

*Réunion RESEAU SEP Rhône-Alpes*  
Lyon – 18 juin 2013

# *Actualités thérapeutiques au-delà des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne*

**Dr Stéphanie ROGGERONE**

**Dr Carmelita SCHEIBER-NOGUEIRA**

**Avec la collaboration du Prof. Sandra VUKUSIC**

Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques  
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer . Université Claude Bernard Lyon 1



Hôpitaux de Lyon



# *Introduction*

**3ème ligne**

**2003  
Mitoxantrone**

**2ème ligne**

**2007 Natalizumab  
2011 Fingolimod**

**1ère ligne**

**Interferons / Copaxone  
*(Immunosuppresseurs oraux)***

# 2012 : quelle stratégie thérapeutique ?

	<i>Efficacité</i>	<i>Sécurité</i>	<i>Convenance</i>
<b>2011: Gilenya®</b>	Poussées : - 54% vs placebo à 2 ans - 52% vs AVONEX® à 1 an	Risque cardiaque, oculaire Risque infectieux Risque carcinologique ?	Per os, une fois / jour Durée : non limitée
<b>2007: Tysabri®</b>	Poussées : - 67% vs placebo à 1 an - 68% vs placebo à 2 ans	Risque infectieux : LEMP +++ Risque carcinologique ?	IV, toutes les 4 semaines Durée : non limitée
<b>2003 : Elsep®</b>	Poussées : - ARR entre M0 et M6 MTX+MP=0.7 vs MP=3.0	Risque infectieux Risque cardiaque Risque carcinologique : LAM ++	IV, toutes les 4 semaines Durée : 6 cures maxi (120 mg) EI immédiat des perfusions

# *AMM du TYSABRI et du GILENYA*

## **☒ Patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta.**

Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium.

## **☒ Patients présentant une sclérose en plaques rémittente sévère et d'évolution rapide,**

définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

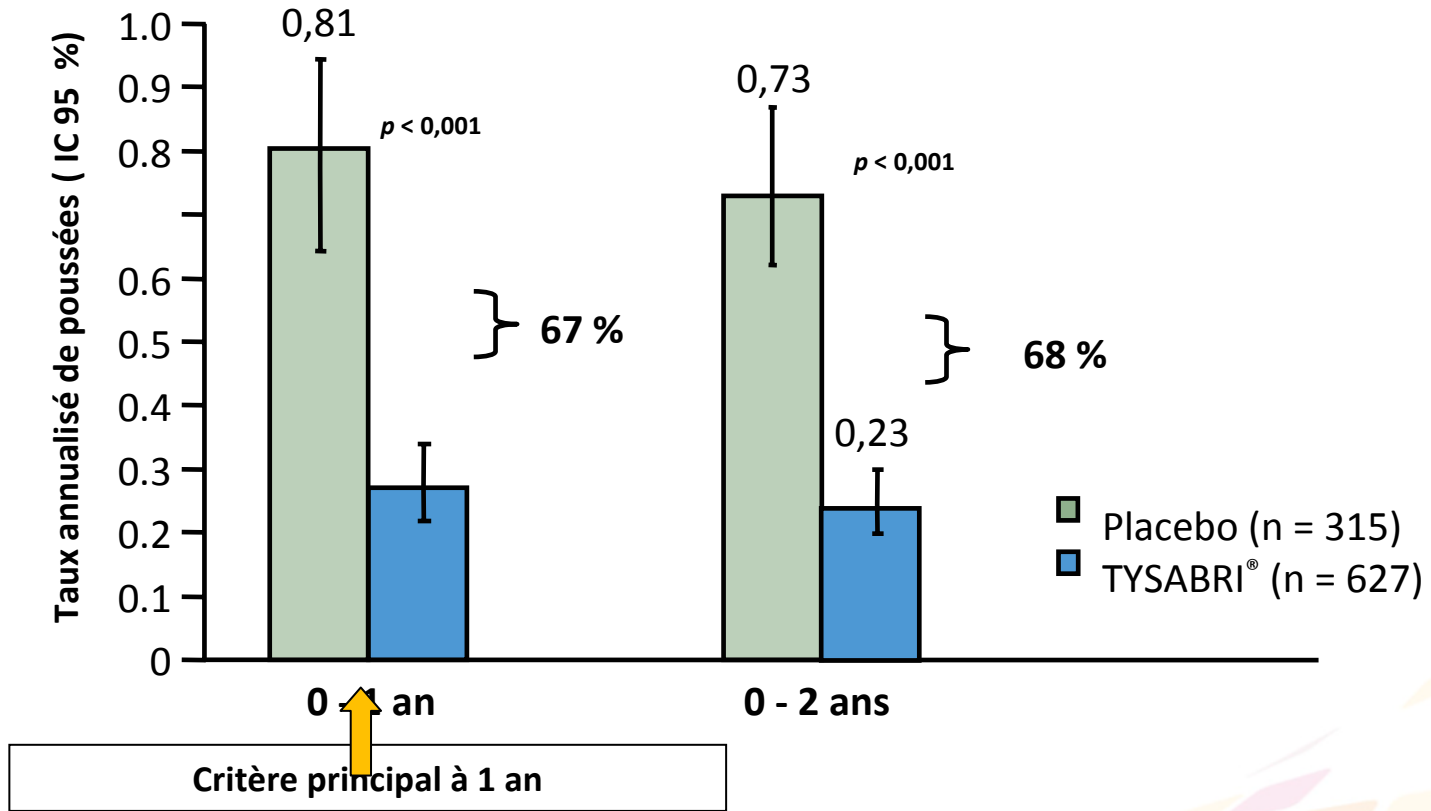
# TYSABRI

## données d'efficacité

### ETUDE AFFIRM

Taux annualisé de poussées

67 % de réduction vs placebo à 1 an

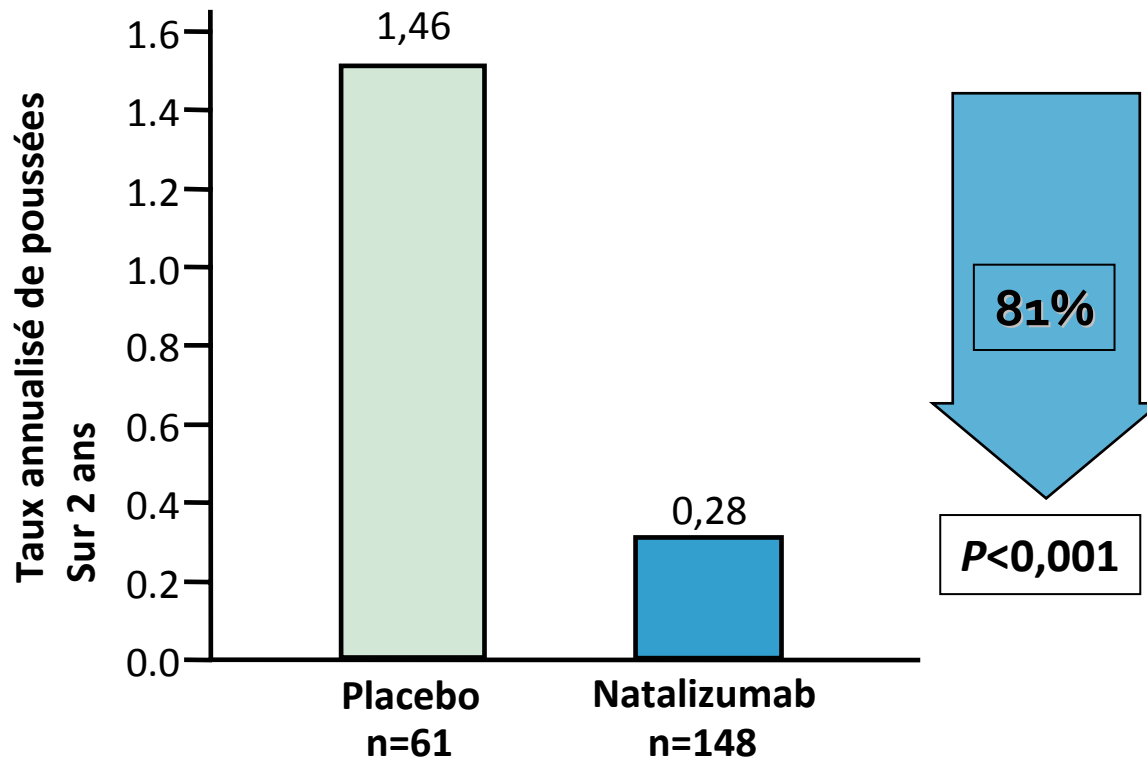


# TYSABRI

## données d'efficacité

**ETUDE AFFIRM** Réduction du taux annualisé de poussées à 2 ans  
Sous-groupe de patients ayant une SEP rémittente d'évolution rapide

*Patients avec  $\geq 2$  poussées dans l'année et  $\geq 1$  lésion Gd+ à l'inclusion*



# TYSABRI tolérance

## Facteurs de risque de LEMP sous Tysabri

	JCV Ab negative	JCV Ab positive	
		No prior immunosuppressant use	Prior immunosuppressant use
Natalizumab exposure 0-24 months	<p>≤0.10/1,000 patients (95% CI: 0-0.56)</p> <p>~</p> <p>≤1:10,000 patients (95% CI: 0-1:1,785)</p>	<p>0.53/1,000 patients (95% CI:0.33-0.81)</p> <p>~</p> <p>1:1,887 patients (95% CI: 1:3,030-1:1,235)</p>	<p>1.5/1,000 patients (95% CI: 0.83-2.5)</p> <p>~</p> <p>≤1:667 patients (95% CI: 1:1,205-1:400)</p>
Natalizumab exposure > 24 months	<p>≤0.10/1,000 patients (95% CI: 0-0.56)</p> <p>~</p> <p>≤1:10,000 patients (95% CI: 0-1:1,785)</p>	<p>3.9/1,000 patients (95% CI: 3.0-4.9)</p> <p>~</p> <p>≤1:256 patients (95% CI: 1:333-1:204)</p>	<p>10.6/1,000 patients (95% CI: 7.7-14.2)</p> <p>~</p> <p>1:94 patients (95% CI: 1:130-1:70)</p>

JCV Ab = JC virus antibody

# GILENYA données d'efficacité

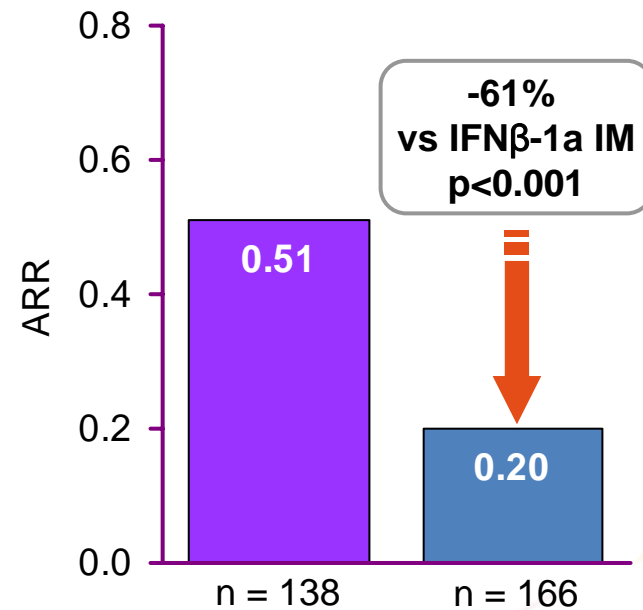
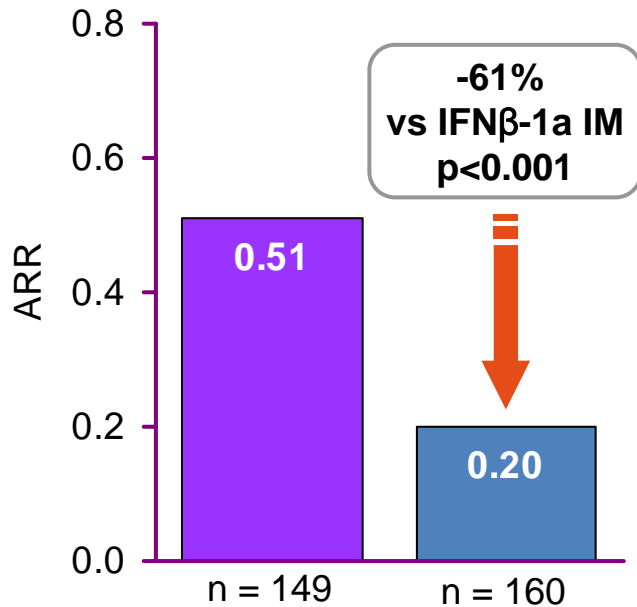
Taux annualisé de poussées

dans les sous-groupes de patients correspondant à l'AMM

## Etude TRANSFORMS

Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par IFN $\beta$  (critère de poussée + IRM)\*

Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par IFN $\beta$  (critère de poussée seulement)<sup>†</sup>



■ IFN $\beta$ -1a IM ■ Fingolimod 0.5 mg

# GILENYA données d'efficacité

Taux annualisé de poussées

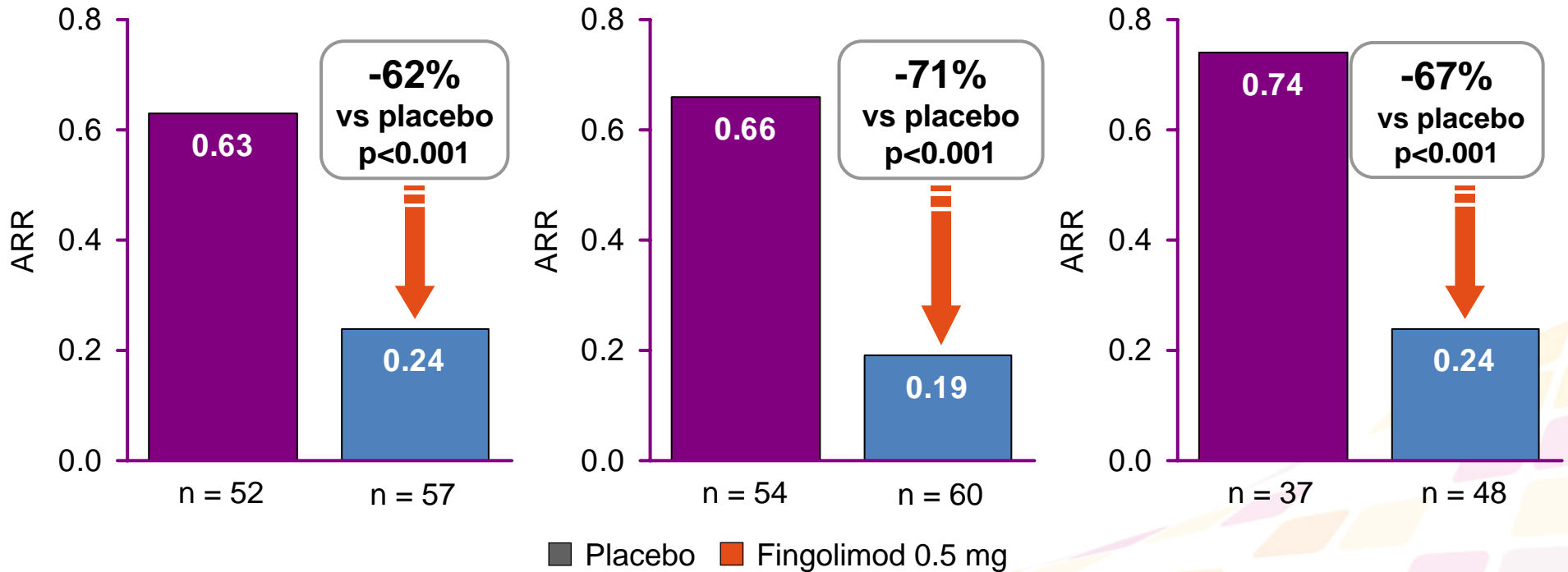
dans les sous-groupes de patients correspondant à l'AMM

## Etude FREEDOMS

Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par IFN $\beta$  (critère de poussée + IRM)\*

Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par IFN $\beta$  (critère de poussée seulement)<sup>†</sup>

Patients naïfs de traitement présentant une forme sévère de SEP<sup>‡</sup>



# *Fingolimod – Tolérance*

## **Bradycardie**

Transitoire, dose-dépendante, dans la première heure suivant la première prise

Asymptomatique chez la plupart des patients, <20 bpm

Symptomatique chez 4 patients (0.5%), spontanément réversible en moins de 24h

## **Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV)**

12 cas (4,7%) de BAV type I : asymptomatique, spontanément résolutif en 24h

1 cas (0,2%) de BAV type II : asymptomatique

## **Oedème maculaire**

Dose dépendant; Rare avec 0,5 mg : 2 cas (0,2%)

Asymptomatique et unilatéral, diagnostiqué lors d'examen ophtalmo programmé

Déecté au cours de 3-4 premiers mois

Évolution : spontanément résolutif en 3 mois après arrêt du traitement

## **Cytolyse**

conduisant à l'arrêt du ttt < 1%

8.5% des malades >3xULN ; 2% >x5ULN.

# Commercialisation de GILENYA® dans le monde



## COMMERCIALISATION DE GILENYA® DANS LE MONDE\* ⑦



➡ Exposition Gilenya > 60000 patients

➡ 4000 > 2,5 ans (dont 140 > 6 ans)

Décembre 2011

## Risques potentiels importants

Cancers cutanés, autres cancers, lymphomes

Pas de signal particulier, mais 3 cas de lymphomes (2x1,25 et 1x0,5)

Infections opportunistes. LEMP : aucun cas à ce jour

PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome): 1 cas

## Informations manquantes importantes

Enfant, sujet âgé

Co-morbidités: diabète

Traitements antérieurs ou associés

Fertilité / Grossesse. 47 grossesses exposées à ce jour. Pas de signal particulier, mais 1 malformation tibiale, 1 tétralogie de Fallot et 1 acranie

Données à moyen et long terme: risque cardio-vasculaire et cancéreux

**EFFET REBOND A ARRET? Plusieurs cas décrits**

= > PGR

## *2013 : quelle stratégie thérapeutique ?*

produits disponibles en 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> ligne **mais encore beaucoup d'incertitudes...**

# 2013 : quelle stratégie thérapeutique ?

3 produits disponibles en 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> ligne **mais encore beaucoup d'incertitudes...**

## Concernant l'efficacité :

- **Pas d'étude pivot dans la population cible pour le Gilenya**

Une expérience post-marketing dans des études de phase IV avec le natalizumab

- **Pas d'essai comparatif direct**

Natalizumab vs Mitoxantrone – une expérience clinique “dans la vraie vie”

Fingolimod vs Natalizumab :

*Même indication ne signifie pas même efficacité ;*

*Non correct de comparer les résultats des différents essais, d'autant que questionnements sur l'évolution des groupes placebo*

# 2013 : quelle stratégie thérapeutique ?

3 produits disponibles en 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> ligne **mais encore beaucoup d'incertitudes...**

## Concernant la tolérance :

- **Essais cliniques insuffisants pour déterminer le profil de tolérance**

- Nombre de cas insuffisant pour détecter des **effets rares** (<1/1000);
- Durée de suivi insuffisante pour détecter des **risques à long terme** comme le cancer;
- Patients très sélectionnés, sans co-morbidités; **pas de données dans des groupes spécifiques** (grossesse, enfants, personnes âgées...)

- **Inquiétudes sur la tolérance sont devenues un problème majeur conduisant à une vigilance accrue**

Les agences de régulations imposent depuis 2005 des **Plans de Gestion des Risques (PGR)** à tous les nouveaux médicaments

Concernant la tolérance : Fingolimod > Natalizumab > Mitoxantrone (avec les données actuelles...)

# 2013 : quelle stratégie thérapeutique ?

3 produits disponibles en 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> ligne mais encore beaucoup d'incertitudes...

## Concernant l'utilisation de ces produits les uns après les autres :

### • Quels sont les risques en termes d'efficacité ?

“Effet rebond” à l'arrêt du natalizumab : survenue non systématique et imprévisible

*Risque de reprise de l'activité de la maladie pendant les périodes de wash-out ?*

**Délai d'action du Fingolimod ? Sur l'activité clinique ? IRM? Biologique**

### • Quels sont les risques en termes de tolérance ?

L'utilisation antérieure de traitement immunosuppresseur est 1facteur de risque de LEMP

Qu'en est-il du **fingolimod: augmente-t-il aussi le risque de LEMP?** même s'il n'est pas cytotoxique ?

*Les premières données post marketing et le mécanisme du FTY penchent pour NON*

*Aucune donnée dans les essais cliniques.*

**Quel est le risque à long terme de cancers ?**

**DUREE DU RISQUE DE LEMP APRES ARRET DU TYSABRI ?**

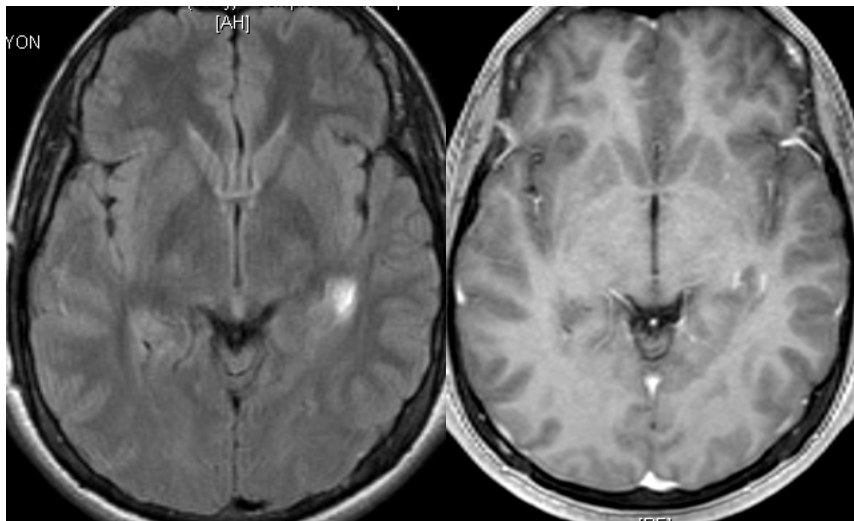
# Cas clinique n°1



# Cas clinique n°1

## Mr A, né 1979

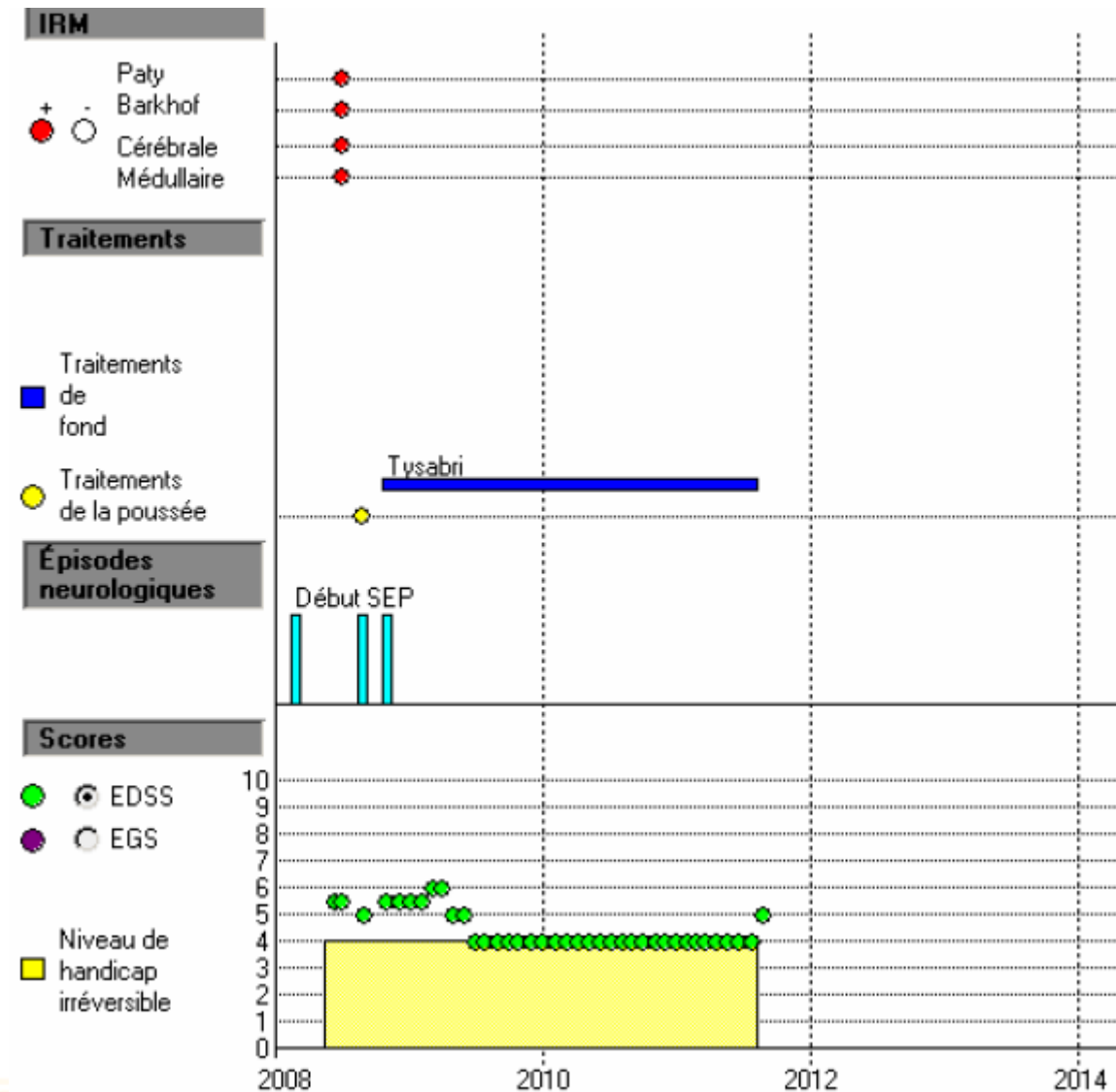
- ➔ 1° poussée de SEP en juin 2008
- ➔ 3° poussée et Diagnostic en septembre 2008
  - 2 lésions médullaires actives et 1 lésion cérébrale rehaussée



# Cas clinique n°1

➔ Tysabri d'emblée dès octobre 2008

- Efficacité parfaite
- PM stable 500 m
- Séro JC positive en 2011



# Cas clinique n°1

## ➔ Propositions ?

1/ arrêt TYS puis

✂ soit relais immédiat par IM,

✂ soit relais différé par Gilenya

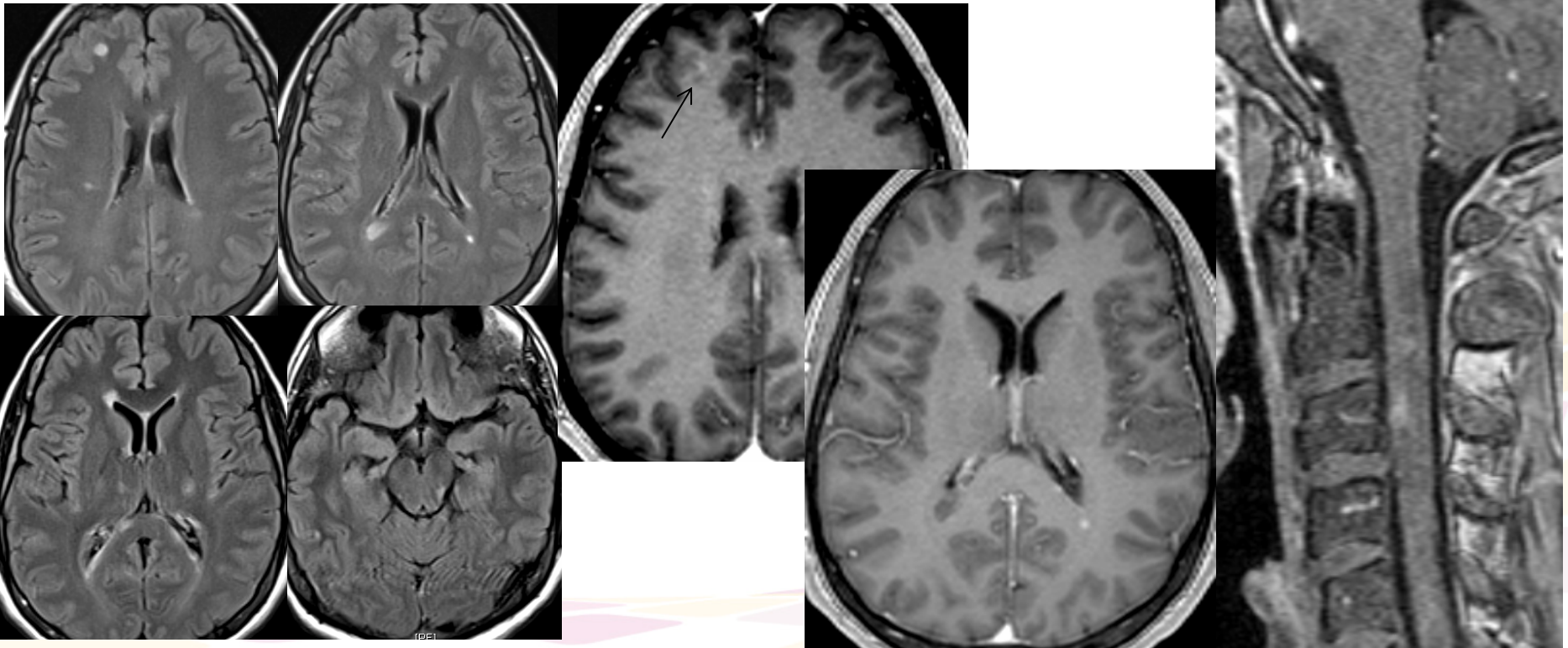
2/Si désir poursuivre: suivi IRM/3 mois

➔ Arrêt Tysabri après 39 perfusions fin nov 2011

➔ Choix Gilenya

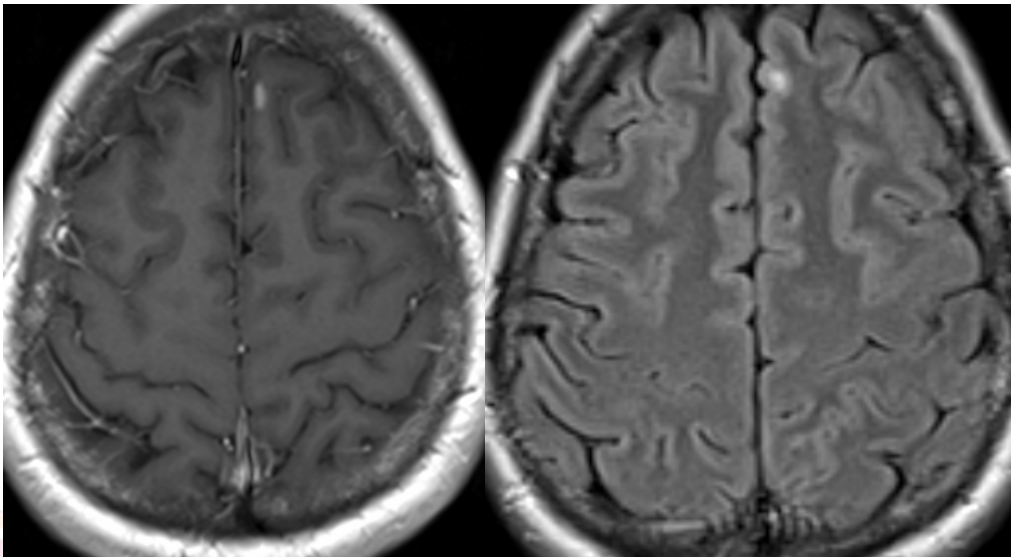
# Cas clinique n°1

- ➔ Relais Gilenya prévu 3 mois après ....
    - Patient a tardé à revenir
    - Fin mars 2012 : poussée sévère avec paraplégie, TVS, niveau sensitif
- Et IRM cérébrale = 2 nouvelles lésions prenant le contraste et IRM cervicale = 1 prise de contraste



# Cas clinique n°1

- ➔ Prise en charge ?
  - Flash 6 jours et discussion sur choix ttt 2<sup>e</sup> ligne
  - Reprise Tysabri
- ➔ Récupération incomplète de cette poussée
  - séquelle persistante malgré plusieurs flash
  - IRM cérébrale active jusqu'en avril 2012 (après 2 perfusions de reprise)



# Cas clinique n°2



## *Cas clinique n°2*

**Jeune Femme née en 1982, sans enfant**

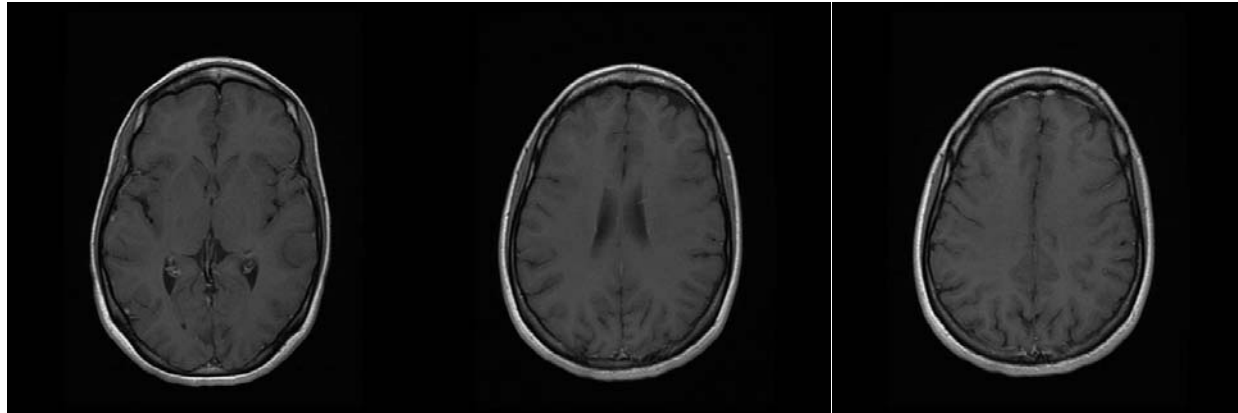
Septembre 2007 : 1<sup>ere</sup> poussée

- paresthésies ascendantes des deux membres inférieurs remontant jusqu'au tronc et au bout des doigts
- ataxie à la marche.

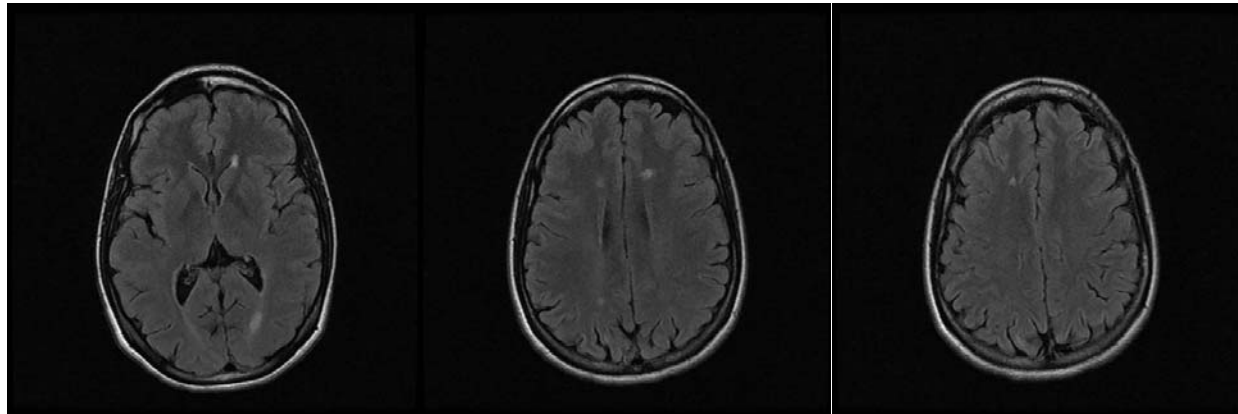
=> IRM

## *Cas clinique n°2*

**T1 gd +**



**FLAIR**



**IRM encéphalique – 04/09/2007**

# *Cas clinique n°2*

**T1 gd +**

**T2**



## *Cas clinique n°2*

PL : 10 éléments blancs  
index d'IgG 1.57  
bandes oligoclonales

PEV – PES normaux

Flash Solumédrol 1 g x 3 jours.  
Récupération complète.

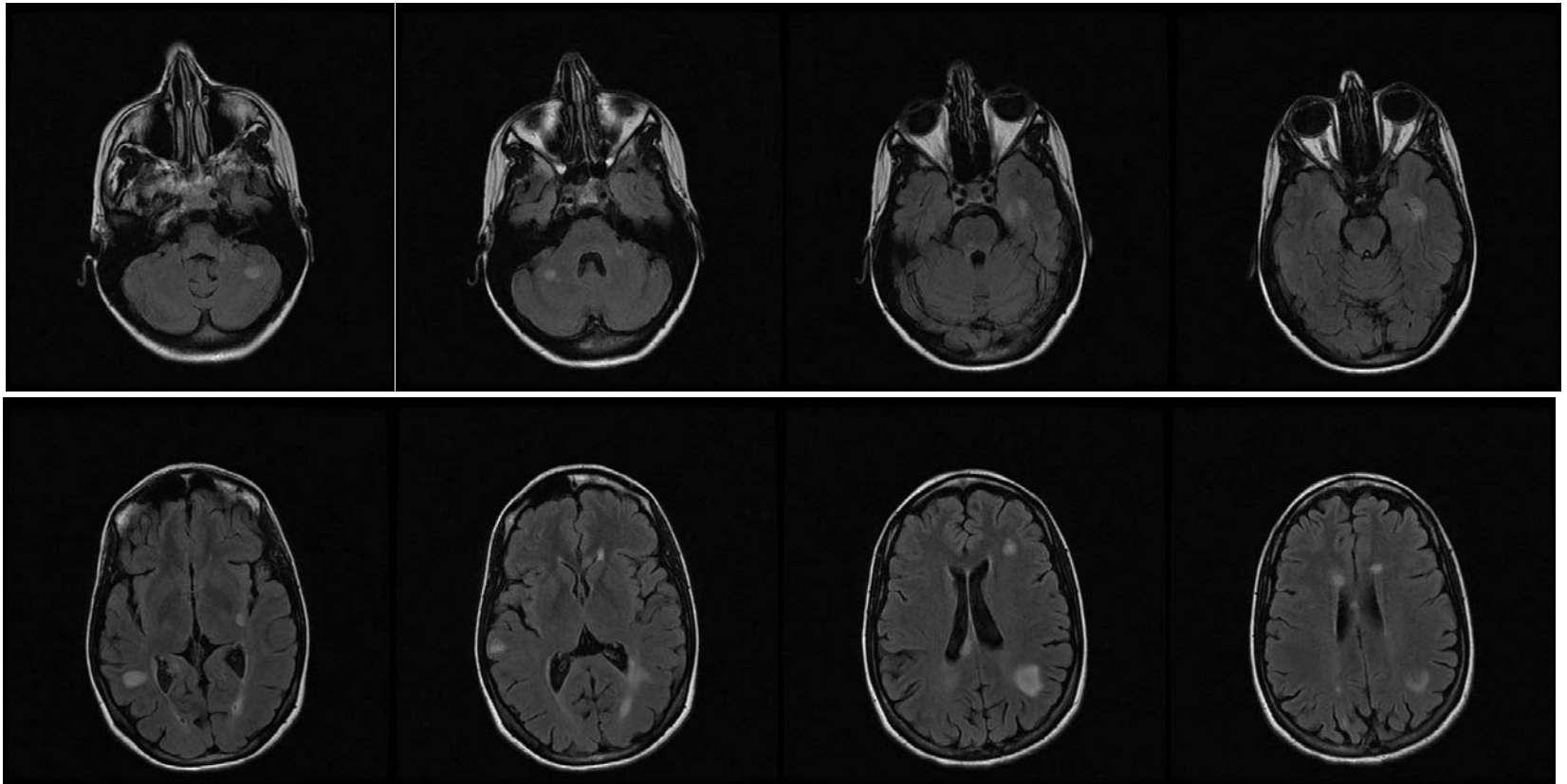
## *Cas clinique n°2*

Novembre 2007 : 2ème poussée

- Baisse de l'acuité visuelle brève de l'œil droit qui n'a pas été confirmé par la consultation ophtalmologique et les potentiels évoqués visuels,
- rapidement hémiparésie droite sévère.

=> IRM

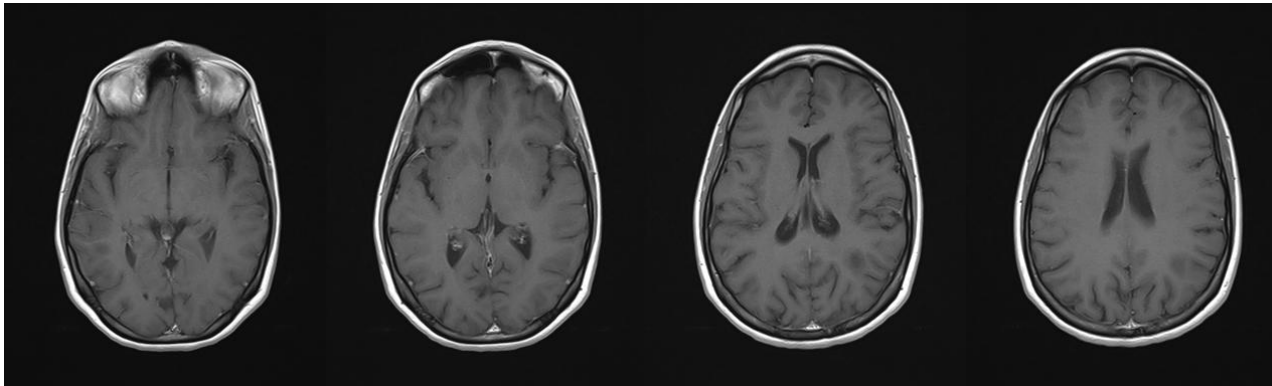
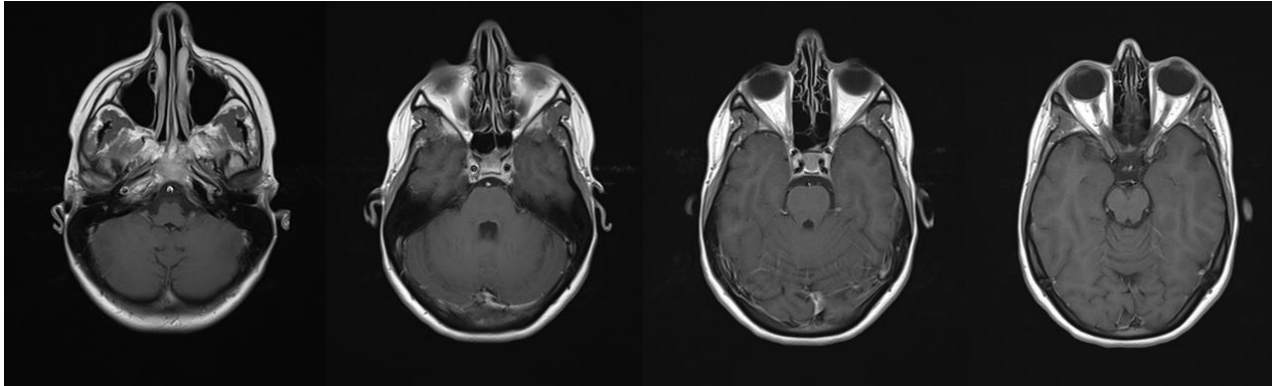
## *Cas clinique n°2*



**FLAIR**

**IRM encéphalique – 06/12/2007**

## *Cas clinique n°2*

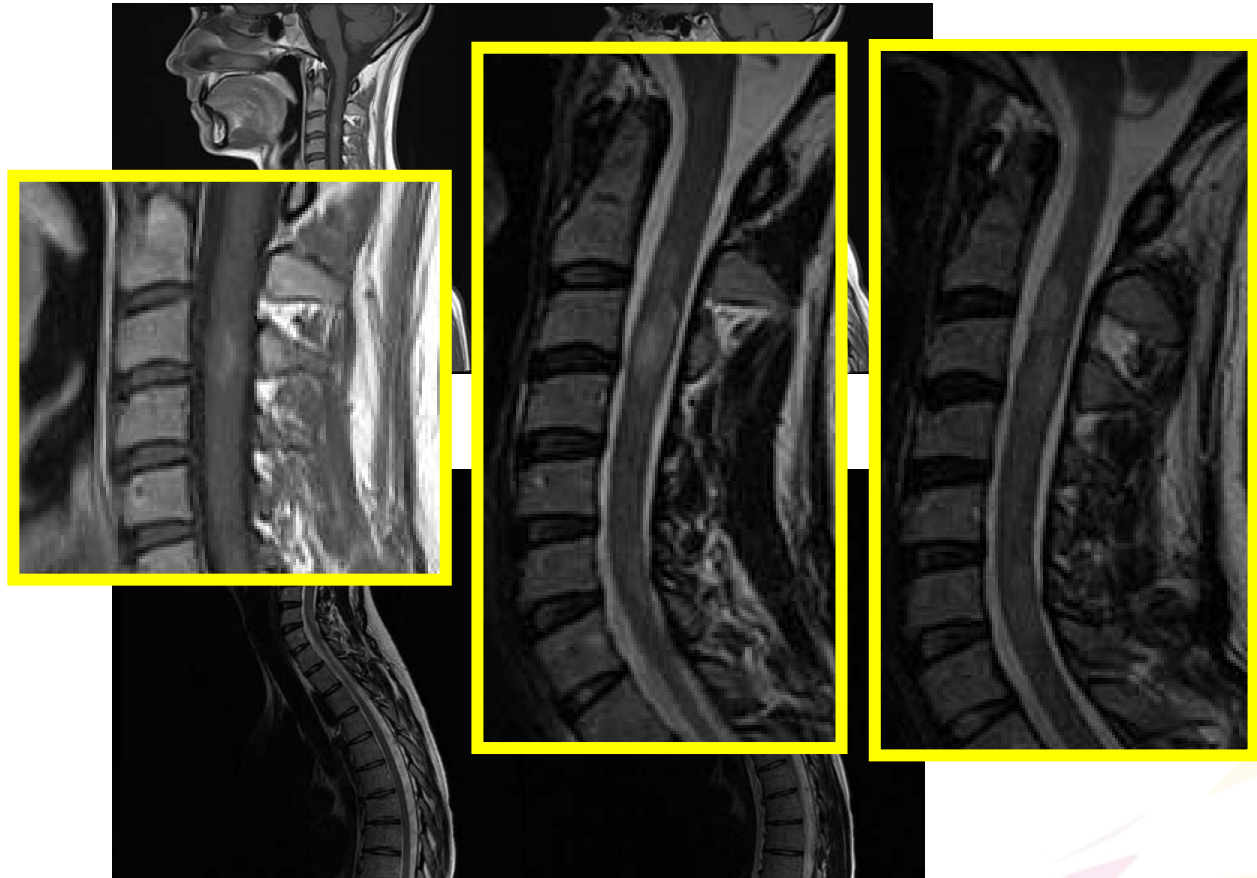


T1 gd +

**IRM encéphalique – 06/12/2007**

# *Cas clinique n°2*

T1 gd +



T2

**IRM médullaire – 06/12/2007**

## *Cas clinique n°2*

Novembre 2007 : 2ème poussée

Flash Solumédrol 1 g x 3 jours.

Récupération complète.

Pas de ttt fond

Janvier 2008 : 3ème poussée

- baisse de l'acuité visuelle, bilatérale à prédominance G
- douleurs de la mobilisation de l'œil gauche
- dyschromatopsie

Récupération spontanée complète.

## *Cas clinique n°2*

JANVIER 2008 : début **REBIF 22**

14 février 2008 : 4ème poussée

- Tétraparésie progressive, sévère
- Troubles sphinctériens
- Paresthésies main gauche.

Après six jours de flash : aucune récupération.

**5 échanges plasmatiques**

Remarche avec un déambulateur

**Quel traitement peut-on lui proposer :**

- En 2008 ?
- En 2013 ?



# Cas clinique n°3



# Cas clinique n°3

Patiente née 1967

SEP rémittente depuis 2000

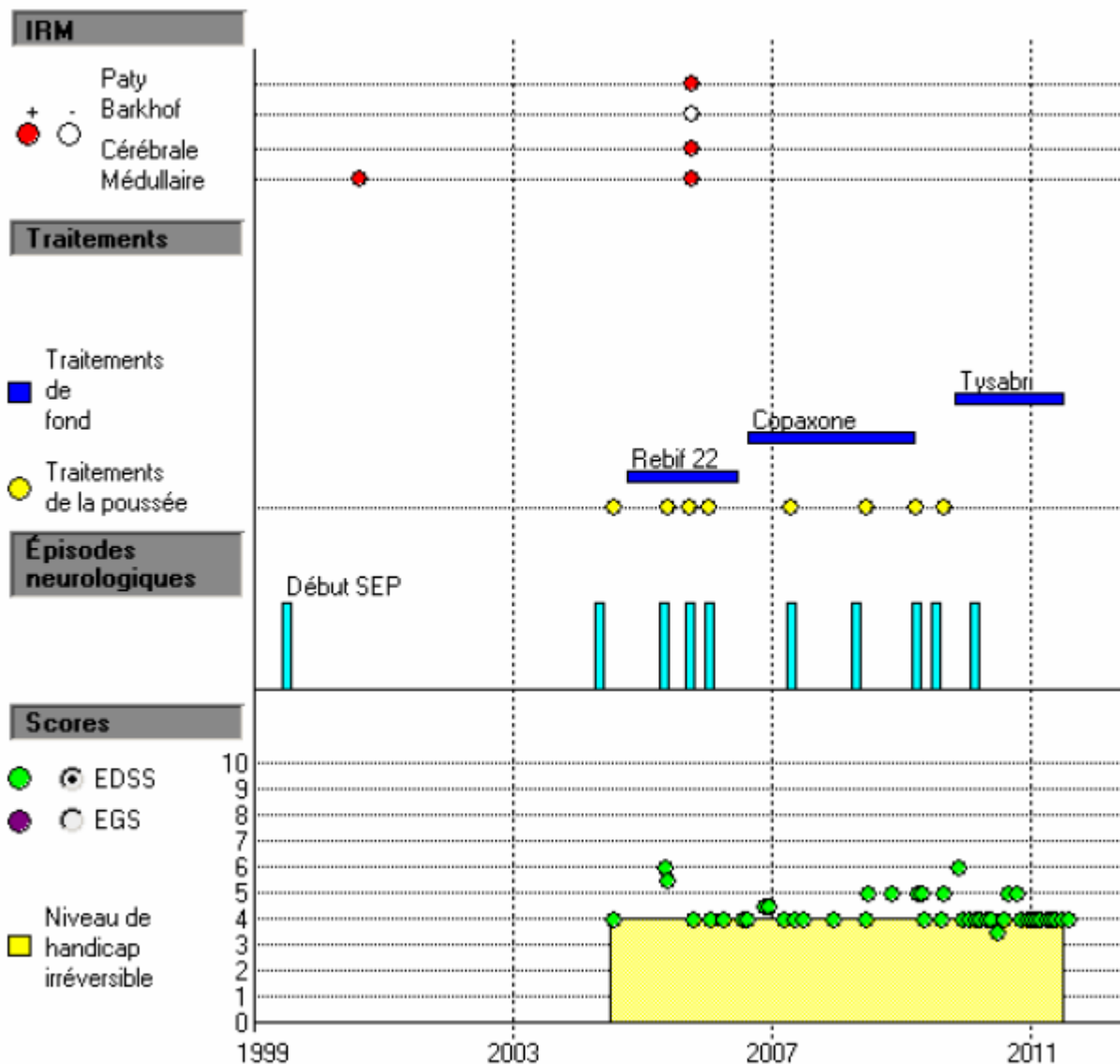
Essai Rebif mal toléré  
(douleurs, asthénie)

Essai copaxone 3 ans puis  
arrêt car intolérance

Poussée à l'arrêt avec  
nouvelle lésion cérébrale  
active en IRM

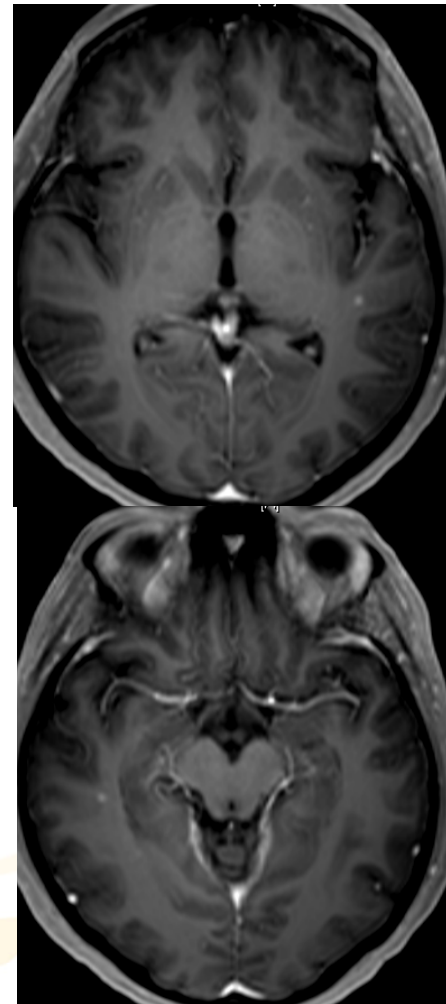
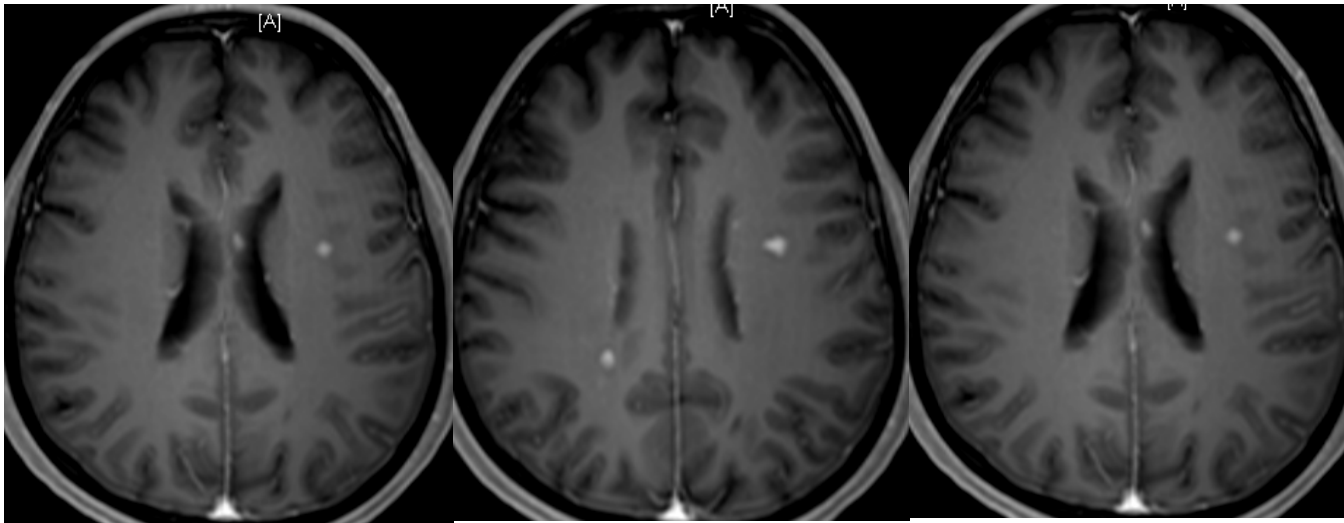
Début Tysabri septembre  
2009

Efficacité globale mais  
séquelles douloureuses,  
corticosensibles



# Cas clinique n°3

- ⇒ Sérologie JC positive
- ⇒ 25<sup>e</sup> et dernier Tysabri octobre 2011
- ⇒ NORB dt février 2012 : flash solumédrol
- ⇒ IRM février 2012



## Cas clinique n°3

- ⇒ Gilenya 1<sup>er</sup> mars 2012
- ⇒ Poussée mai 2012= rechute algique: flash
- ⇒ IRM cérébrale mai 2012:
  - » Stable
  - » Pas de prise de contraste
- ⇒ Stabilité clinique sous Gilenya

# Cas clinique n°4



# Cas clinique n°4

Jeune femme de 21 ans

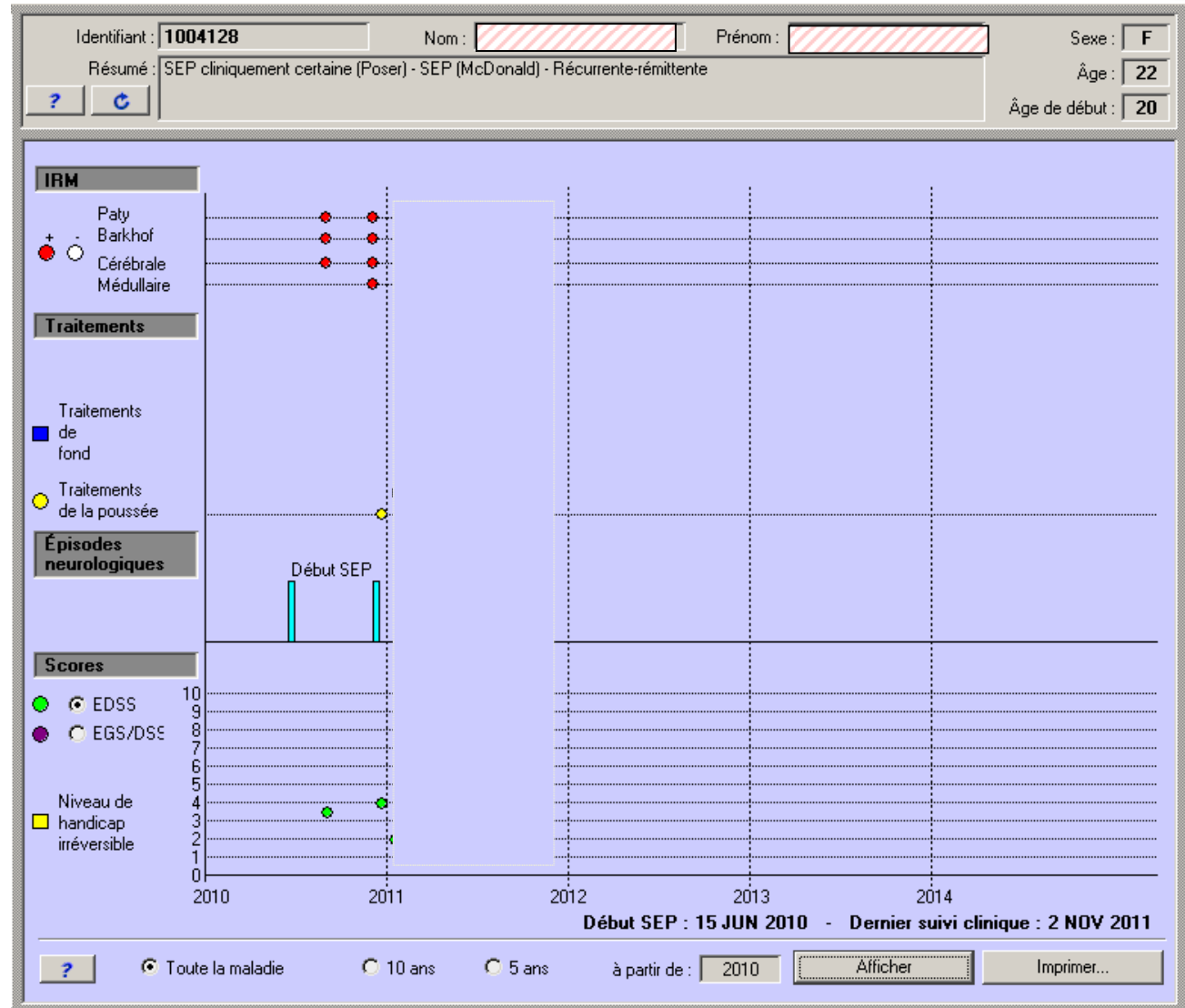
**Juillet 2010** : troubles de la marche subaigus, surtout ataxique, tremblement des MS, impériosités mictionnelles.

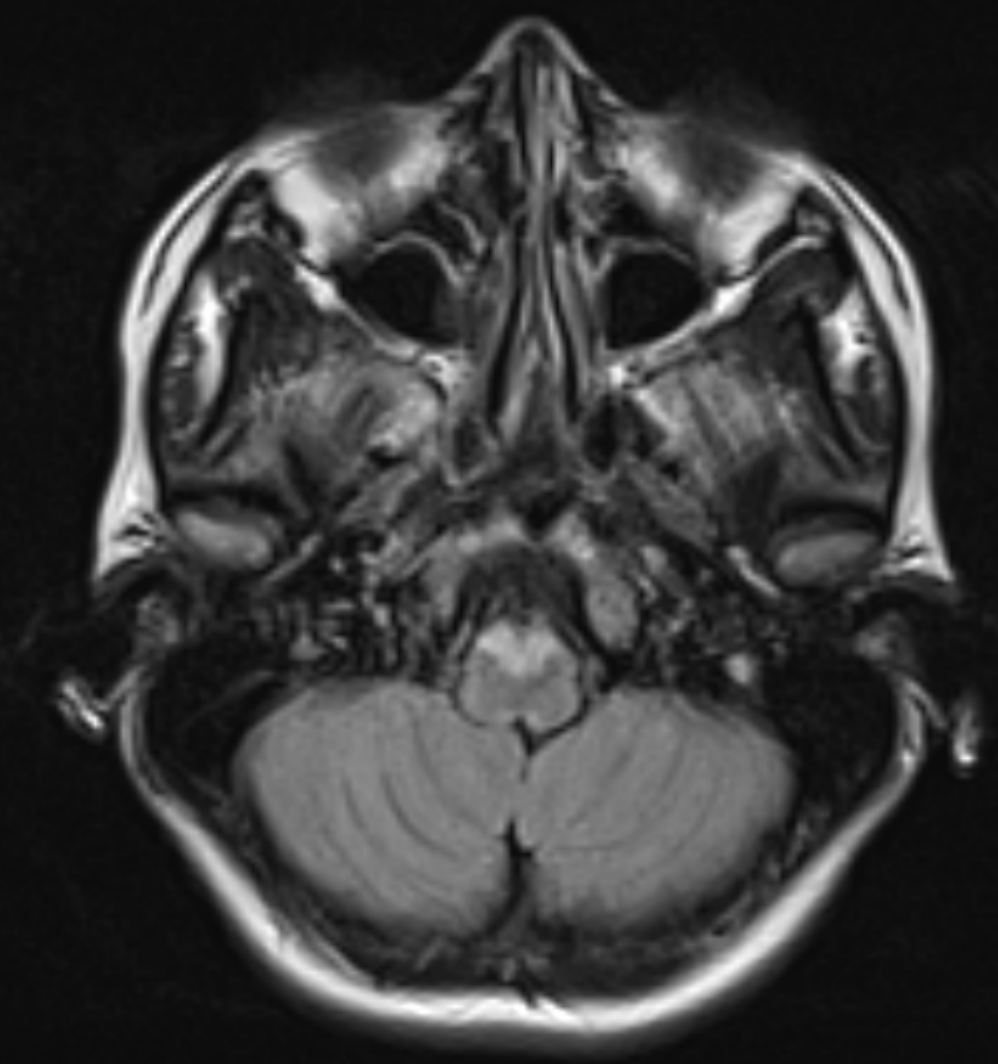
PM limité.  
Flash 3 j, récupération complète

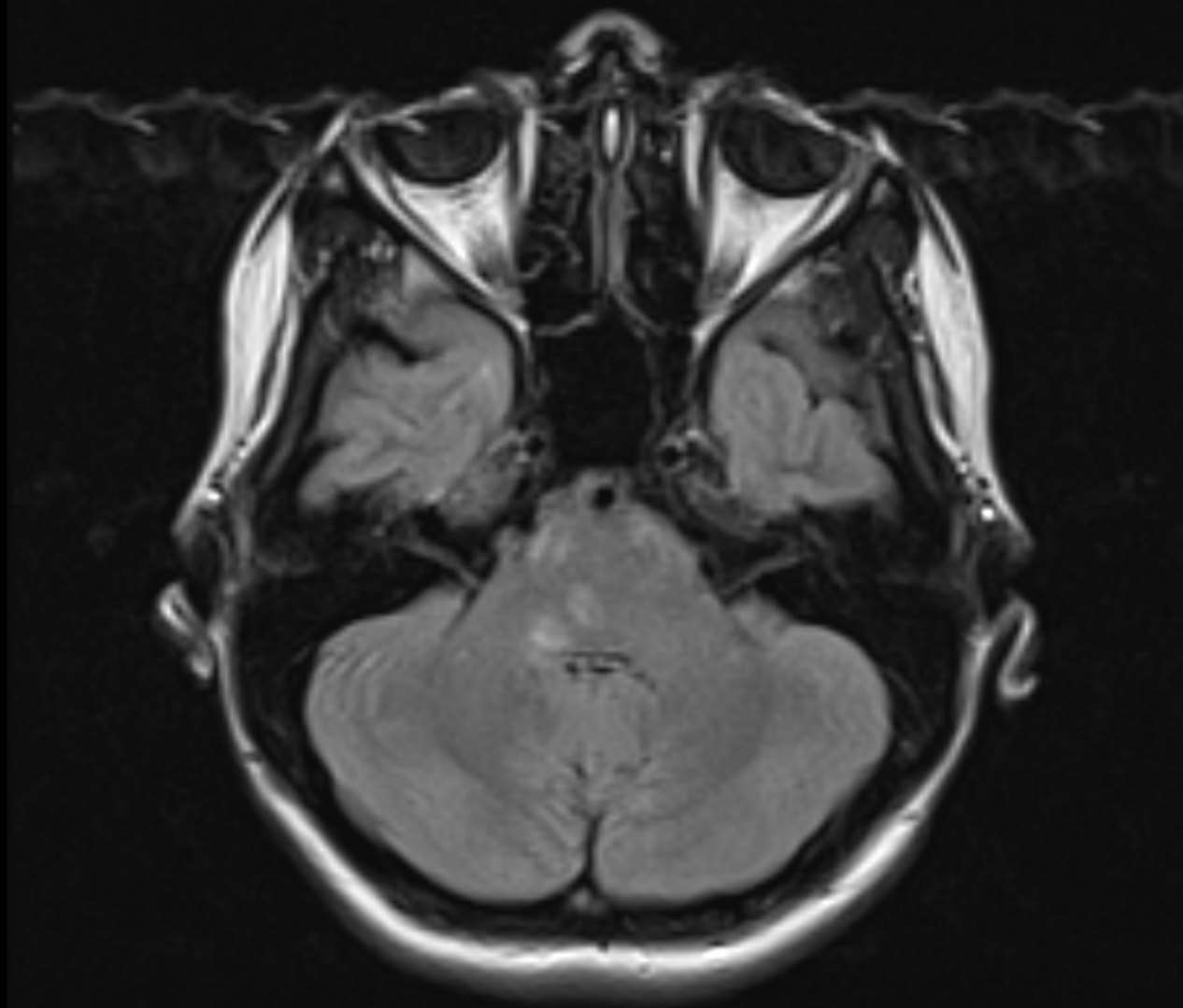
IRM Barkhof + , 1 lésion Gd+  
PL inflammatoire (BO+)

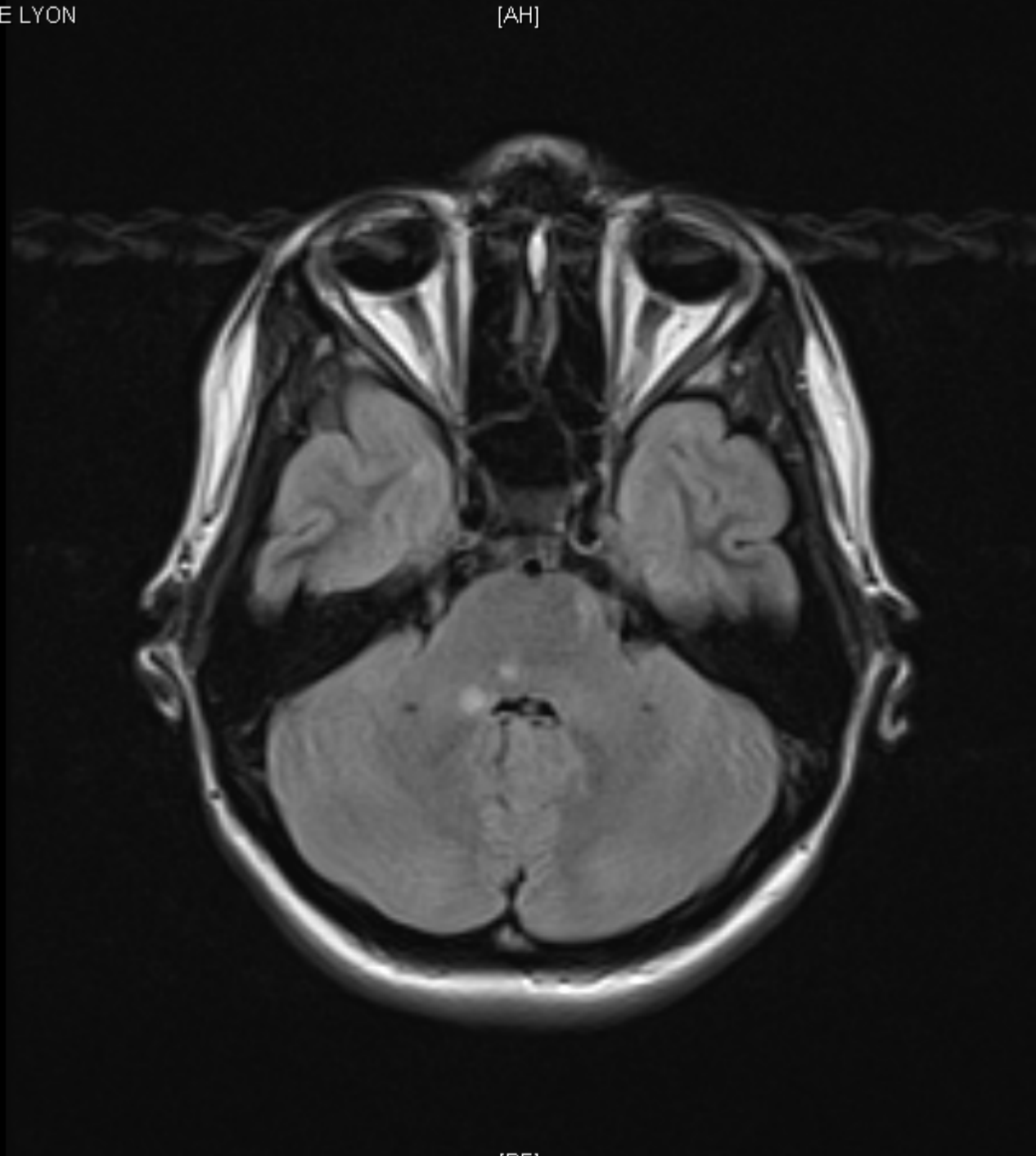
**Novembre 2010** : troubles de la marche, hypoesthésie des 2MI, Mictions impérieuses.

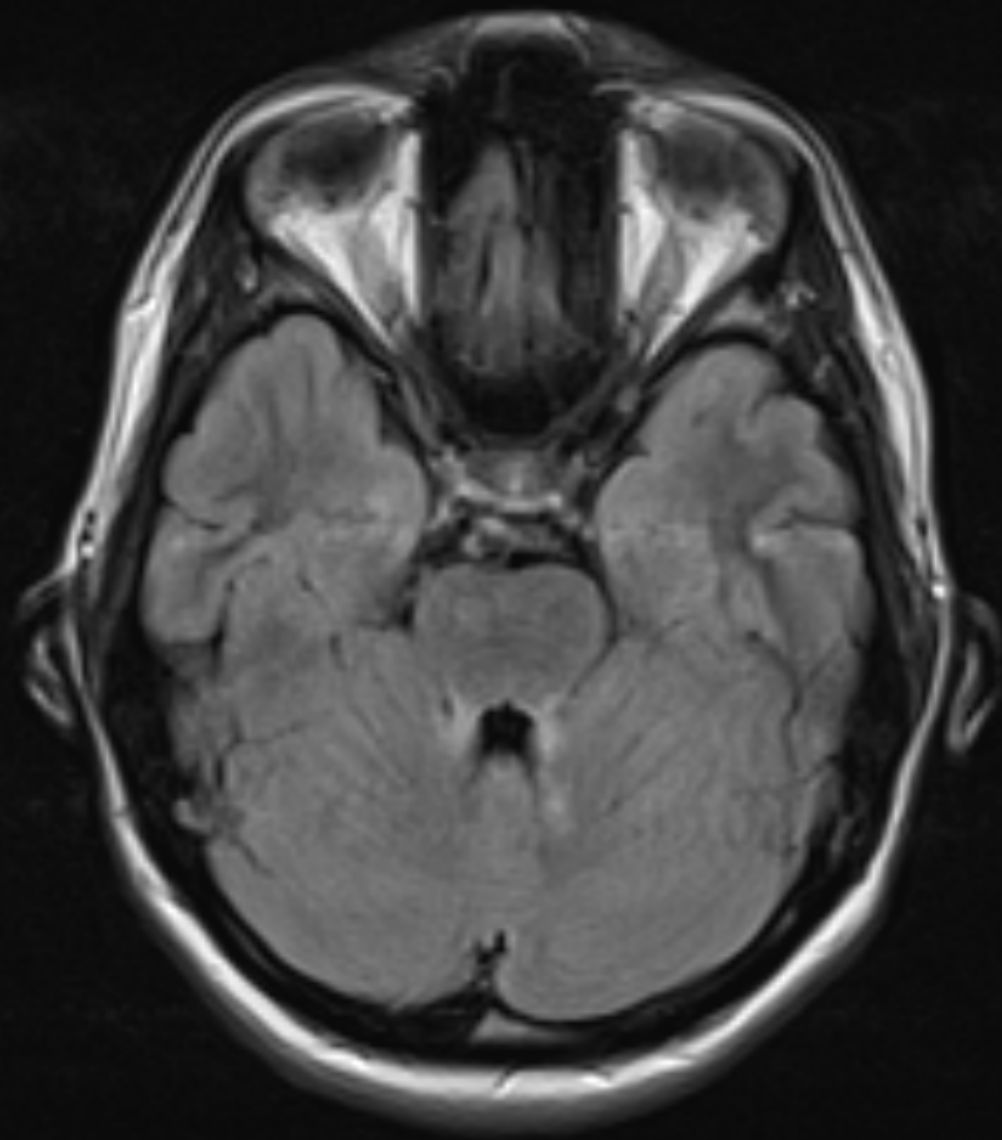
Contrôle IRM

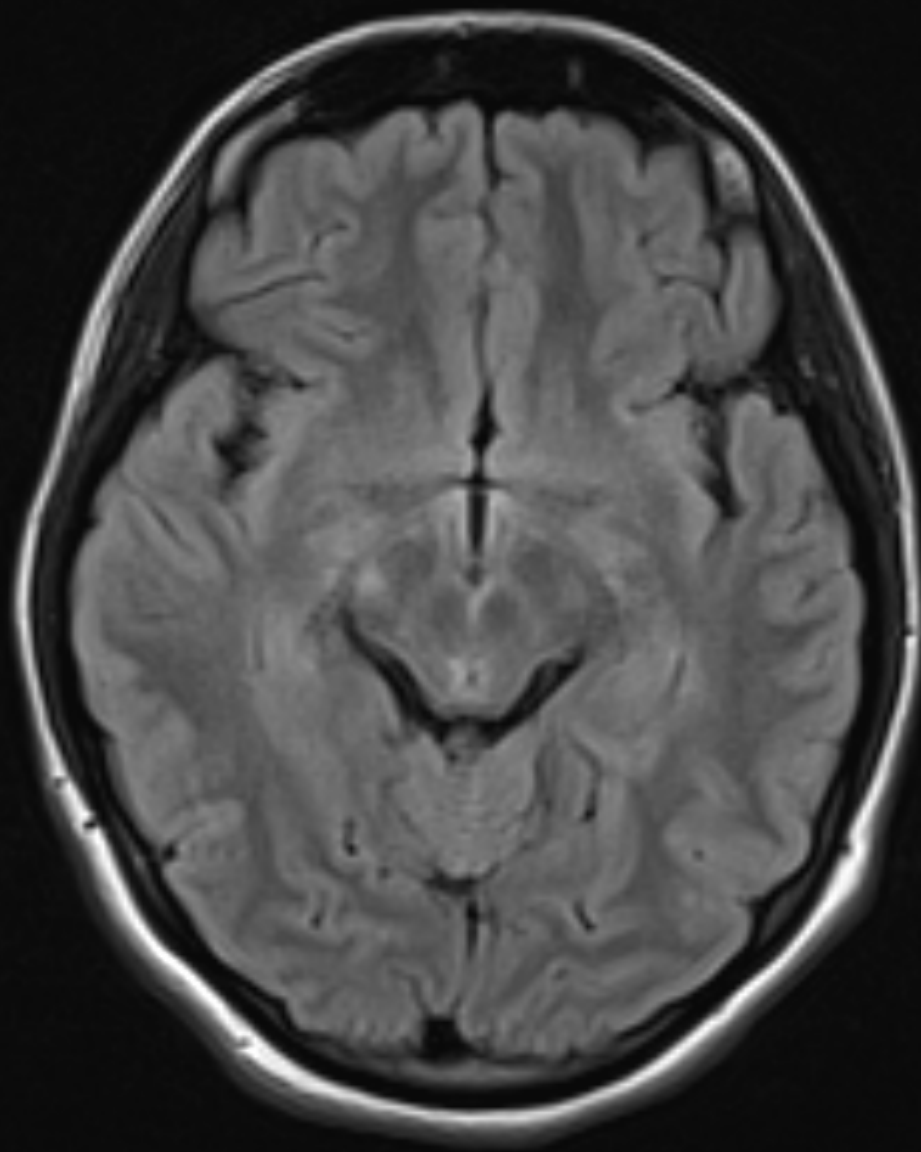


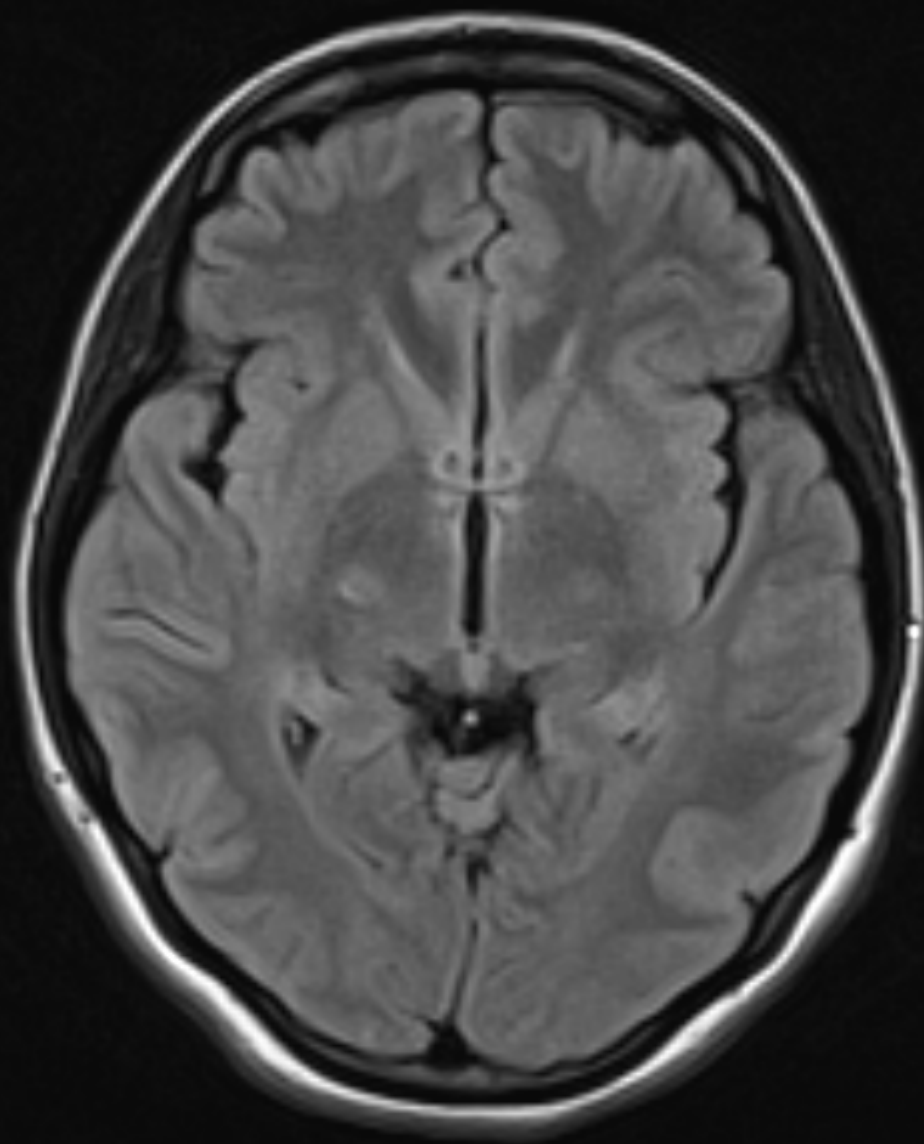


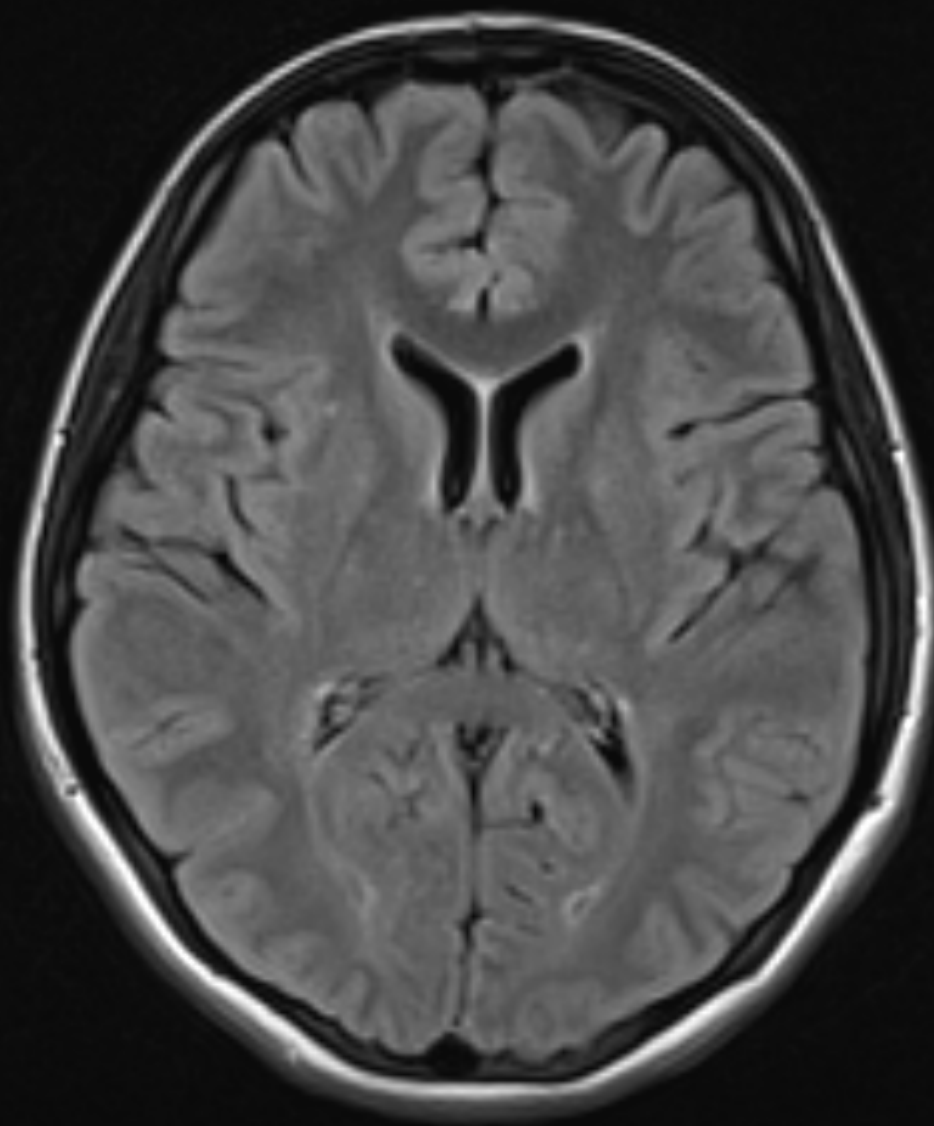


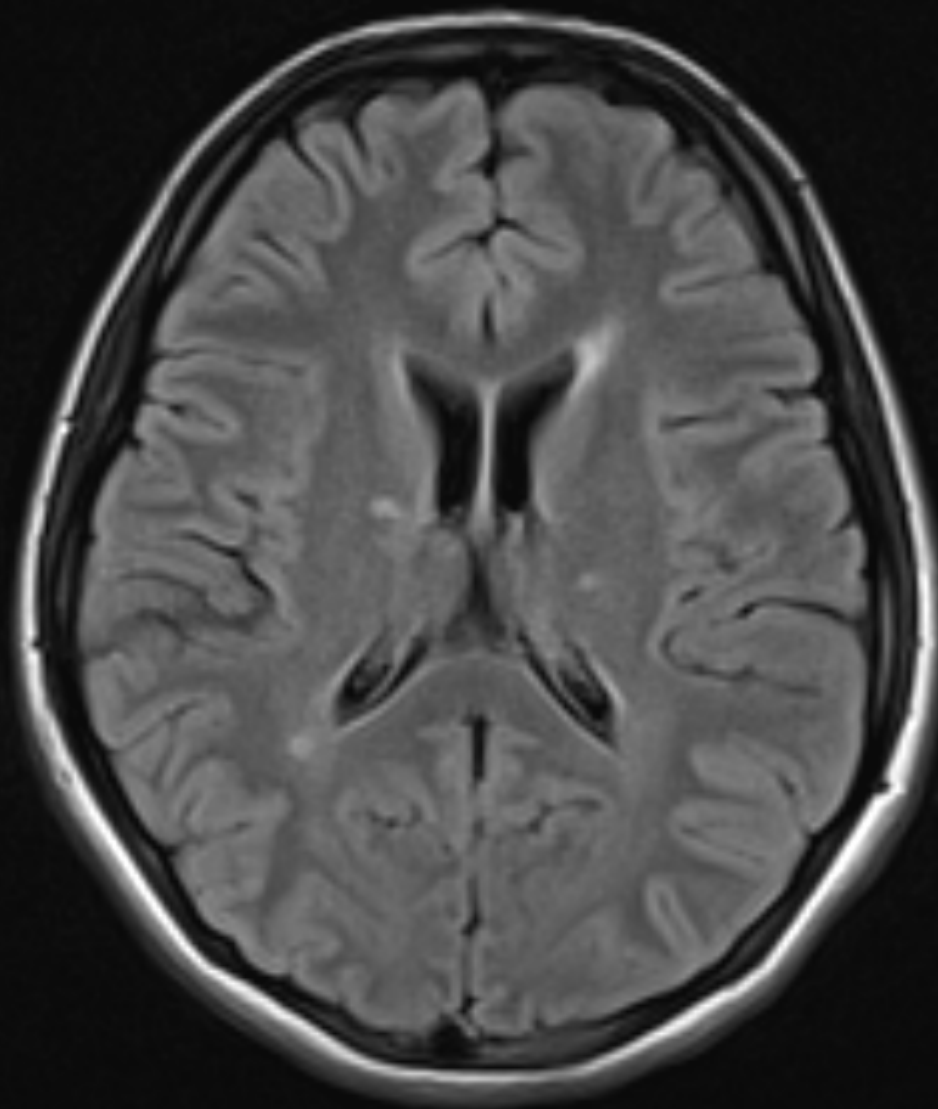


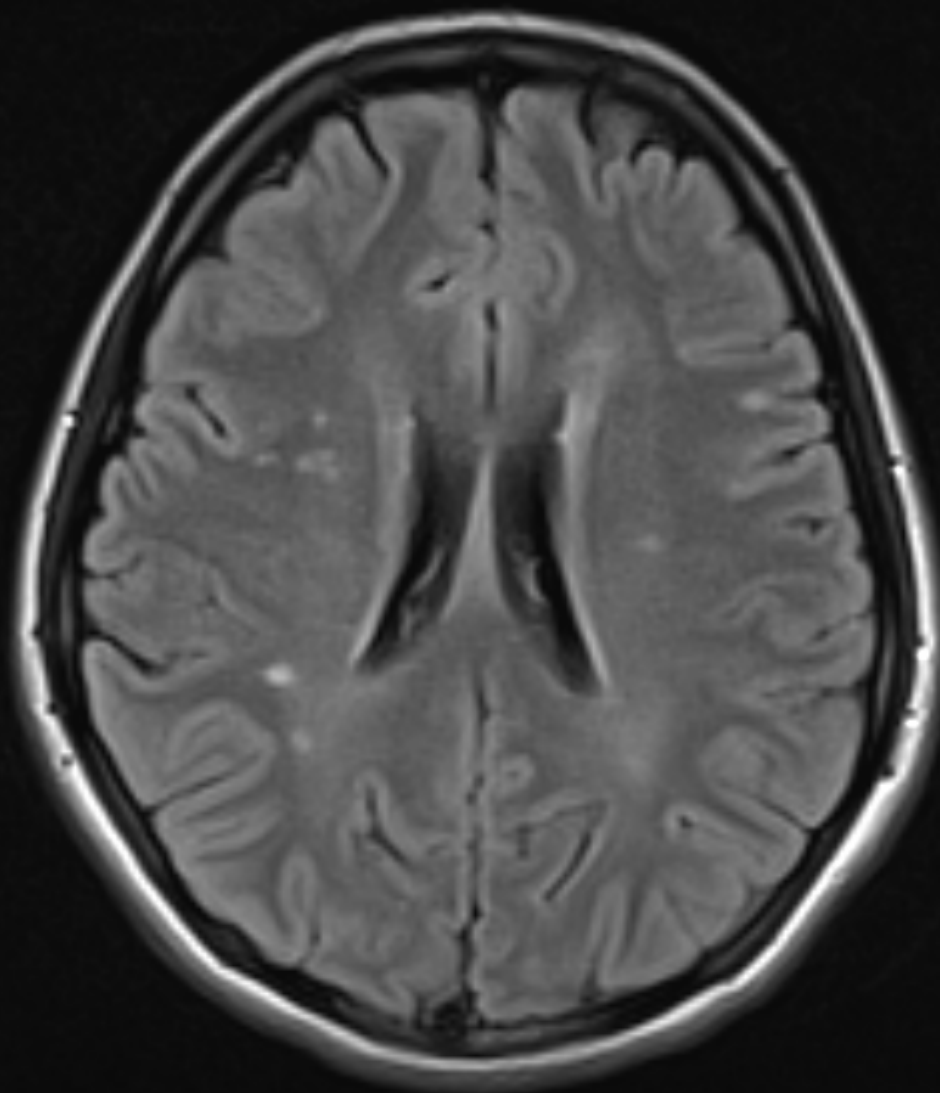


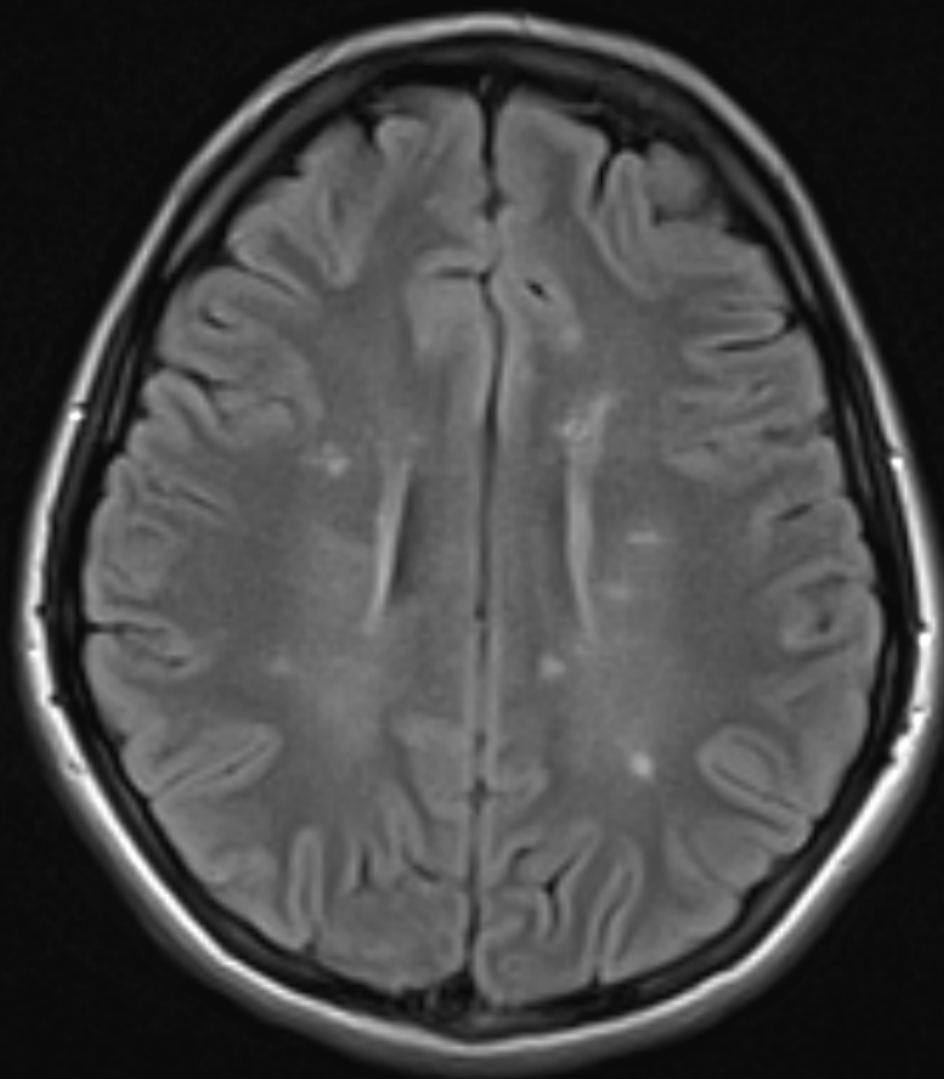


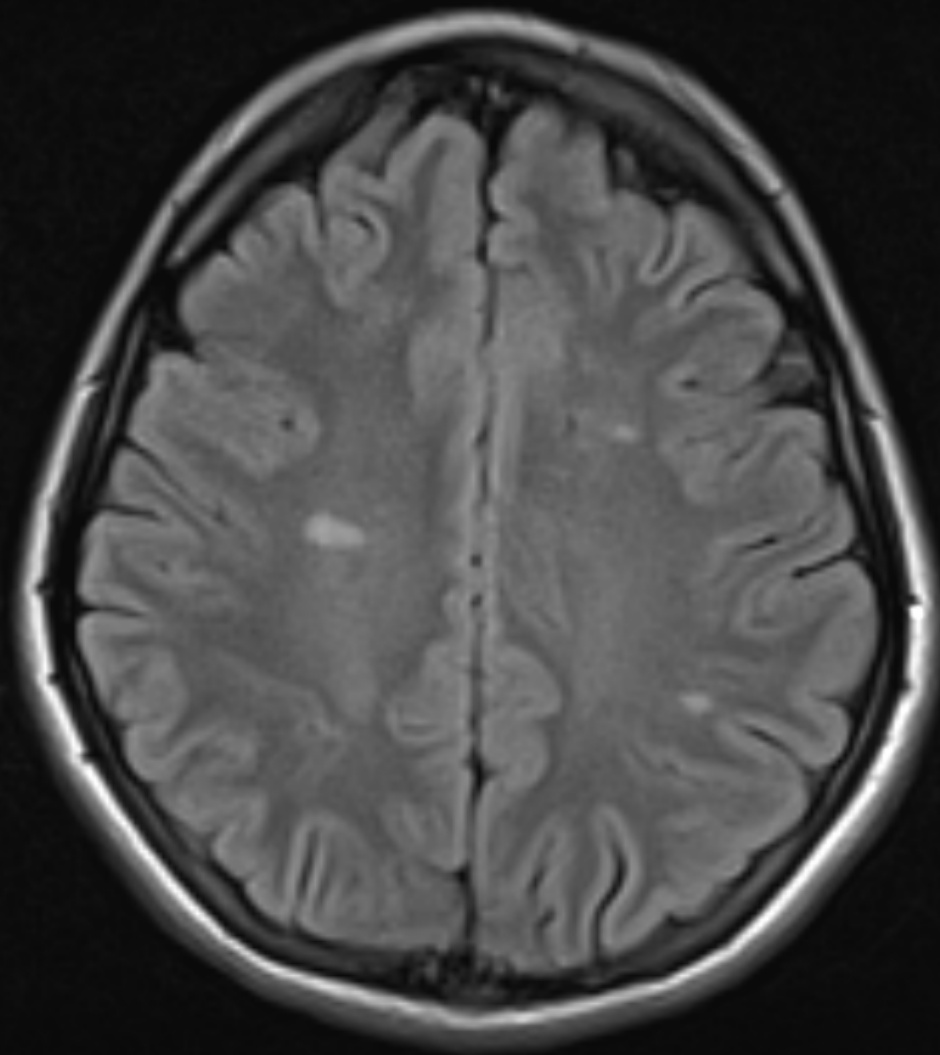


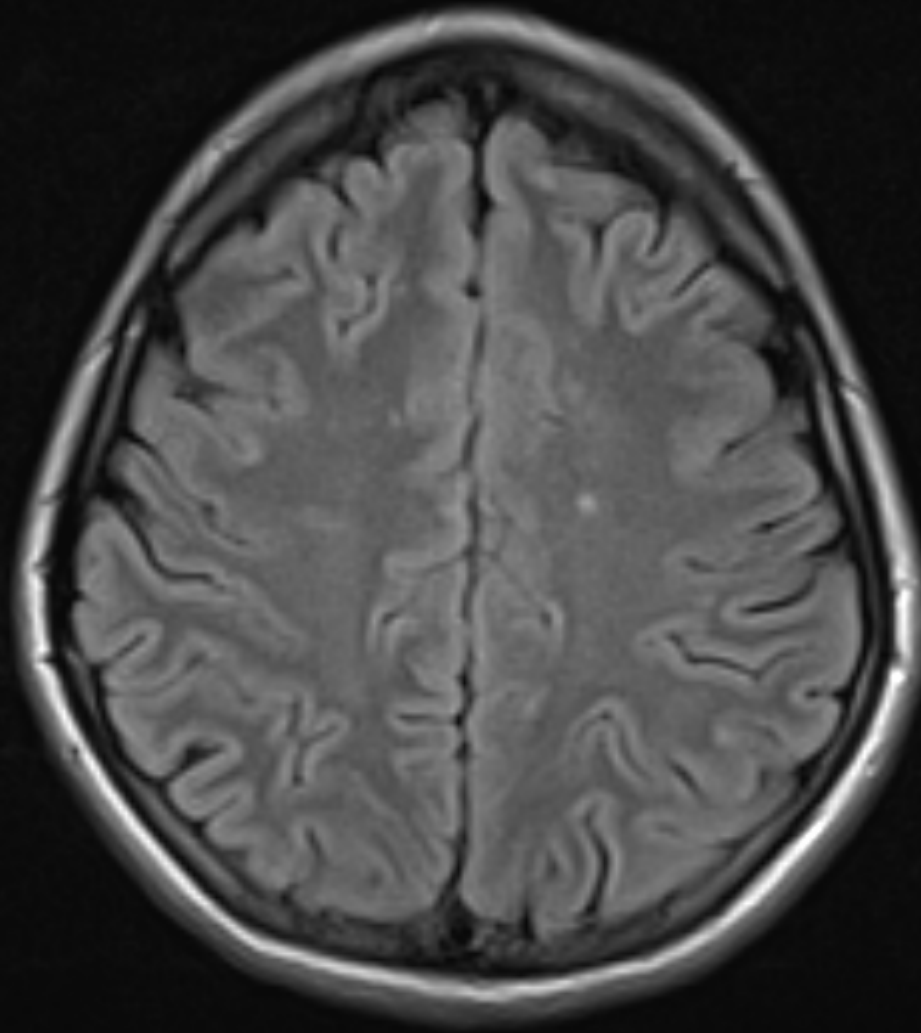


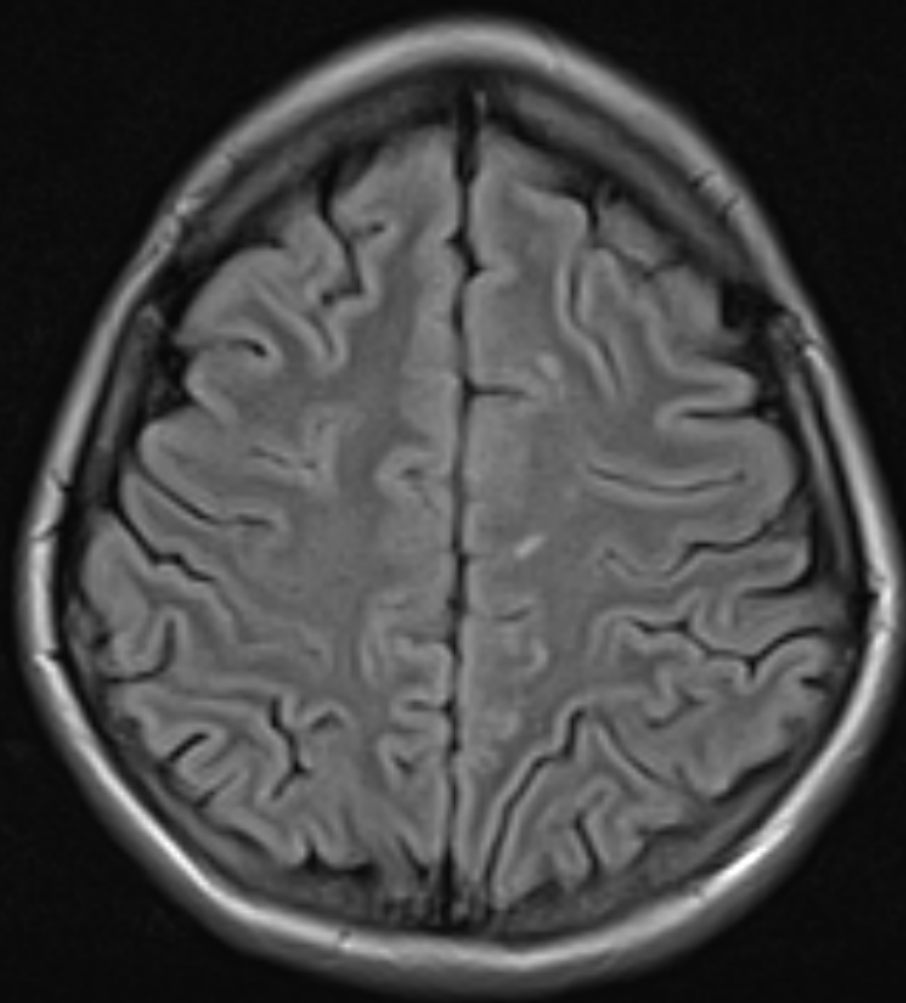


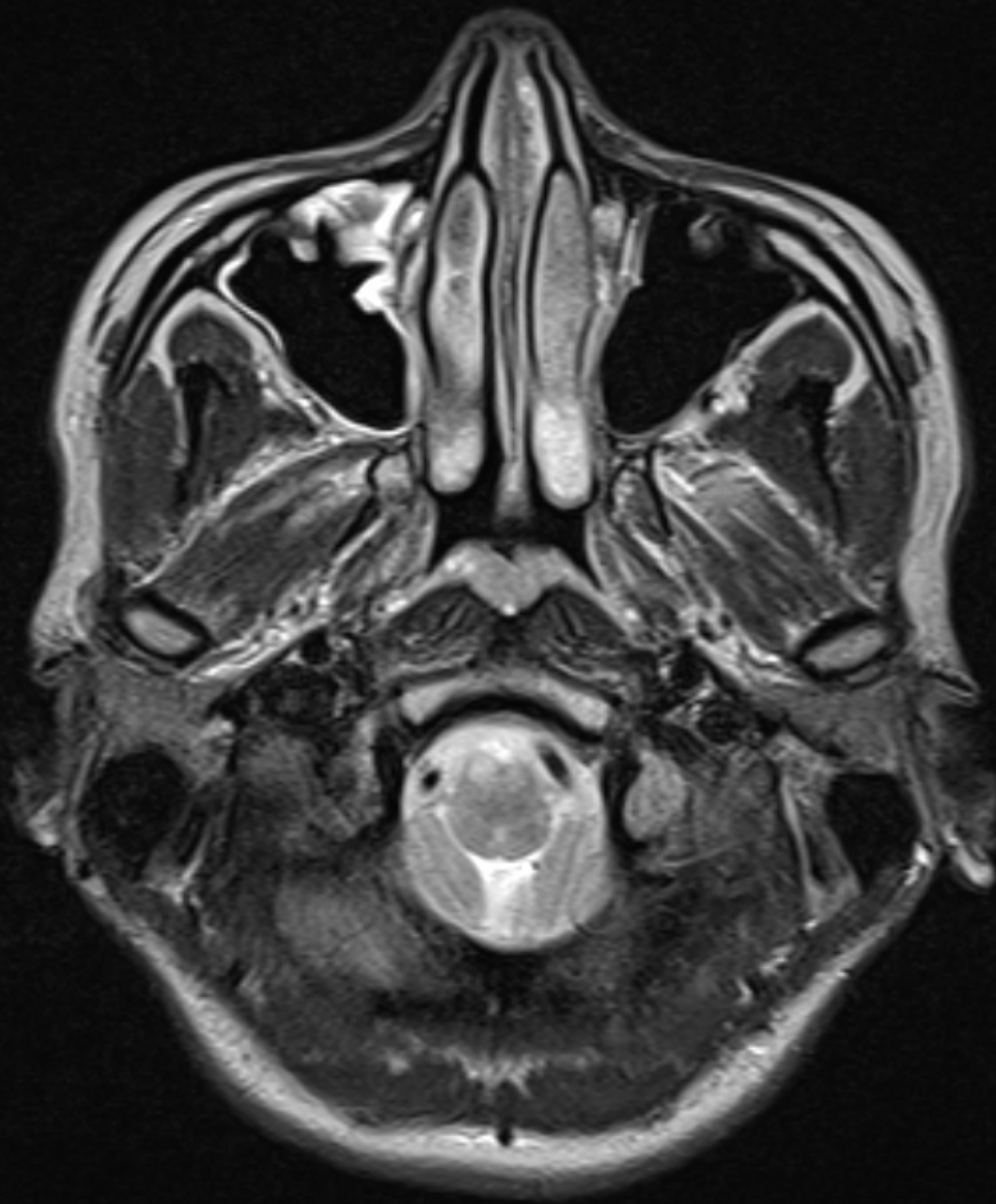


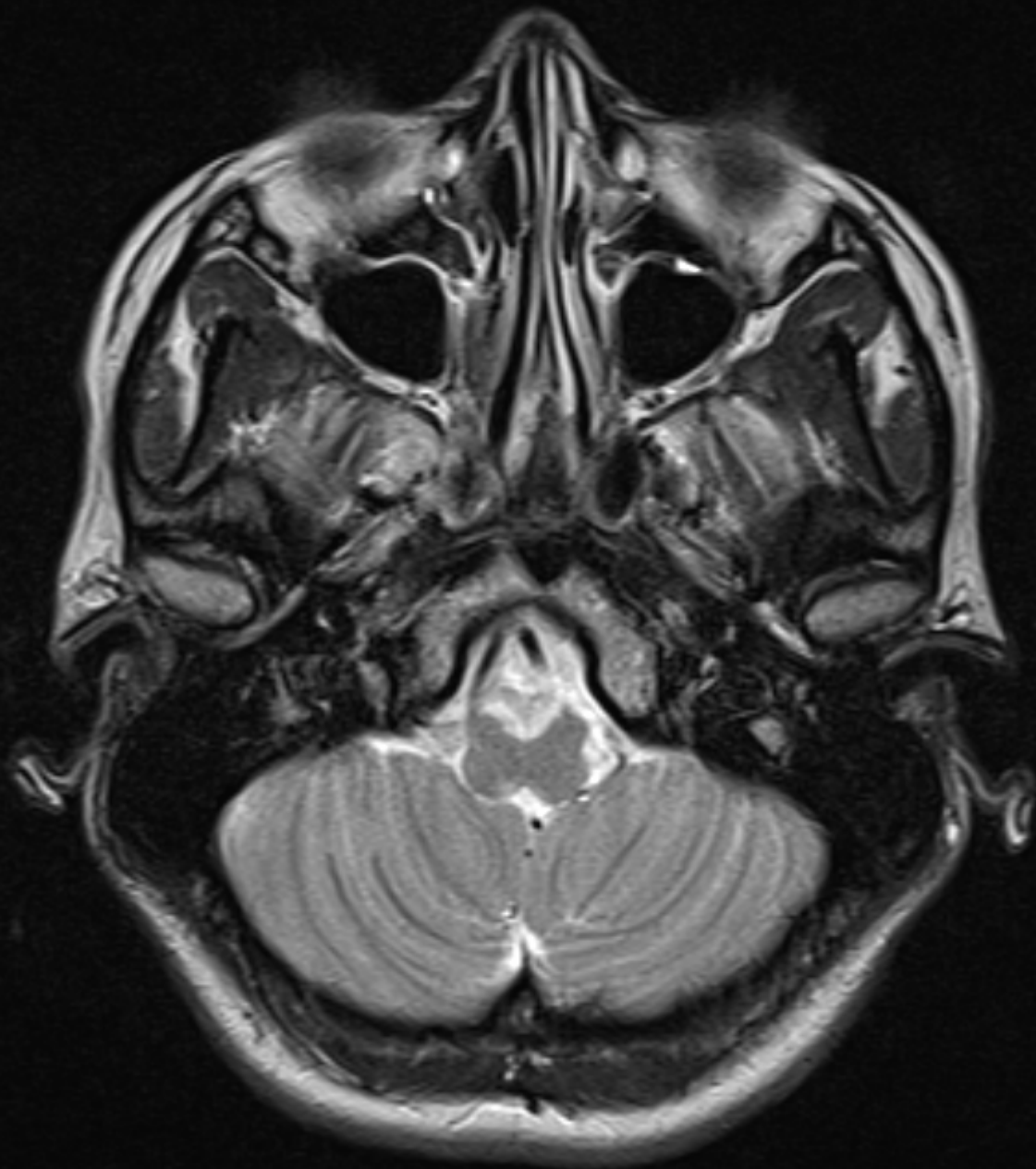






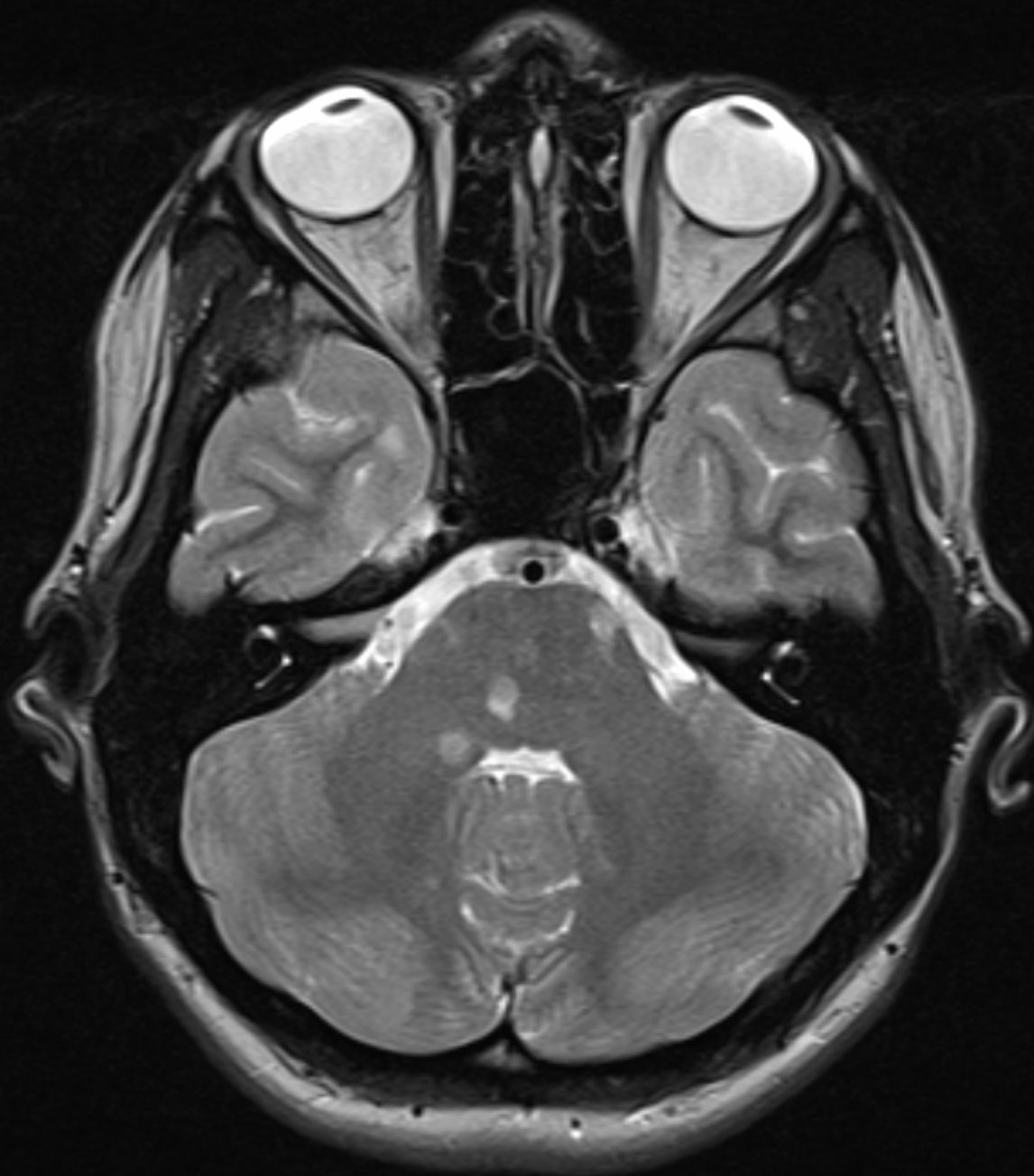


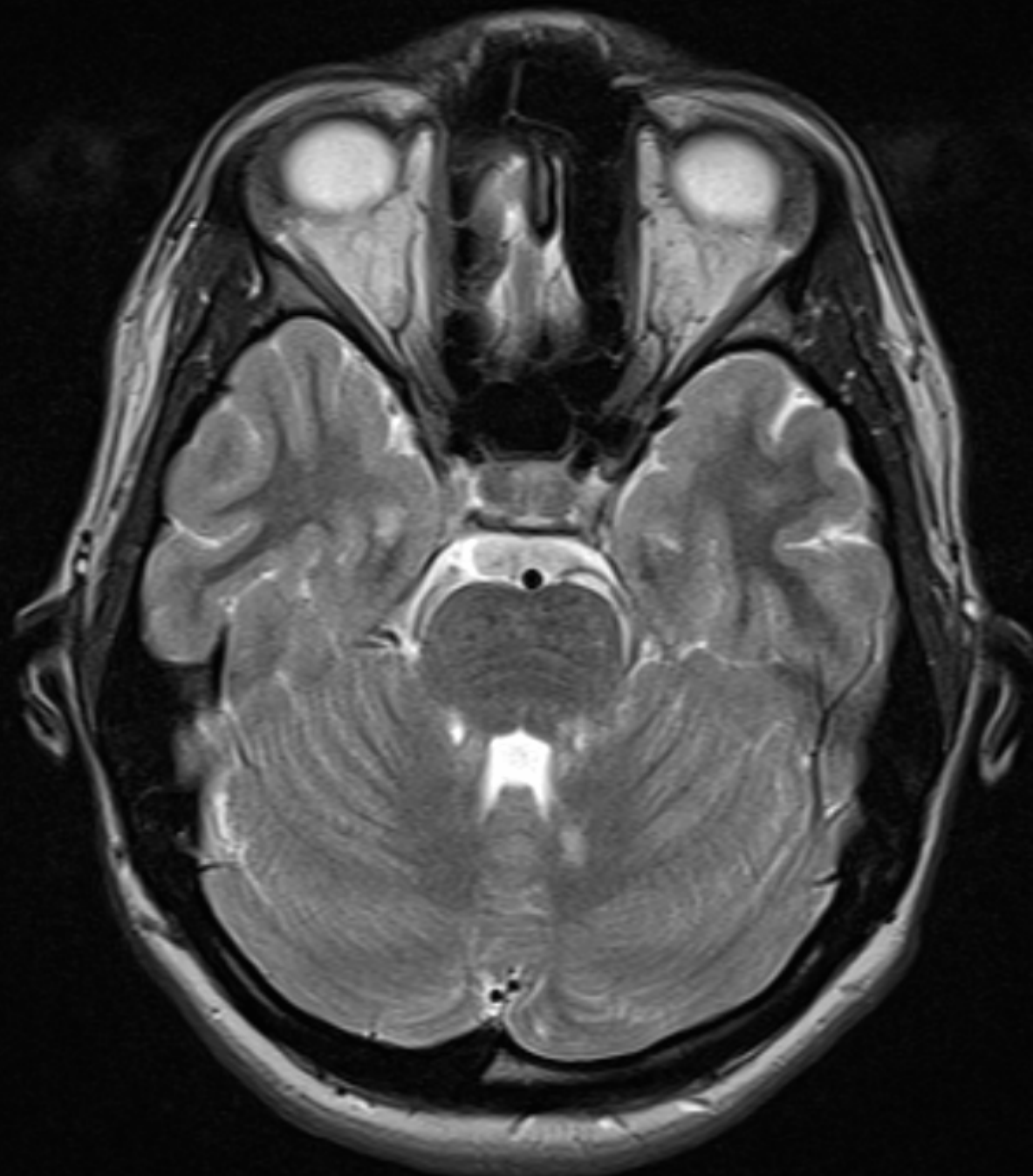


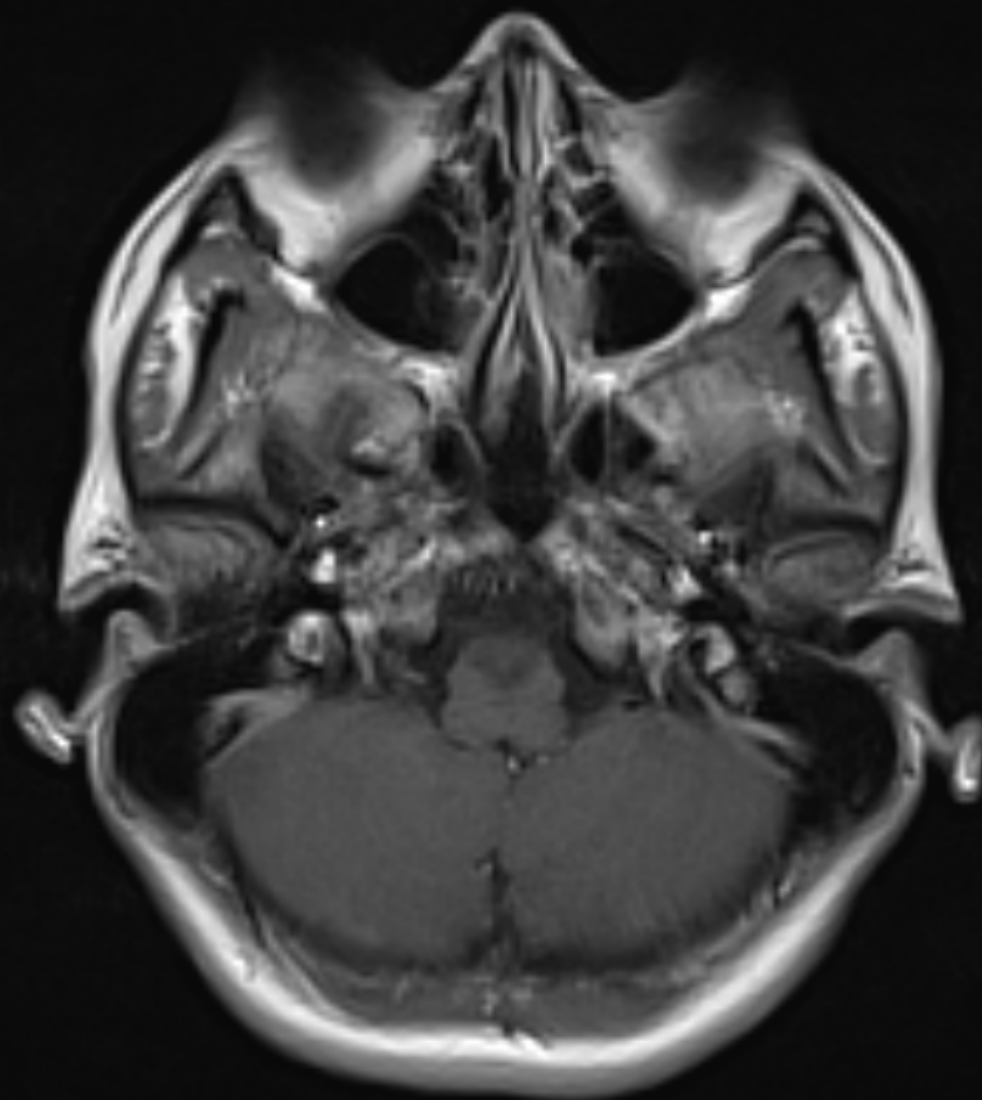


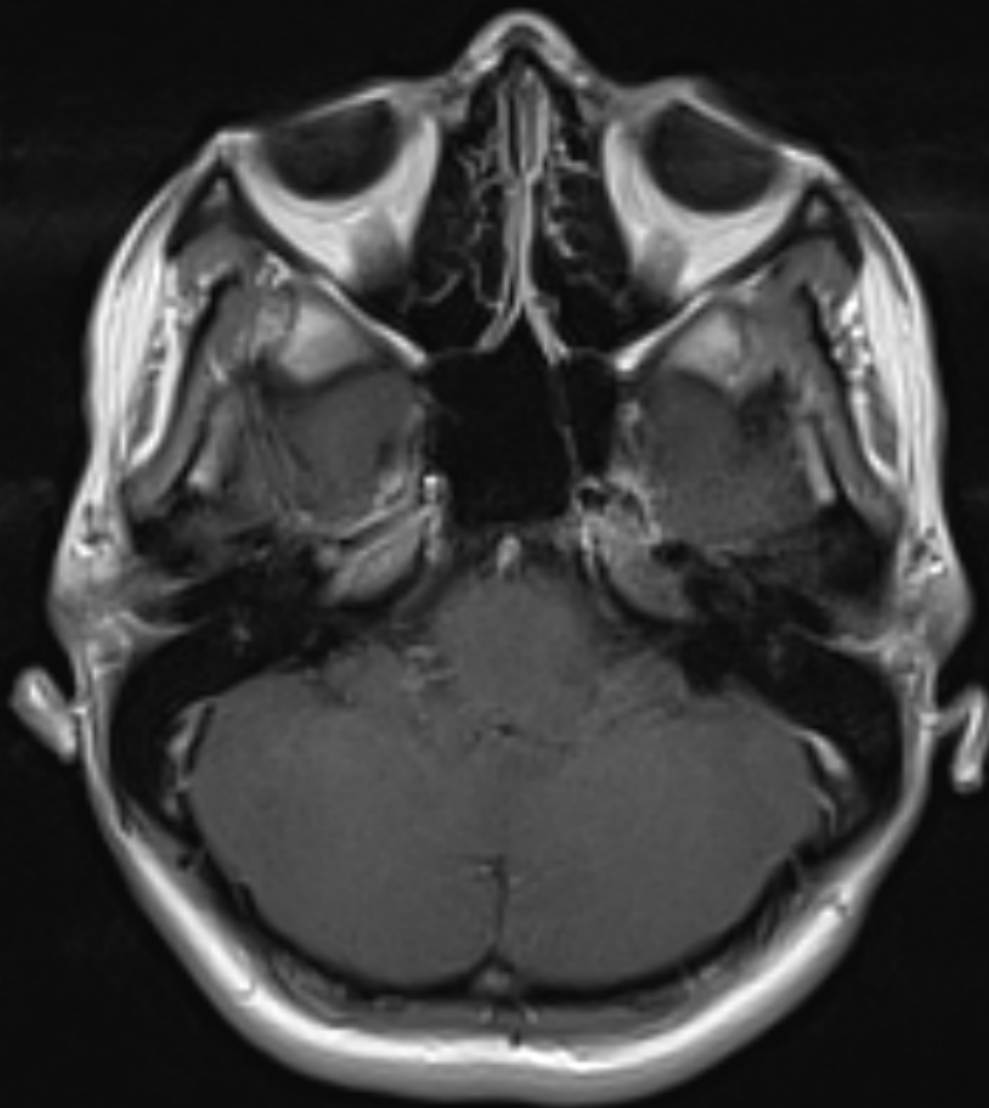


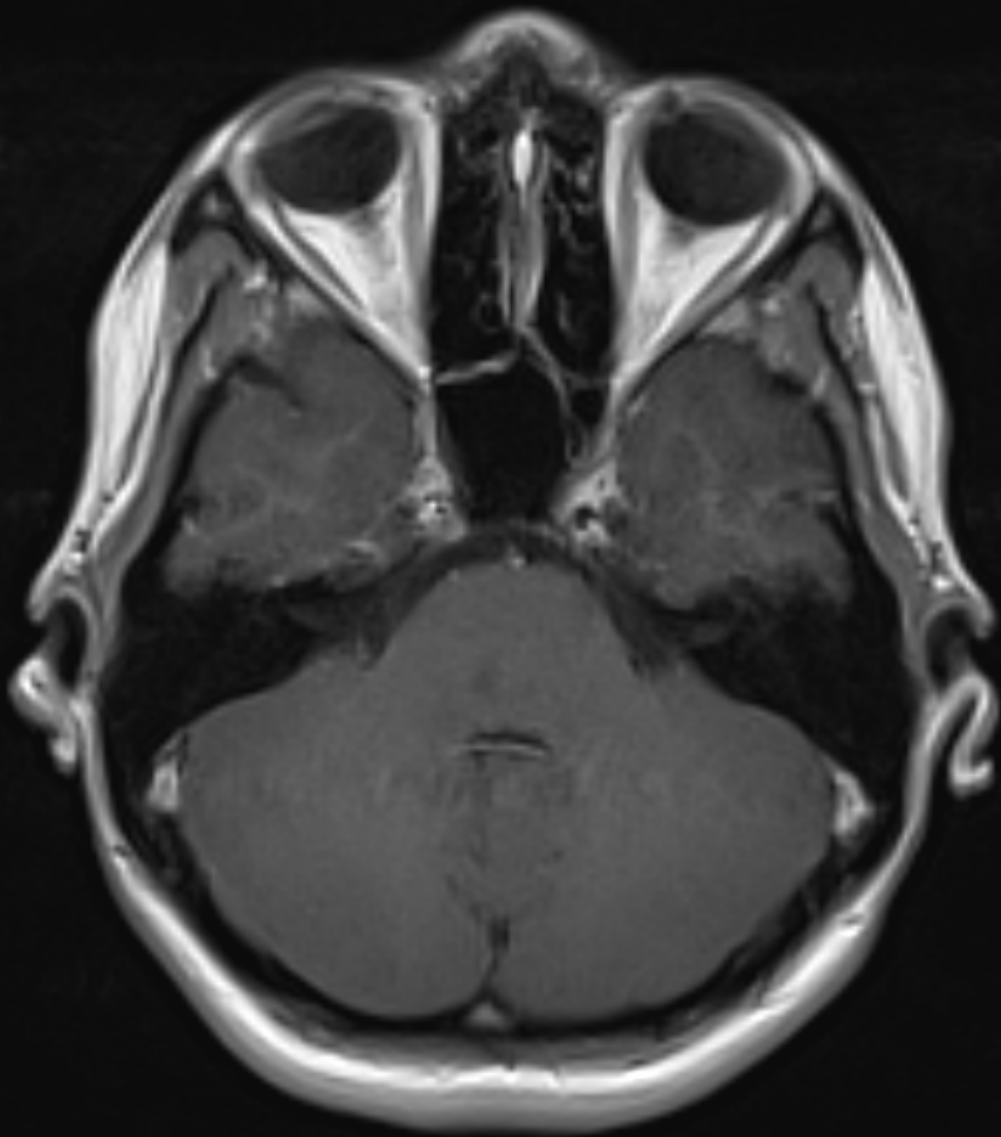


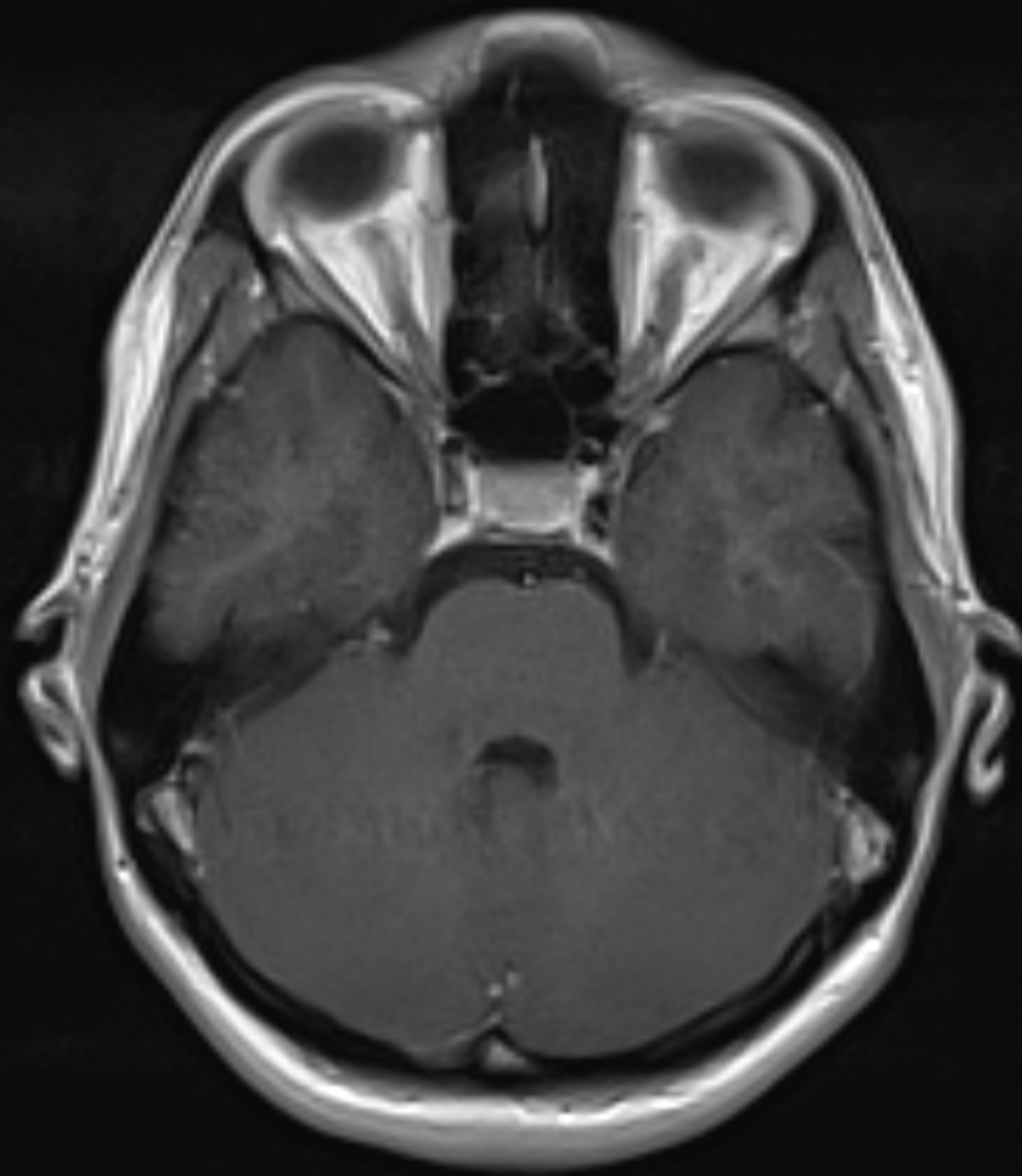


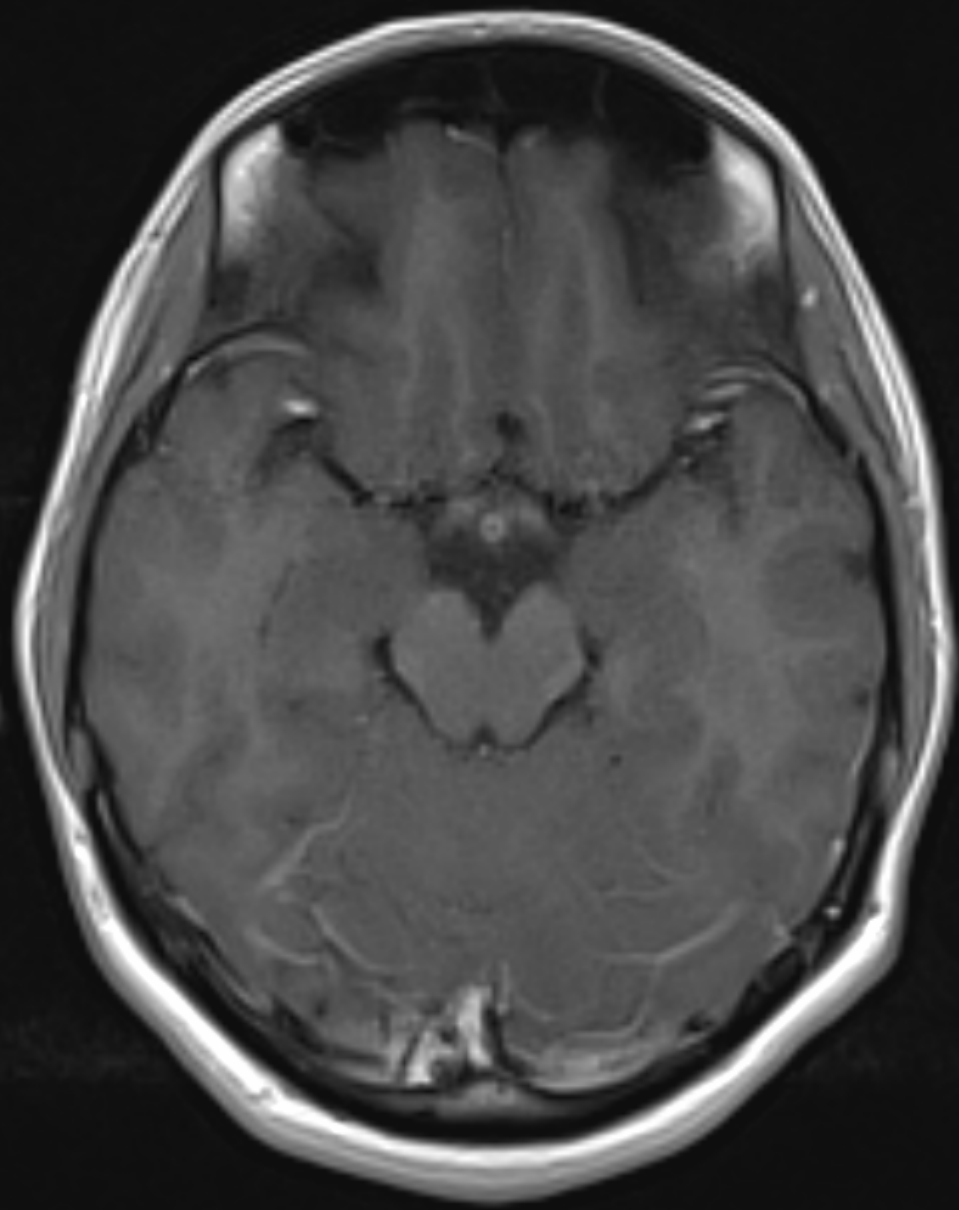


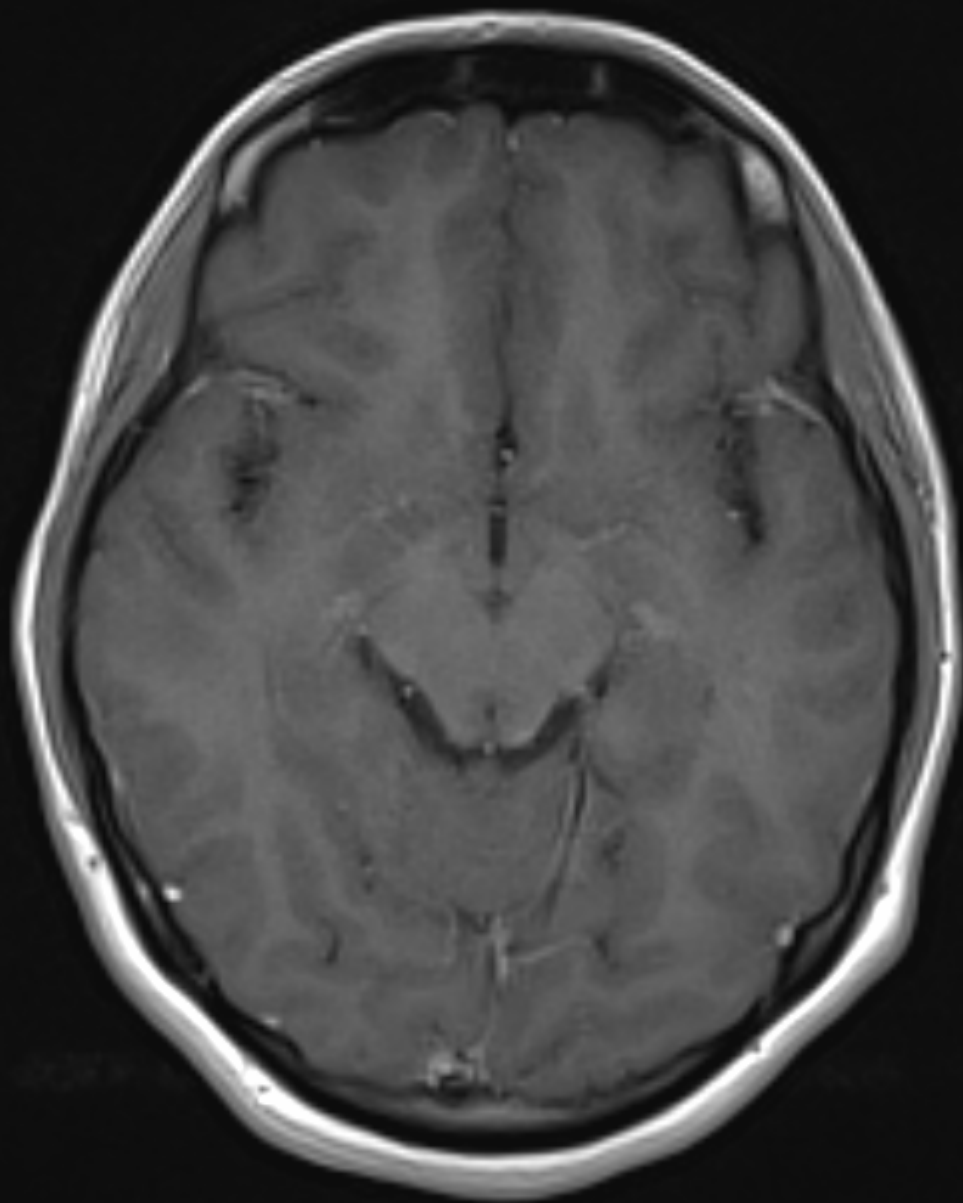


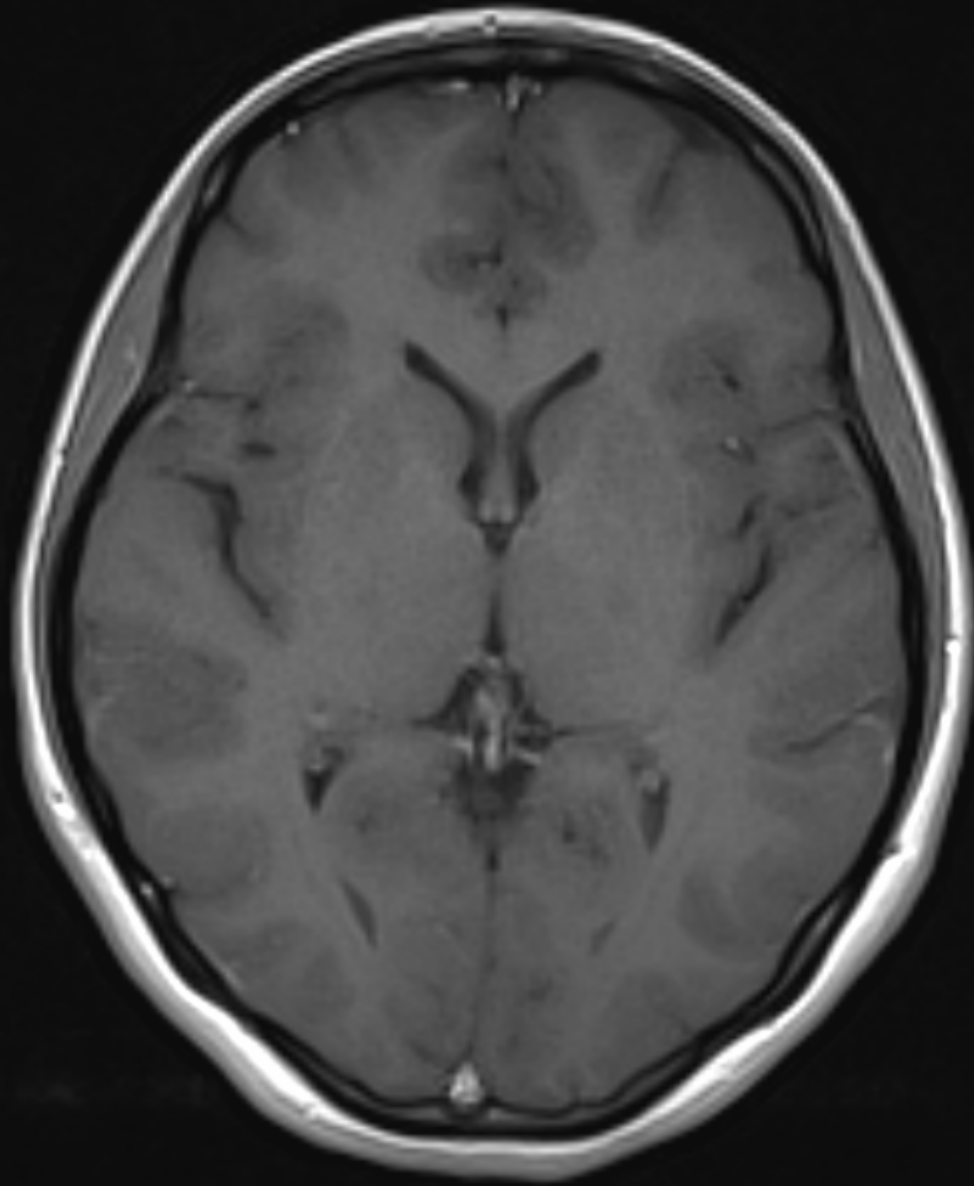


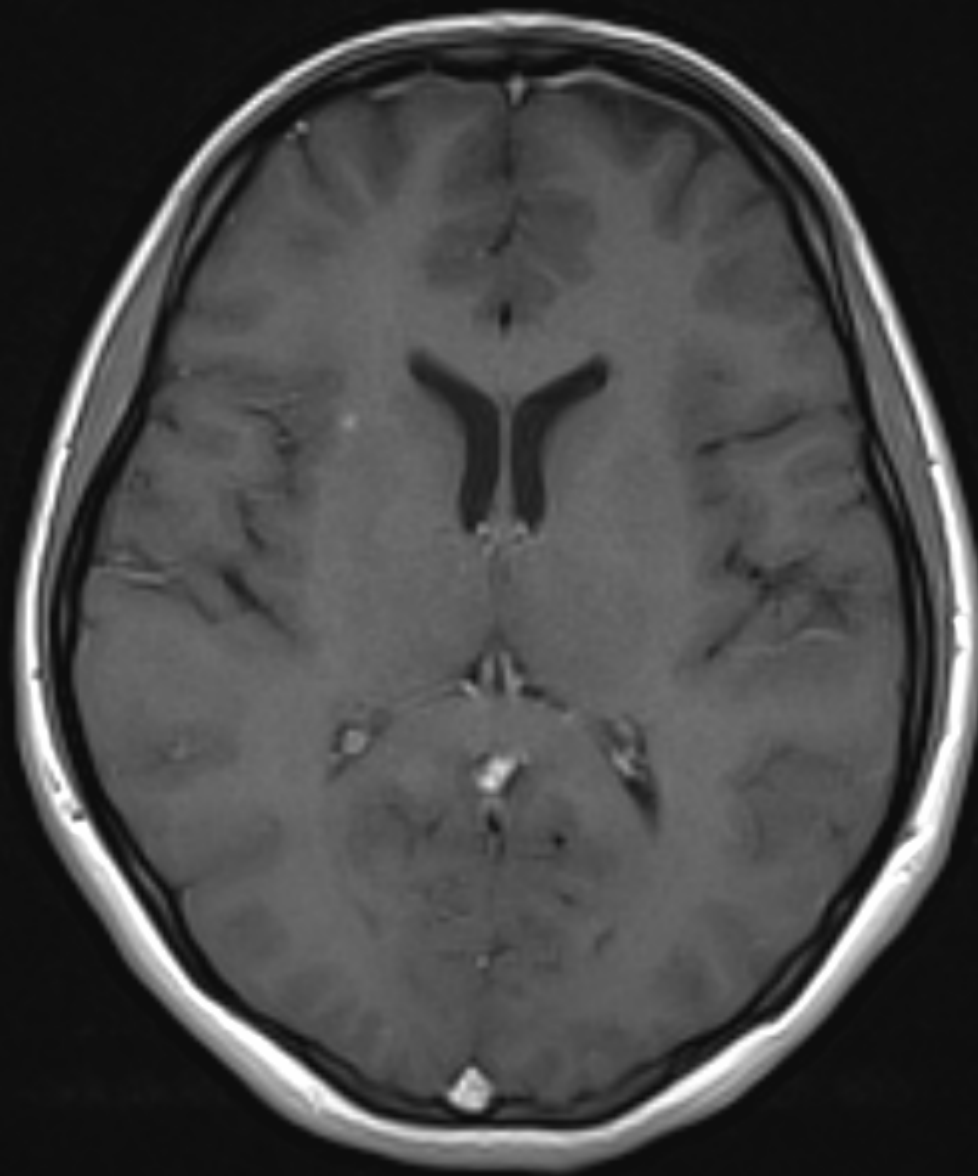


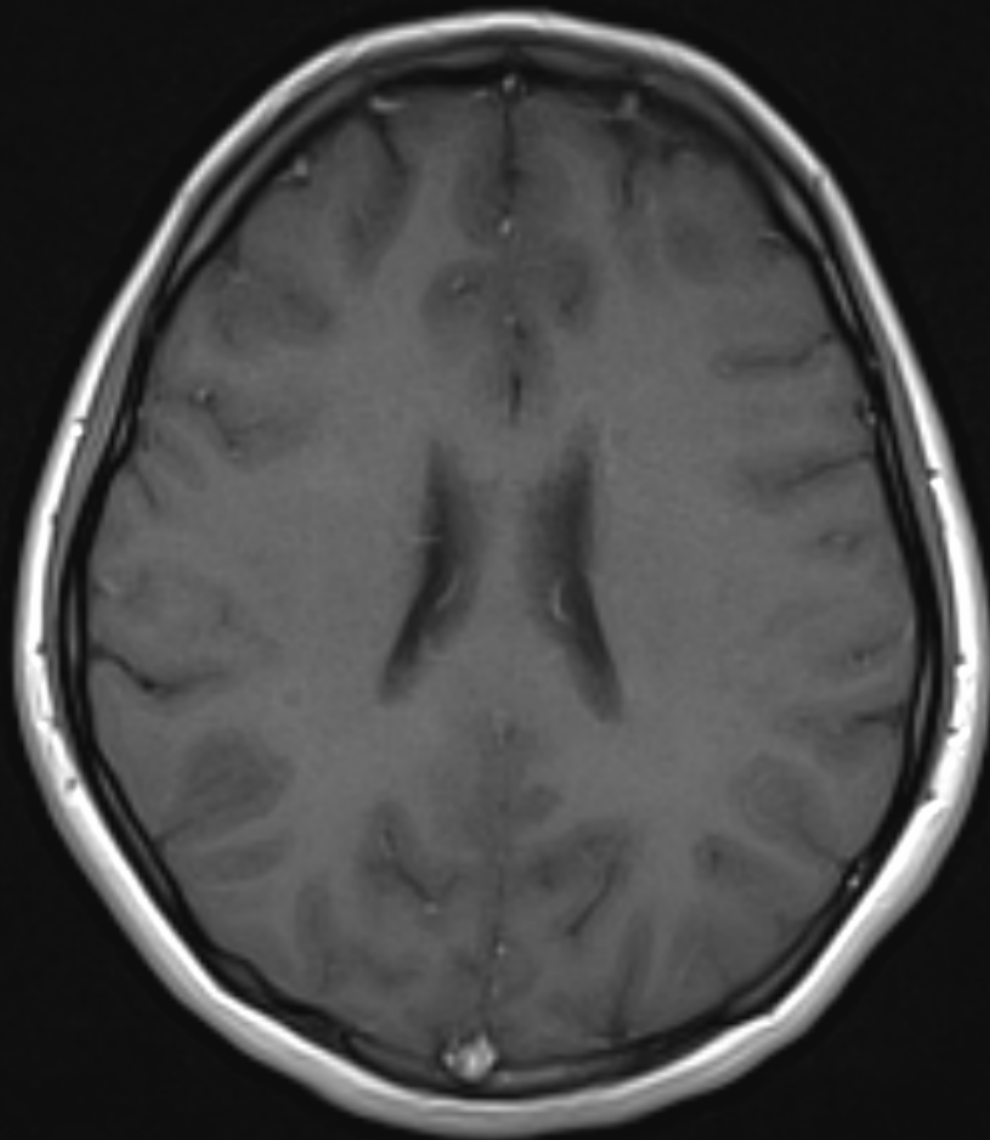


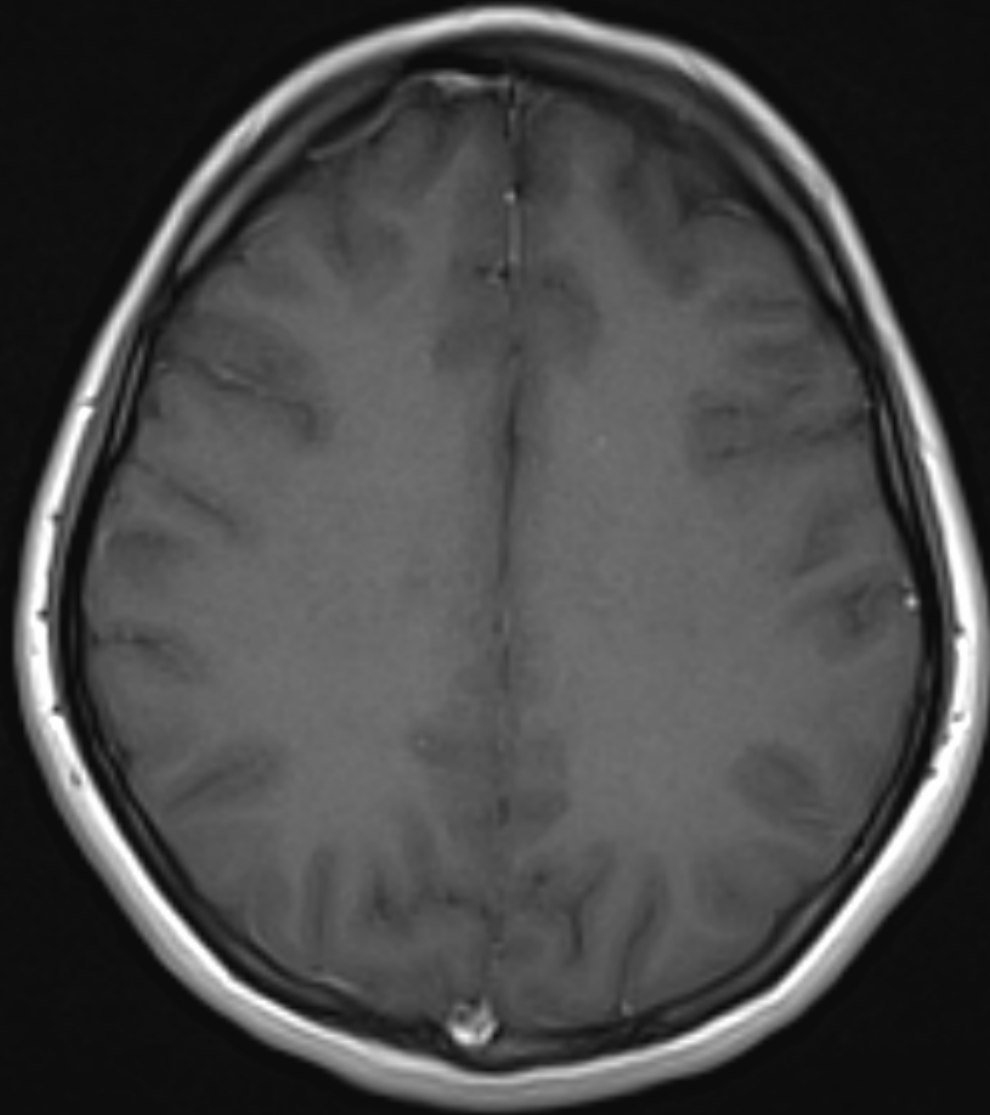


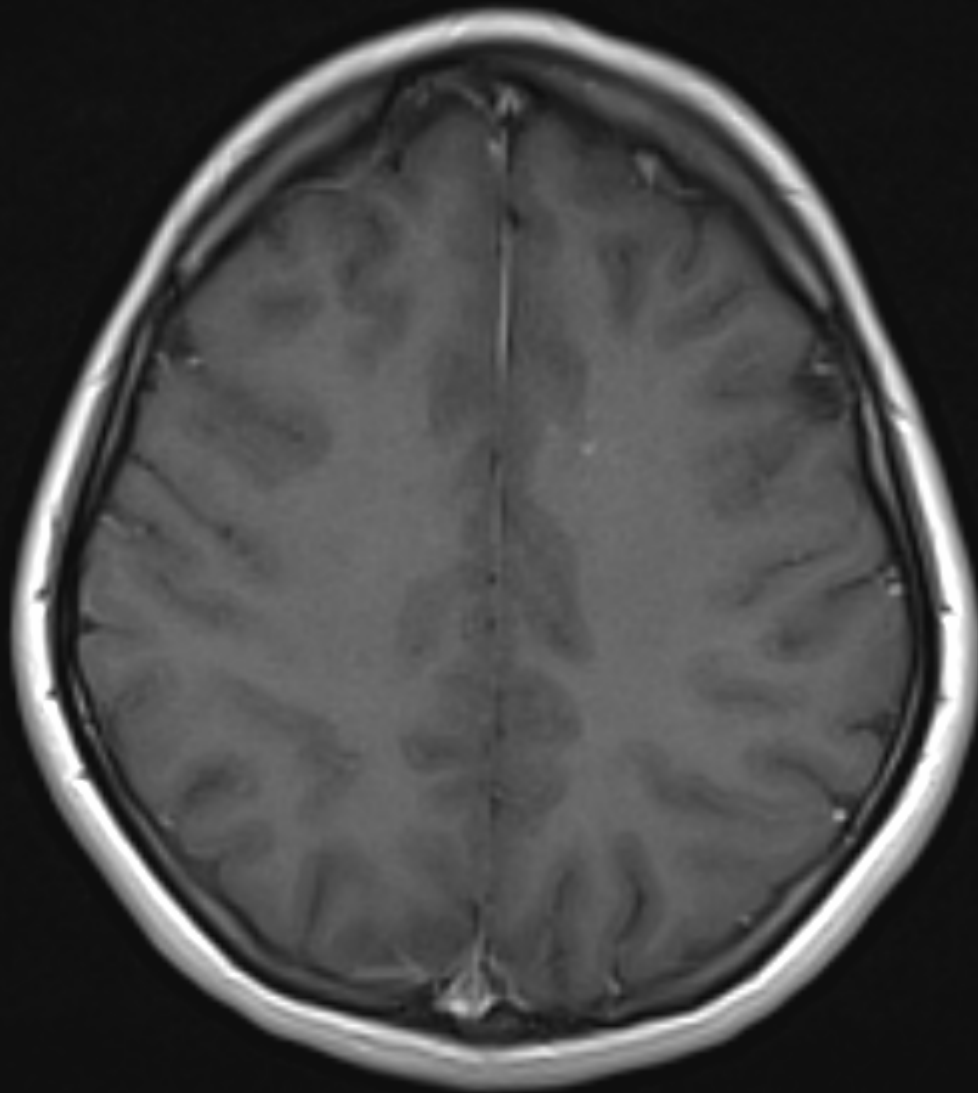


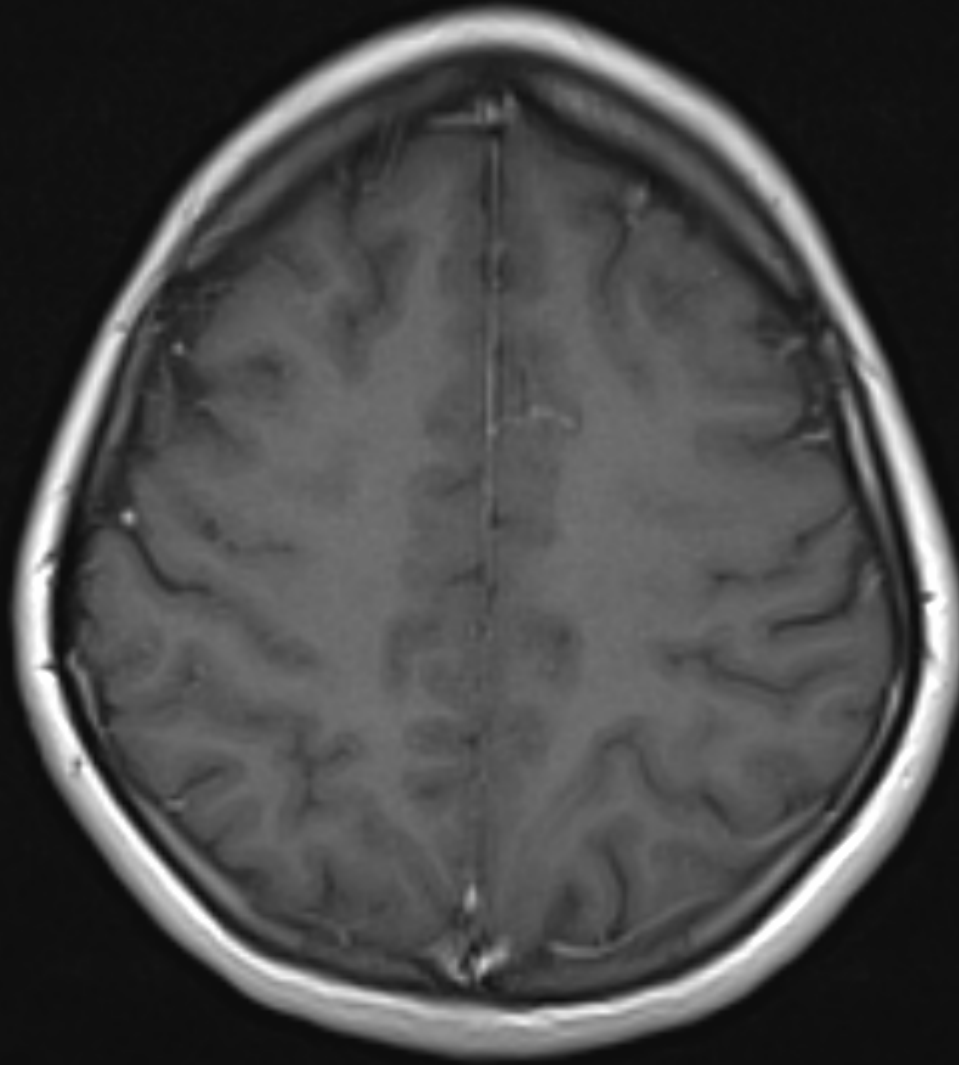


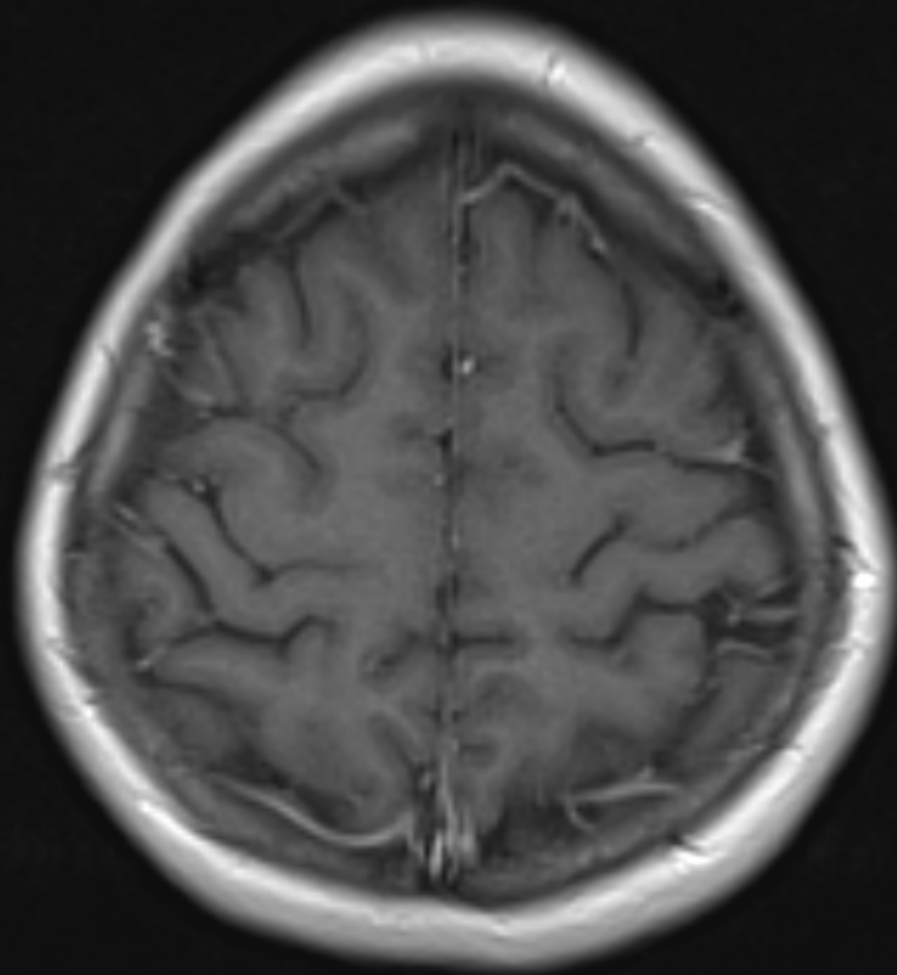












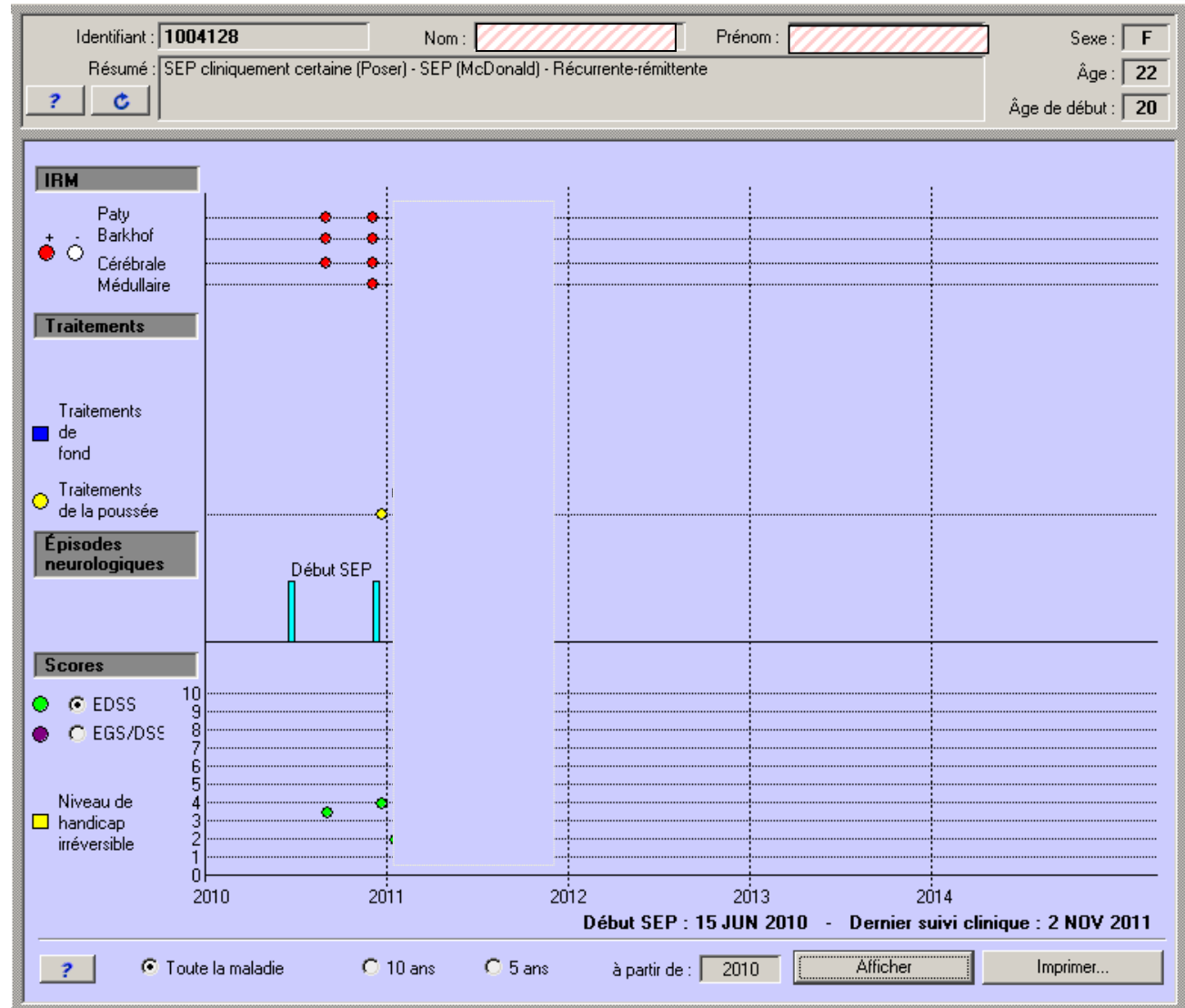
# Cas clinique n°4

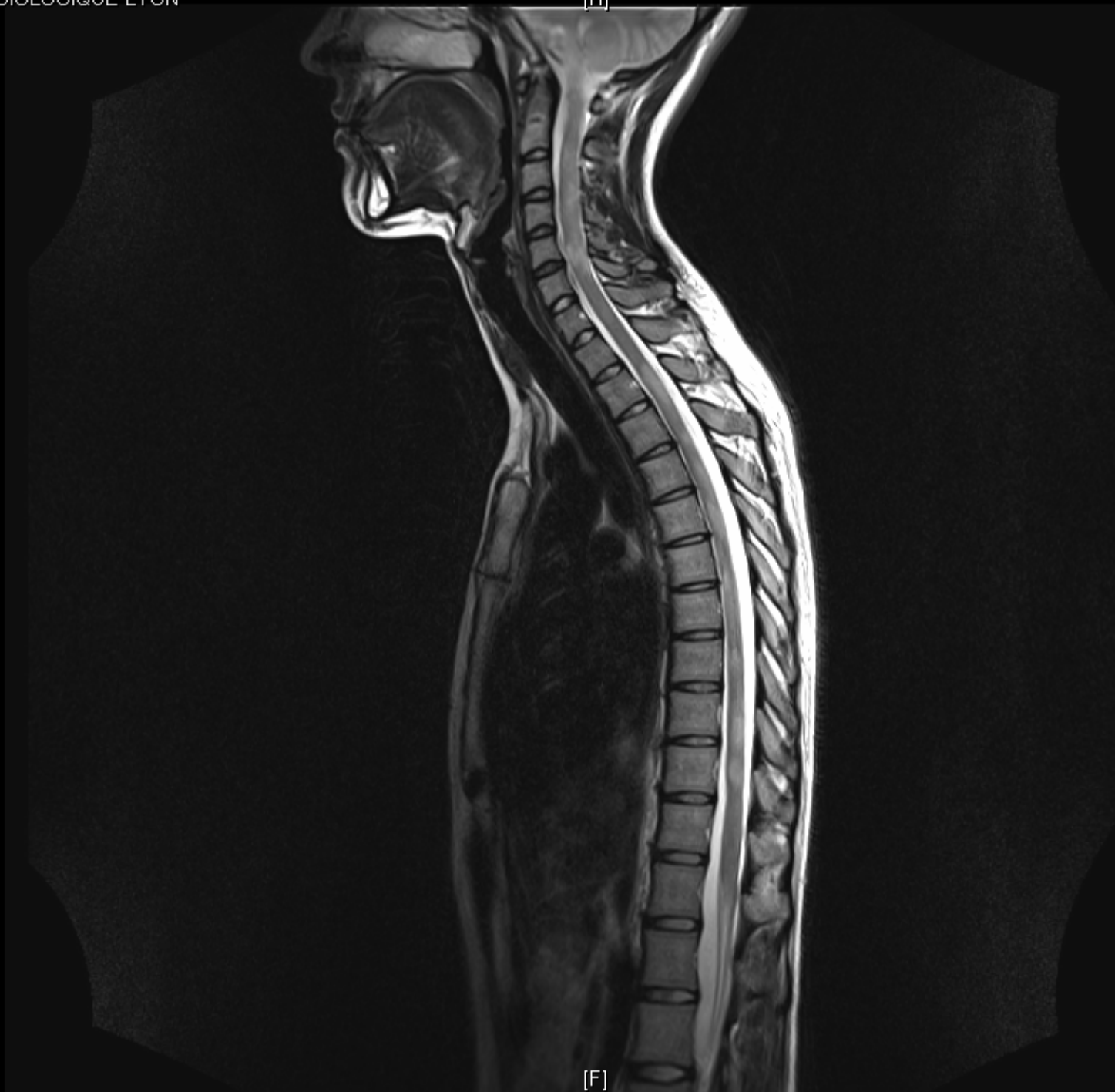
Quelle stratégie thérapeutique peut-on lui proposer ?

En 2010 ?

En 2013 ?

L'IRM médullaire change-t-elle votre stratégie thérapeutique ?



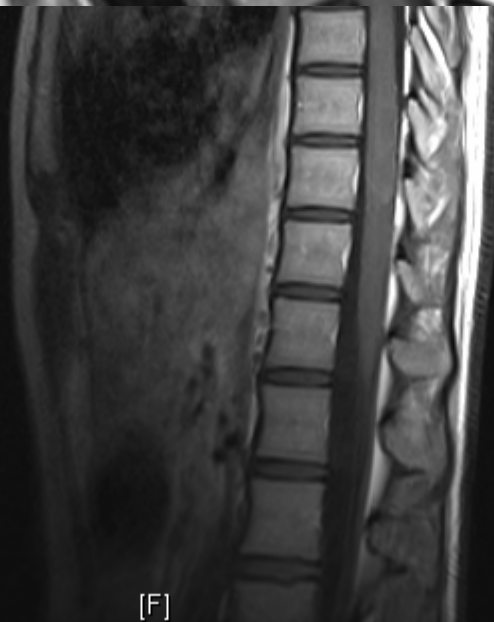




[H]



[F]

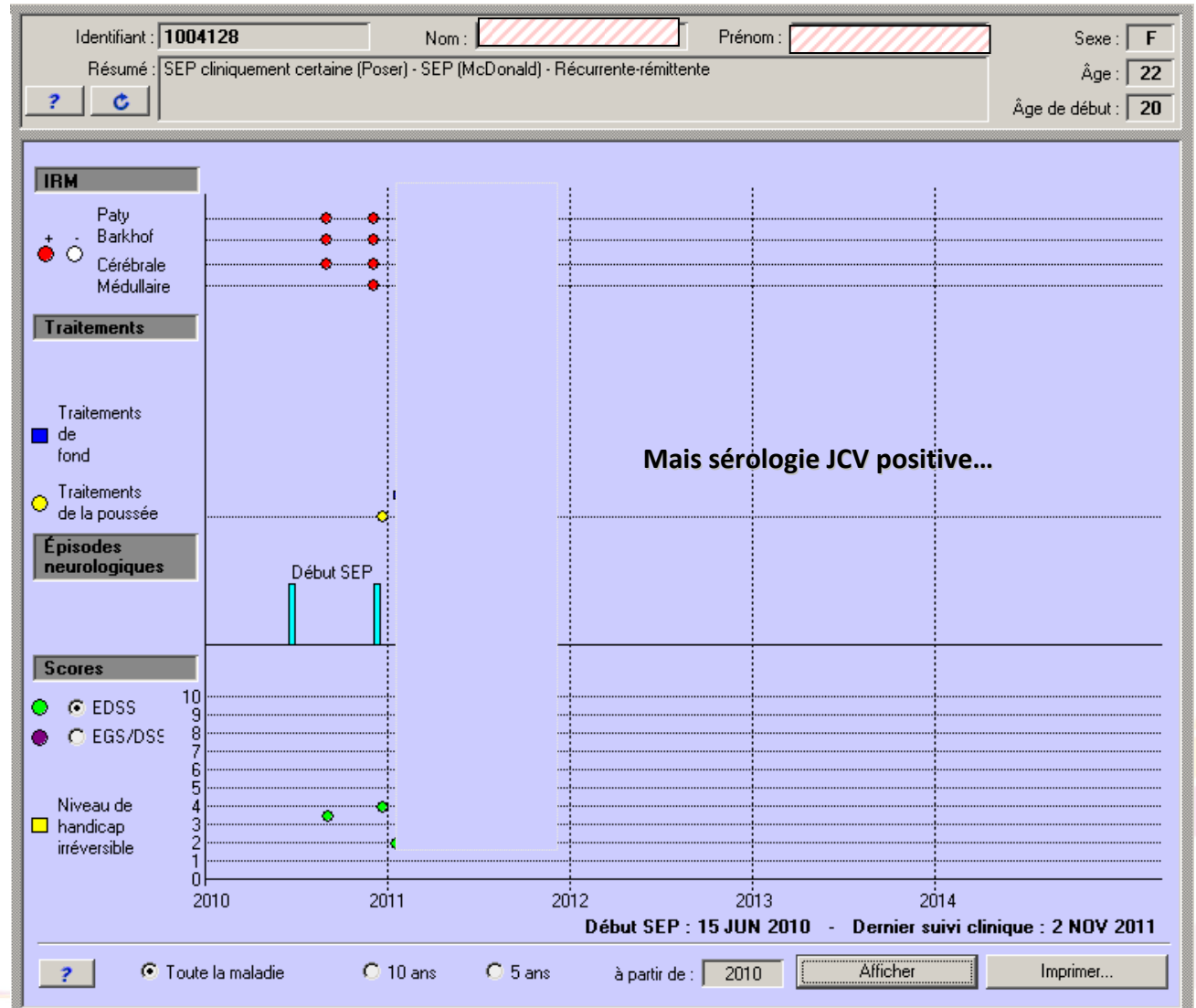


# Cas clinique n°4

Quelle stratégie thérapeutique peut-on lui proposer ?

L'IRM médullaire change-t-elle votre stratégie thérapeutique ?

Février 2013 : switch Gilenya

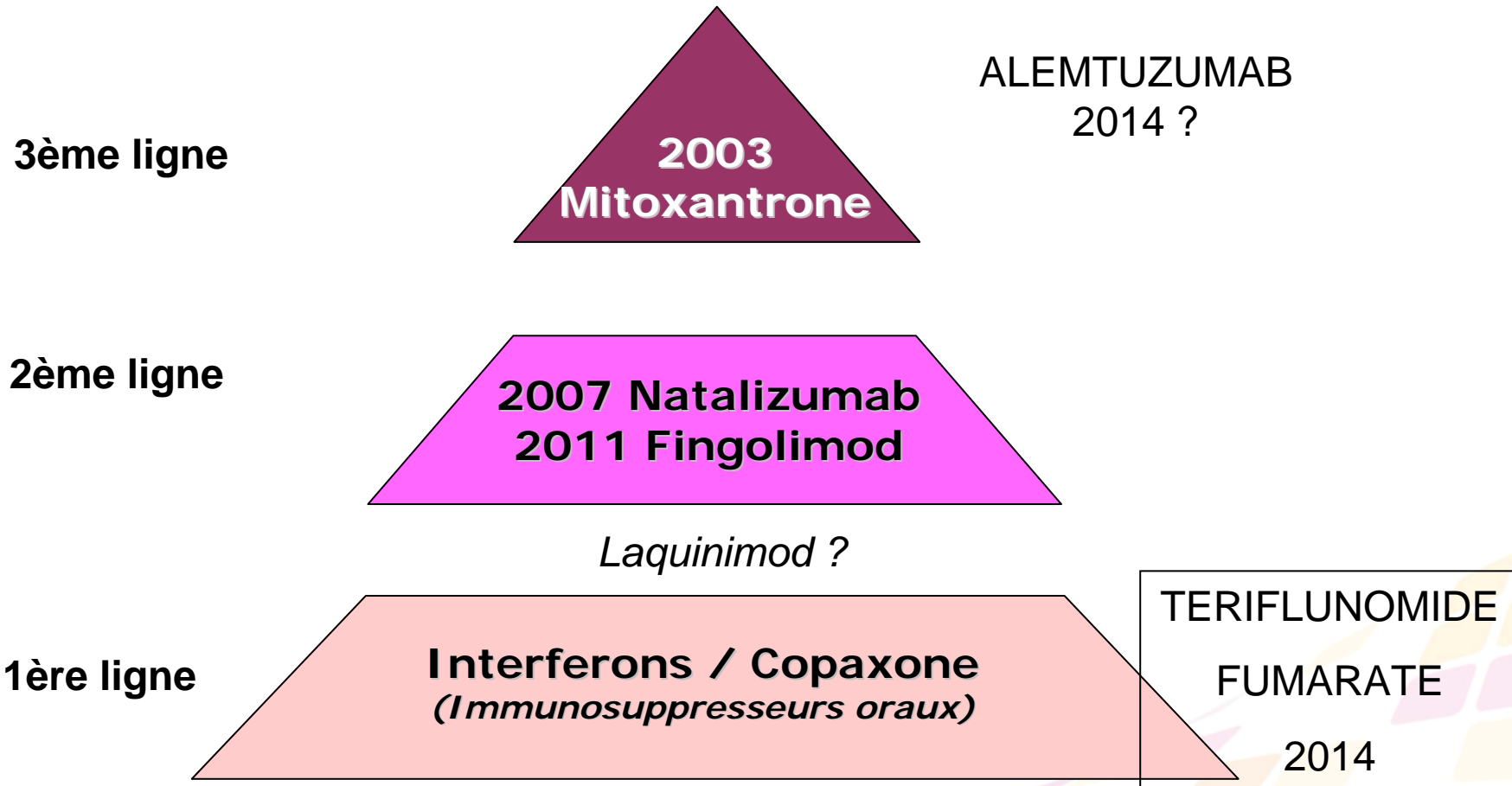


## *Conclusion*

Tant que l'on n'aura pas d'essais cliniques pour comparer l'efficacité et la tolérance, il est important de collecter l'information dans des études observationnelles pour tenter de définir à l'avenir les meilleures stratégies thérapeutiques.

En France, **l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques** pourra être un outil de choix pour nous aider à répondre à ces questions.

# Introduction



# *Conclusion*

- Importance d'évaluer l'activité IRM dans sa globalité pour le choix thérapeutique
- Place de la sérologie JC
  - dans le choix du traitement de 2e ligne,
  - dans la décision de poursuite du NTZ avec surveillance/6mois en cas de séronégativité
- Raccourcir la période de wash-out, le relais après l'arrêt du Tysabri devant être de 1 à 2 mois sous suivi IRM
- Suivi post-marketing : PGR +++

*Merci de votre attention*



**Synopsis**

