

Le traitement par biotine dans les formes progressives de SEP

Dr Géraldine ANDRODIAS

Médecin coordonnateur

Réseau Rhône-Alpes SEP

Lyon



Réunion scientifique du Réseau - Hôpital Saint Joseph Saint Luc, Lyon – 7 février 2017

2006-2012

Identification de 5 patients avec neuropathie optique chronique et une leucoencéphalopathie : suspicion de « **leucodystrophie sensible la biotine** »

Sedel et al., J Inherit Metab Dis 2011.

2012-2013

Un des 5 patients présentait en fait une forme progressive de SEP

→ **Etude pilote** sur 23 patients SEP

Sedel et al., MSRD 2015

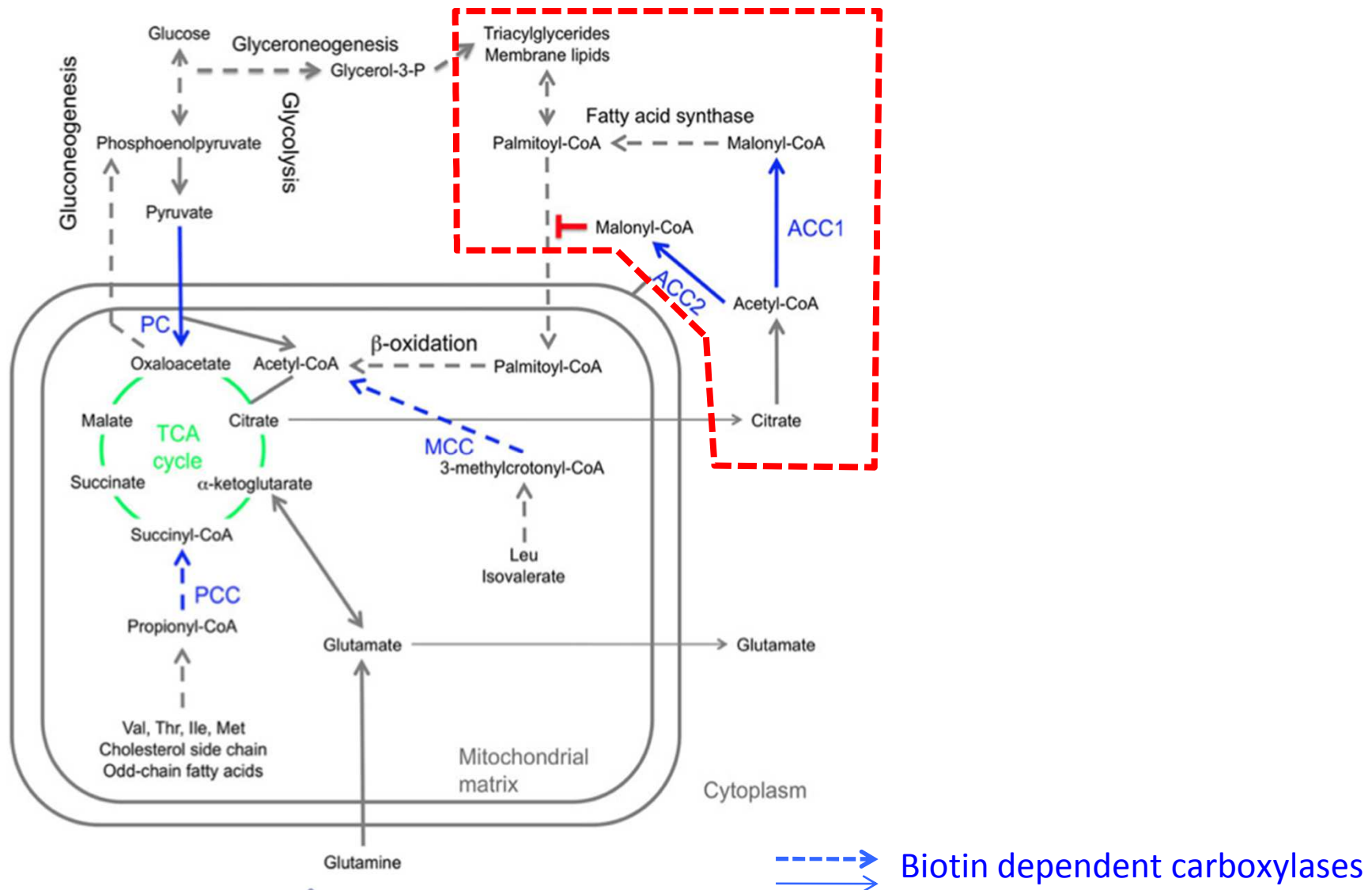
2013-2016

Initiation de 3 études pivots dans SEP progressive et X-ALD

- **MS-SPI** : résultats positifs
- **ATU de cohorte juin 2016** : **QIZENDAY®**

Tourbah et al., MSJ 2016

La biotine est une coenzyme clé dans la synthèse d'ATP et dans la synthèse de lipides membranaires



Etude pilote

- Etude en ouvert sur 23 patients atteints de SEP SP et PP
- Suivi moyen = 9 mois (2-36 mois)
- Traitement par biotine à hautes doses (100 à 600 mg)
- 90% de patients améliorés (21/23) : critères d'évaluation variable selon présentation clinique (AV, CV, PEV, enregistrement vidéo...)
- Réponse clinique différée : 2 à 8 mois après l'initiation du traitement.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard



CLINICAL TRIAL

High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study

Frédéric Sedel^{a,b}, Caroline Papeix^a, Agnès Bellanger^c,
Valérie Touitou^d, Christine Lebrun-Frenay^e, Damien Galanaud^f,
Olivier Gout^g, Olivier Lyon-Caen^{1,a}, Ayman Tourbah^{h,i,*;1}

^aNeurology Department, AP-HP, Salpêtrière Hospital, Paris, France

^bNeuro-Metabolic Unit and Reference Center for Lysosomal Diseases, GRC13UPMC, Pierre & Marie Curie University-Paris 6, AP-HP, Salpêtrière Hospital, Paris, France

^cPharmacy of the Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

^dDepartment of Ophthalmology, AP-HP, Salpêtrière Hospital, Paris, France

^eDepartment of Neurology, Pasteur Hospital, Nice, France

^fDepartment of Neuroradiology, Pierre & Marie Curie University-Paris 6, Paris, France

^gDepartment of Neurology, Fondation Ophthalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France

^hNeurology Department, CHU de Reims & Faculté de Médecine de Reims, Champagne-Ardennes University, France

ⁱLaboratoire de Psychopathologie et de Neuropsychologie, EA 2027 Paris VIII University, Saint Denis, France

Received 18 August 2014; received in revised form 26 December 2014; accepted 12 January 2015

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Progressive;
Biotin;
Optic neuritis;
Visual evoked potentials

Abstract

Background: No drug has been found to have any impact on progressive multiple sclerosis (MS). Biotin is a vitamin acting as a coenzyme for carboxylases involved in key steps of energy metabolism and fatty acids synthesis. Among others, biotin activates acetylCoA carboxylase, a potentially rate-limiting enzyme in myelin synthesis.

Objectives: The aim of this pilot study is to assess the clinical efficacy and safety of high doses of biotin in patients suffering from progressive MS.

Study design: Uncontrolled, non-blinded proof of concept study

Methods: 23 consecutive patients with primary and secondary progressive MS originated from three different French MS reference centers were treated with high doses of biotin (100-300 mg/day) from 2 to 36 months (mean=9.2 months). Judgement criteria varied according to clinical presentations and included quantitative and qualitative measures.

Results: In four patients with prominent visual impairment related to optic nerve injury, visual acuity improved significantly. Visual evoked potentials in two patients exhibited progressive

MS-SPI: étude contrôlée en double aveugle contre placebo dans les formes SP et PP de SEP

Patients SEP SP et PP

- Score EDSS 4.5-7
- Progression dans les 2 dernières années : ≥ 1 point entre 4.5–5.5 et ≥ 0.5 point entre 6–7
- Pas d'activité inflammatoire clinique ou radiologique dans l'année qui précède

Groupe 1: **103** MD1003

Groupe 2: **51** Placebo

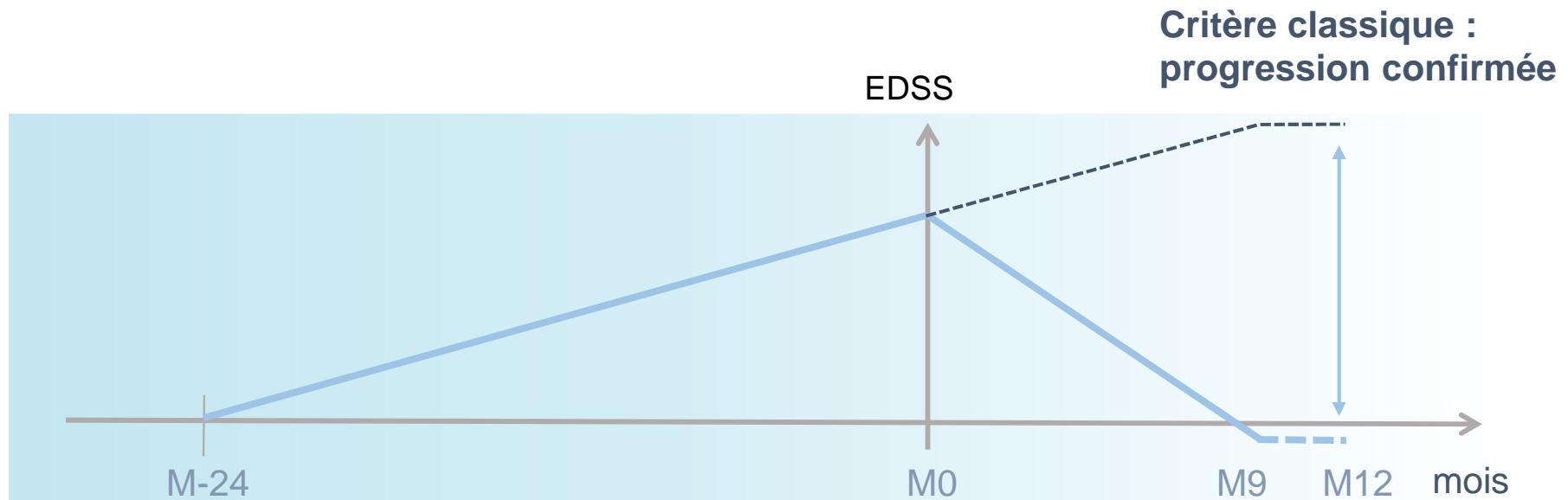
Phase d'extension : tous les patients sont traités par MD1003



| | |
|-----------------------------|--|
| Critère principal | ■ Proportion de patients avec une amélioration de l'EDSS ou du TW25 à M9 confirmée à M12 |
| Critères secondaires | ■ Changement moyen de l'EDSS ■ Impression clinique globale de changement (CGI) |

Critère principal : % patients avec une « inversion confirmée de la progression »

= diminution du score EDSS ≥ 1 point (≥ 0.5 pour EDSS 6–7) ou $\geq 20\%$ d'amélioration au test de marche des 25 pieds à 9 mois, confirmé à 12 mois
(comparée au meilleur score obtenu sur 2 visites)

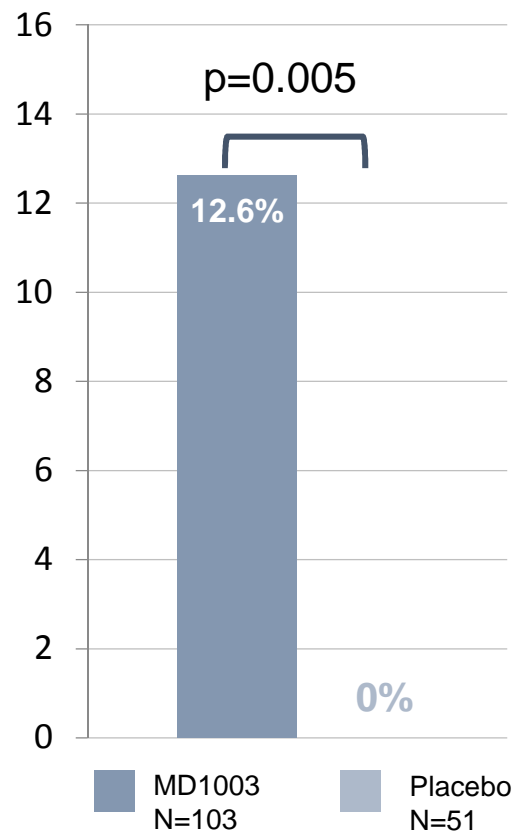


**Critère MS-SPI
endpoint:** inversion
confirmée de la
progression

Critère principal : % patients avec une inversion confirmée de la progression

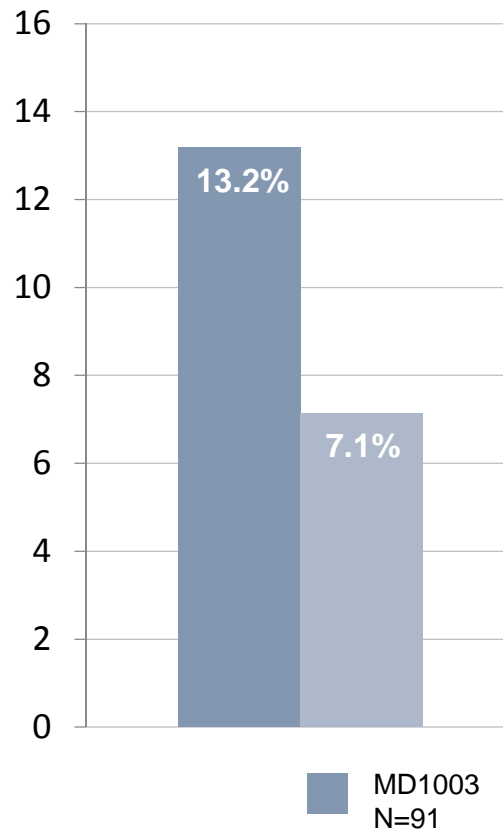
Double aveugle

M12

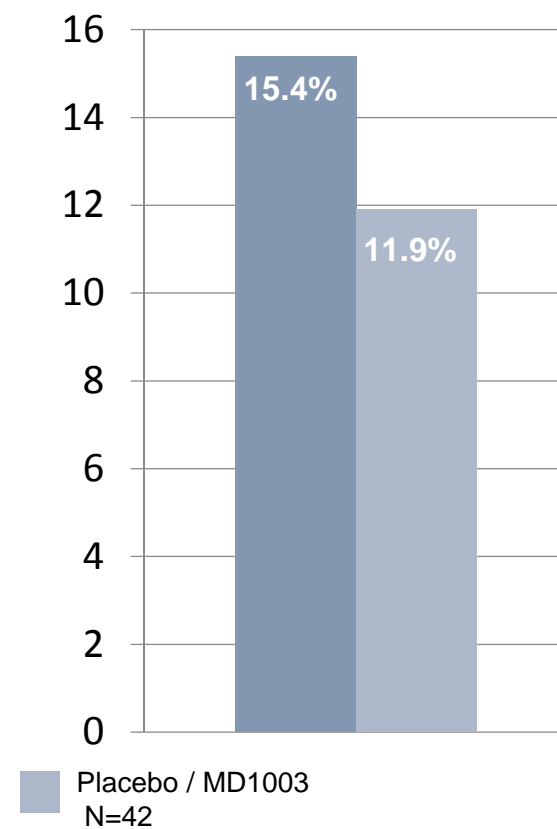


Phase d'extension

M18



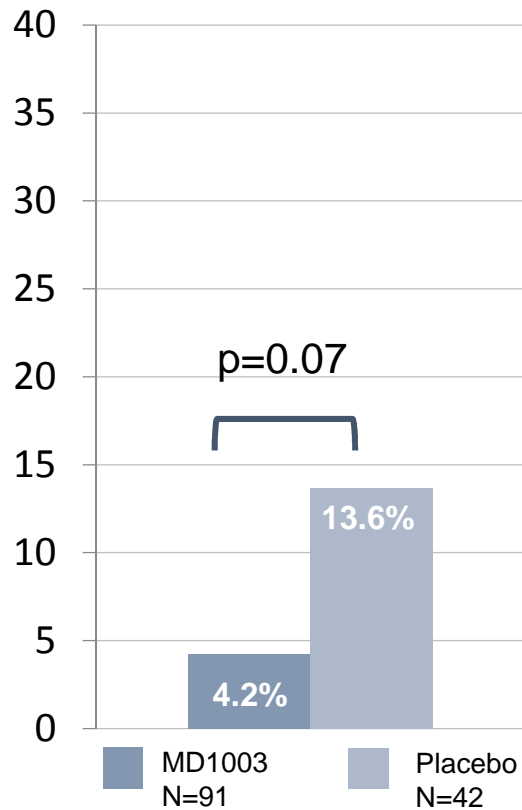
M24



Critère secondaire : % patients avec progression confirmée de l'EDSS

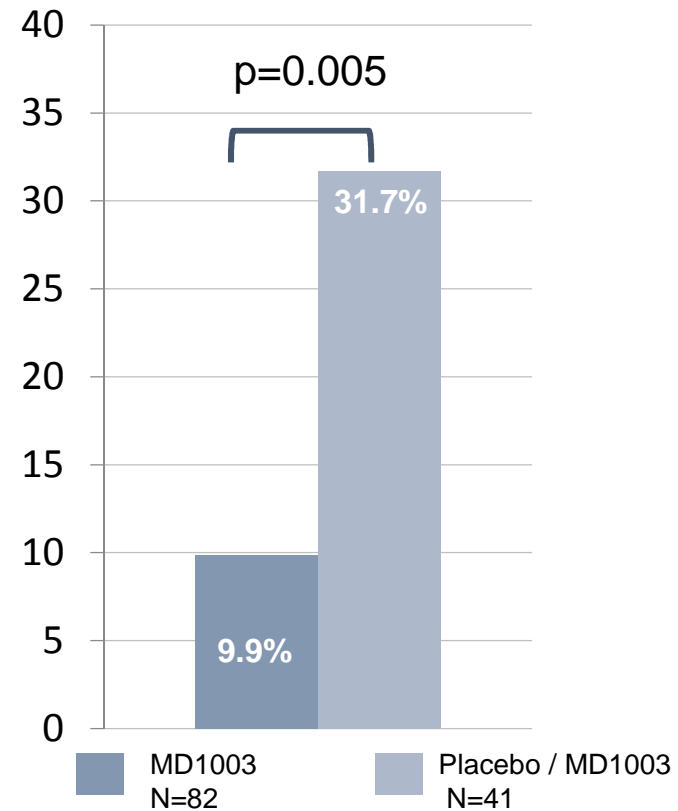
Double aveugle

% patients with increased EDSS at M9 confirmed at M12

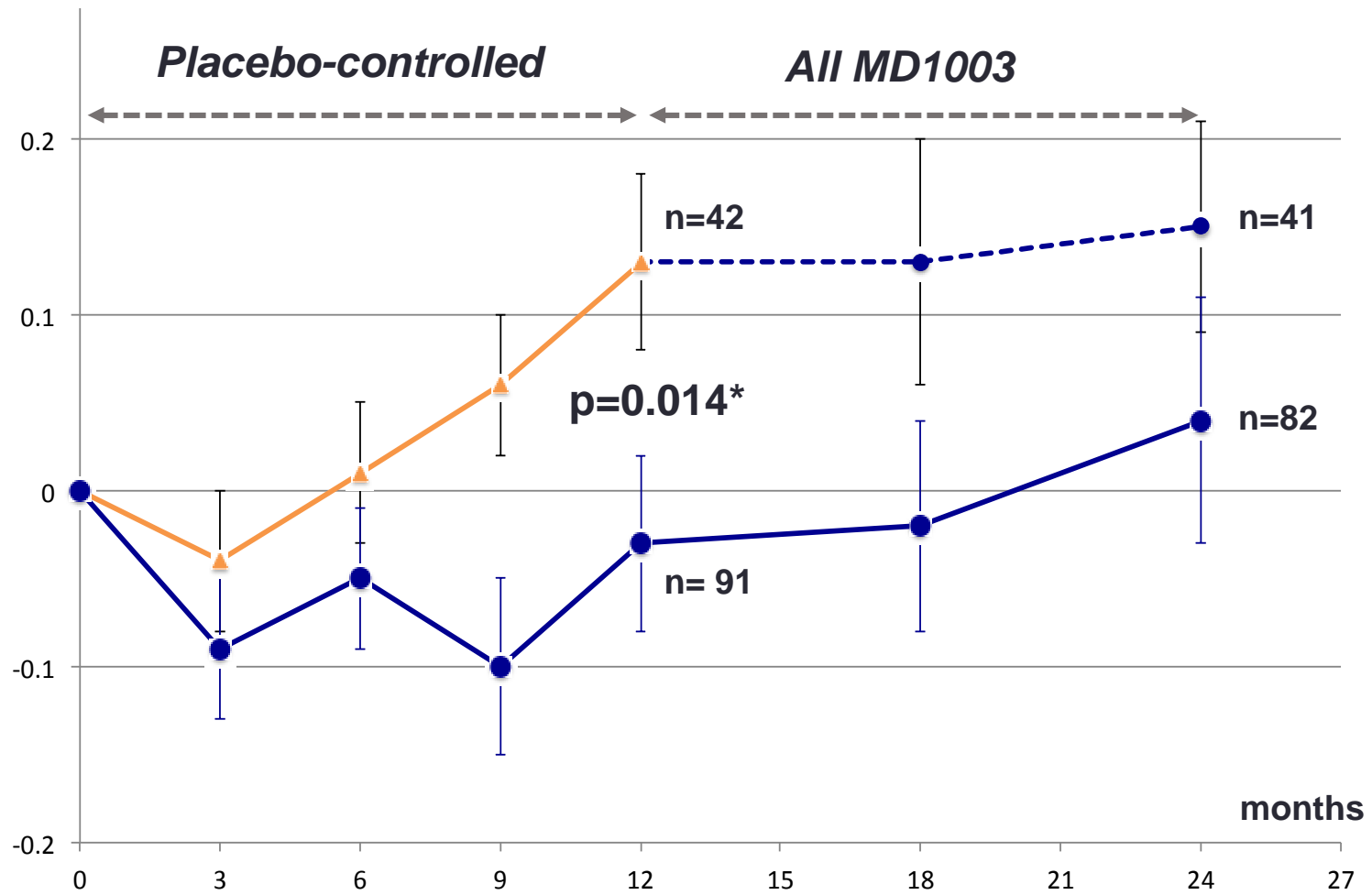


Phase d'extension

% patients with increased EDSS at M18 confirmed at M24



Evolution du score EDSS



*Mann-Whitney U test

—▲— Placebo

—●— MD1003

Effets secondaires

| SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term | MD1003 M0-M12 | Placebo M0-M12 | MD1003 M12-M24 | Placebo switched to MD1003 M6-M12 |
|---|------------------|-------------------|-------------------|---|
| | N=103 (%) | N=51 (%) | N=91 (%) | N=42 (%) |
| Infections and infestations | 34.0 | 33.3 | 15.4 | 23.8 |
| Nervous system disorders | 27.2 | 39.2 | 14.3 | 9.5 |
| Multiple sclerosis relapse ? | 4.9 | 7.8 | 7.7 | 4.8 |
| Gastrointestinal disorders | 12.6 | 23.5 | 5.5 | 9.5 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 12.6 | 19.6 | 6.6 | 9.5 |
| Psychiatric disorders* | 9.7 | 9.8 | 3.3 | 2.4 |
| Endocrine disorders | 4.9 | 0 | 3.3 | 4.8 |
| <i>Apparent hyperthyroidism (low TSH hormone)</i> | 3.9 | 0 | 3.3 | 2.4 |
| <i>Thyroiditis</i> | 0 | 0 | 0 | 2.4 |
| Neoplasm benign, malignant and unspecified | 0 | 0 | 2.2 | 0 |

* Including a suicide in a patient treated with MD1003 who had a prior and ongoing medical history of anxiety. This case was not considered to be related to study treatment.

**3 patients (1.0%) ont présenté l'une des réactions cutanées suivantes : bulles, eczéma, rash cutanéomuqueux.
Aucun patient du groupe placebo n'a présenté ces réactions.**

Limites de l'étude

- Faible nombre de patients
- Choix du critère principal
- Pas de données IRM
- Groupe placebo / biotine non strictement comparables

| | MD1003 (<i>n</i> = 103) | Placebo (<i>n</i> = 51) |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Female sex, <i>n</i> (%) | 53 (51.5) | 30 (58.8) |
| Age, mean (SD) (years) | 51.8 (9.1) | 50.7 (8.4) |
| Disease phenotype, <i>n</i> (%) | | |
| PPMS | 42 (40.8) | 13 (25.5) |
| SPMS | 61 (59.2) | 38 (74.5) |
| Duration of MS, mean (SD) (years) | 14.8 (8.9) | 17.4 (10.3) |
| EDSS | | |
| Mean (SD) | 5.98 (0.75) | 6.20 (0.52) |
| Median (range) | 6.0 (4.5–7.0) | 6.0 (5.0–7.0) |
| EDSS 4.5–5.5, <i>n</i> (%) | 28 (27.2) | 7 (13.7) |
| EDSS 6–7, <i>n</i> (%) | 75 (72.8) | 44 (86.2) |

| | | | |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| 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 |

Interaction avec les tests biologiques

Liste des tests biologiques qui peuvent être perturbés (lorsque la biotine est utilisé comme réactif pour le dosage)

ANAEMIA

Ferritin
Folate
Vitamin B12

CARDIOLOGY

CK-MB
Myoglobin
Nt-proBNP 2
Troponin I
Troponin T

HORMONES / FERTILITY

ACTH
AMH
Cortisol
C-Peptide
DHEA-s
Estradiol
FSH, LH
HCG
hGH
Insulin

PAPP-A
PIGF
Progesterone
Prolactin
SHBG
Testosterone

THYROID

Anti TG
Anti TPO
Anti-TSHr
Calcitonin
T3, FT3
T4, FT4
Tg
TSH
T-Uptake

INFECTIOUS

Ag HBe
Ag HBs
Anti-HAV
Anti-HBc
Anti-HBc IgM

Anti-Hbe
Anti-HBs
Anti-HCV 2
CMV IgG, IgM
HIV Ag p24
HIV Ag Confirm.
HIV Combi PT
HSV-1/2 IgG
Rubella IgG, IgM
Syphilis
Toxo Avidity
Toxo IgG, IgM

DRUGS

Carbamazepine
Ciclosporine
Digitoxine
Digoxine
Gentamicine
Lidocaine
Lithium
Mycophenolate
Phenobarbital

CA 72-4
Cyfra 21-1
HE4
HER-2/neu
NSE
ProGRP
PSA
S100
sFlt-1
TPS

SEPSIS / INFLAMMATION

C3, C4
CRP
IgA IgE IgG IgM
IL6 IL8 IL10
LBP
Prealbumin
Procalcitonin
TNF-α
Transferrin

Phénytoïne
Procainamide
Sirolimus
Sodium Valproate
Tacrolimus
Theophylline
Tobramycine
Vancomycine

BONE METABOLISM

Anti CCP
Beta cross Laps
Osteocalcin
PTH
P1NP
Vitamin D

ONCOLOGY

ACE
AFP
CA 125
CA 15-3
CA 19.9

→ Prévenir le patient / le laboratoire

→ En cas de dosage programmé, arrêter **une semaine avant**

ATU de cohorte - QIZENDAY

- QIZENDAY est indiqué chez les adultes dans le traitement de la sclérose en plaques : formes progressives primaires ou secondaires (sans poussée depuis au moins 1 an).
- Prescription par un neurologue exerçant dans un établissement de santé public ou privé
- QIZENDAY : 1 gélule 100 mg matin midi soir** (*avec ou sans nourriture*)
- Note d'information** destinée au patient
- Contre-indications**
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés
 - Grossesse et allaitement
- Pas de bilan préthérapeutique ni suivi biologique

| | |
|---|---|
| ATU de COHORTE QIZENDAY Fiche de demande d'accès au traitement (Annexe D1) | A transmettre par fax ou par email à : Cellule ATU QIZENDAY N° vert : 0800 000 529 Fax : +33(0)1 85 08 02 23 Mail : atu-qizenday@medday.fr |
|---|---|

| | |
|---|---|
| MEDECIN PRESCRIPTEUR : Nom/Prénom : _____ Hôpital : _____ Adresse : _____ Tel : _____ Fax : _____ Email : _____ Cachet et signature : _____ | PHARMACIEN : Nom/Prénom : _____ Hôpital : _____ Adresse : _____ Tel : _____ Fax : _____ Email : _____ Cachet et signature : _____ |
| Date de la demande : ____/____/____ (jj/mm/aaaa) | |

INFORMATION PATIENT

Initiales patient : _____ - _____ - _____ Date de naissance : ____/____/____ (mm/aaaa)
(3 premières lettres du nom + 2 premières lettres du prénom)

Sexe : Masculin Féminin
 Chez les femmes susceptibles de procréer : Résultat test de grossesse : Date : ____/____/____
 Mise en place d'une contraception efficace : non oui

Indication : SEP progressive PPMS SPMS sans poussée depuis au moins 1 an

EDSS : _____ Périmètre de marche : _____ m (Distance maximale de marche sans repos)

Si assistance : 1 Assistance unilatérale (canne, béquille, attelle)
 2 Assistance bilatérale (cannes, béquilles, attelles, assistance par une autre personne)

Fauteuil roulant : non oui **si oui, préciser :** Permanent Seulement pour sortir

Date de diagnostic de la maladie : ____/____/____ (jj/mm/aaaa)

Si patient déjà traité par ATU nominative, renseigner les rubriques suivantes :
 merci de préciser n° de la dernière ATU nominative : _____

Date de début de traitement ____/____/____ (jj/mm/aaaa) Posologie : _____

Informations cliniques à l'instauration du traitement :

EDSS : _____ Périmètre de marche : _____ m (Distance maximale de marche sans repos)

Si assistance : 1 Assistance unilatérale (canne, béquille, attelle)
 2 Assistance bilatérale (cannes, béquilles, attelles, assistance par une autre personne)

Fauteuil roulant : non oui **si oui, préciser :** Permanent Seulement pour sortir

Impression clinique globale depuis l'initiation du traitement évalué par le clinicien (CGI) :
 Très fortement amélioré Fortement amélioré Légèrement amélioré Pas de changement
 Légèrement aggravé Fortement aggravé Très fortement aggravé

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable depuis l'introduction du QIZENDAY ? non oui
 Si oui, veuillez compléter la « fiche de déclaration d'effet(s) indésirable(s) » Annexe D5

Le patient a-t-il présenté une grossesse depuis l'introduction du QIZENDAY ? non oui
 Si oui, veuillez compléter la « fiche de signalement de grossesse » Annexe D4