

Perspective experte sur l'amélioration des résultats des patients souffrant de SEP récurrente : Des traitements oraux modificateurs de la maladie actuels aux options thérapeutiques émergentes



Pr Patricia K Coyle
Professeure de neurologie,
MS Comprehensive Care Center,
Stony Brook University Hospital,
Stony Brook, NY, USA

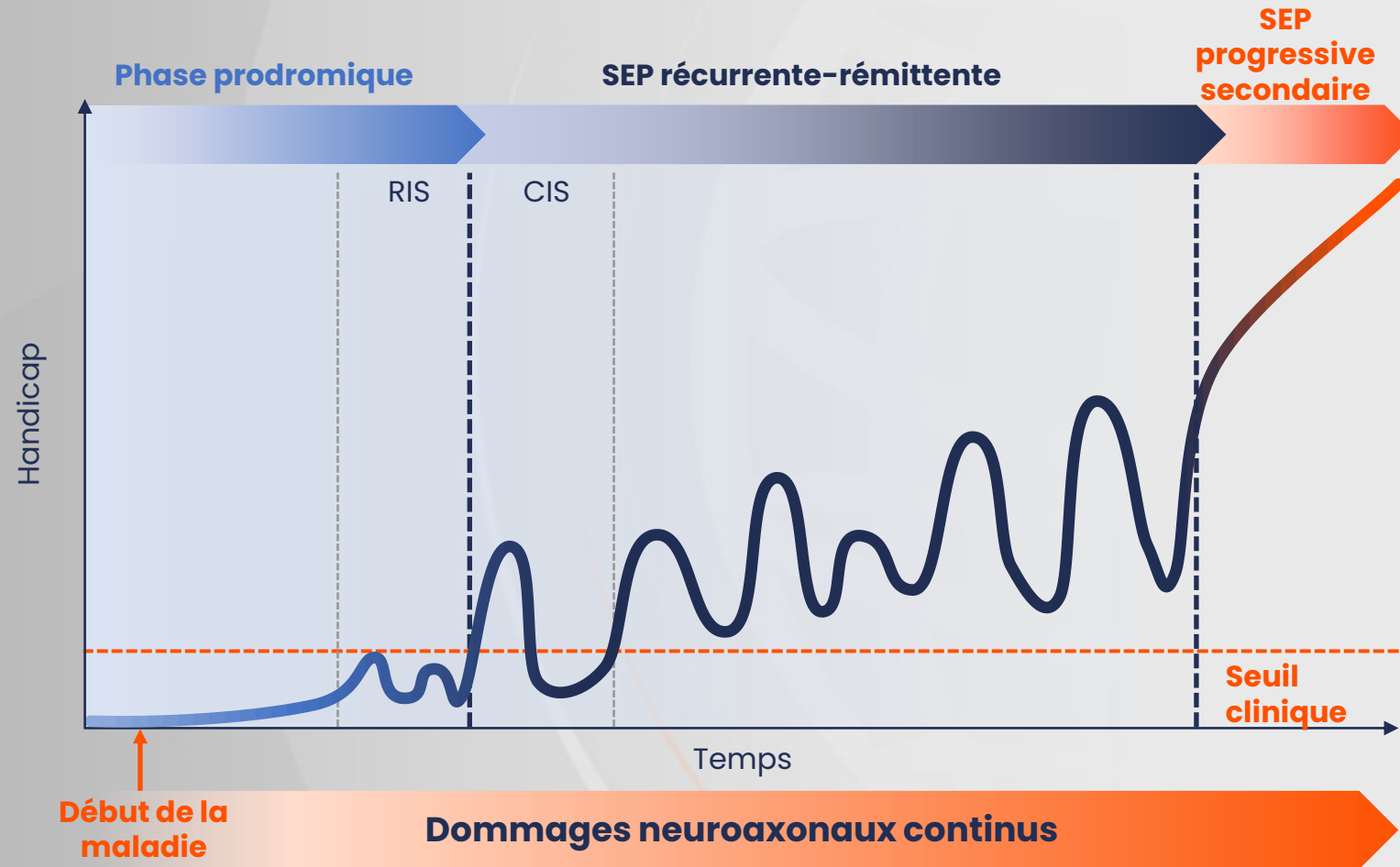
Avertissement

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME® ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME® ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ni les utilisations non approuvées faites en mentionnant ces produits ni les utilisations dans les activités USF Health et touchIME®*
- *USF Health et touchIME® déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

**Prise en charge optimale de la SEP
récurrente : Comment les TMM sont-ils
utilisés dans la pratique clinique ?**

SEP récurrente : parcours du patient

De la phase préclinique de la maladie à la maladie évolutive^{1,2}

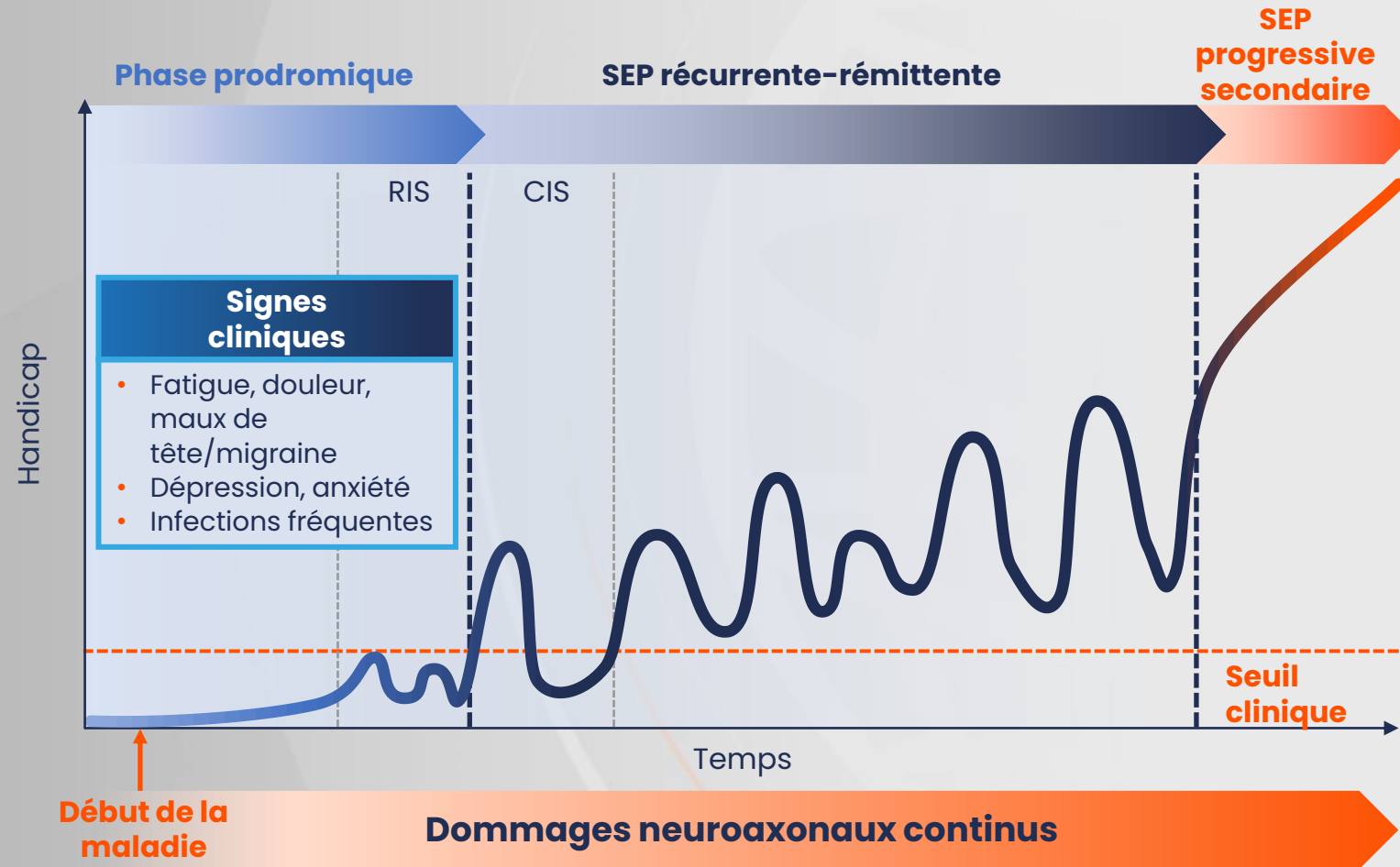


CIS, syndrome clinique isolé ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; NfL, neurofilament chaîne légère ; RIS, syndrome radiologique isolé ; SEP, sclérose en plaques.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68 ; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SEP récurrente : parcours du patient

De la phase préclinique de la maladie à la maladie évolutive^{1,2}

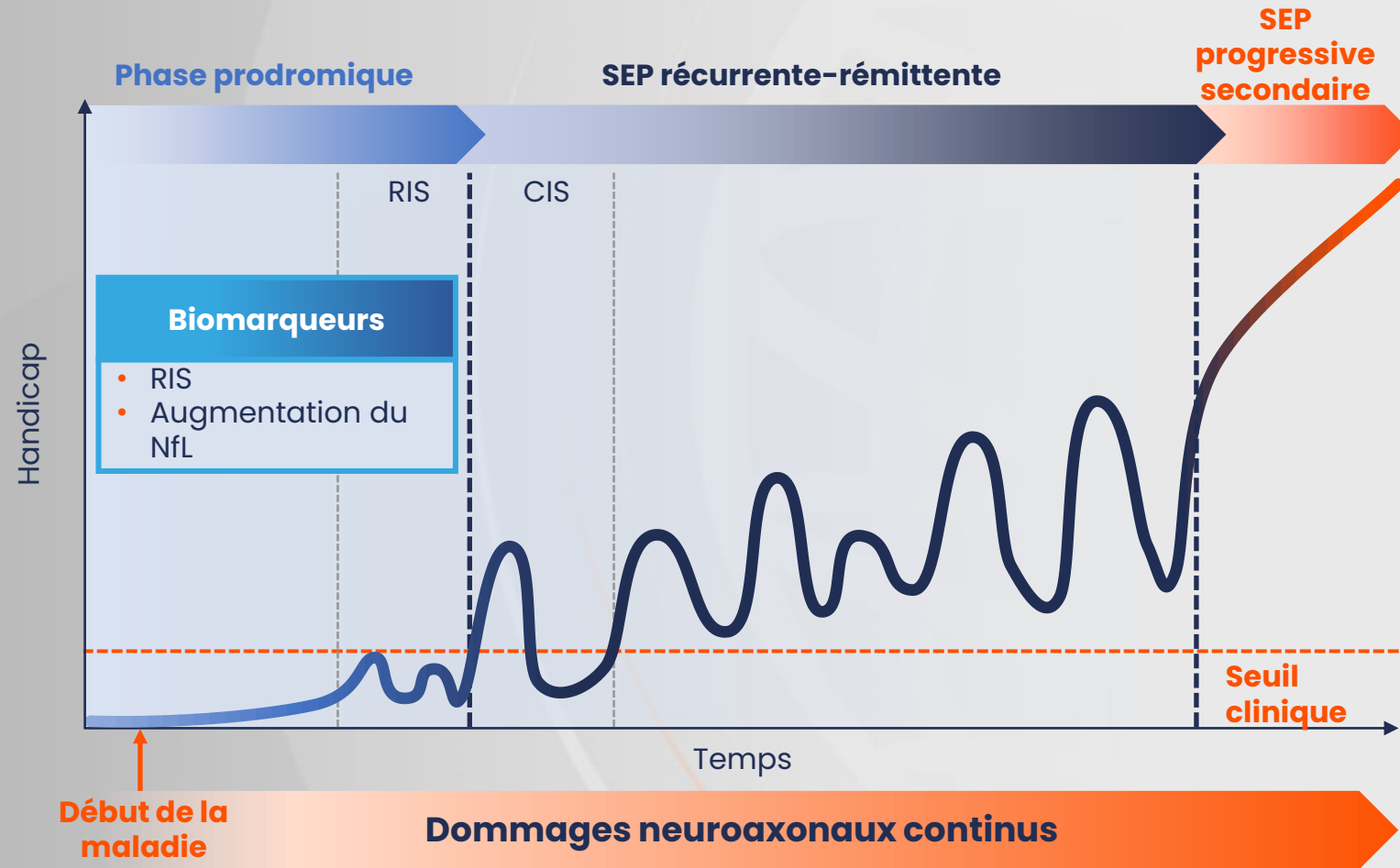


CIS, syndrome clinique isolé ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; NfL, neurofilament chaîne légère ; RIS, syndrome radiologique isolé ; SEP, sclérose en plaques.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68 ; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SEP récurrente : parcours du patient

De la phase préclinique de la maladie à la maladie évolutive^{1,2}

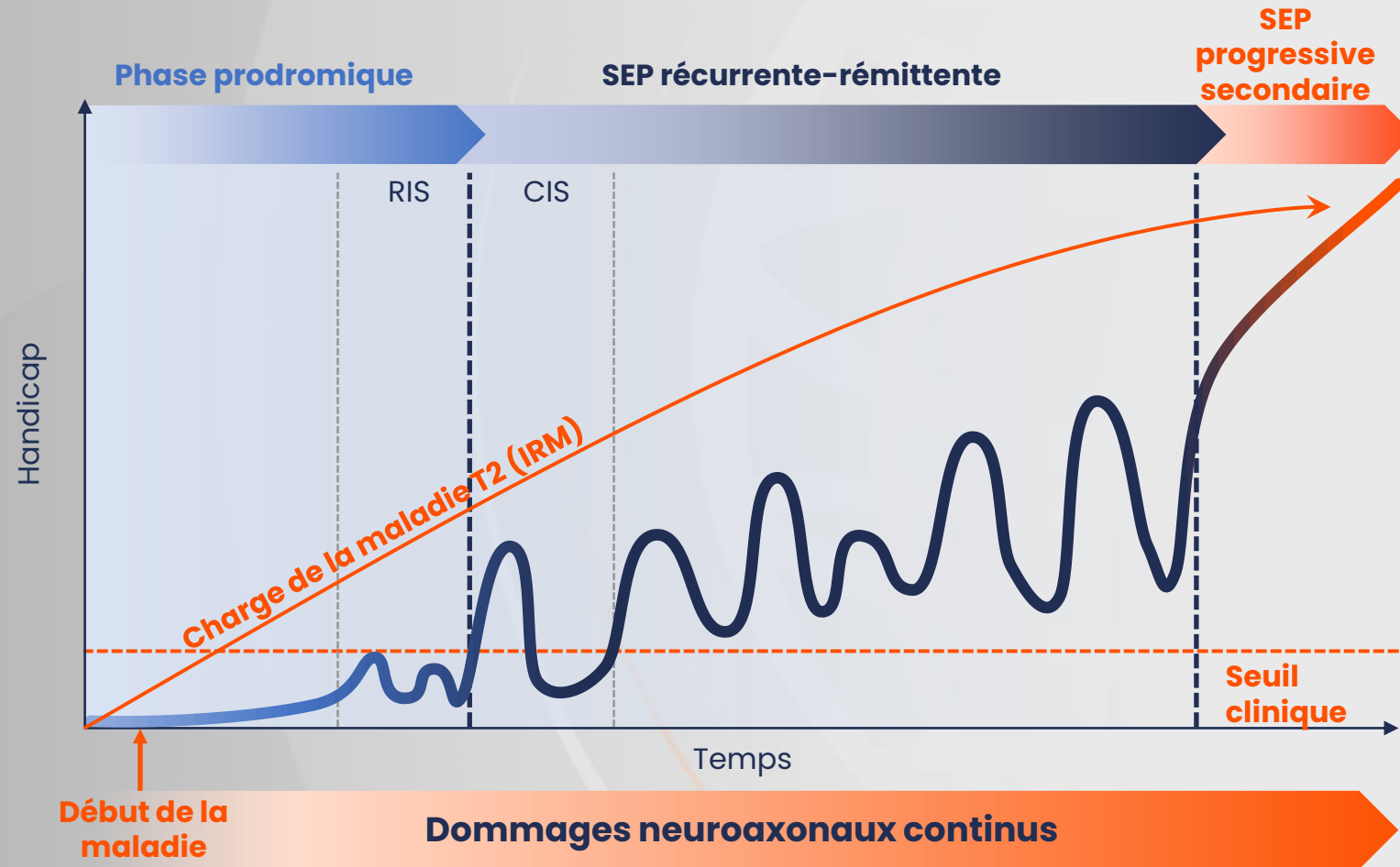


CIS, syndrome clinique isolé ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; NfL, neurofilament chaîne légère ; RIS, syndrome radiologique isolé ; SEP, sclérose en plaques.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68 ; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SEP récurrente : parcours du patient

De la phase préclinique de la maladie à la maladie évolutive^{1,2}

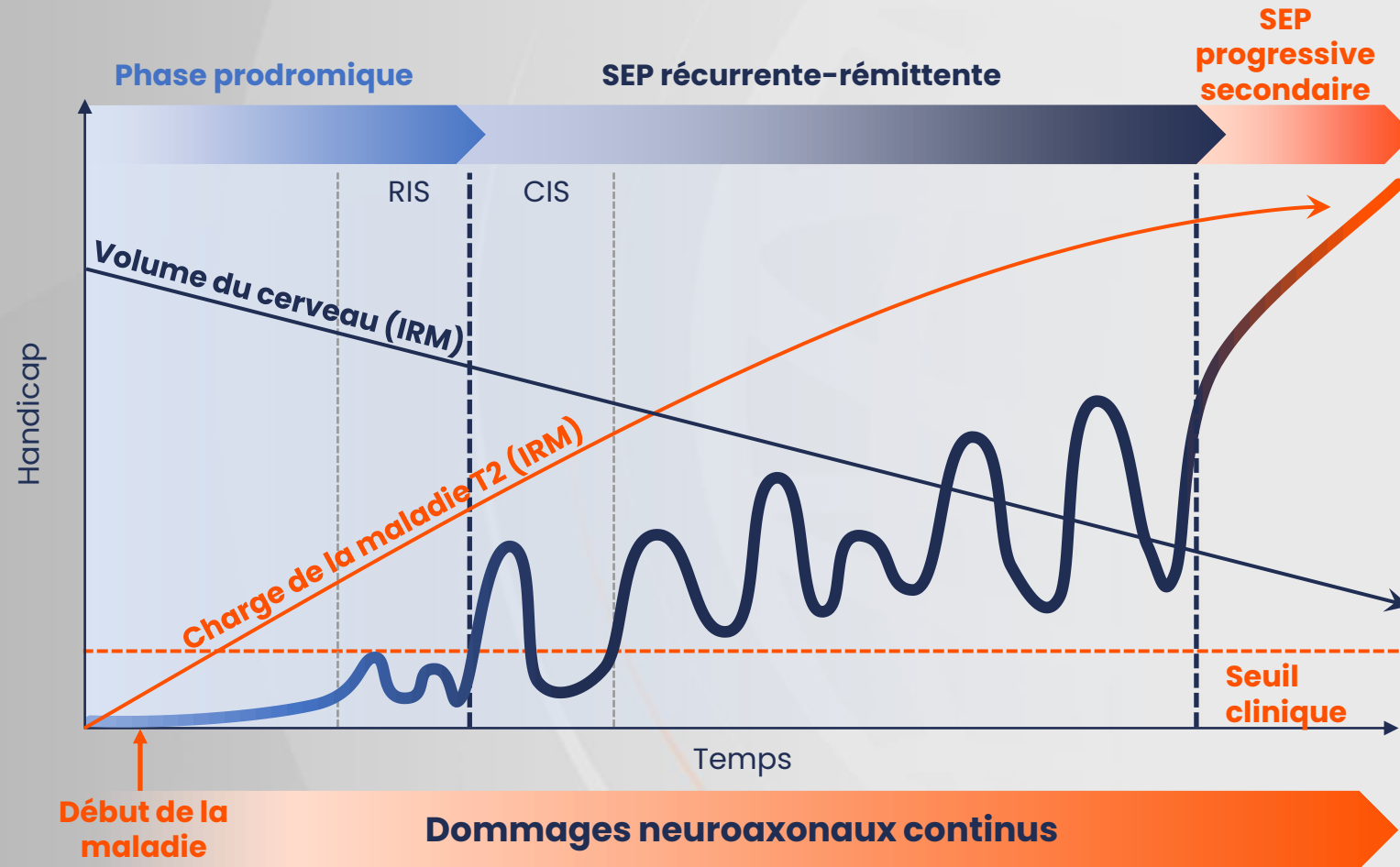


CIS, syndrome clinique isolé ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; NfL, neurofilament chaîne légère ; RIS, syndrome radiologique isolé ; SEP, sclérose en plaques.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68 ; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SEP récurrente : parcours du patient

De la phase préclinique de la maladie à la maladie évolutive^{1,2}

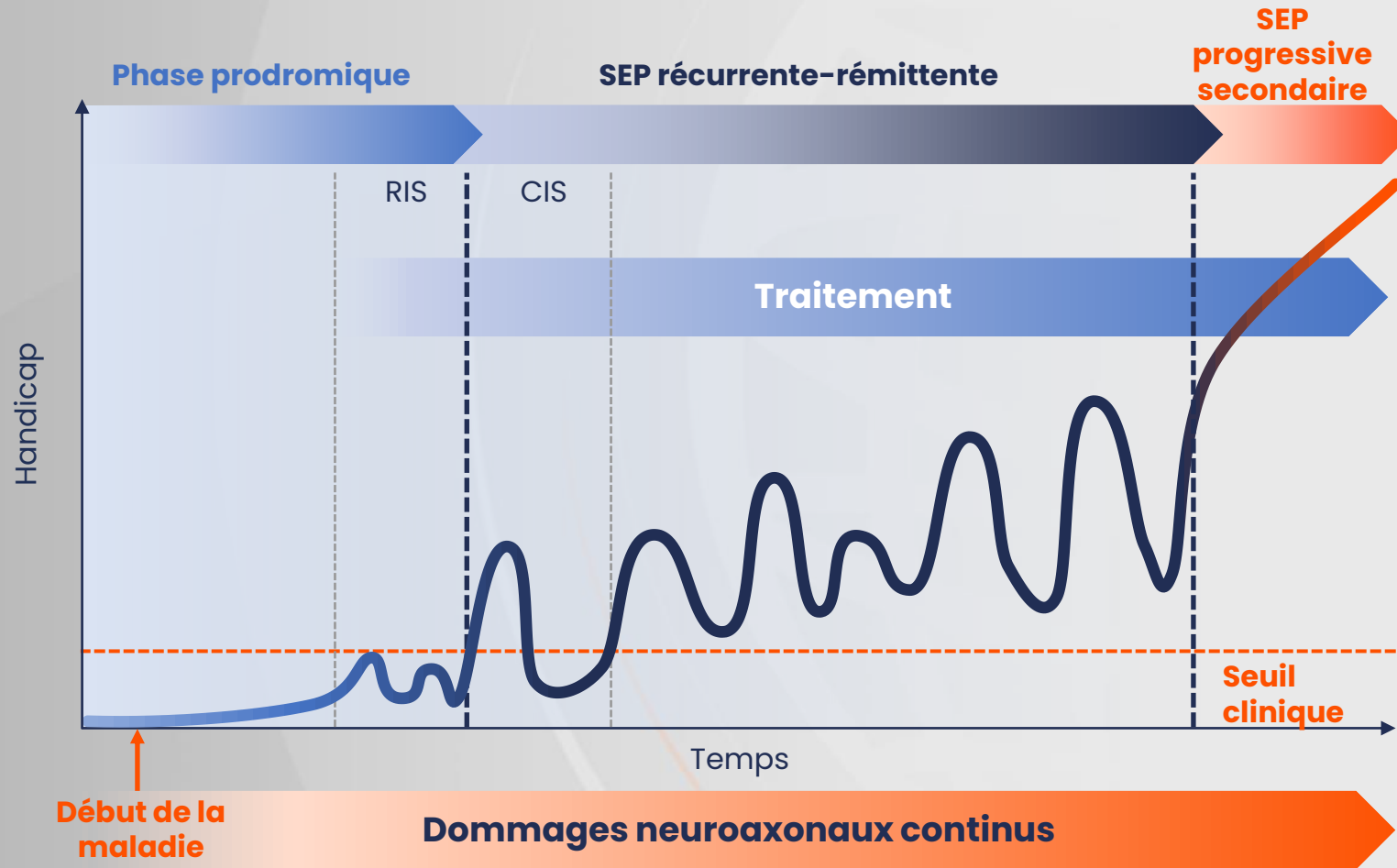


CIS, syndrome clinique isolé ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; NfL, neurofilament chaîne légère ; RIS, syndrome radiologique isolé ; SEP, sclérose en plaques.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68 ; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

SEP récurrente : parcours du patient

De la phase préclinique de la maladie à la maladie évolutive^{1,2}



CIS, syndrome clinique isolé ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; NfL, neurofilament chaîne légère ; RIS, syndrome radiologique isolé ; SEP, sclérose en plaques.

1. Baecher-Allan C, et al. *Neuron*. 2018;97:742-68 ; 2. Tremlett H, et al. *Front Neurol*. 2022;12:761408.

TMM approuvés pour la SEP récurrente

Résumé des classes thérapeutiques et des cibles disponibles



Immunomodulateurs injectables¹

- Interférons bêta
- Acétate de glatiramère



Perfusions d'anticorps monoclonaux¹

- **Anti-CD20** : ocrélizumab, ofatumumab et rituximab
- **Anti-CD52** : alemtuzumab
- **Anti-intégrine $\alpha4\beta1$** : natalizumab



Traitements oraux^{1,2}

- **Modulateurs des S1PR :**
 - **1ère génération** : fingolimod²
 - **2e génération** : ozanimod, siponimod et ponésimod²
- **Fumarates** : fumarate de diméthyle, fumarate de diroximel, fumarate de monométhyle
- **Inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase** : tériflunomide
- **Analogue de la purine** : cladribine

Prise en charge de la SEP récurrente

Stratification du risque et objectifs de traitement



Prise en charge de la SEP récurrente

Stratification du risque et objectifs de traitement



Facteurs de risque pronostique

Données démographiques

- Âge >40 ans
- Homme
- Ethnie non blanche
- Comorbidités

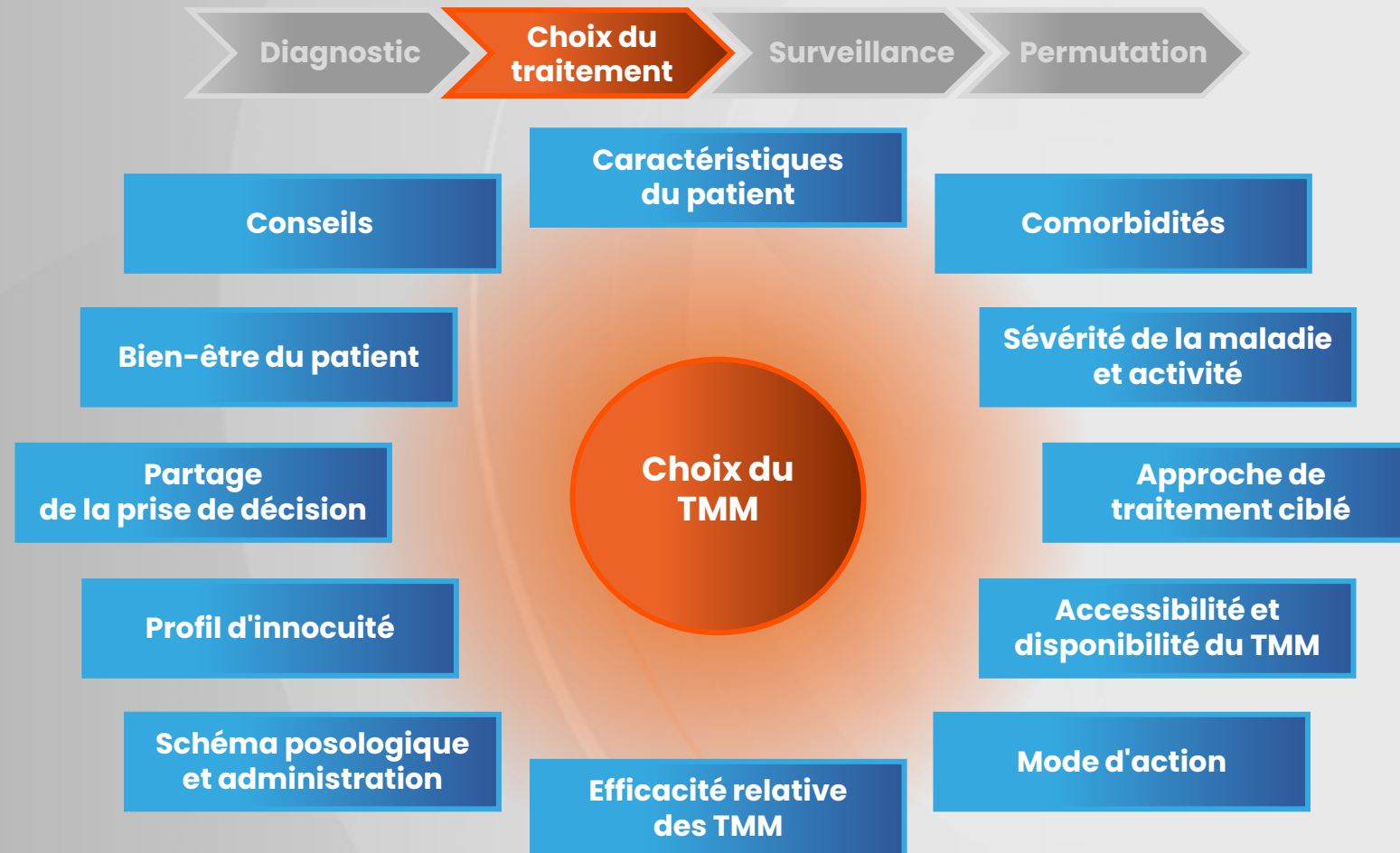
Clinique/radiologique

- Fréquence des rechutes
- Sévérité des rechutes
- Récupération des rechutes
- Résultats IRM



Prise en charge de la SEP récurrente

Points à prendre en considération pour le choix des TMM



Prise en charge de la SEP récurrente

Approches de traitement à haute efficacité d'augmentation vs induction



Augmentation

- TMM à efficacité modérée avec profil d'innocuité à moindre risque

VS

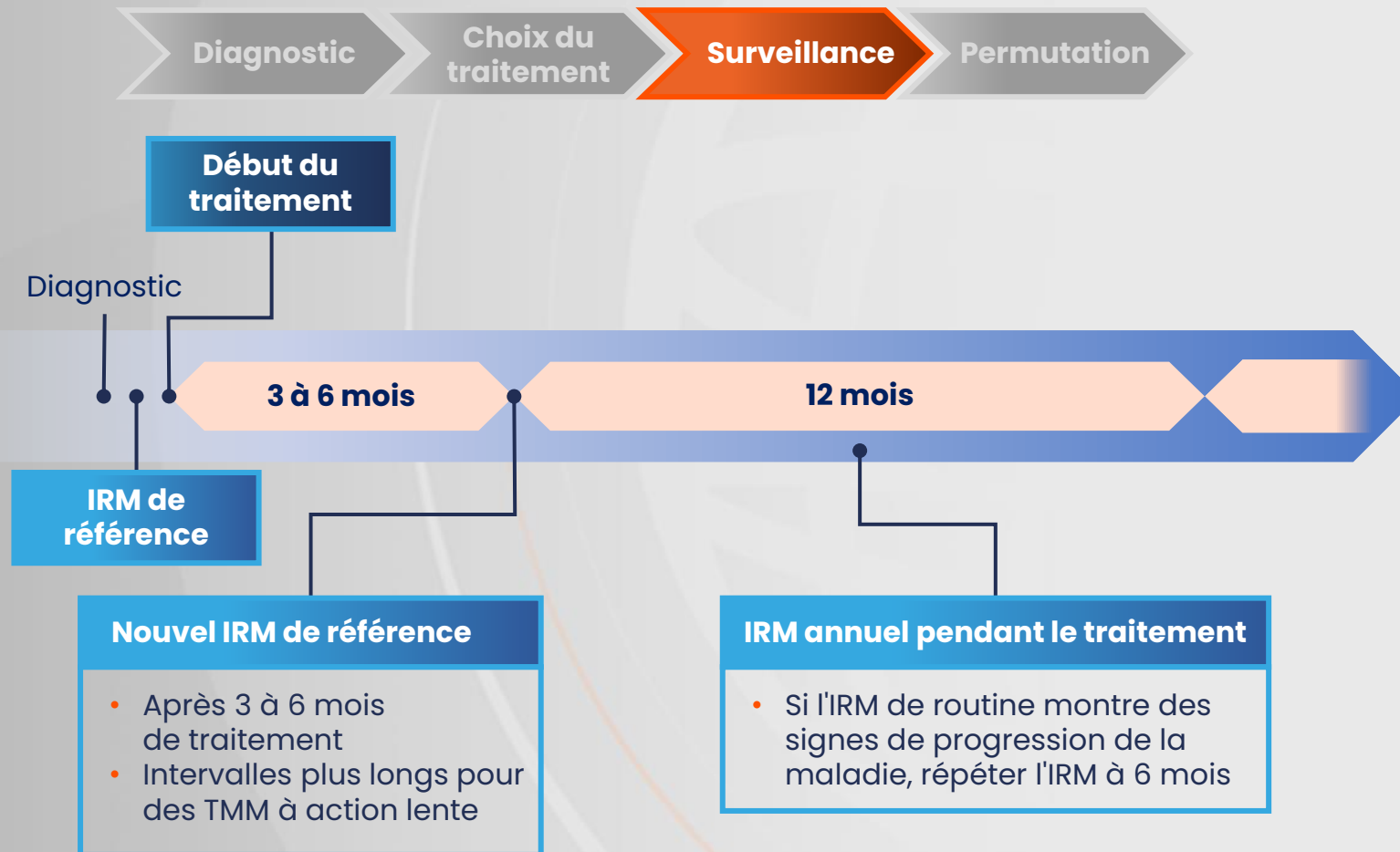
Induction haute efficacité

- TMM à haute efficacité avec profil d'innocuité à risque plus élevé

Les preuves s'accroissent pour une fenêtre d'opportunité thérapeutique au début du traitement de la maladie afin de maximiser les résultats à long terme

Prise en charge de la SEP récurrente

Surveillance de l'activité de la maladie après le début du TMM



Prise en charge de la SEP récurrente

Effets indésirables



Prise en charge de la SEP récurrente

Effets indésirables



 **Immunomodulateurs injectables**

 **Perfusions d'anticorps monoclonaux**

 **Traitements oraux**

- **Interféron bêta^{1,2}**

- Réactions au niveau du site d'injection
- Symptômes de la grippe
- Dysfonctionnement du foie asymptomatique^{1,2}

- **Acétate de glatiramère³**

- Réactions au niveau du site d'injection
- Douleurs thoraciques
- Bouffées de chaleur
- Dyspnée
- Palpitations
- Anxiété

Prise en charge de la SEP récurrente

Effets indésirables



Immunomodulateurs
injectables



Perfusions d'anticorps
monoclonaux



Traitements
oraux

- **Anti-intégrine $\alpha 4$**
Natalizumab^{1,2}
 - Réactions au niveau du site de perfusion
 - Céphalées
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- **Anti-CD52**
Alemtuzumab^{3,4}
 - Réactions au niveau du site de perfusion
 - Infections
 - Maladies auto-immunes
- **Anti-CD20**
Ocrelizumab^{5,6}
 - Réactions au niveau du site de perfusion
 - Infections
 - Neutropénie**Ofatumumab^{7,8}**
 - Réactions au niveau du site d'injection
 - Infections

Prise en charge de la SEP récurrente

Effets indésirables



Immunomodulateurs
injectables



Perfusions d'anticorps
monoclonaux



Traitements
oraux

- **Tériflunomide**^{1,2}
 - Céphalées
 - Hépatotoxicité
 - Diarrhée
 - Alopécie
 - Hypertension
- **Fumarates (diméthyle, diroximel, monométhyle)**³⁻⁷
 - Symptômes gastro-intestinaux
 - Bouffées de chaleur
 - Réactions cutanées

Prise en charge de la SEP récurrente

Effets indésirables



Immunomodulateurs injectables



Perfusions d'anticorps monoclonaux



Traitements oraux

- **Modulateurs des S1PR de première génération Fingolimod^{1,2}**
 - Grippe
 - Sinusite
 - Bronchite
- **Modulateurs des S1PR de deuxième génération Ozanimod^{3,4}**
 - Infection des voies respiratoires supérieures
 - Infection des voies urinaires
 - Élévation des transaminases hépatiques
 - Hypotension orthostatique
- **Siponimod^{5,6}**
 - Céphalées
 - Hypertension
 - Élévation des transaminases hépatiques
- **Ponesimod^{7,8}**
 - Infection des voies respiratoires supérieures
 - Élévation des transaminases hépatiques
 - Hypertension

Prise en charge de la SEP récurrente

Effets indésirables



 Immunomodulateurs injectables

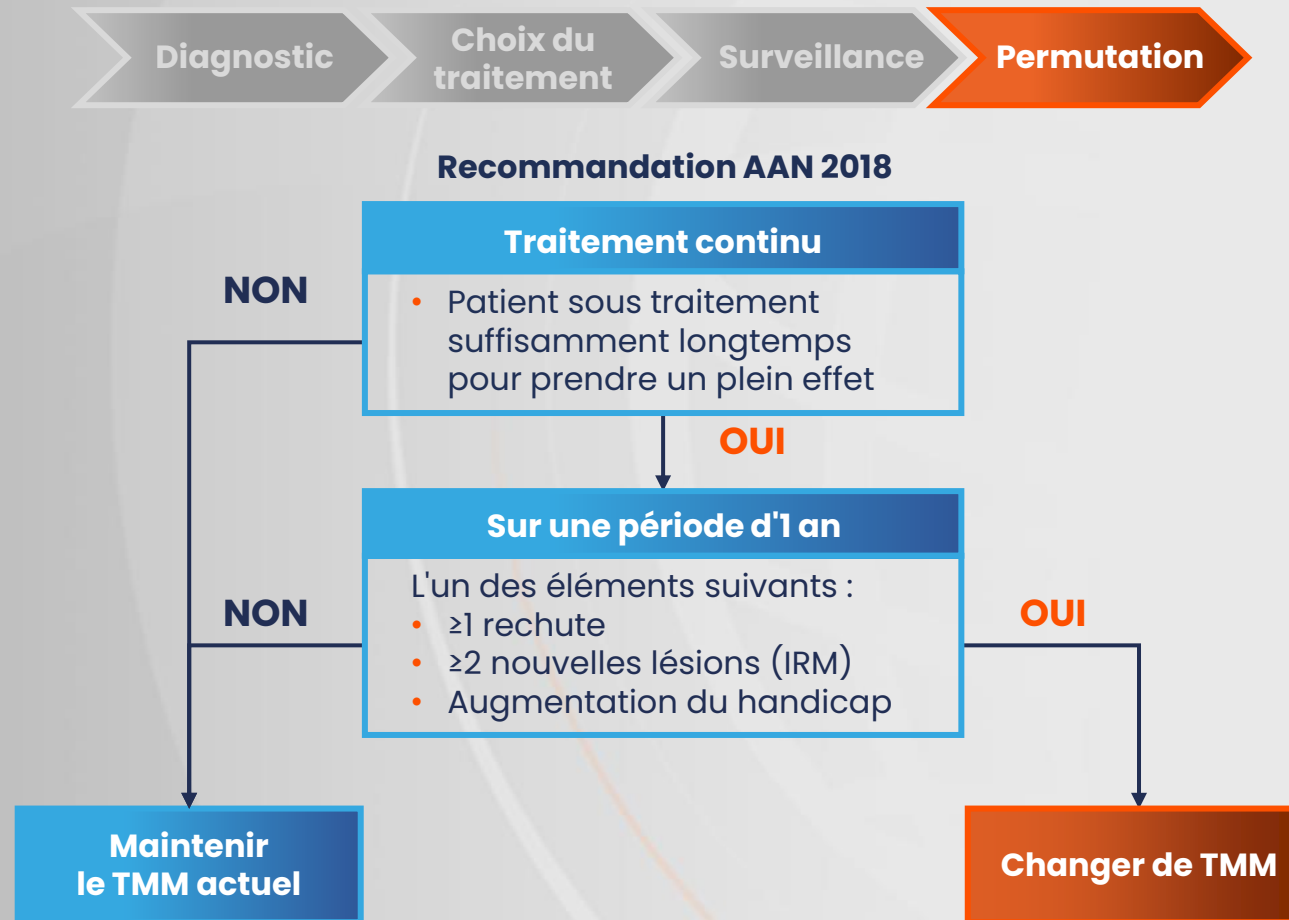
 Perfusions d'anticorps monoclonaux

 **Traitements oraux**

- **Cladribine^{1,2}**
 - Infection des voies respiratoires supérieures
 - Céphalées
 - Lymphopénie

Prise en charge de la SEP récurrente

Changement de traitement en cas d'échec du traitement



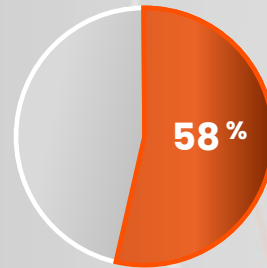
Prise en charge de la SEP récurrente

Déterminants du changement du point de vue clinique et du patient

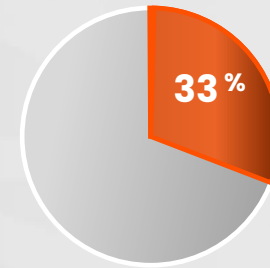


Étude SWITCH sur la SEP récurrente-rémittente :

- Le manque d'efficacité et l'innocuité/la tolérabilité ont été identifiés comme les principales raisons de changer de traitement



Manque d'efficacité



Innocuité/Tolérabilité

Prise en charge de la SEP récurrente

Déterminants du changement du point de vue clinique et du patient



Étude SWITCH sur la SEP récurrente-rémittente :

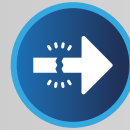
- Parmi les autres raisons justifiant le changement ou la modification du traitement, on peut citer :



Désagrément



Demande du patient



Conformité



Grossesse



Mode d'administration



Chirurgie



Fatigue due à l'injection



Test de laboratoire anormal

Conclusions

Les TMM ont démontré leur efficacité dans la réduction de la fréquence des rechutes et le contrôle des symptômes de la SEP

Il y a un débat sur la question de savoir si une approche d'augmentation ou de haute efficacité doit être utilisée lorsqu'un patient débute un TMM

Lorsque vous choisissez parmi une large gamme de TMM, les cliniciens doivent tenir compte des caractéristiques individuelles du patient, des comorbidités, de l'activité de la maladie, du profil d'innocuité du médicament et de son accessibilité

Amélioration de la QdV des patients atteints de SEP récurrente : comment réduire le fardeau des symptômes avec les TMM

Fardeau de la SEP sur la QdV

La SEP présente une grande variété de symptômes communs¹⁻³

- Déficience émotionnelle :
 - Dépression
 - Anxiété

- Problèmes de vision :
 - Diplopie
 - Vision floue
 - Douleurs

- Dysfonctionnement intestinal

- Dysfonctionnement de la vessie

- Moins courant :
 - Dysphagie
 - Dysarthrie
 - Problèmes respiratoires
 - Perte auditive
 - Crises
 - Céphalées

- Déficience cognitive



- Problèmes sexuels

- Étourdissements et vertiges

- Perturbation sensorielle
 - Picotements
 - Démangeaisons
 - Brûlures
 - Douleurs

- « Étreinte SEP »

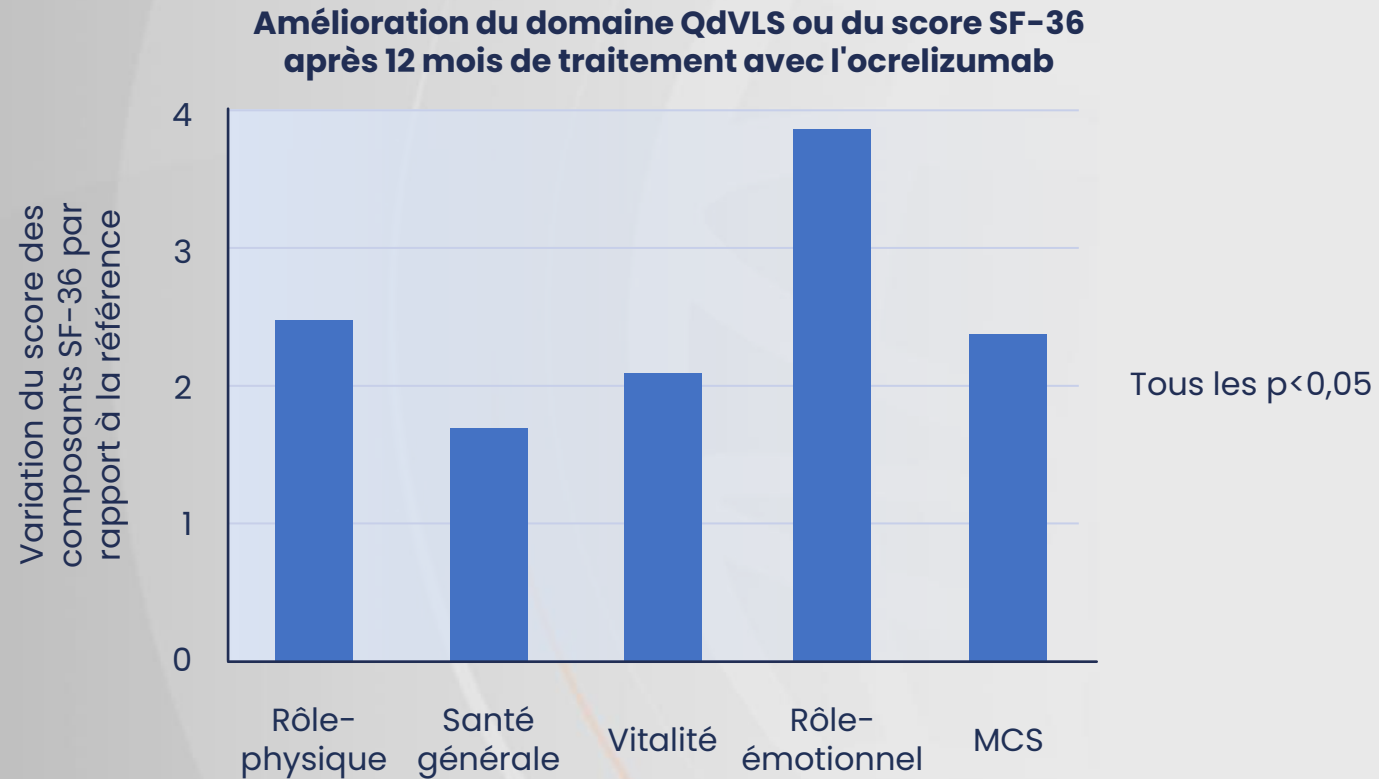
- Fatigue

- Spasticité

- Difficultés à marcher :
 - Fatigue
 - Faiblesse
 - Spasticité
 - Perte d'équilibre
 - Tremblement

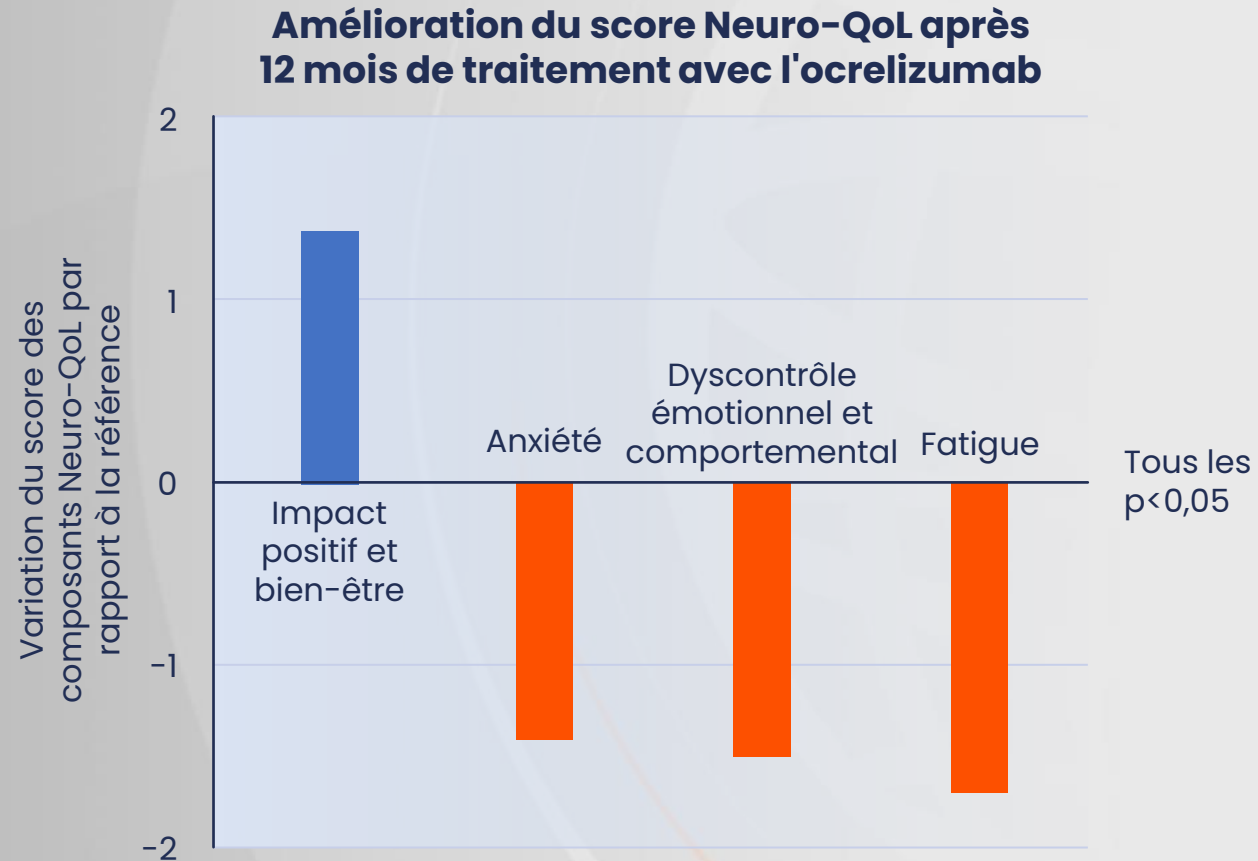
Impact des TMM sur les résultats rapportés par le patient

Ocrelizumab : QdVLS



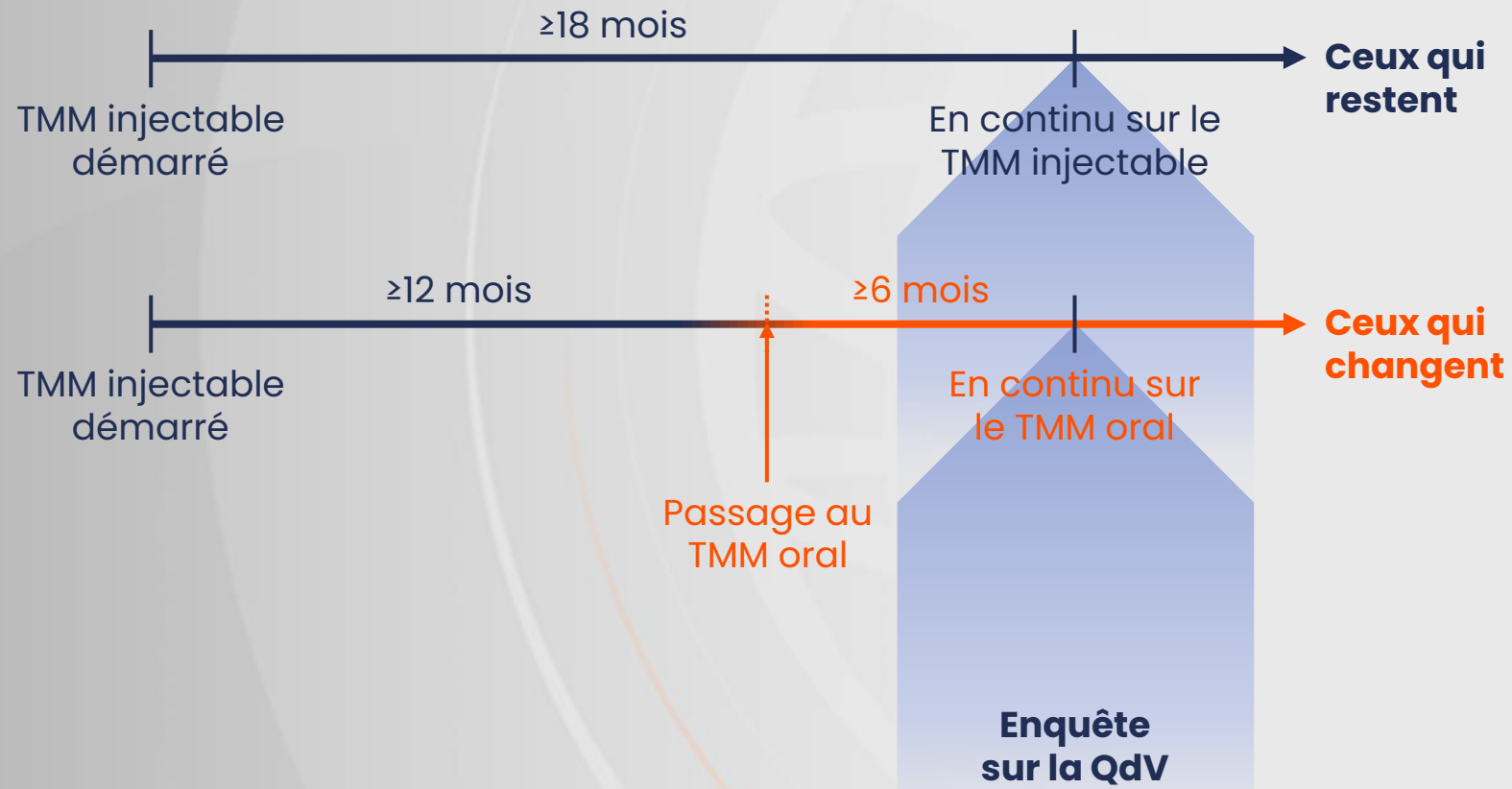
Impact des TMM sur les résultats rapportés par le patient

Ocrelizumab : Neuro-QoL



Passage des TMM injectables aux TMM oraux

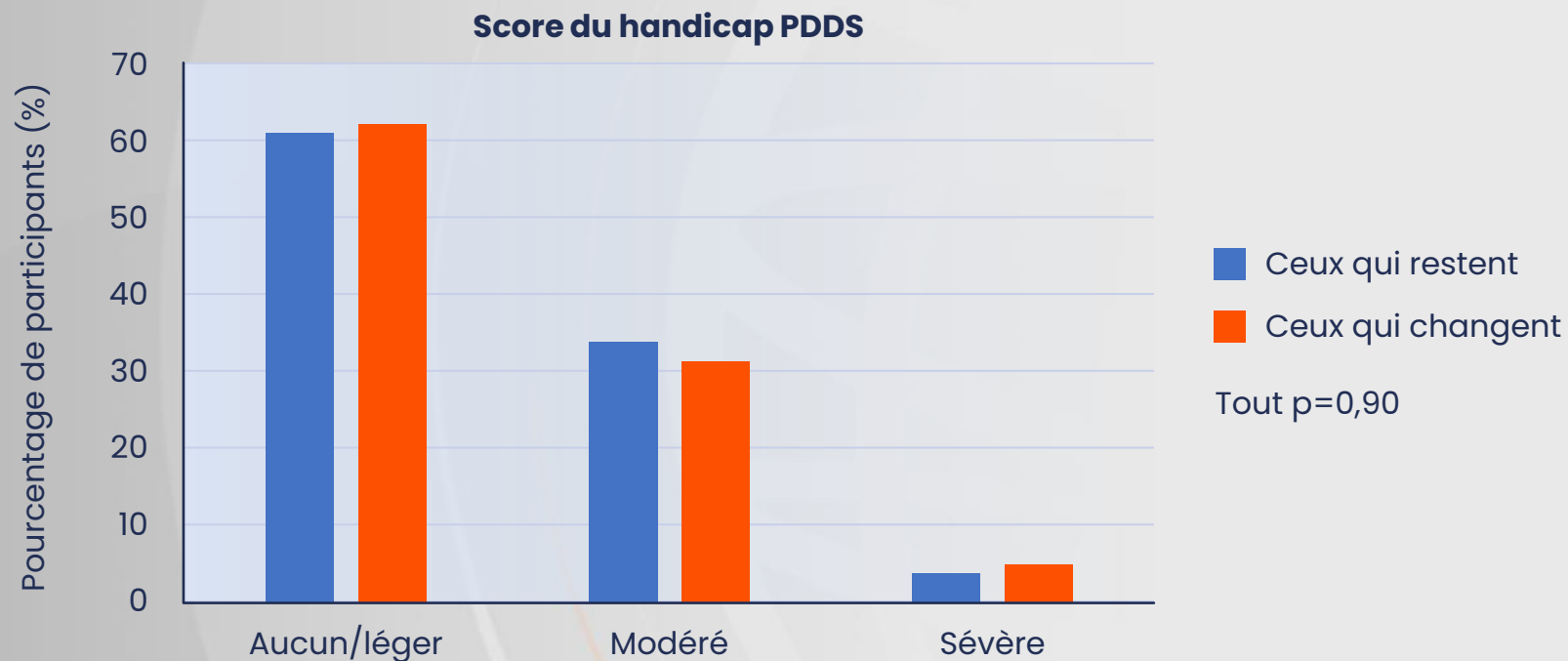
Données de patients atteints de SEP récurrente : Plan d'étude
Pacific Northwest MS Registry



Passage des TMM injectables aux TMM oraux

Données de patients atteints de SEP récurrente : Plan d'étude

Pacific Northwest MS Registry

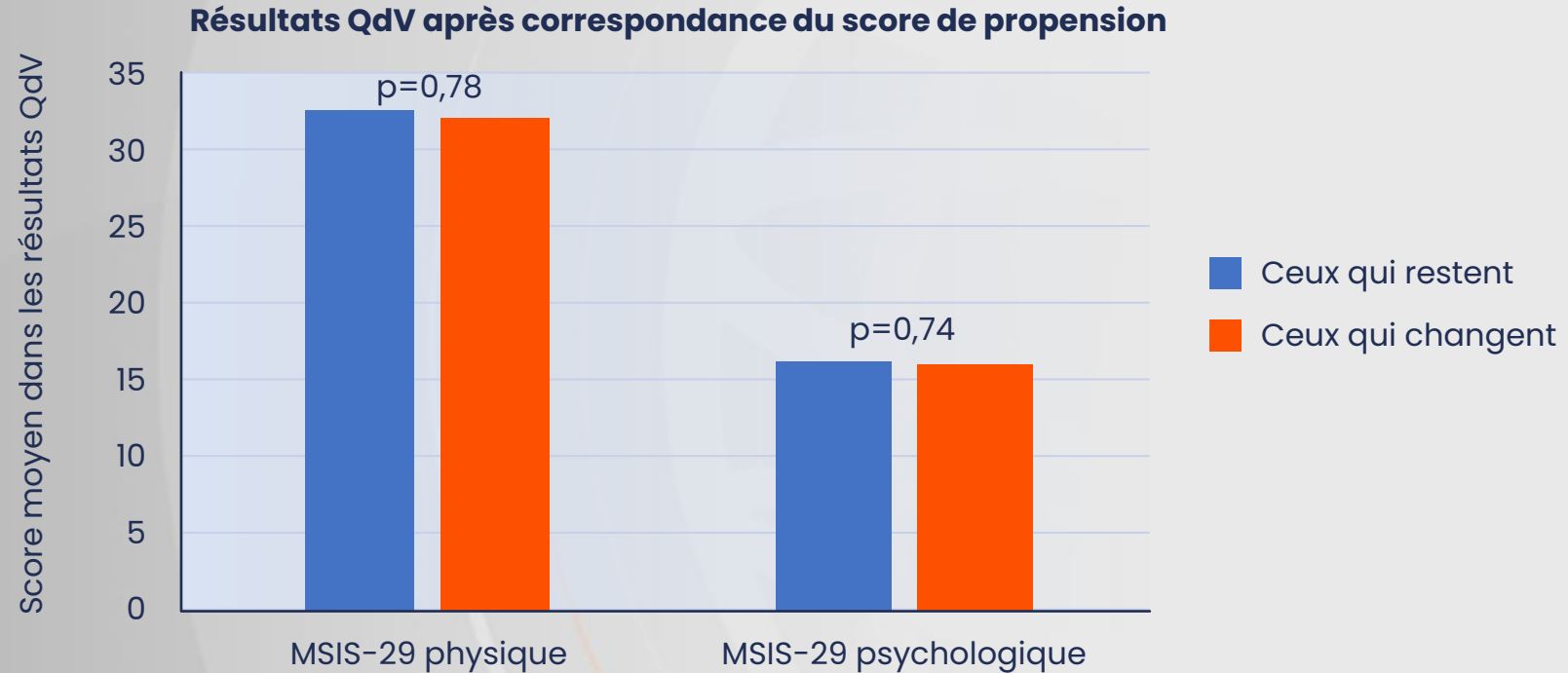


Pas de différence significative dans **le handicap auto-signalé** entre les participants qui sont passés à un TMM oral et ceux qui sont restés sous un traitement injectable

Passage des TMM injectables aux TMM oraux

Données de patients atteints de SEP récurrente : Plan d'étude

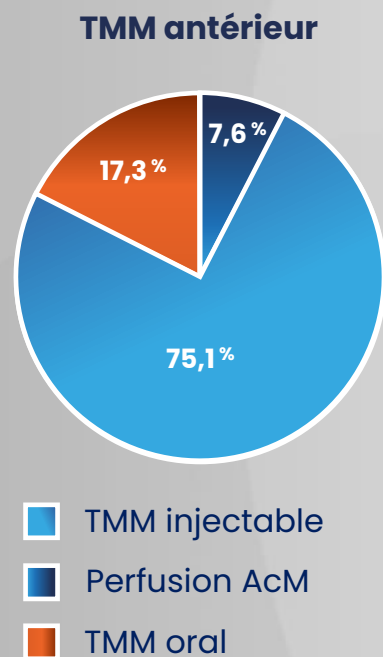
Pacific Northwest MS Registry



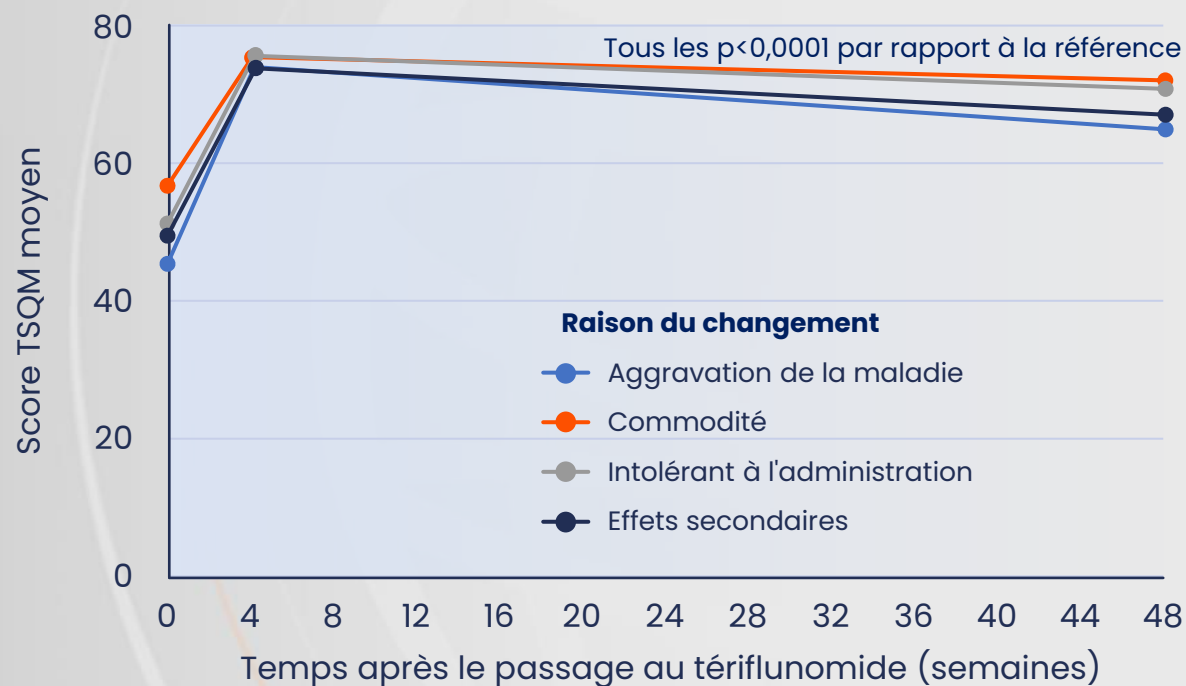
Pas de différence significative dans **les mesures de QdV physique et psychologique** entre les participants qui sont passés à un TMM oral et ceux qui sont restés sur un traitement injectable

Satisfaction du traitement avec les TMM oraux

Étude Teri-PRO (phase IV)



Satisfaction du traitement après passage d'un autre TMM vers le tériflunomide – satisfaction mondiale (n=594)



Améliorations **significatives des scores de satisfaction du traitement** suite au passage au tériflunomide, quelle que soit la raison du changement

Fardeau de la fatigue dans la SEP

La fatigue a un impact considérable sur la vie des patients

37–78 %

Prévalence de la fatigue chez les patients atteints de SEP



Augmentation du chômage et du sous-emploi



Absences au travail accrues



Limites physiques accrues

Causes de fatigue dans la SEP

Fatigue primaire

- Pas de cause apparente
- Spécifique à la SEP

Fatigue secondaire

- Conséquence d'une autre pathologie, même si elle est liée à la SEP

Cause secondaire	Drapeaux rouges cliniques
Dépression	Troubles du sommeil/de l'alimentation, baisse d'humeur, tristesse
Troubles du sommeil	Somnolence excessive, caractéristiques cliniques de l'anxiété, apnée du sommeil, obésité
Effets secondaires des médicaments	Démarrage récent d'un nouveau médicament / Augmentation de la dose du médicament existant
Douleurs, spasmes musculaires	Douleur ou tonicité musculaire accrue pendant l'examen
Dysfonctionnement de la vessie	Nycturie

Surveillance de la fatigue dans la SEP

Mesures de fatigue auto-signalées validées

**Fatigue Severity Scale
(FSS)¹**

**MS Specific
Fatigue Severity Scale
(SEP-FSS)¹**

**Modified Fatigue
Impact Scale (MFIS)¹**

**Visual Analogue Scale
(VAS)¹**

Neuro-QoL²

**Fatigue Symptom and
Impact Questionnaire –
Relapsing Remitting MS
(FSIQ-RMS)³**

Prise en charge de la fatigue dans la SEP

Traitements non pharmacologiques¹

- Programme de prise en charge de la fatigue
- Périodes de repos programmées
- Entraînement à l'exercice aquatique
- Techniques de refroidissement
- Aménagement du travail
- Dispositifs d'assistance
- Dispositifs électro-magnétiques pulsés
- Interventions de préservation de l'énergie
- Interventions psychologiques

Traitements pharmacologiques^{2,3}

Souvent en association avec des anti-dépresseurs :

- Amantadine
- Modafinil
- Armodafinil
- Amphétamine
- Méthylphénidate

Prise en charge de la fatigue dans la SEP



Prise en charge de la fatigue dans la SEP

Impact des TMM sur la fatigue : Ocrelizumab

- n=98 patients atteints de SEP récurrente
- n=32 patients atteints de SEP progressive
- Ocrelizumab pendant 12 mois
- Résultats rapportés par les patients (Neuro-QoL)

Diminution significative du score de fatigue auto-signalé par rapport à la référence à 12 mois



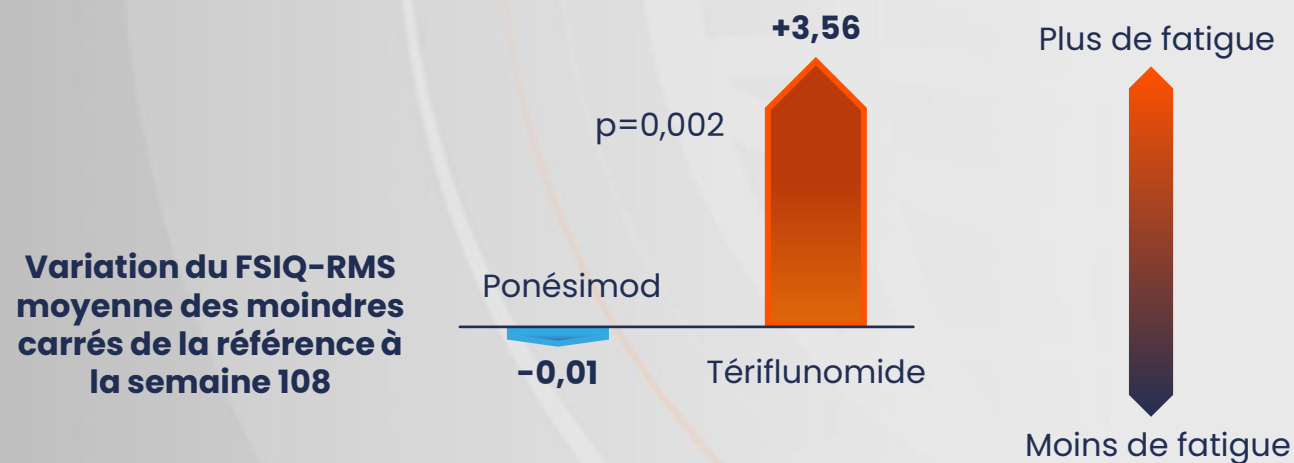
Prise en charge de la fatigue dans la SEP

Impact des TMM sur la fatigue : Ponésimod

Comparateur actif, RCT de supériorité comparant le tériflunomide avec le ponésimod

- N=1 133 patients atteints de SEP récurrente
- Randomisé selon un rapport 1:1 vers le ponésimod ou le tériflunomide
- Score FSIQ-RMS à la semaine 108

Amélioration significative de la fatigue associée à la SEP avec le ponésimod vs le tériflunomide



Conclusions

La QdV est un point important à prendre en considération dans le choix des stratégies de prise en charge de la maladie ; le fardeau de la SEP sur les patients s'étend aux symptômes moins visibles tels que la fatigue

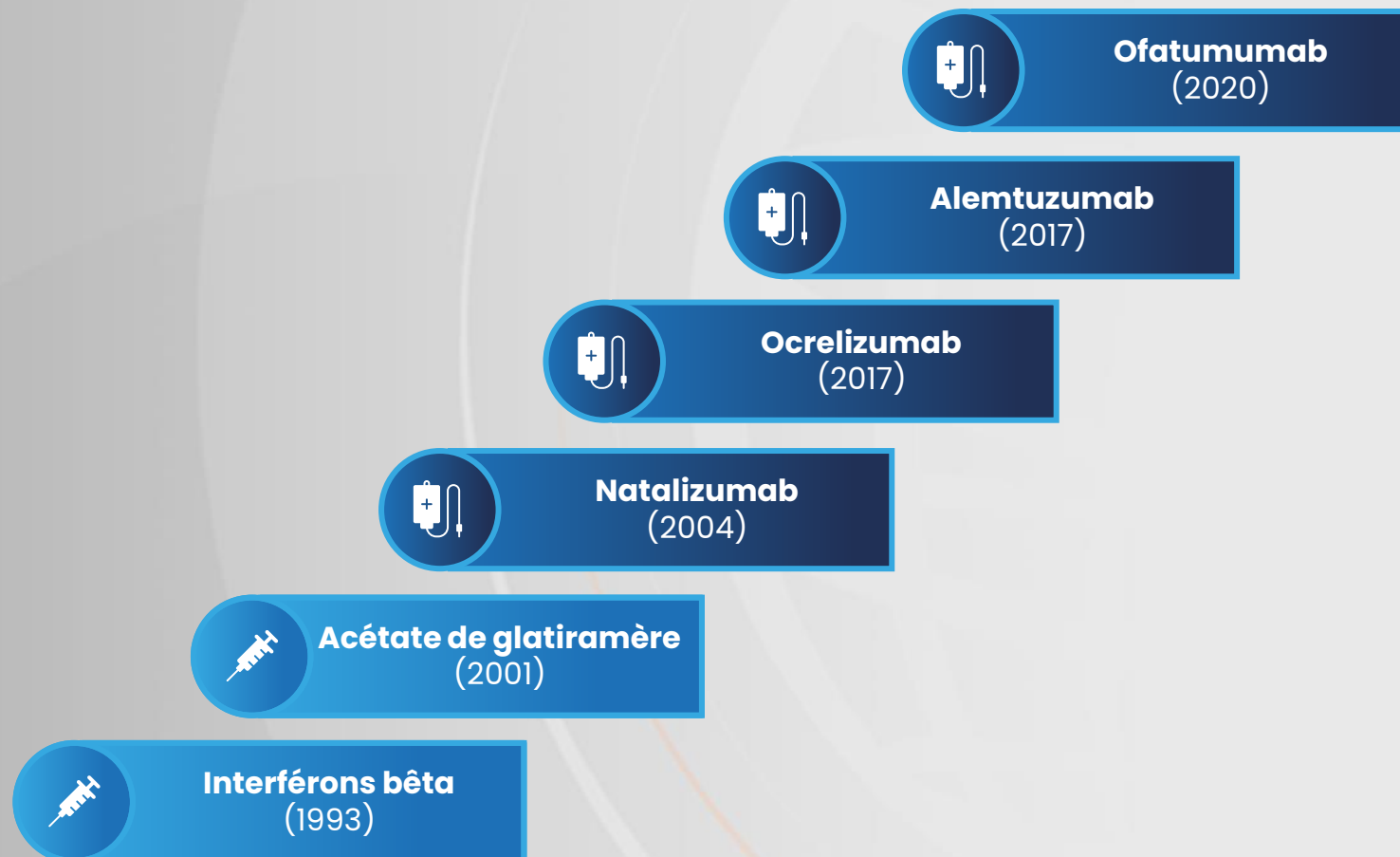
Il est essentiel de mettre en œuvre des stratégies de traitement pour réduire l'impact de la maladie sur la vie des patients en réduisant la fatigue et la dépression

Le passage d'un TMM injectable à un TMM oral permet d'atténuer les symptômes avec une posologie plus gérable

Comment la pratique changera-t-elle dans un avenir proche chez les patients atteints de SEP récurrente sur la base de nouvelles données cliniques ?

TMM approuvés pour la SEP récurrente

Solutions injectables et anticorps monoclonaux : Calendrier des approbations



TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots



TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots



DHODH, dihydroorotate déshydrogénase ; SEP, sclérose en plaques ; SIPR, récepteur de phosphate de sphingosine-1 ; TMM, traitement modificateur de la maladie.

1. Cohen JA, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:402-15 ; 2. Kappos L, et al. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401 ; 3. Calabresi PA, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:545-56 ;
4. O'Connor P, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303 ; 5. Confavreux C, et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:247-56 ; 6. Gold R, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-107 ;
7. Fox RJ, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-97.

TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots



TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots



Fumarate de diroximel Fumarate

- Les résultats intermédiaires de l'essai EVOLVE-MS-1 de Phase III ont confirmé l'innocuité et l'efficacité des SEP récurrente-rémittente récemment diagnostiquées et des patients précédemment traités par IFN ou GA¹
- L'essai EVOLVE-MS-2 de Phase III a démontré un meilleur profil de tolérabilité gastro-intestinale du fumarate de diroximel par rapport au DMF²
- Le passage au fumarate de diroximel de GA, IFN ou DMF est une stratégie de traitement raisonnable³

TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots



Fumarate de monométhyle Fumarate

- L'approbation était basée sur des données cliniques pour le fumarate de diméthyle après la présentation de la bio-équivalence dans l'étude BLS-11-104

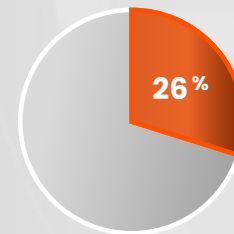
TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots

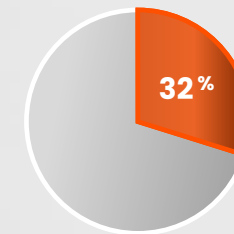


Siponimod Modulateur S1PR

- Essai EXPAND de Phase III dans une SEP progressive secondaire (N=1 651)
- Beaucoup moins de patients recevant du siponimod présentaient une CDP de 3 mois par rapport au placebo (RR 0,79, 95 % IC 0,65-0,95 ; RRR 21 % ; p=0,013)



Siponimod
(n=1 096)



Placebo
(n=545)

- Le profil d'innocuité était similaire à celui des autres modulateurs S1PR

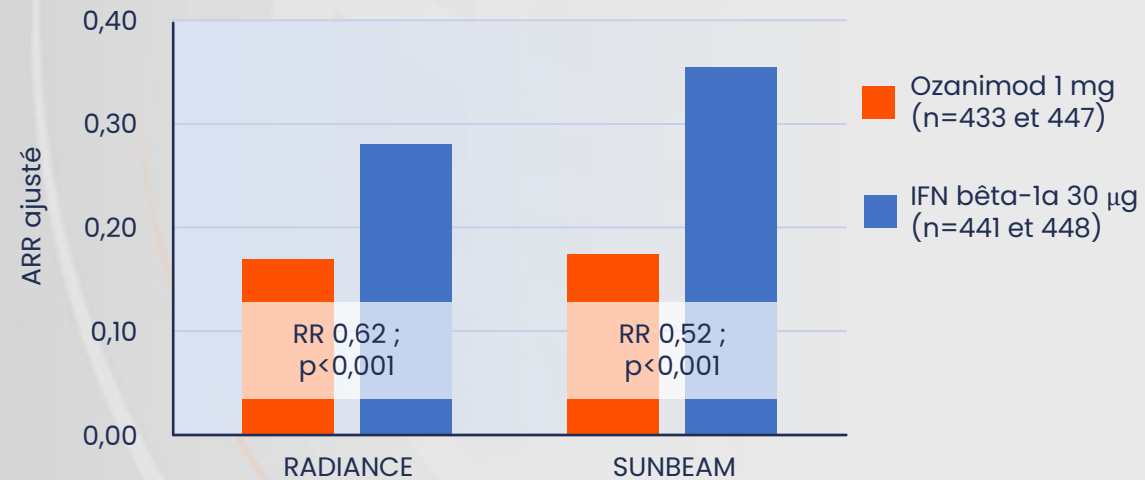
TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots



Ozanimod Modulateur S1PR

- Essais RADIANCE et SUNBEAM de Phase III^{1,2}



- Davantage de participants aux groupes IFN bêta-1a par rapport aux groupes ozanimod avaient des TEAE conduisant à l'arrêt du traitement

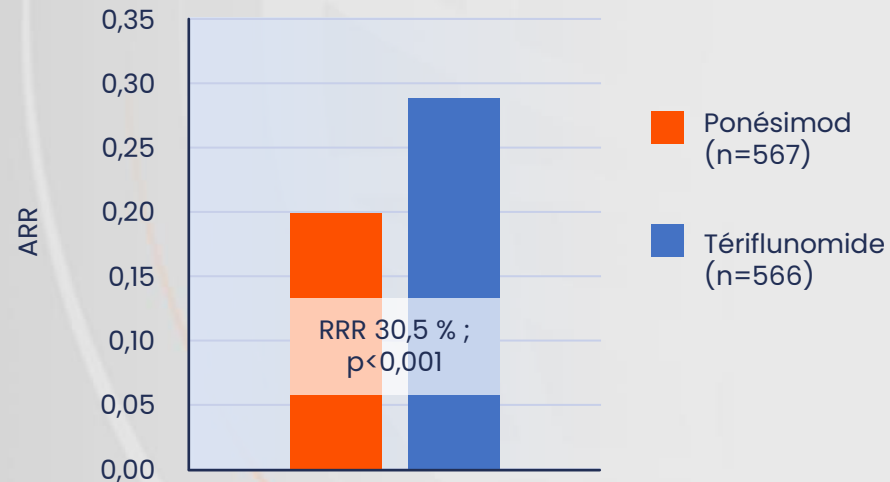
TMM approuvés pour la SEP récurrente

TMM oraux : Calendrier des approbations et essais pivots



Ponésimod Modulateur SIPR

- Essai de supériorité OPTIMUM de Phase III avec la tériflunomide



- Le profil d'innocuité était similaire à celui des autres modulateurs SIPR

De nouvelles approches de traitement dans la SEP

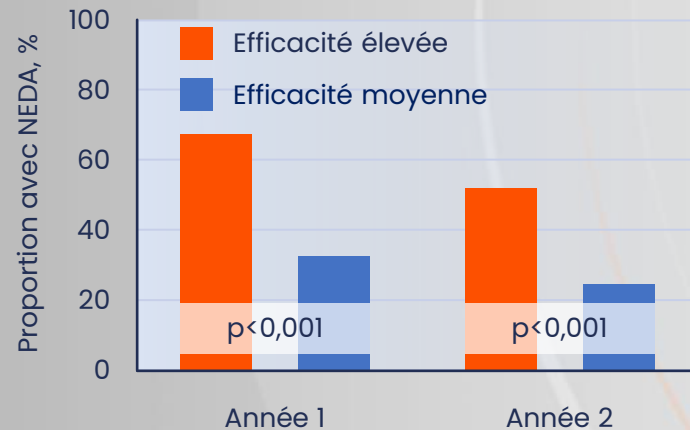
TMM à haute et moyenne efficacité

TMM à haute efficacité^{1,2}

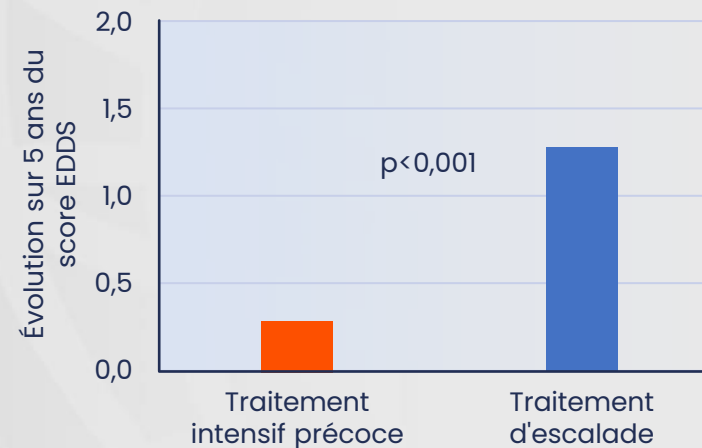
- Alemtuzumab
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Cladribine

TMM de moyenne efficacité¹

- Diméthylfumarate
- Acétate de glatiramère
- Interféron bêta
- Tériflunomide
- Modulateurs des S1PR



La NEDA aux années 1 et 2 était significativement plus probable chez les patients sous TMM à haute efficacité par rapport aux TMM à efficacité modérée³



L'évolution sur 5 ans du score EDSS était significativement plus faible dans le groupe de traitement intensif précoce par rapport aux patients recevant un traitement d'escalade⁴

De nouvelles approches de traitement dans la SEP

Thérapie intensive précoce par rapport au traitement d'escalade : ERC

TREAT-MS (NCT03500328)



N=900
Adultes atteints
de SEP-RR



Critère d'évaluation primaire

- Délai jusqu'à la progression durable du handicap (EDSS+)

Achèvement primaire estimé : 2024

DELIVER-MS (NCT03535298)



N=800
Adultes atteints
de SEP-RR



Critère d'évaluation primaire

- Perte de volume cérébral au mois 36

Estimation de l'achèvement primaire : 2025

Essais cliniques en cours avec des TMM dans la SEP récurrente

Nouveaux TMM : Essais cliniques en cours par rapport au tériflunomide

Agent	Essai	MA
 Ublituximab (anti-CD20)	<ul style="list-style-type: none">Phase III ULTIMATE 1 (NCT03277261)Phase III ULTIMATE 2 (NCT03277248)Étude terminée	<ul style="list-style-type: none">Épuisement des lymphocytes B¹
 Tolébrutinib (inhibiteur de la BTK)	<ul style="list-style-type: none">Phase III GEMINI 1 (NCT04410978)Phase III GEMINI 2 (NCT04410991)Achèvement estimé de l'étude : 2023	<ul style="list-style-type: none">Modulation des lymphocytes B, macrophages et microglie²
 Evobrutinib (inhibiteur de la BTK)	<ul style="list-style-type: none">Phase III evolutionRMS 1 (NCT04338022)Phase III evolutionRMS 2 (NCT04338061)Achèvement estimé de l'étude : 2023	
 Fénébrutinib (inhibiteur de la BTK)	<ul style="list-style-type: none">Phase III FENhance 1 (NCT04586023)Phase III FENhance 2 (NCT04586010)Estimation de la fin de l'étude : 2025	

BTK, tyrosine kinase de Bruton ; MA, mécanisme d'action ; SEP, sclérose en plaques ; TMM, traitement modificateur de la maladie.

Les essais cliniques sont accessibles sur le site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) à l'aide de l'identifiant de l'étude.

1. Roach CA, et al. *Front Neurol.* 2021;11:595547 ; 2. Dolgin E. *Nature Biotech.* 2021;39:3-5.

Conclusions

La prise en charge de la SEP récurrente est devenue de plus en plus complexe avec l'émergence de nouveaux TMM

Les TMM oraux deviennent une option de plus en plus importante pour les patients atteints de SEP récurrente

De nouvelles options de traitement de la SEP récurrente sont nécessaires, car la majorité des patients auront besoin de plus d'un TMM au cours de leur vie

De nouvelles classes de médicaments dans la SEP offrent de multiples options de traitement pour répondre aux besoins de différents patients