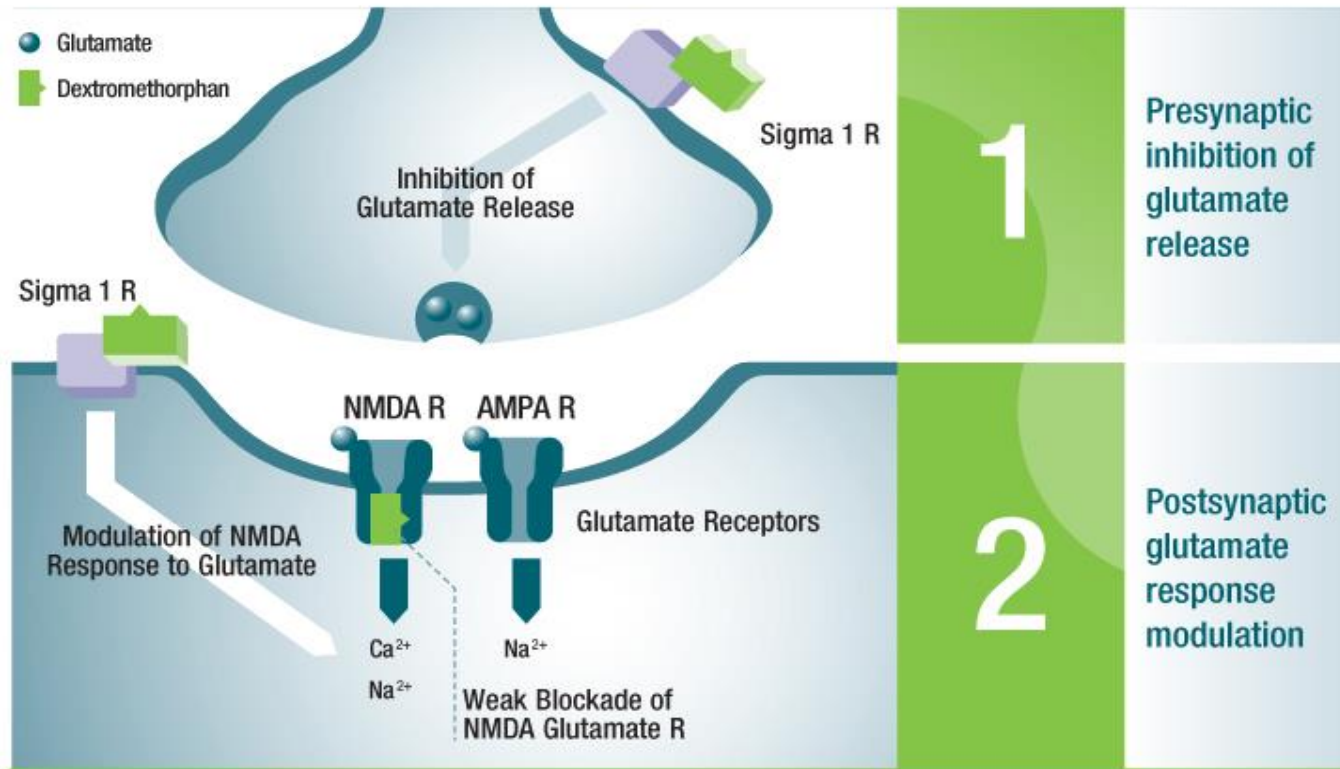
- Chutes (8,6 vs 3,9)
- Diarrhée (5,9 vs 3,1)

# AVP-923: dextromethorphan/quinidine

## Rationnel concernant un effet psychotrope:

1. inhibe la libération pré-synaptique du glutamate et
2. diminue l'affinité des récepteurs NMDA

*Les récepteurs NMDA sont des récepteurs à glutamate, neuro-médiateur exciteur, impliqué dans les mécanismes de neuro-toxicité*



Abbreviations: R, receptor; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; AMPA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

# AVP-923

## (Dextromethorphan/Quinidine)

- Mécanisme d'action : le dextromethorphan hydrobromide (DM) c'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA et agoniste sigma-1
  - Inhibiteur de la recapture sérotonine et noradrénaline, antagoniste nicotinique
- AMM en USA:
  - Utilisé dans la prise en charge des rires et pleurs immotivés du syndrome pseudo-bulbaire; indication dans la SEP et SLA.
  - (NUEDEXTA®)

# Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Jeffrey Cummings, Stuart Isaacson, Roger Mills, Hilde Williams, Kathy Chi-Burris, Anne Corbett, Rohit Dhall, Clive Ballard

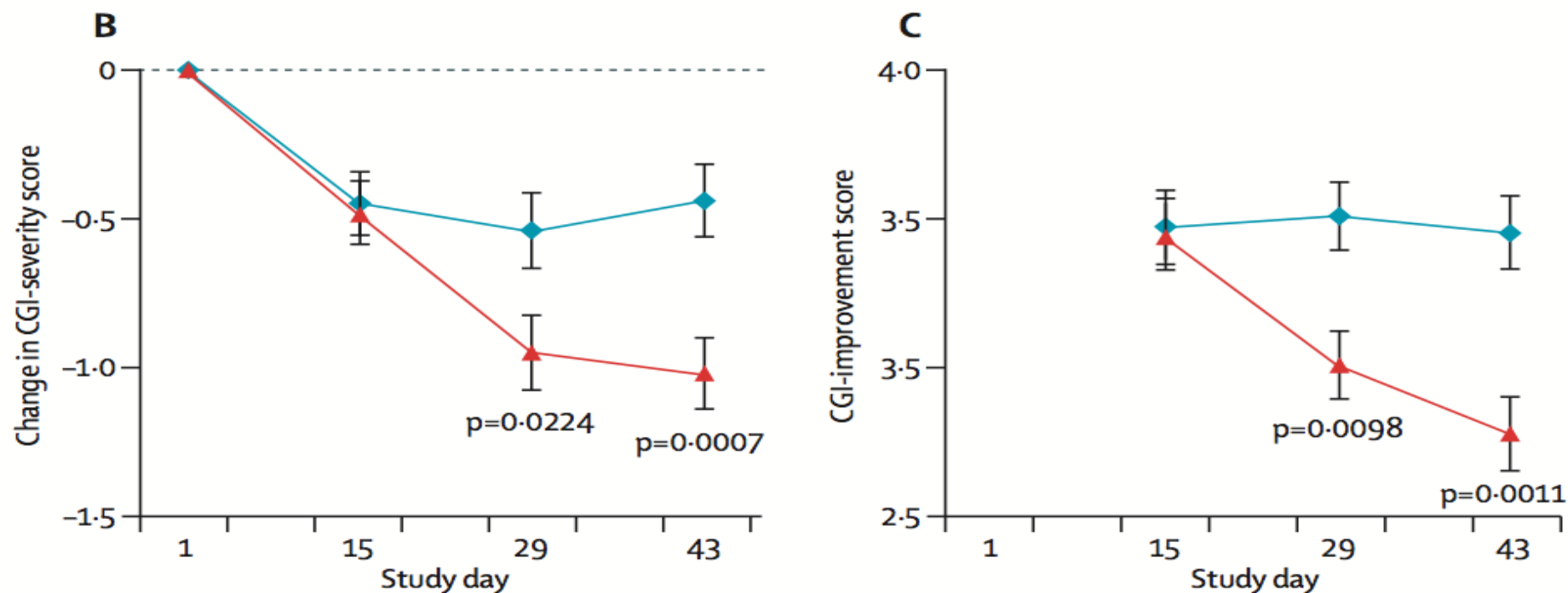


Figure 2: Treatment effects on psychosis severity reduction in the 6 week study period in the full analysis set

# Pimavanserine (Nuplazid®)

- Mécanisme d'action:

**Agoniste inverse sélectif des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>**

- Pas des effets secondaires sur les symptômes moteurs
- Avril 2016: AMM USA pour la psychose dans la maladie de Parkinson
- « Nouveau antipsychotique »



# Phase II ACP-103-019 Study of Pimavanserin for AD Psychosis Positive Top-Line Results



- ✓ « Press release » en décembre 2016
- ✓ Phase 2, exploratoire, 34 mg pimavanserine vs placebo
- ✓ 181 patients au UK
- ✓ Critère de jugement principal
  - Réduction statistiquement significative du NPI-H/D à la semaine 6
  - Pimavenserine a réduit 3,76 points par rapport au placebo
- ✓ Pas de modification sur le MMSE
- ✓ Bonne tolérance mais:

Effets adverses:  
allongement QT!  
chutes  
infection urinaire  
agitation

# Pimavanserine

- Essai Ph2 sur l'agitation : arrêté par le sponsor
- FDA aux USA: autorisation pour les symptômes psychotiques
- Dossier en cours pour l'AEM
- Phase III : pour les symptômes psychotiques dans toute type de démence
  - Evaluer le temps jusqu'à « la rechute »
    - Début USA Septembre 2017
    - Début Europe Avril 2018

# Essais thérapeutiques en cours pour l'agitation

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
<b>Lithium</b>	NY State Psychiatric Institute NIA Ph 2	Agitation avec ou sans psychose  NPI A/A ≥ 4	MA NIA Criteria Domicile MMSE 5-26	NPI-A/A	USA  1	80	Jun. 2014/ Avr. 2019
<b>ORM-12741</b>  antagoniste sélectif récepteur $\alpha$ -2c adrénergique	Orion Janssen  Ph 2	Agitation	MA Domicile MMSE 10-24	NPI-C A/A	Finlande	300	Jun. 2015/ Déc. 2017
<b>Pimavanserine</b>  agoniste inverse sélectif récepteur sérotonine ( $5\text{-HT}_{2A}$ )	Acadia  Ph 2	Agitation	MA Domicile MMSE 5-26	CMAI score total	USA Europe	212	Jun. 2016/ Avril 2019
<b>ITI-007 (Lumateperone)</b>  Antagoniste $5\text{-HT}_{2A}$ , agoniste partial présynaptique et antagoniste postsynaptique de D2, AMPA et NMDA	Intra-Cellular Therapie  Ph 3	Agitation	MA Domicile MA léger-moderée	CMAI score total	USA	360	Juin 2016/ Août 2018

# Essais thérapeutiques en cours pour l'agitation 2

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
<b>Dronabinol</b>  Dérivé synthétique delta-9-tetra hydrocannabinol  agoniste CB-1 et CB-2	<b>Johns Hopkins School of Public health</b>  <b>Ph 2</b>	<b>Agitation</b>  IPA critères NPI A/A $\geq 4$	<b>MA</b> <b>NIA Criteria</b> <b>EHPAD &amp; domicile</b> <b>MMSE 5-26</b>	NPI-C A/A	USA  2	160	Août 2016/ Août. 2020
<b>Nabilone</b>  Dérivé synthétique delta-9-tetra hydrocannabinol  agoniste CB-1 et CB-2	Sunnnybrook Health Centre  <b>Ph 2</b>	<b>Agitation</b>  NPI-A/A $\geq 3$	<b>MA, mixed</b> <b>EHPAD &amp; domicile</b> <b>MMSE <math>\leq 20</math></b>	CMAI score total	Canada  2	40	Jan 2015/ Dec 2017
<b>AVP-786 (deuterated-dextromethorphan--quinidine)</b>  Antagoniste récepteurs NMDA, antag nicotine	<b>Avanir</b>  <b>Ph 3</b>	<b>Agitation</b>  NPI A/A $\geq 4$ CGIS $\geq 4$	<b>MA</b> <b>EHPAD &amp; domicile</b> <b>MMSE 6-26</b>	CMAI score total	USA  50	325	Sept. 2015/ Juillet/2018
		<b>Agitation</b>  NPI A/A $\geq 4$ CGIS $\geq 4$	<b>MA</b> <b>EHPAD &amp; domicile</b> <b>MMSE 6-26</b>	CMAI score total	USA  60	380	Sept. 2015/ Juillet/2018
		<b>Agitation</b>  NPI A/A $\geq 4$ CGIS $\geq 4$	<b>MA</b> <b>EHPAD &amp; domicile</b> <b>MMSE 6-26</b>	CMAI score total	Europe	380	Mai. 2018/ Juillet/2020

# Essais thérapeutiques en cours pour autres SNP

Molécule	Sponsor	Objectif principal	Population étudiée	Critère de jugement	Pays Centres	N	Dates début/fin
<b>Methyl-phenidate</b> Inhibiteur recapture DA <b>ADMET2</b>	<b>Johns Hopkins School of Public health NIA</b>  <b>Ph 3</b>	<b>Apathie</b>  NPI apathie $\geq 4$	<b>MA Domicile</b> MMSE 10-28	<b>NPI-Apathie &amp; mADCS-CGIC</b>	<b>USA</b>  <b>10</b>	<b>200</b>	<b>Fev. 2015/ Août 2020</b>
<b>Venlafaxine</b> Inhibiteur recapture 5HT et NA  DIADs-3	<b>Johns Hopkins School of Public health</b>  <b>Ph 3</b>	<b>Dépression</b>  NIMH Consensus Criteria	<b>MA DSM IV MMSE 10-26 CDR&lt;3</b>	<b>mADCS-CGIC &amp; CSDD</b>	<b>USA</b>  <b>2</b>	<b>50</b>	<b>Juin 2012/ Janv 2018</b>
<b>Pimavanserine</b>  agoniste inverse sélectif récepteur de sérotonine (5-HT <sub>2A</sub> )	<b>Acadia</b>  <b>Ph 3</b>	<b>Psychose</b>  Présence d'H ou D	<b>MA, DCL, Vasculaire, DFT</b>  <b>EHPAD et domicile</b> MA léger-sévère	<b>NPI-ES: H et D score items H/D</b>	<b>USA</b>   <b>Europe</b>	<b>375</b>	<b>Sept 2017/ Dec 2019</b>   <b>Avril 2018/ Dec 2019</b>

# Pour conclure...

- Développement récente de la recherche thérapeutique
- Intérêt croissante par l'industrie et les académiques
- Molécules « prometteuses »: **dextromethorphan et pimavanserine Phase 3 en cours, aussi en Europe**
- Besoin urgent de développer la recherche de biomarqueurs (physiopathologie) afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques dans le domaine des SNP

**Merci de votre attention**