

Il faut traiter toutes les formes progressives de Sclérose En Plaques : Contra

Dr Aurélie Ruet

CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux

Unité INSERM U1215



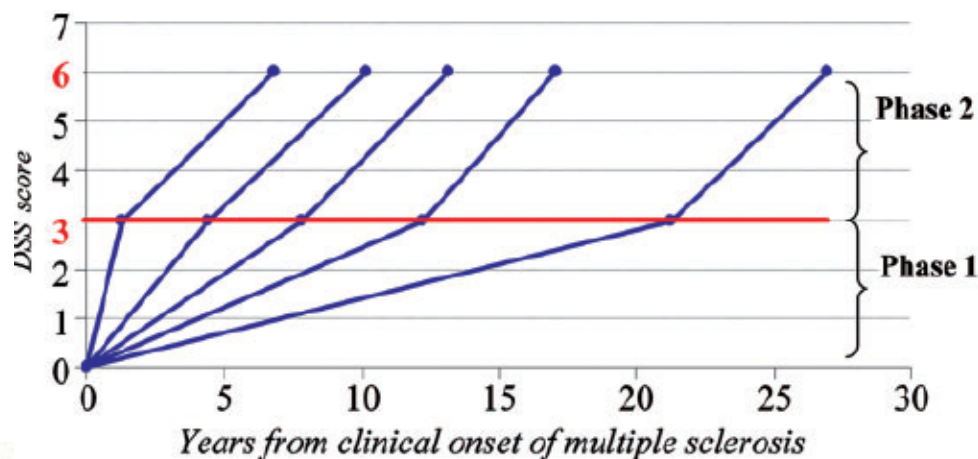
Liens d'intérêt

- Biogen, Genzyme, Medday, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, Teva

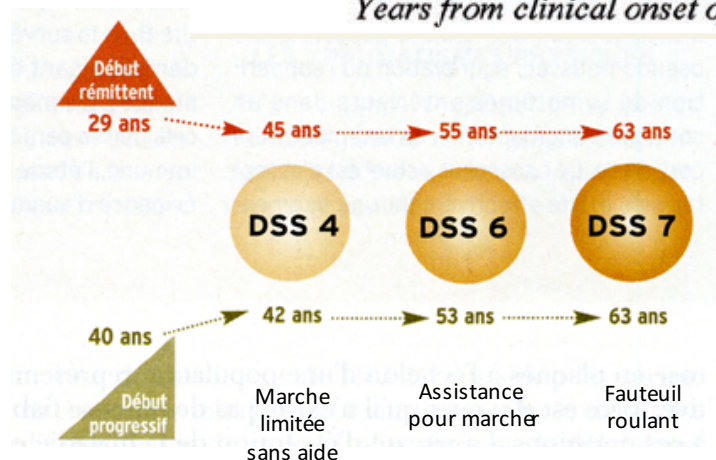
Plan

- Formes progressives de SEP
 - Physiopathologie
 - Classification
- Essais cliniques
- Limites
- Conclusion

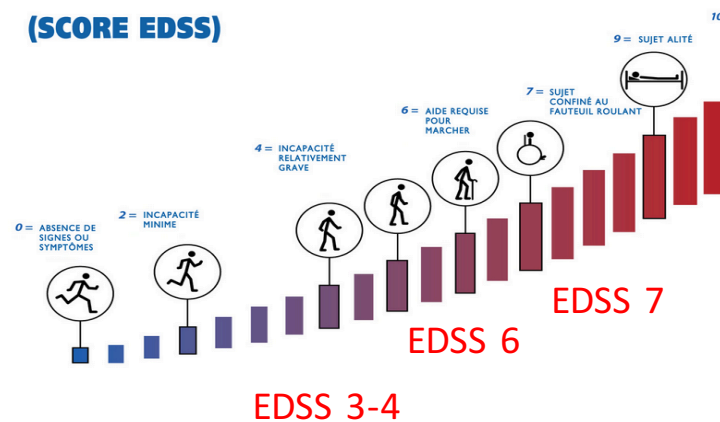
Pathologie neurodégénérative et âge-dépendante



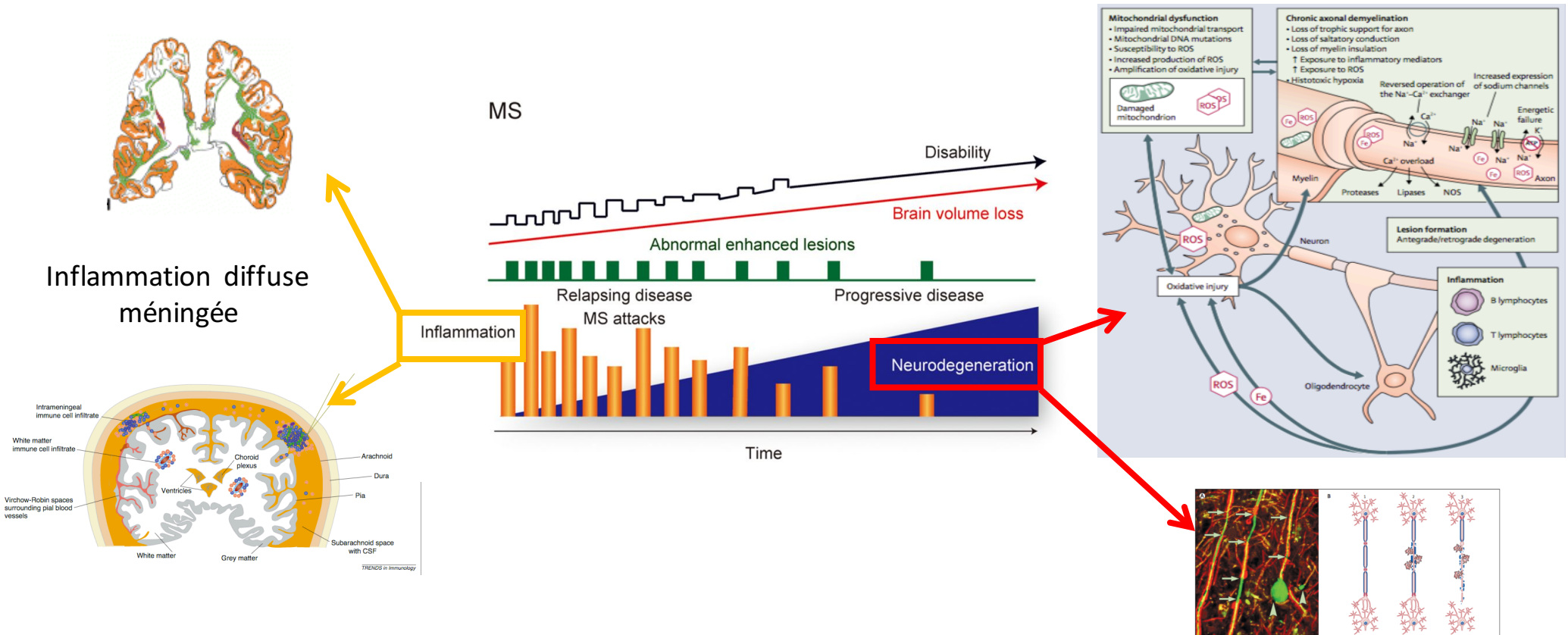
La phase 2 dite “neurodégénérative” indépendante de la phase 1 dite “inflammatoire”



ÉCHELLE MESURANT L'INCAPACITÉ (SCORE EDSS)



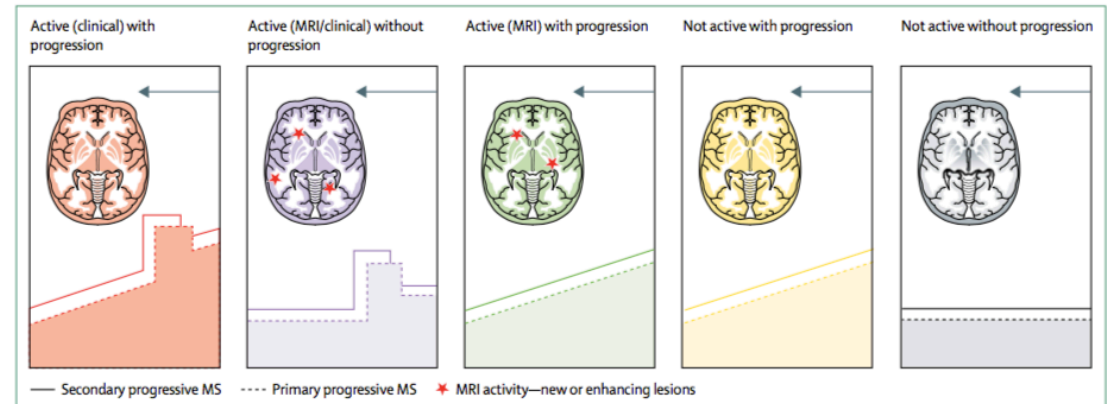
Inflammation et neurodégénérescence



Trapp et al., 1998; Kutzelnigg et al., 2005; Uccelli et al., 2005, Lassmann, 2007; Lassmann et al., 2012, Kawachi & Lassmann, 2017; Ontaneda et al., 2017

« Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions»

Primary progressive (progressive accumulation of disability from onset)	Active* and with progression#
Progressive disease	Active* but without progression
	Not active but with progression#
Secondary progressive (progressive accumulation of disability after an initial relapsing course)	Not active and without progression (stable disease)
<p>*Activity = clinical relapses and/or MRI (gadolinium-enhancing MRI lesions; new/enlarging T2 lesions).</p> <p>#Progression measured by clinical evaluation at least once yearly.</p>	



Activité?
Progression?

Lublin et al., 2014, Ontaneda et al., 2017

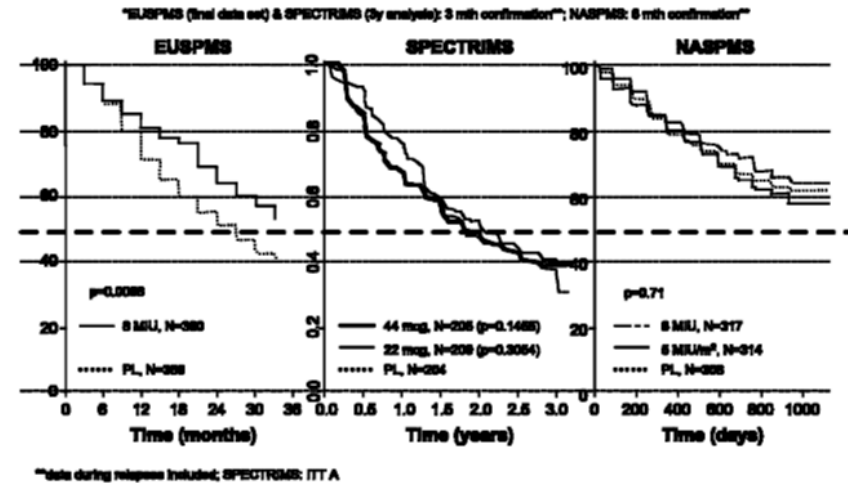
Essais dans les formes progressives secondaires

- Immunomodulateurs

- Interferon beta (IFN b) :

1 essai (EUSPMS) sur 4 positif avec diminution de la progression du score EDSS

- Indication actuelle dans les formes de SEP SP avec poussées (AMM IFN b 1b sc et 1a sc)



- European multicentre trial on IFN b-1b in SPMS (EUSPMS) (p=0,007),
- Secondary Progressive Efficacy Trial of Rebif (IFN b-1a) in MS (SPECTRIMS),
- North American Study of IFN b-1b in SPMS (NASPMS),
- International MS Secondary Progressive Avonex Clinical Trial (IMPACT).

Essais dans les formes progressives secondaires

Study	Arms	Primary outcome	Results
Phase III MIMS Hartung et al., 2002	Mitoxantrone : 2 doses tested MP	Multivariate analysis of 5 clinical measures (EDSS, ambulation, relapses...)	HR=0,30 (0,09-0,99) for the composite score, p<0,001 p=0,0194 for the mean EDSS change

Critère principal : un effet significatif a été observé sur le critère composite principal de l'étude entre le groupe placebo et le groupe Mitoxantrone 12 mg/m².

Critères secondaires

Le nombre de patients avec progression de 1 point sur l'échelle EDSS maintenue 6 mois a été plus faible dans le groupe traité par mitoxantrone 12mg/m² que dans le groupe placebo (7% versus 19%, p=0,045).

Limites méthodologiques

Ce traitement ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.

ELSEP est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente / rémittente ou de type secondairement progressive.

L'agressivité est définie par :

- 2 poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion réhaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.
- Ou
- une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

Edan et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with méthylprednisolone in multiple sclerosis : a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. JNNP 1997; 62 : 112-118.

Essais dans les formes progressives secondaires

Study	Arms	Primary outcome	Results
Phase III MIMS Hartung et al., 2002	Mitoxantrone : 2 doses tested MP	Multivariate analysis of 5 clinical measures (EDSS, ambulation, relapses...)	HR=0,30 (0,09-0,99) for the composite score, p<0,001 p=0,0194 for the mean EDSS change
PROMESS Brochet et al., 2017	Cyclophosphamide (CPM) Methyprednisolone (MP)	Proportion of patients with sustained progression at 2 years	18.1% in CPM and 31.8% in MP p=0,06 Multistate model: HR=0,37, p=0,02
CPM group: 2,7 times less likely to experience disability progression			

Essais dans les formes progressives secondaires

Study	Arms	Primary outcome	Results
Phase III MIMS Hartung et al., 2002	Mitoxantrone : 2 doses tested MP	Multivariate analysis of 5 clinical measures (EDSS, ambulation, relapses...)	HR=0,30 for the composite score, p<0,001 p=0,0194 for the mean EDSS change
PROMESS Brochet et al., 2017	Cyclophosphamide (CPM) Methyprednisolone (MP)	Proportion of patients with sustained progression at 2 years	18.1% in CPM and 31.8% in MP p=0,06 Multistate model: HR=0,37, p=0,02
ASCEND Steiner et al., AAN 2016	Natalizumab (NTZ) Placebo	Confirmed progressors or non-progressors Combined primary outcome	48% vs 44% of progressors in NTZ/placebo OR=0.86 ; p=0,287
			63% with mean EDSS of 6-6,5; 71% no relapse in the previous 2 years

Etude EXPAND in SPMS : Siponimod versus placebo

21 % de réduction de progression confirmée
à 3 mois (p=0,013)

Effets plus bénéfiques pour les sous-
groupes de sujets :

- Jeunes
- Ayant une durée de maladie courte
- Ayant eu des poussées récentes
- Ayant une activité IRM (lésion Gd+)

Kappos et al.,
ECTRIMS 2016

Subgroup	HR (95% Confidence Interval)
All patients	0.79 (0.65 - 0.95)
Secondary progressive MS group	
No relapse in prior 2 y	0.87 (0.68 - 1.11)
Relapses in prior 2 y	0.67 (0.49 - 0.91)
Gd+ lesions at baseline	
0	0.82 (0.66 - 1.02)
1 or more	0.64 (0.42 - 0.95)
Previously treated with disease-modifying agents	
Yes	0.83 (0.67 - 1.03)
No	0.65 (0.43 - 0.98)
Baseline age	
20 y	0.61 (0.31 - 1.21)
40 y	0.74 (0.57 - 0.95)
60 y	0.89 (0.62 - 1.27)
Baseline EDSS score	
3	0.64 (0.41 - 1.01)
4	0.74 (0.52 - 0.95)
5	0.76 (0.63 - 0.93)
6	0.83 (0.67 - 1.04)
MS duration since first symptoms	
10 y	0.77 (0.61 - 0.97)
20 y	0.82 (0.66 - 1.02)
30 y	0.88 (0.59 - 1.31)

Essais négatifs dans les formes progressives primaires

Study	Arms	Primary outcome	Results
PROMISE Wolinsky et al., 2007	Glatiramer acetate Placebo	3 month confirmed disability worsening (CDW) based on EDSS	HR=0.87 p=0,175

Essais négatifs dans les formes progressives primaires

Study	Arms	Primary outcome	Results
PROMISE Wolinsky et al., 2007	Glatiramer acetate Placebo	3 month confirmed disability worsening (CDW) based on EDSS	HR=0.87 p=0,175
INFORMS Lublin et al., 2016	Fingolimod Placebo	Time to sustained disability progression Combined primary outcome	5% reduction CDP p=0,544 Subgroup analyses: no efficacy

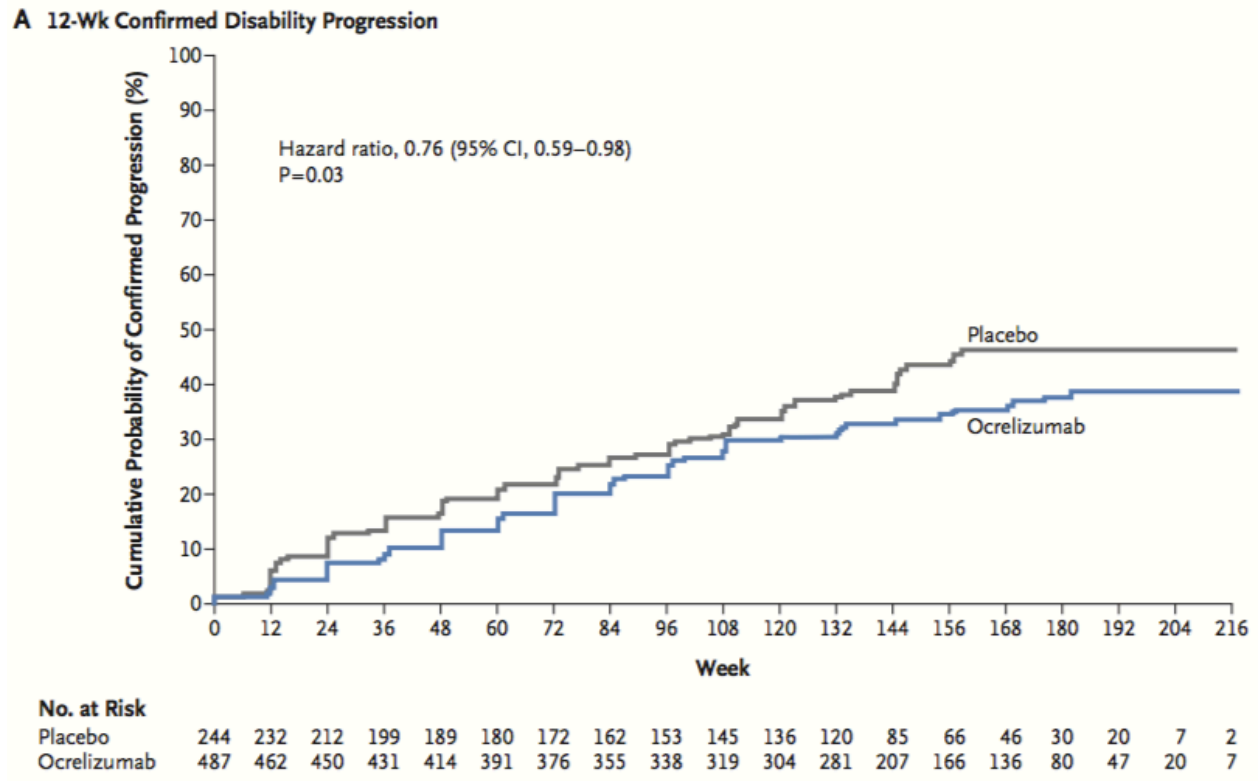
« These observations suggest that, although fingolimod has an **effect on inflammatory disease activity**, it had **little effect on the process that leads to brain volume loss and disability progression in primary progressive multiple sclerosis**», from Lublin et al., 2016

Essais négatifs dans les formes progressives primaires

Study	Arms	Primary outcome	Results
PROMISE Wolinsky et al., 2007	Glatiramer acetate Placebo	3 month confirmed disability worsening (CDW) based on EDSS	HR=0.87 p=0,175
INFORMS Lublin et al., 2016	Fingolimod Placebo	Time to sustained disability progression Combined primary outcome	5% reduction p=0,544 Subgroup analyses: no efficacy
OLYMPUS Hawker et al., 2009	Rituximab Placebo	Time to CDW as measured by EDSS	8,3% reduction in CDW HR=0.77 p=0,144 Beneficial effect for young male (<50years) with Gd+

Essai positif dans les formes progressives primaires

- Etude Oratorio



24% reduction
HR=0,76 p=0,03

Montalban et al., 2017

	PROMiSe (N=943)	OLYMPUS (N=439)	INFORMS (N=823)	ORATORIO (N=732)
Demographics				
Male, N (%)	460 (48.8)	218 (49.7)	425 (51.6)	120 (49.1)
Age, years	50.4 (8.3)	49.9 (8.9)	48.5 (8.4)	44.4 (8.3)
Caucasian, N (%)	747 (89.8)	402 (91.6)	791 (96.1)	NA
Clinical characteristics				
Years from symptom onset	10.9 (7.5)	9.1 (6.6)	5.8 (2.4)	6.1 (3.6)
Years from diagnosis	5.0 (5.1)	4.0 (4.2)	NA	2.8 (3.3)
EDSS score	4.9 (1.2)	4.8 (1.4)	4.7 (1.0)	4.7 (1.2)
Prior use of DMT, N (%)	NA	154 (35.1)	179 (22)	30 (12.2)
MRI characteristics				
% with Gd ⁺ lesions	14.1	24.5	13.4	24.7
Number of Gd ⁺ lesions	0.45 (2.7)	NA	0.3 (1.06)	0.6 (1.6)
Total T2 lesion volume, cm ³	8.4	9.2 (13.1)	9.8 (11.9)	10.9 (13.0)
Normalized brain volume, cm ³	0.86 ^a	1206 (123)	1491 (86)	1470 (89)

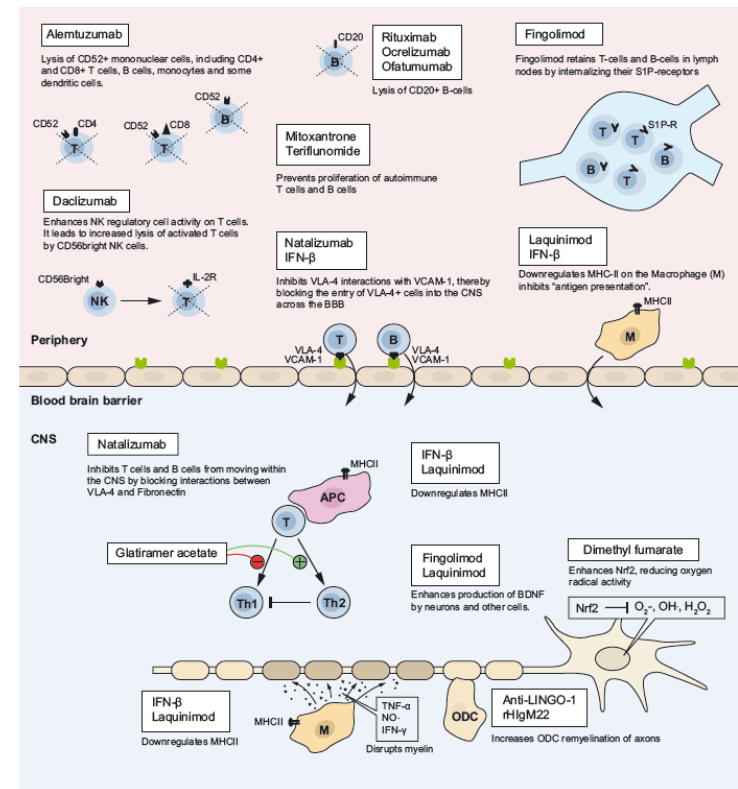
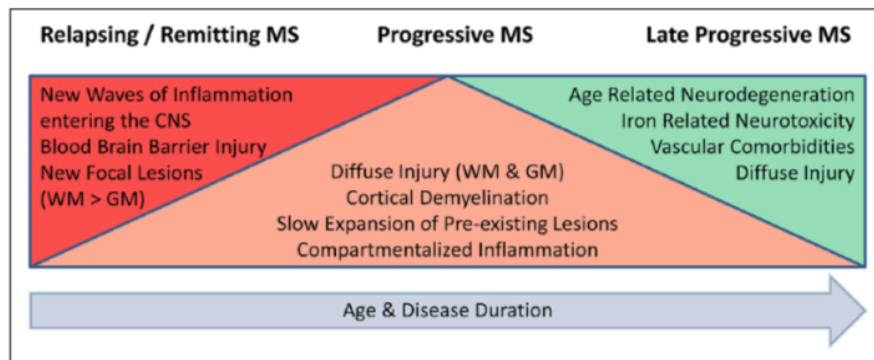
NA: not available; EDSS: Expanded Disability Status Scale; DMT: disease-modifying therapy; MRI: magnetic resonance imaging.
^aReported as brain parenchyma as a fraction of intracranial contents.

Traiter les jeunes patients
ayant une forme active et
au début de la phase
progressive
(action sur la composante
inflammatoire)

The EMA is recommending that for PPMS, ocrelizumab should only be prescribed for people with *early* PPMS, according to the duration of their MS symptoms, their level of disability and whether their MRI results indicate inflammatory activity. The EMA notes that more investigation is required before this treatment can be recommended for people in more advanced stages of disability.

Limites des traitements anti-inflammatoires

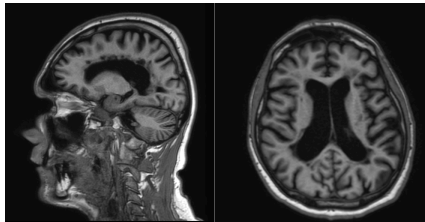
- Problème d'accessibilité des traitements au site de l'inflammation
- Pas/peu de rupture de la barrière hémato méningée (BHE)
- Pas d'action directe sur la neurodégénérescence



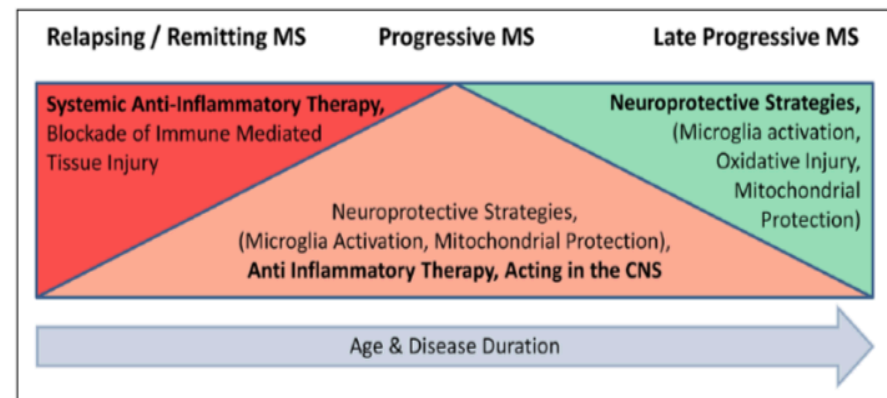
Cross et al., 2014; Lassmann, 2017

Limites des traitements anti-inflammatoires

- Age: patients >55 ans
- Durée de maladie (>10 ans)
- EDSS élevé (>7.0)
- Sans activité inflammatoire détectable en pratique courante
- Atrophie et trous noirs



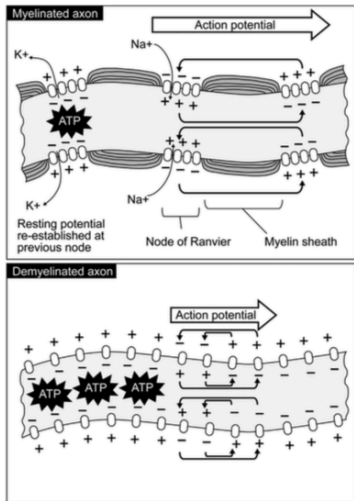
Autres cibles thérapeutiques
Neuroprotection/réparation



Lassmann, 2017

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

Neuroprotection: protection de l'hypoxie déterminée par la dégénérescence axonale
 Métabolisme énergétique
 Activation des carboxylases



	Placebo (N=51)	QIZENDAY (N=103)	p
Proportion de patients ayant une amélioration après 9 mois de traitement ^a	0.0%	12.62%	0.005
<i>(Intervalle de confiance)</i>	<i>(0.00%, 6.98%)</i>	<i>(6.89%, 20.62%)</i>	
Score EDSS ^b moyen			
Score initial	6.20	5.98	
Variation après 9 mois	+0.06	-0.10	0.022
Variation après 12 mois	+0.13	-0.03	0.014

^a Définie par une diminution du score EDSS (≥ 1 point si le score initial est entre 4,5 et 5,5 ou $\geq 0,5$ point si le score initial est entre 6,0 et 7,0) ou par une diminution du temps de marche sur 25 m (d'au moins 20%).

^b EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Pour le groupe traité par QIZENDAY, la proportion de patients ayant une progression de leur sclérose en plaques à 9 mois et confirmée à 12 mois (définie par une augmentation de leur score EDSS d'au moins 1 point si le score initial est entre 4,5 et 5,5 ou d'au moins 0,5 point si le score initial est entre 6,0 et 7,0) est inférieure au groupe traité par placebo, (4,2% versus 13,6% ; $p=0,073$).

- Questions du bénéfice pour les patients ayant une SEP évoluée (EDSS>7)?
- PAS POUR LES PATIENTS AYANT UNE SEP PROGRESSIVE ACTIVE
Possible réveil inflammatoire?
- Précautions d'emploi, interactions médicamenteuses (comorbidités)

Il ne faut pas traiter toutes les formes progressives de SEP

- Sélection des patients
 - Traiter les formes progressives actives
- Evaluation médico-économique de la balance bénéfice-risque
- Nouveaux objectifs et critères de jugement
 - Autres moyens pour évaluer la progression
- Nouvelles pistes thérapeutiques
 - Inflammation diffuse derrière la BHE
 - Neuroprotection
 - Remyélinisation