

Faut-il traiter toutes les formes
progressives de SEP ?

OUI

Nicolas Collongues
MCU-PH
CHU de Strasbourg
Unité BMNST INSERM 1119
CIC INSERM 1434

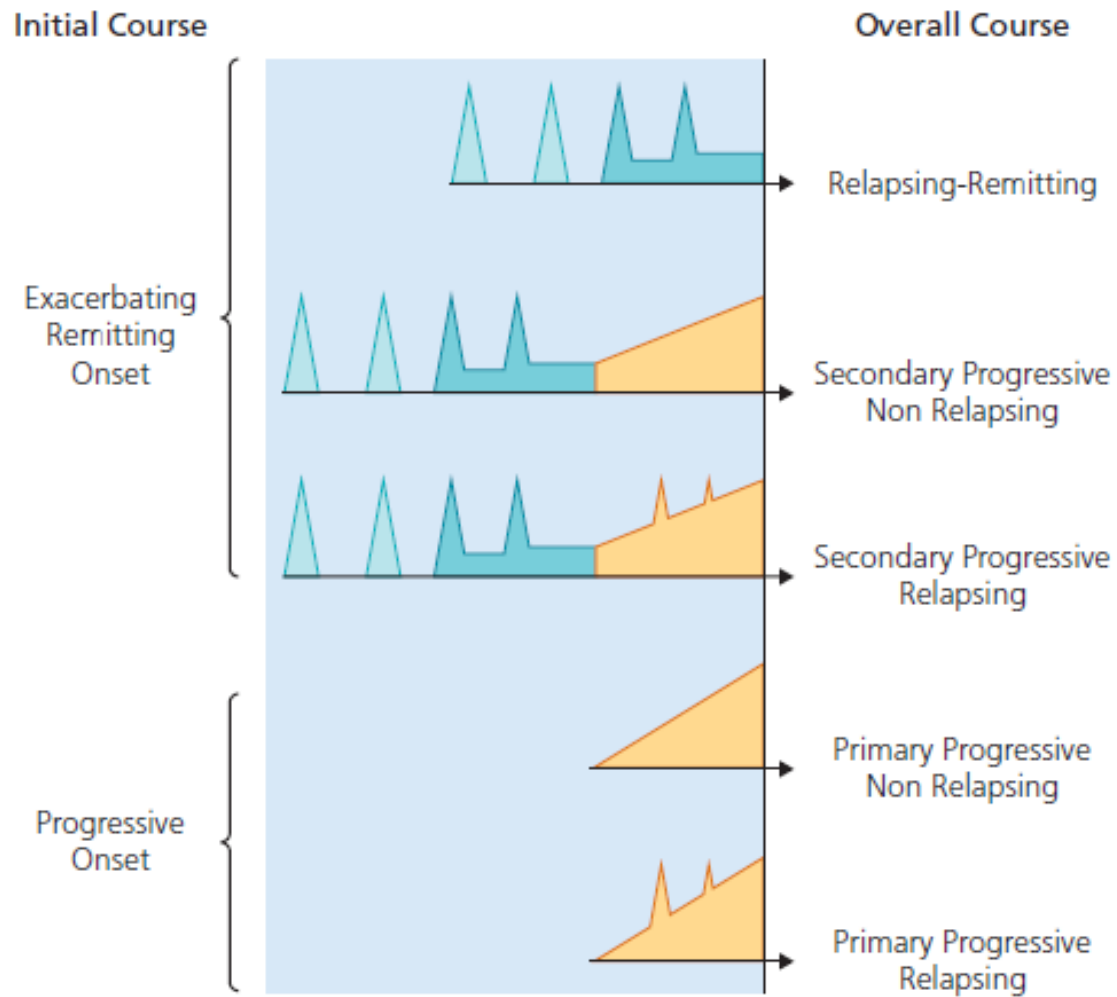
Liens d'intérêt

- Nicolas Collongues
 - Honoraires pour consulting et présentations de la part de : Biogen, Almirall, Novartis, Merck Serono, LFB, Teva Pharma, Sanofi-Genzyme, Roche,
 - Membre du board éditorial du journal de la Ligue Française contre la Sclérose en plaques

Plan

- La SEP progressive
- Les « anciens » traitements de fond
- Les « nouveaux » traitements de fond
- Conclusion

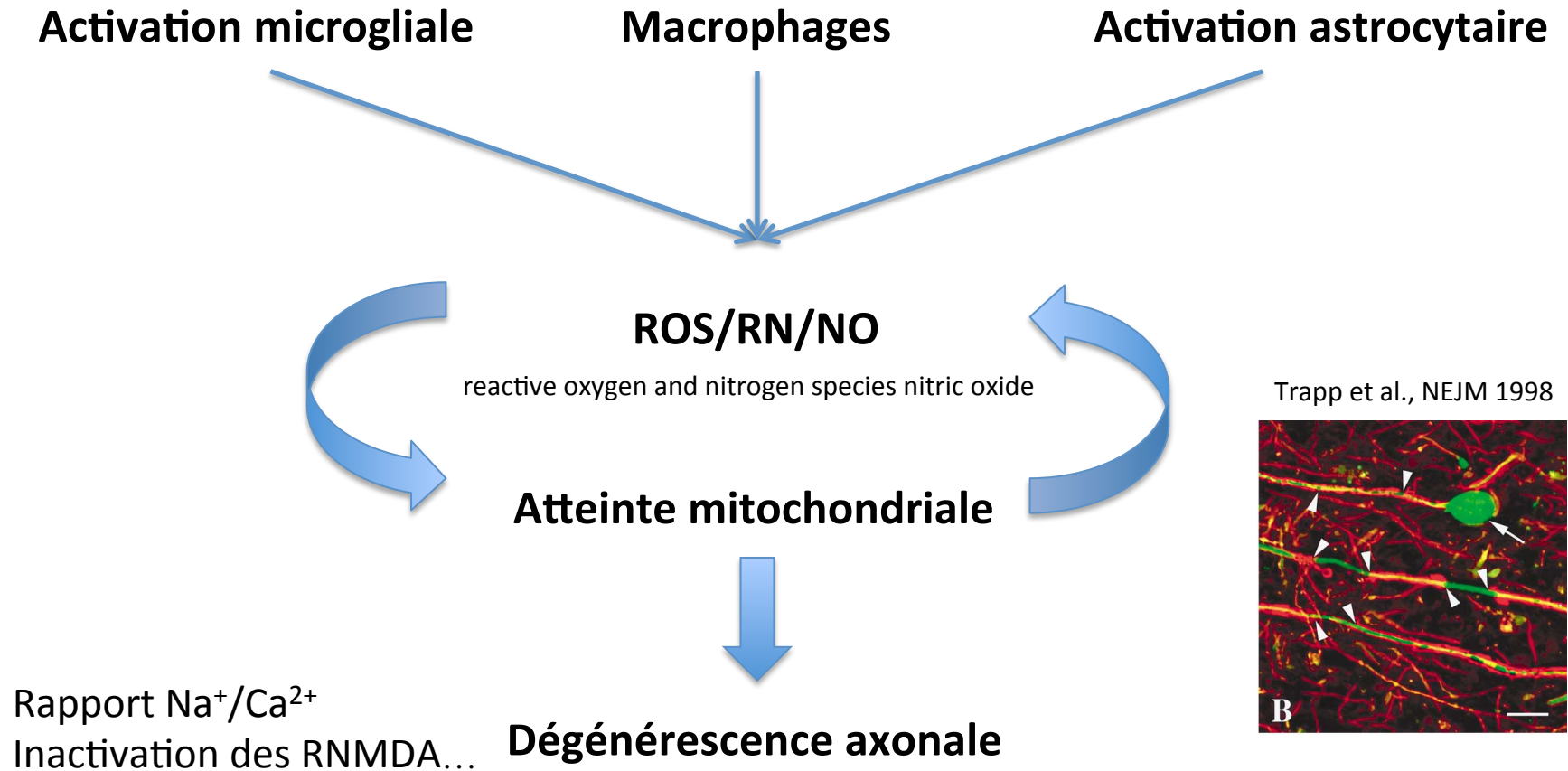
Les formes progressives de SEP



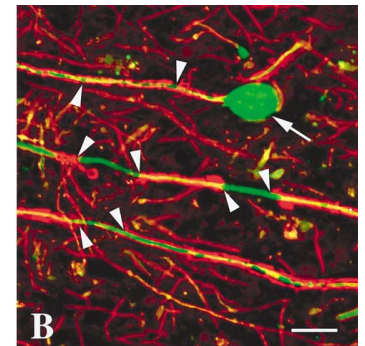
Le scénario proposé

Atteinte préférentielle de la substance grise

Autonomisation et Compartimentalisation de la réponse inflammatoire: LB++



Trapp et al., NEJM 1998



Correale et al., Brain 2016

Les immunomodulateurs

	SEP-RR	SEP-SP
Interféron β-1a i.m. (Avonex[®])	Au moins 2 poussées sur les 3 dernières années	-
Interféron β-1b s.c. (Betaferon[®])	Au moins 2 poussées sur les 2 dernières années	Évoluant avec poussées
Acétate de glatiramère s.c. (Copaxone[®])	Au moins 2 poussées sur les 2 dernières années	-
Interféron β-1a s.c. (Rebif[®])	Au moins 2 poussées sur les 2 dernières années	Évoluant avec poussées

La mitoxantrone

ARTICLES

Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial

Hans-Peter Hartung, Richard Gonsette, Nikolaus König, Hubert Kwiecinski, Andreas Guseo, Sean P Morrissey, Hilmar Krapf, Thomas Zwingers, and the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS)*

Variable	Placebo	12 mg/m ² mitoxantrone	Mann-Whitney difference (95% CI)	p*
EDSS change (last value minus baseline)				
Mean (SD)	0.23 (1.01)	-0.13 (0.90)	0.24 (0.04 to 0.44)	0.0194†
Median (range)	0.5 (-3 to 2)	0 (-2.5 to 2.5)		
Ambulation index change (last value minus baseline)				
Mean (SD)	0.77 (1.26)	0.30 (1.24)	0.21 (0.02 to 0.40)	0.0306†
Median (range)	0 (-1 to 5)	0 (-2 to 5)		
Number of treated relapses				
Adjusted total in group	76.77	24.08	0.39 (0.18 to 0.59)	0.0002†
Median (range) per patient	1 (0 to 5)	0 (0 to 2)		
Time to first treated relapse				
Median (months)	14.19	Not reached within 24 months	0.44 (0.20 to 0.69)	0.0004‡
Lowest quartile (months)	6.7	20.4		
Change in SNS (last value minus baseline)				
Mean (SD)	0.77 (6.79)	-1.07 (8.61)	0.23 (0.03 to 0.43)	0.0268†
Median (range)	0 (-13 to 25)	-1.5 (-19 to 35)		
Global difference (Wei-Lachin test)	0.30 (0.17 to 0.44)	<0.0001

SNS=standardised neurological status. *Two-sided, placebo vs mitoxantrone 12 mg/m². †Wilcoxon-Mann-Whitney test. ‡Log-rank test.

Table 2: **Primary efficacy criterion and overview of primary efficacy variables**

Le cyclophosphamide



Journal of the Neurological Sciences 218 (2004) 73–77

Journal of the
Neurological
Sciences
www.elsevier.com/locate/jns

Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients

H. Zephir^a, J. de Seze^{a,*}, A. Duhamel^b, M. Debouverie^c, P. Hautecoeur^d, C. Lebrun^e, I. Malikova^f, J. Pelletier^f, O. S en echal^d, P. Vermersch^a

Table 1
Clinical characteristics of primary progressive (PP) and secondary progressive (SP) multiple sclerosis (MS) patients

	PPMS patients	SPMS patients	All MS patients
Number of patients	128 (26.1%)	362 (73.9%)	490 (100%)
<i>Evolution at M6</i>			
Stabilised patients	92 (76%)	288 (80%)	380 (79%)
Improved patients	20 (16.5%)	37 (10.3%)	57 (11.8%)
Worsened patients	9 (7.5%)	35 (9.7%)	44 (9.2%)
<i>Evolution at M12</i>			
Stabilised patients	68 (56.2%)	220 (63.6%)	288 (61.7%)
Improved patients	21 (17.4%)	52 (15%)	73 (15.6%)
Worsened patients	32 (26.4%)	74 (21.4%)	106 (22.7%)

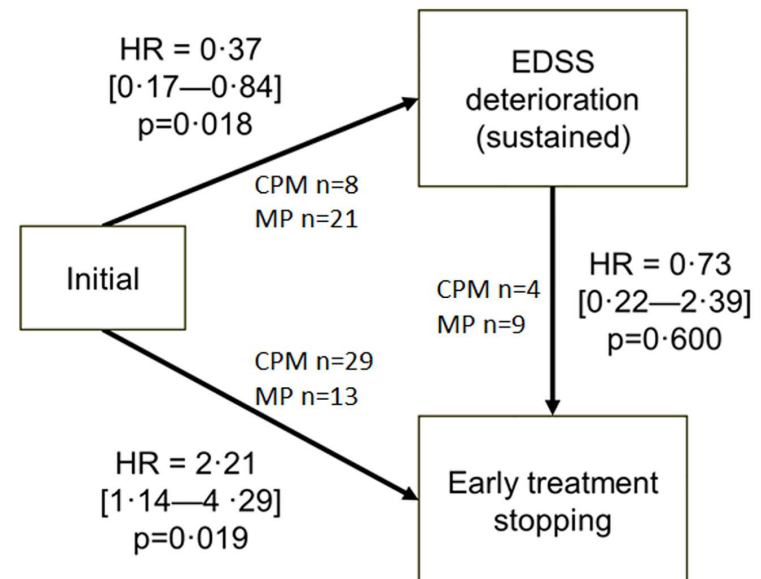
The response to cyclophosphamide at M6 and M12 was not significantly different between the two progressive forms of the disease ($p=0.13$ and $p=0.26$, respectively).



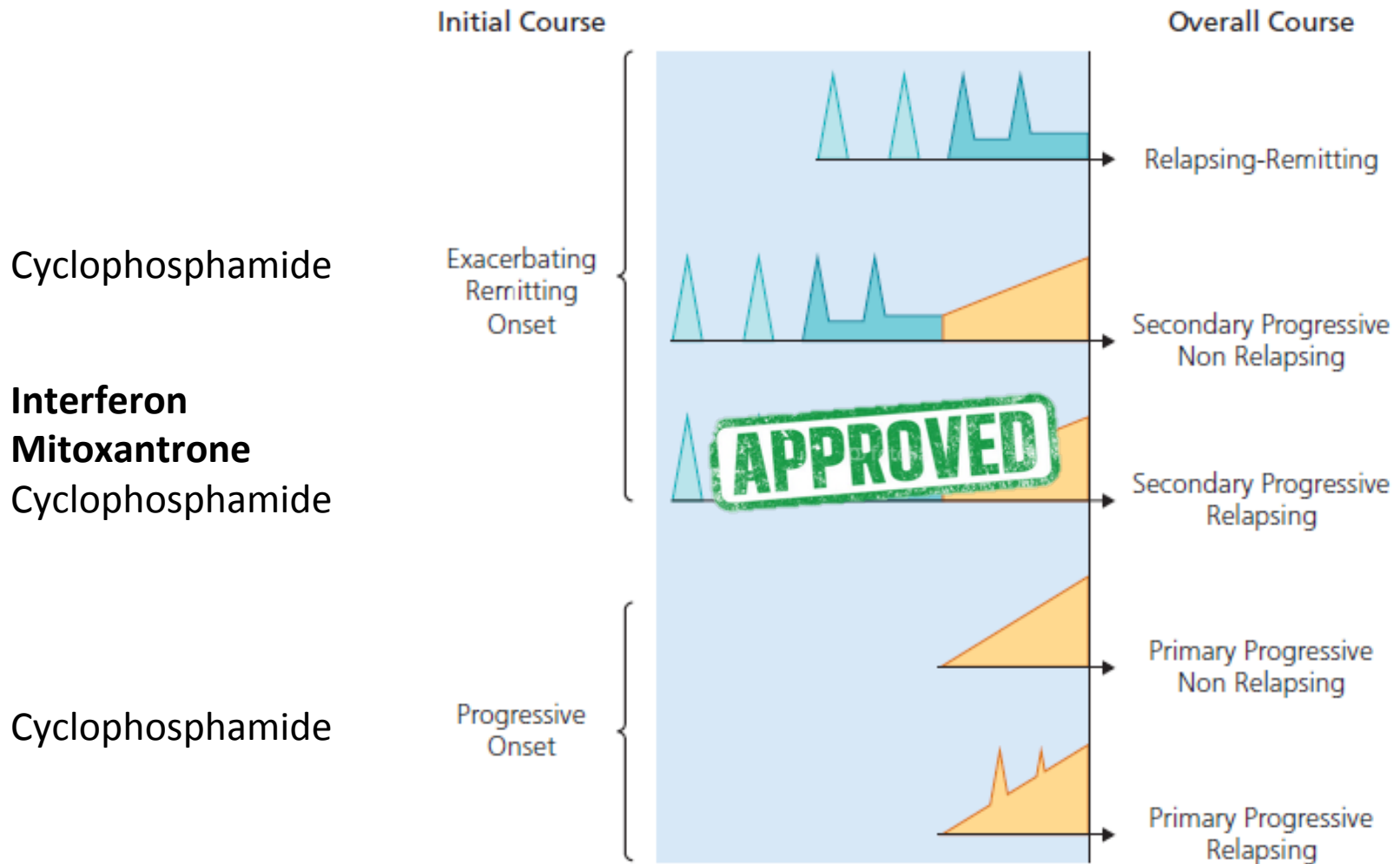
RESEARCH ARTICLE

Double-Blind Controlled Randomized Trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Bruno Brochet^{1,2,*}, Mathilde S. A. Deloire¹, Paul Perez³, Timoth e Loock¹, Louise Baschet³, Marc Debouverie⁴, Sophie Pittion⁴, Jean-Christophe Ouallet¹, Pierre Clavelou⁵, J r me de S eze⁶, Nicolas Collongues⁶, Patrick Vermersch⁷, H el ene Z ephir⁷, Giovanni Castelnovo⁸, Pierre Labauge⁹, Christine Lebrun¹⁰, Mikael Cohen¹⁰, Aur lie Ruet^{1,2}, PROMESS study investigators¹¹

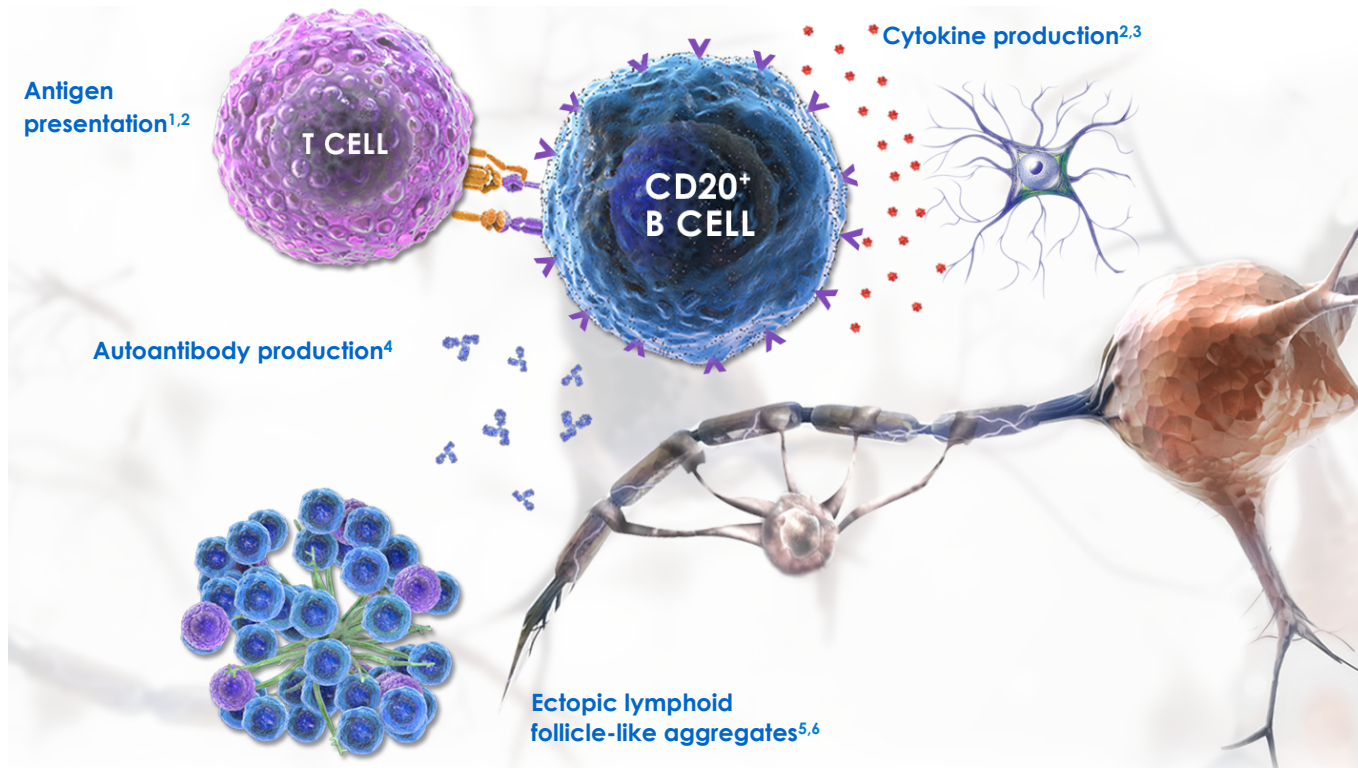


Les formes progressives de SEP



L'ocrelizumab

- AMM et ATU depuis janvier 2018 dans les formes PP



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 19, 2017

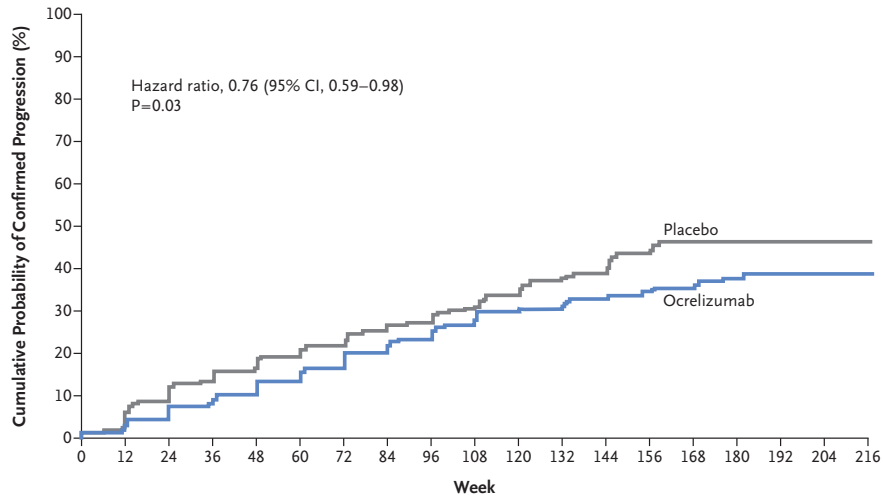
VOL. 376 NO. 3

Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis

X. Montalban, S.L. Hauser, L. Kappos, D.L. Arnold, A. Bar-Or, G. Comi, J. de Seze, G. Giovannoni, H.-P. Hartung, B. Hemmer, F. Lublin, K.W. Rammohan, K. Selmaj, A. Traboulsee, A. Sauter, D. Masterman, P. Fontoura, S. Belachew, H. Garren, N. Mairon, P. Chin, and J.S. Wolinsky, for the ORATORIO Clinical Investigators*

- Phase 3 : ORATORIO
 - Randomisée, double aveugle, vs placebo
 - Ratio 2:1 ; N = 488 vs 244
 - Age : 18-60 [moy : 45 ans]
 - EDSS 3-6.5 [méd : 4.5]
 - Délai médian depuis progression : 6 ans
 - **Critère principal : progression de l'EDSS confirmé à 3 mois**
 - Suivi : 2 ans

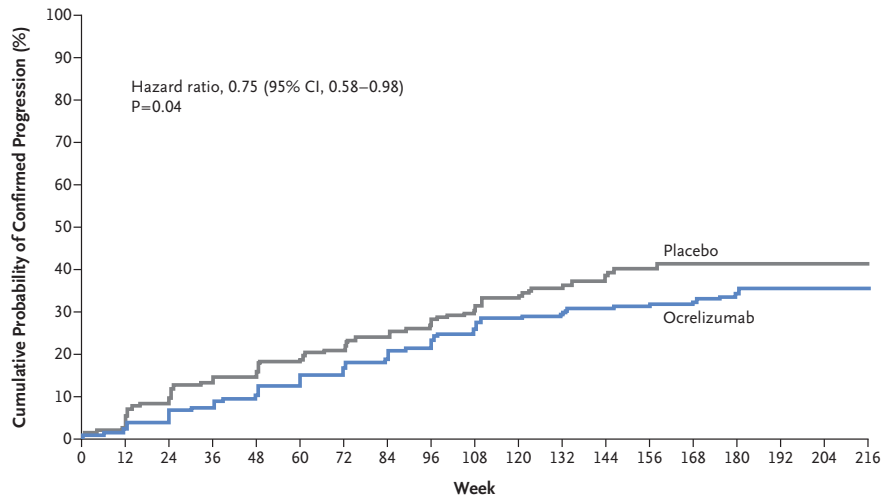
A 12-Wk Confirmed Disability Progression



No. at Risk

Placebo	244	232	212	199	189	180	172	162	153	145	136	120	85	66	46	30	20	7	2
Ocrelizumab	487	462	450	431	414	391	376	355	338	319	304	281	207	166	136	80	47	20	7

B 24-Wk Confirmed Disability Progression



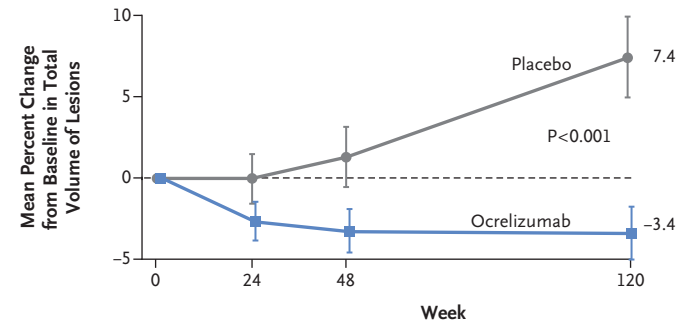
No. at Risk

Placebo	244	234	214	202	193	183	176	166	157	148	139	125	89	70	50	33	22	7	2
Ocrelizumab	487	465	454	437	421	397	384	367	349	330	313	290	217	177	144	87	50	21	7

Figure 1. Primary and Key Secondary Clinical Outcomes (Intention-to-Treat Population).

Panel A (primary end point) and Panel B (first secondary end point) show the cumulative probability of clinical disability progression (as defined by an increase in the score on the Expanded Disability Status Scale) that was confirmed after at least 12 weeks and at least 24 weeks, respectively, in time-to-event analyses. P values were calculated with the use of the log-rank test.

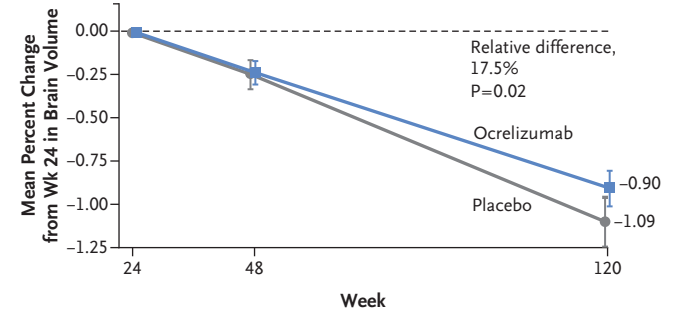
A Total Volume of Brain Lesions on T₂-Weighted MRI



No. at Risk

Placebo	234	233	220	183
Ocrelizumab	464	459	454	400

B Brain Volume



No. at Risk

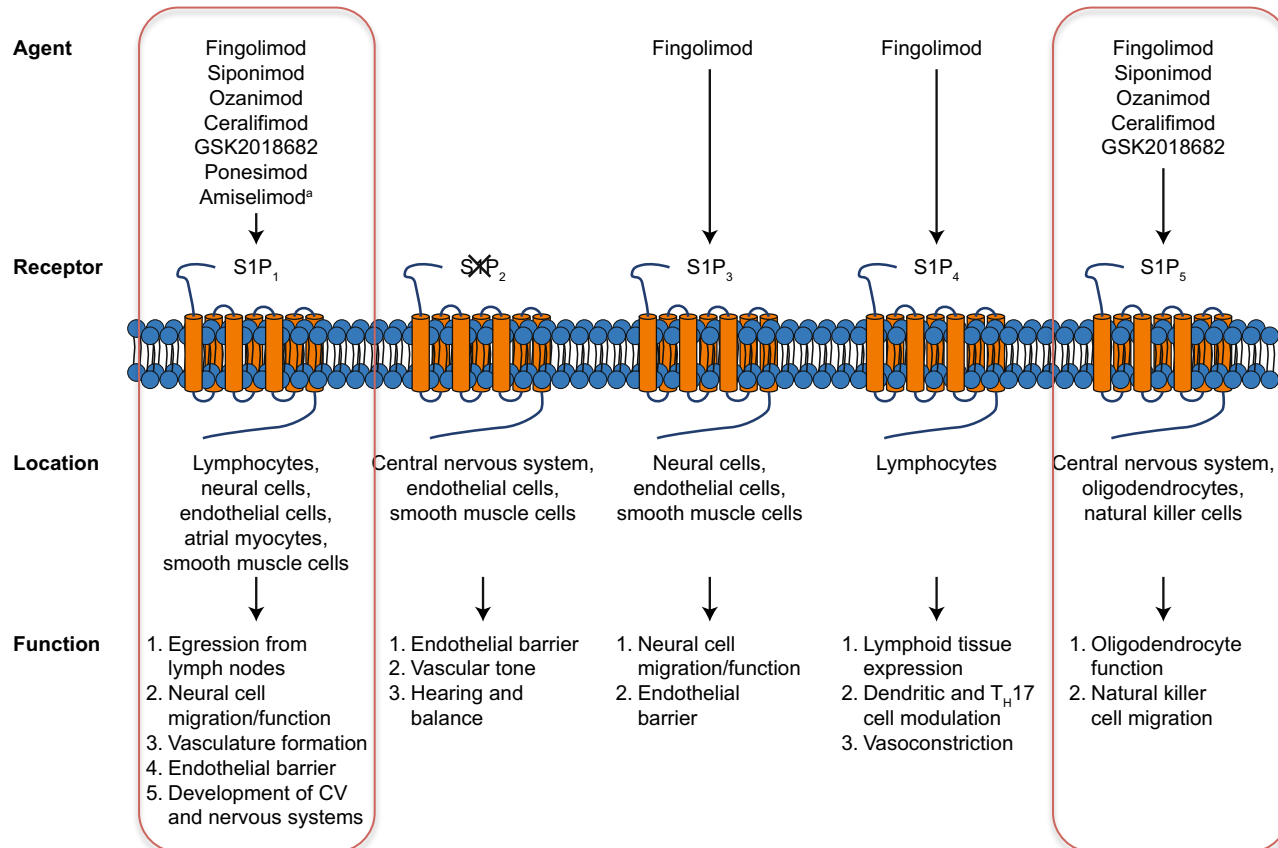
Placebo	203	200	150
Ocrelizumab	407	403	325

Figure 2. MRI End Points (Intention-to-Treat Population).

Panel A shows the percent change in the total volume of brain lesions on T₂-weighted MRI from baseline to week 120 (third secondary end point). The P value was calculated with the use of a ranked analysis of covariance. Panel B shows the percent change on MRI scans in brain volume from week 24 to week 120 (fourth secondary end point). The P value was calculated with the use of a mixed-effect model repeated measure (MMRM) approach. I bars indicate 95% confidence intervals.

Le siponimod

- Modulateur sélectif des récepteurs S1P₁ et S1P₅, traverse la BHE



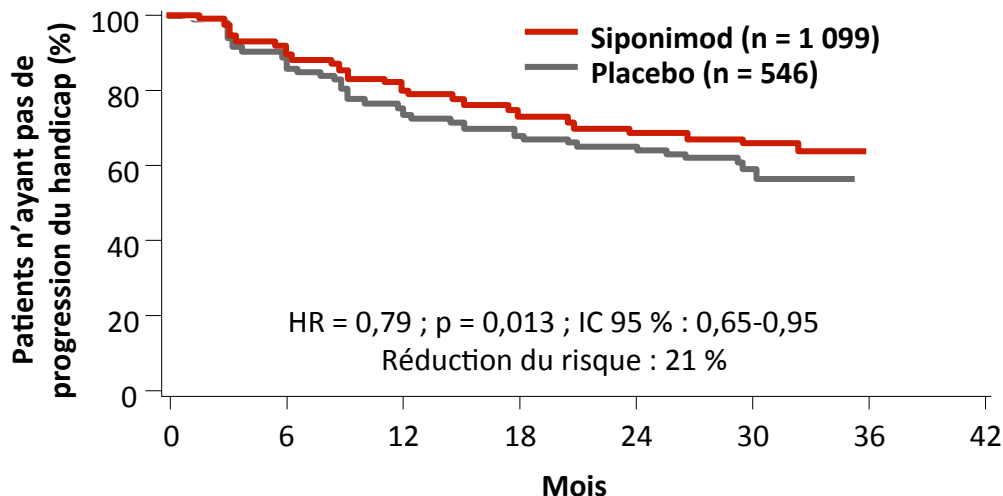
Le siponimod

- Etude de phase 3 : EXPAND
 - **SEP SP** avec aggravation du handicap
 - Randomisée, double aveugle, vs placebo
 - Ratio 2:1 ; N = 1105 vs 546
 - Age : 18-60 [moy : 48 ans]
 - EDSS 3-6.5 [méd : 6]
 - Délai médian depuis la progression : 4 ans
 - **Critère principal : progression de l'EDSS confirmé à 3 mois**
 - Suivi : 2 ans

Efficacité

- **Critère principal :**

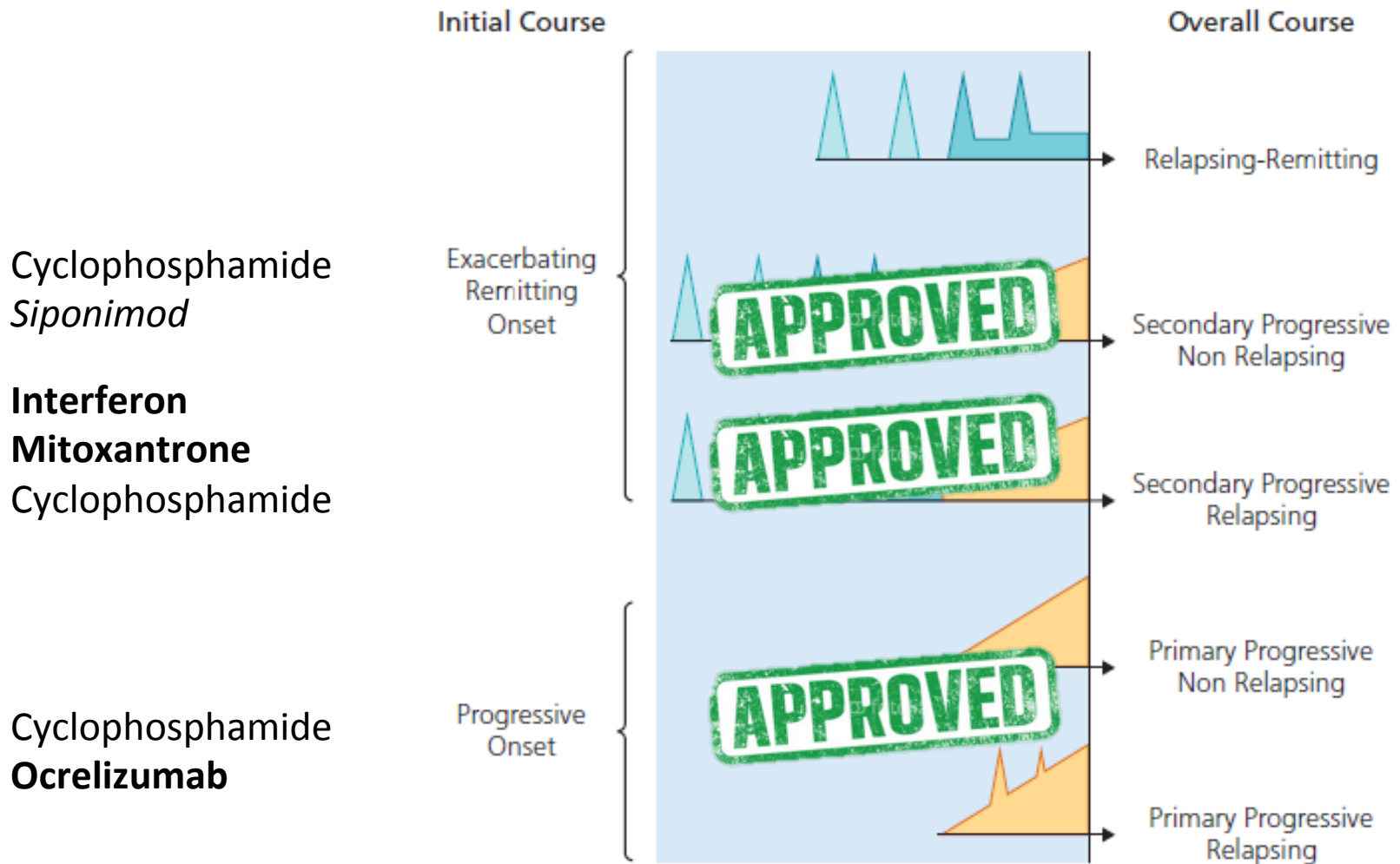
- Réduction statistiquement significative de 21 % du risque de progression de l'EDSS



- **Critères secondaires :**

- TW25F non significatif
- Réduction de 26 % du risque de progression de l'EDSS confirmé à 6 mois ($p < 0,05$)
- Réduction significative du risque de poussée surajoutée et d'activité inflammatoire IRM (nouvelles lésions T2 et lésions gado+)
- Réduction de 23.4 % de l'atrophie cérébrale

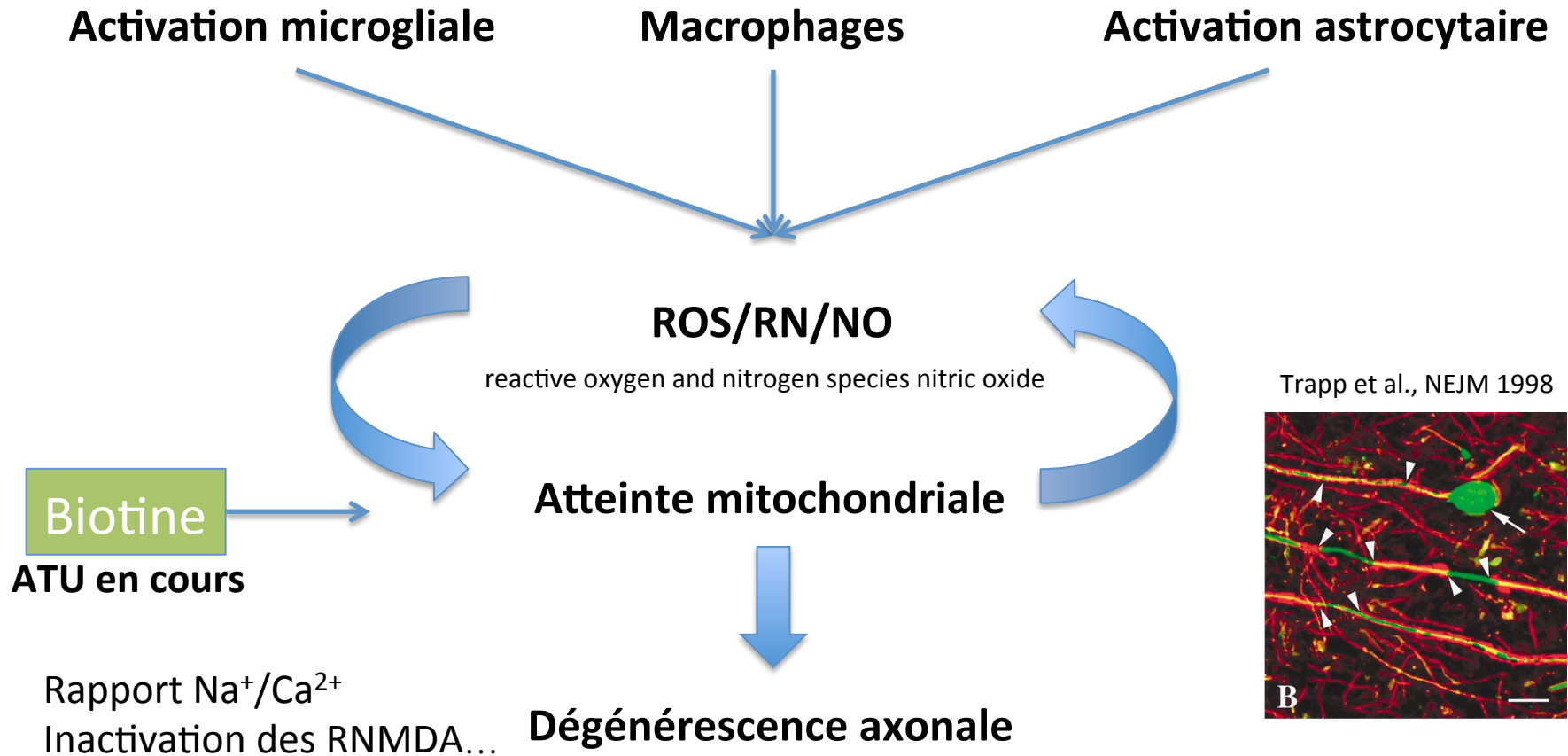
Les formes progressives de SEP



Le scénario proposé

Atteinte préférentielle de la substance grise

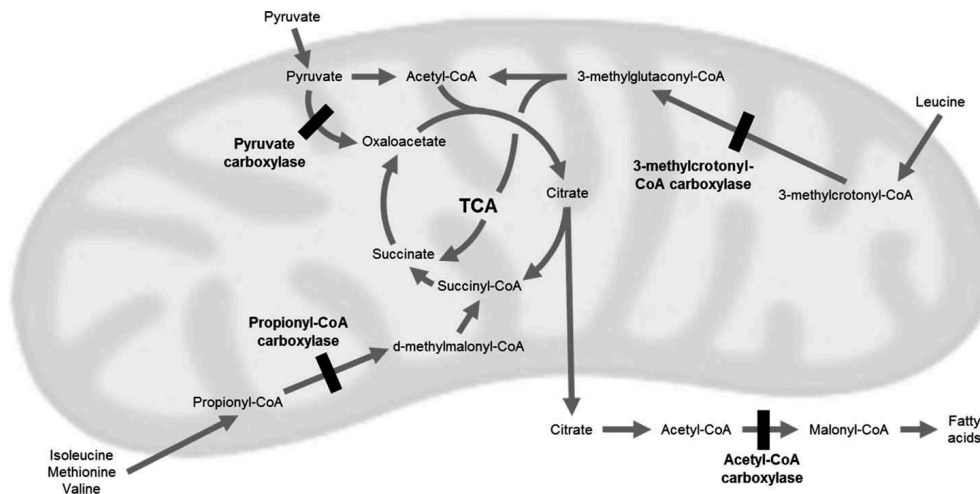
Autonomisation et Compartimentalisation de la réponse inflammatoire: LB++



Rationnel

MD1003 capable de :

1. Augmenter la production d'énergie dans les **neurones** et les **astrocytes**
2. Augmenter la production de citrate nécessaire pour la synthèse des lipides
3. Activer ACC1 et ACC2, 2 enzymes limitantes pour la synthèse d'AG à longue chaîne nécessaire pour la synthèse de myéline par les **oligodendrocytes**



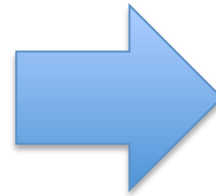
Production d'ATP

Synthèse de myéline

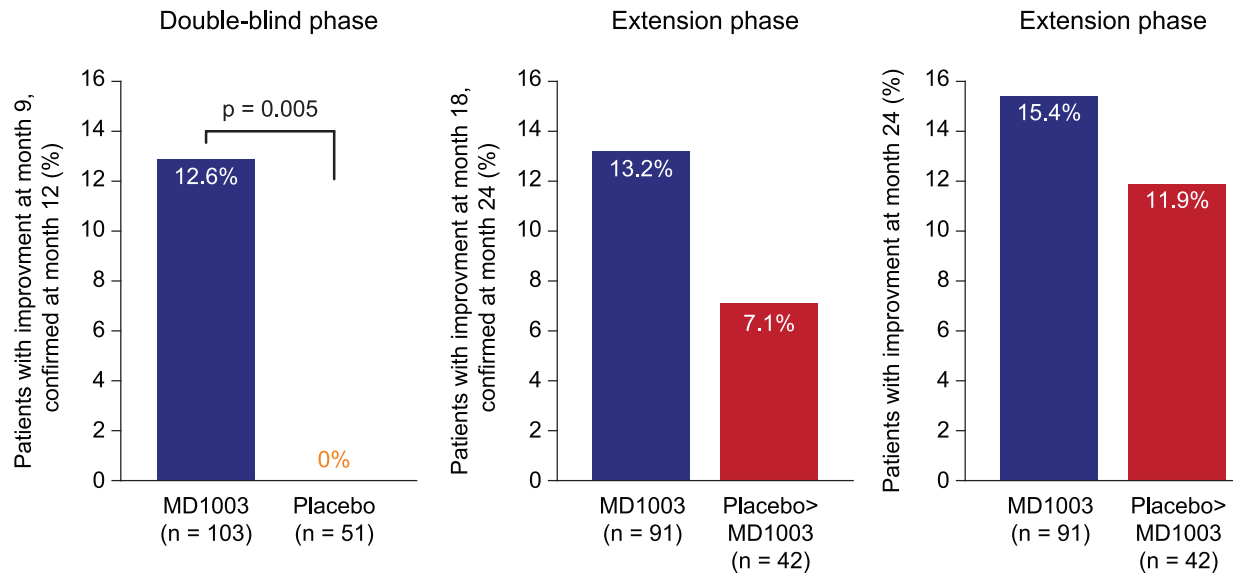
Essai clinique

MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study

Ayman Tourbah, Christine Lebrun-Frenay, Gilles Edan, Michel Clanet, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, Jerome De Sèze, Marc Debouverie, Olivier Gout, Pierre Clavelou, Gilles Defer, David-Axel Laplaud, Thibault Moreau, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Frédéric Sedel and Jean Pelletier; on behalf of the MS-SPI study group



- Phase 2b/3
- 1 dose
- 1 an de suivi
- Age 18-60 [moy : 51]
- EDSS 4.5-7 [méd : 6]
- **Amélioration de l'EDSS ou du T25FW**



Conclusion

- **Il faut traiter toutes les formes progressives !**
- Déjà plusieurs AMM disponibles :
 - Formes SP avec poussées surajoutées
 - Formes PP de stade précoce (durée et handicap)
 - En approche : SP sans poussée
- Traiter l'inflammation en amont de la dégénérescence
- La question non résolue de l'âge et du handicap
- Biotine et mitochondrie
- Excellent rapport bénéfice/risque de ces produits