



Symposium Roche

ANLLF 2020 - Montpellier
25 septembre 2020

SEP: agir tôt pour un meilleur contrôle de la maladie



Clarisse CARRA-DALLIERE
Neurologue



Conflits d'intérêt

Le Dr Clarisse Carra-Dallière déclare:

- avoir reçu des invitations aux congrès de la part de Biogen, Genzyme/Sanofi, Merck, Novartis, Roche, Teva
- avoir reçu des honoraires comme consultant de la part de Genzyme/Sanofi, Merck, Novartis, Roche

Intérêt d'un traitement précoce

Intérêt d'un traitement **précoce**: rationnel

Progression irréversible du handicap liée à plusieurs mécanismes:

- séquelles de poussées
- inflammation infraclinique
- neurodégénérescence / atteinte axonale

Intérêt d'un traitement précoce: rationnel

Progression irréversible du handicap liée à plusieurs mécanismes:

- séquelles de poussées
- inflammation infraclinique
- neurodégénérescence / atteinte axonale

- **TAP les 5^{èmes} années** et intervalle P1-P2:
associés à la progression du handicap à long terme et à la conversion SP ^{1,2}
- **Essais cliniques (+ extensions)** ^{3,4,5}
 - importance d'un DMT précoce (dès le CIS) afin d'augmenter P1-P2 et de réduire l'activité inflammatoire (P/IRM)

1.Langer Goud, Arch Neurol 2006 ; 2. Scalfari, JNNP 2014

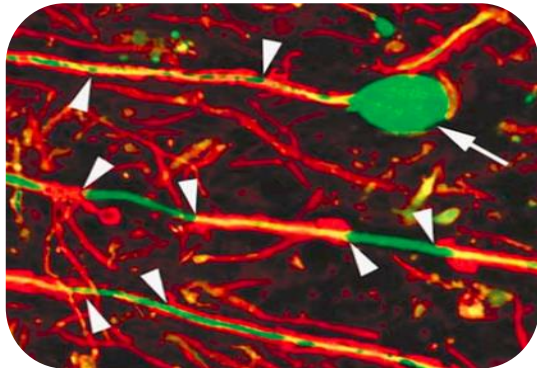
3.Kappos, Neurol 2006; 4. Leist, Lancet NeuroL 2014 ;

5.Comi, Lancet 2009

Atteinte axonale précoce

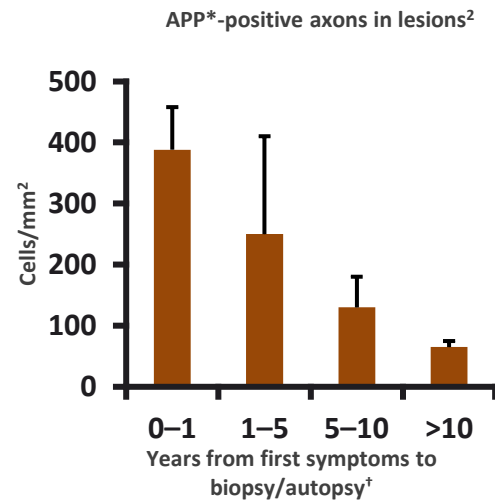
Données anapath ¹

Demyelination at the edge of an active lesion¹



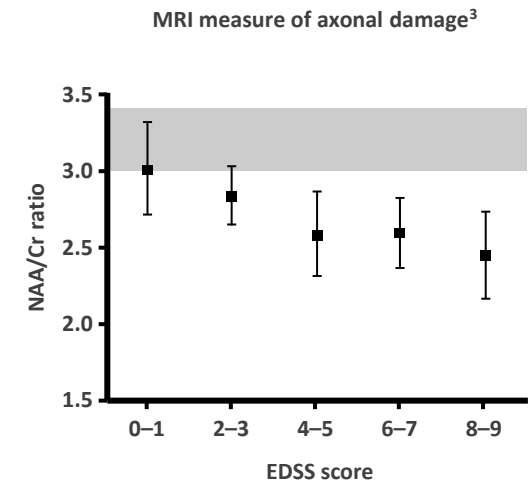
Arrowheads = demyelinating axons
Arrow = transected axon
Red: myelin
Green: nonphosphorylated neurofilament

Sections axonales irréversibles ²



Sections axonales irréversibles plus abondantes dans les zones d'inflammation active, qui prédominent dans la phase précoce de la SEP

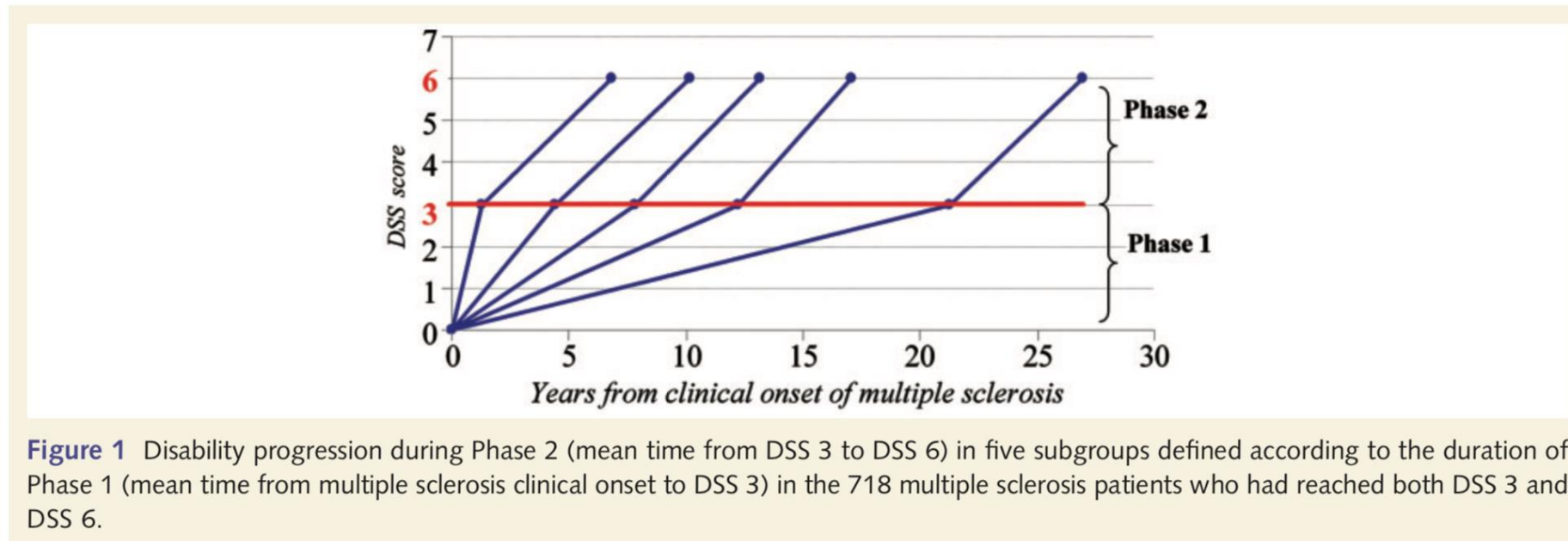
IRM: atteinte axonale présente avant l'apparition d'un handicap significatif



1. Trapp BD, *N Engl J Med* 1998
2. Kuhlmann T, *Brain* 2002
3. De Stefano N, *Arch Neurol* 2001

Handicap irréversible: une progression en 2 temps

- La progression du handicap durant la première phase est probablement dépendante de l'inflammation focale (poussées, lésions IRM T2 et T1 gadolinium)



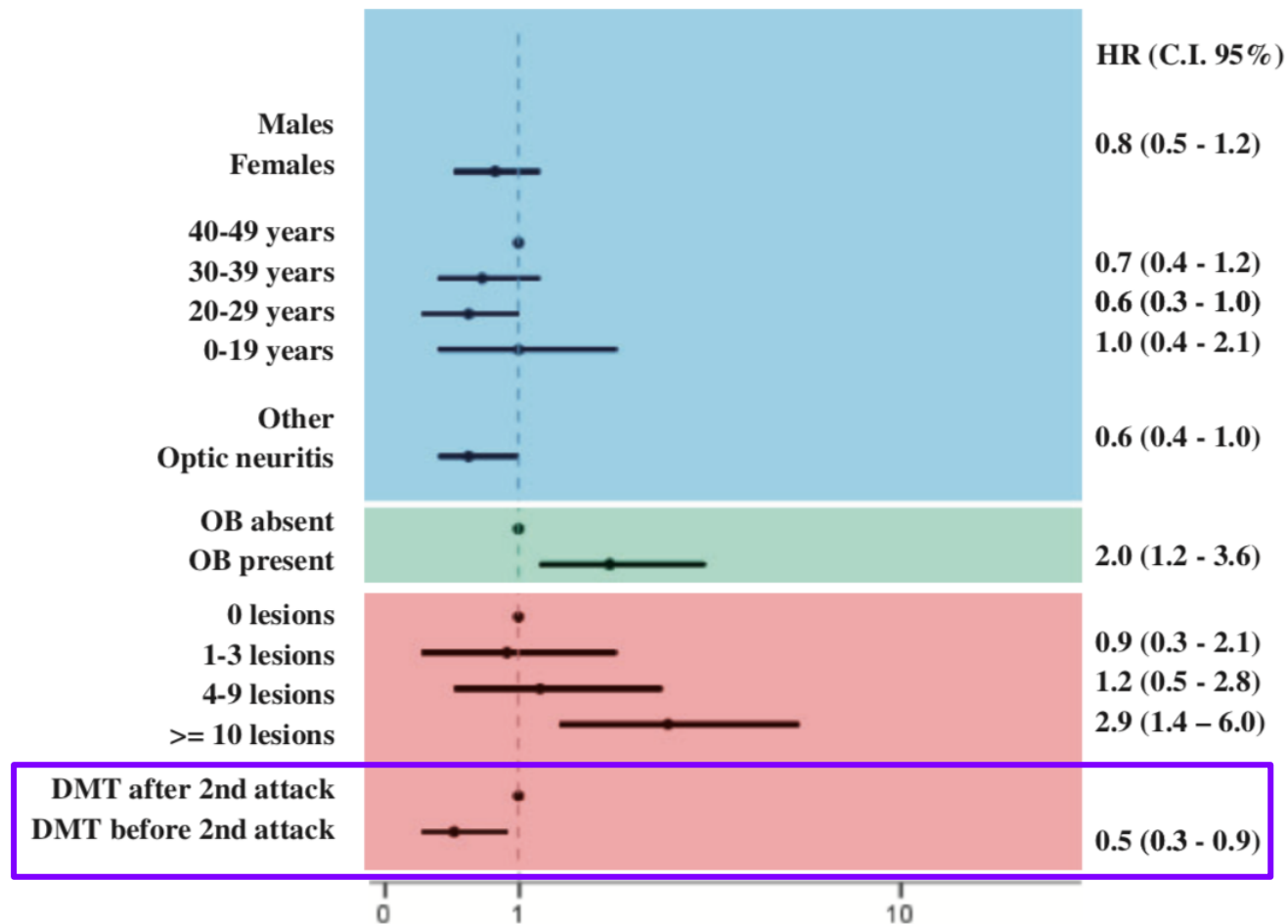
- Durée de la phase 2 identique dans tous les groupes (6-9 ans)
- L'essentiel de la progression irréversible du handicap > EDSS 3 n'est finalement pas ou très peu lié à l'atteinte focale

Intérêt d'un traitement précoce: l'apport des cohortes

Cohorte Barcelone (1058 CIS)

DMT dès le CIS: **diminue le risque d'atteindre EDSS 3**

risque
d'atteindre
EDSS 3



Intérêt d'un traitement précoce: l'apport des cohortes

Cohorte suédoise (n=639)

Suivi moyen 8 ans

Augmentation risque EDSS 4:

+7% par année non traitée

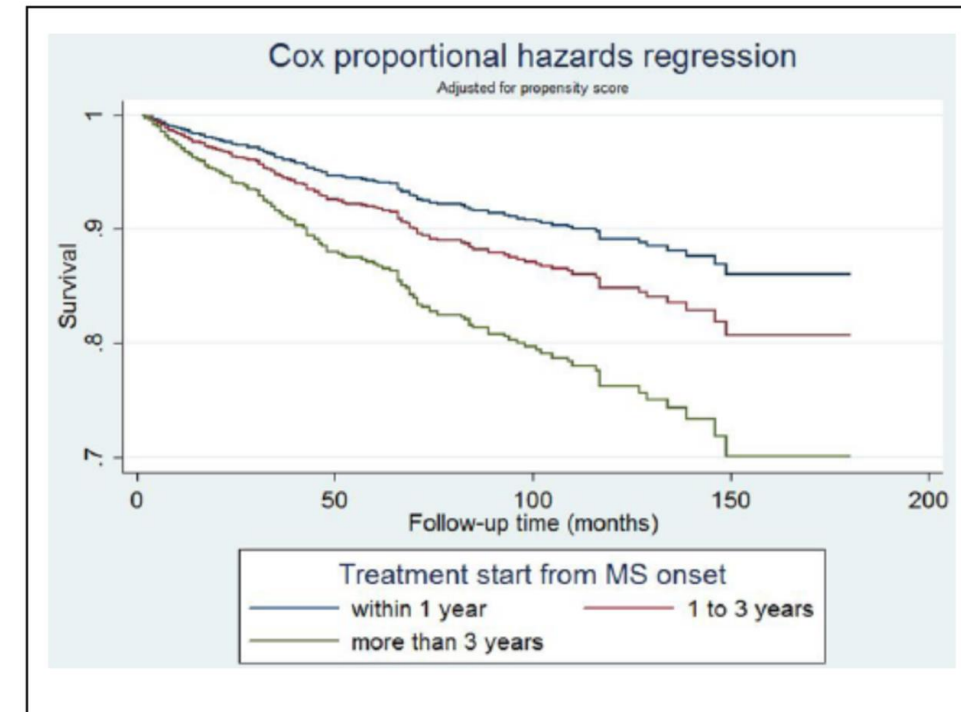
Table 2. Hazard ratios for time to irreversible EDSS 4 from treatment start.

Covariate	SE	p-value	Hazard ratio	95% CI for hazard ratio	
				Lower	Upper
Time to treatment from MS onset in years	0.01	<0.001	1.074	1.048	1.101
Age at onset	0.01	<0.001	1.05	1.03	1.07
Baseline EDSS	0.11	<0.001	1.96	1.76	2.18
Gender	0.23	0.224	1.25	0.87	1.80
Exposed to second-line DMD treatment	0.45	0.17	1.51	0.84	2.71
Treatment start from MS onset ^a					
Within 1 year (≤12 months)			Reference		
1 and 3 years (13–36 months)	0.38	0.26	1.37	0.80	2.35
More than 3 years	0.59	<0.001	2.64	1.71	4.08
Treatment start from MS onset ^b					
More than 3 years (≥37 months)	0.33	0.001	1.86	1.31	2.64

EDSS: Expanded Disability Status Scale; SE: standard error; CI: confidence interval; DMD: disease-modifying drug; MS: multiple sclerosis.

^aAdjusted for age at onset, baseline EDSS, gender and exposure to second-line treatment.

^bAdjusted for propensity score.

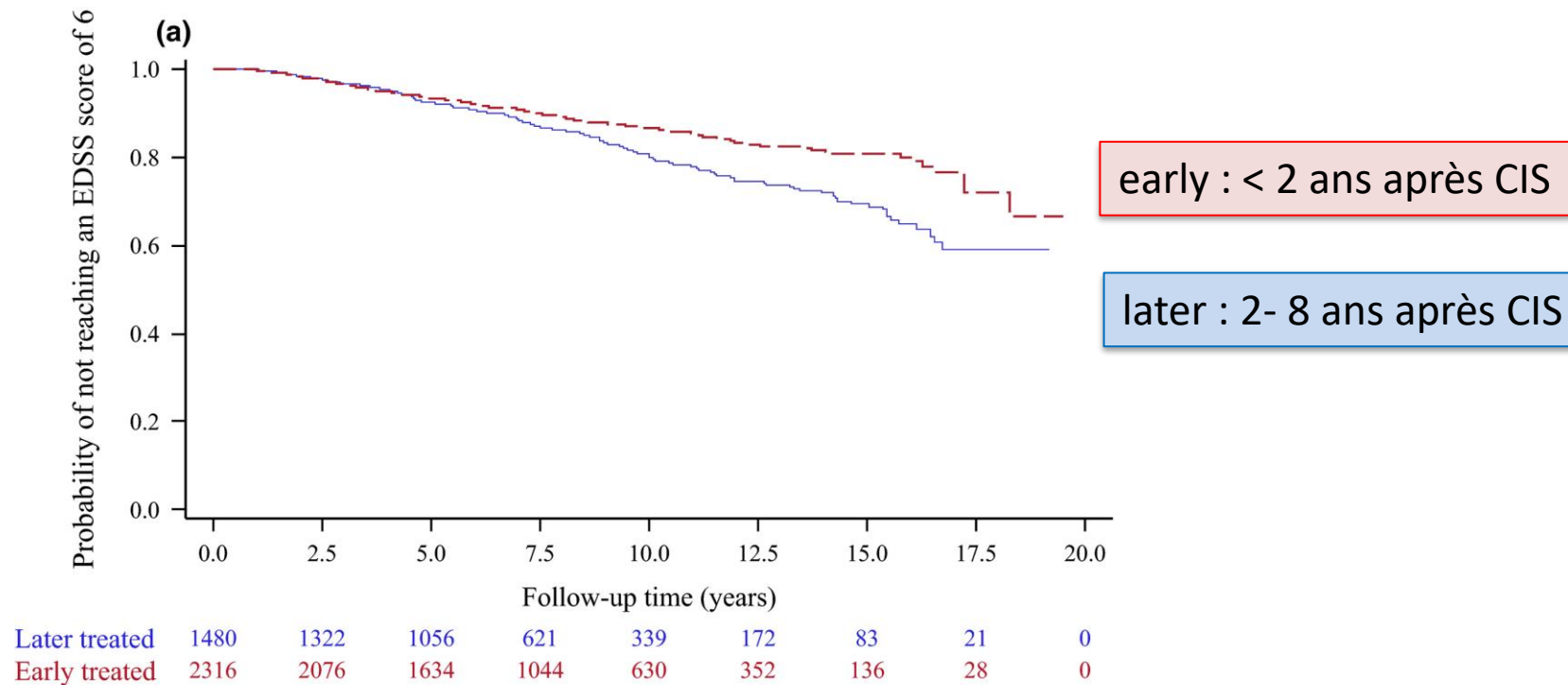


Intérêt d'un traitement précoce: l'apport des cohortes

Cohorte danoise (n=3795)

Suivi moyen = 7 ans

Augmentation risque d'atteindre EDSS 6 (HR 1.4)



Quel objectif thérapeutique ?

Quel objectif thérapeutique ?

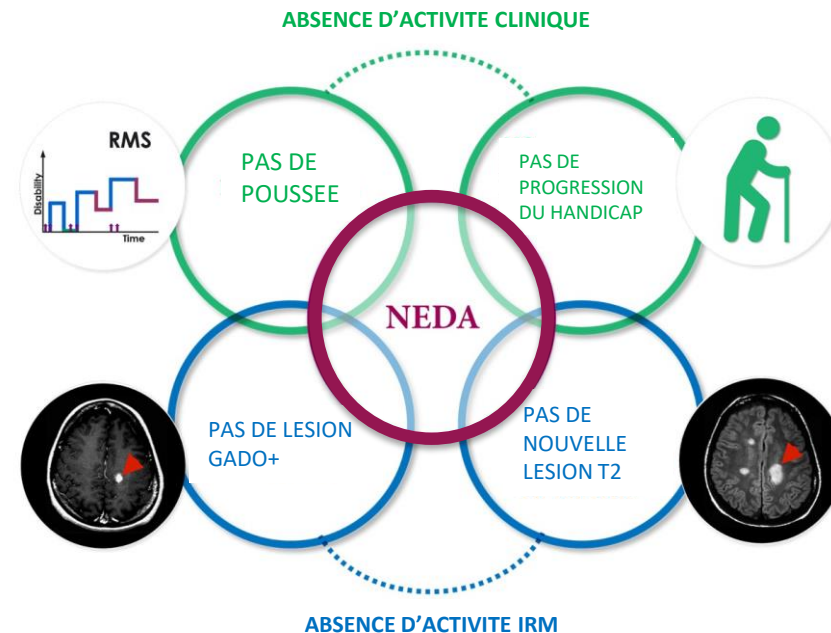
Absence de handicap à long terme !



Quel objectif thérapeutique ?

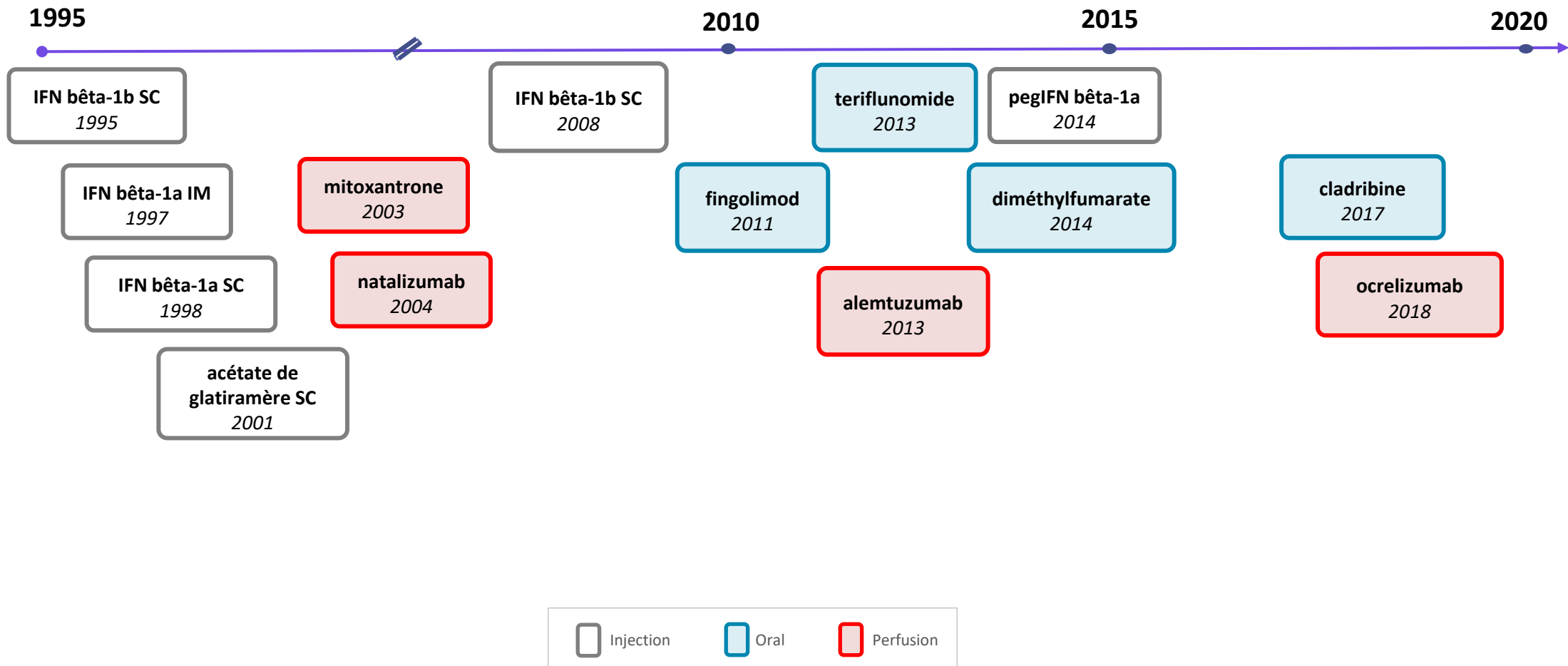
- Absence de progression du handicap
- Absence de poussées
- Stabilisation des lésions en IRM

NEDA 3 (no evidence of disease activity)

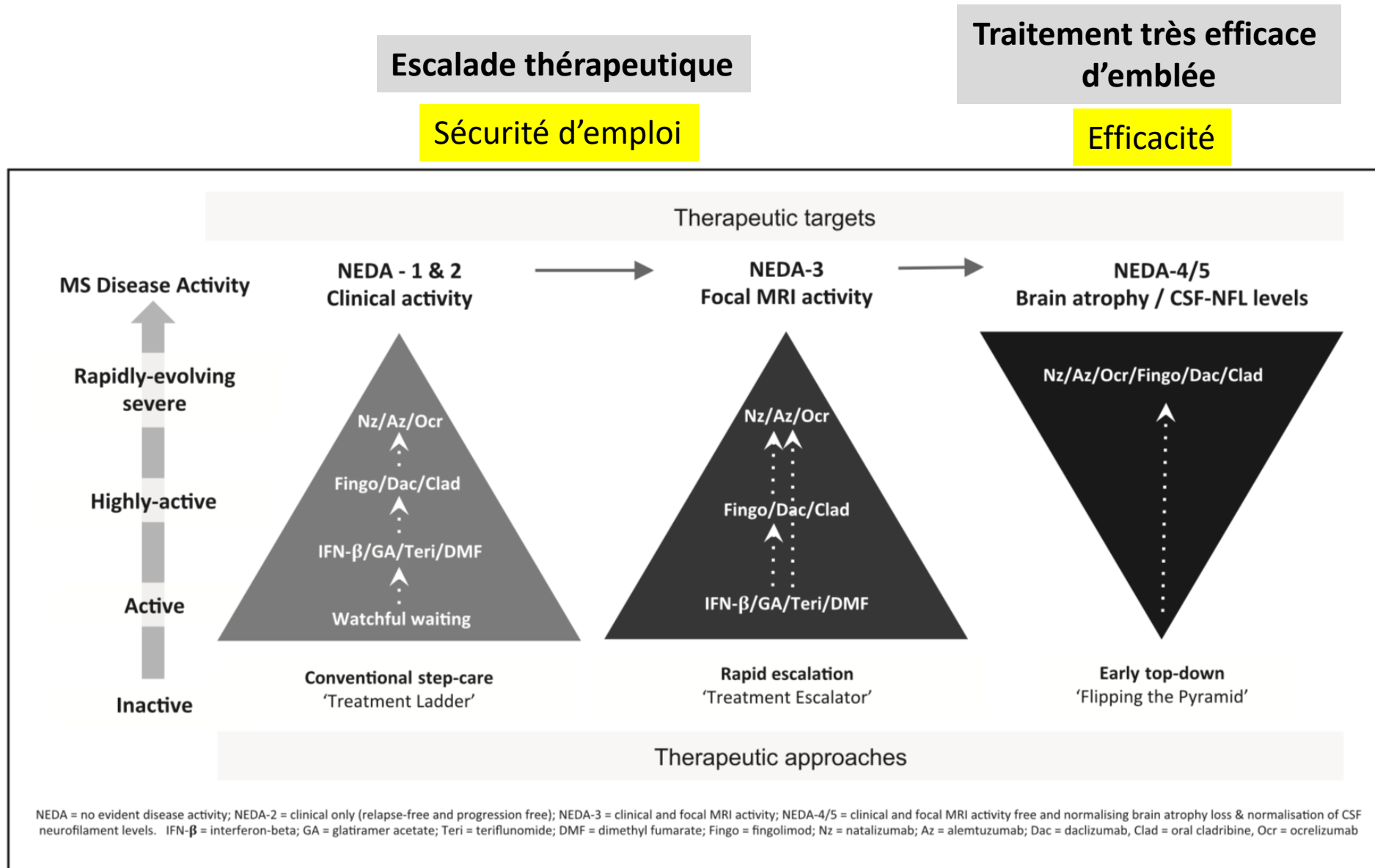


Selon quelle stratégie thérapeutique ?

Chronologie des approbations des DMT



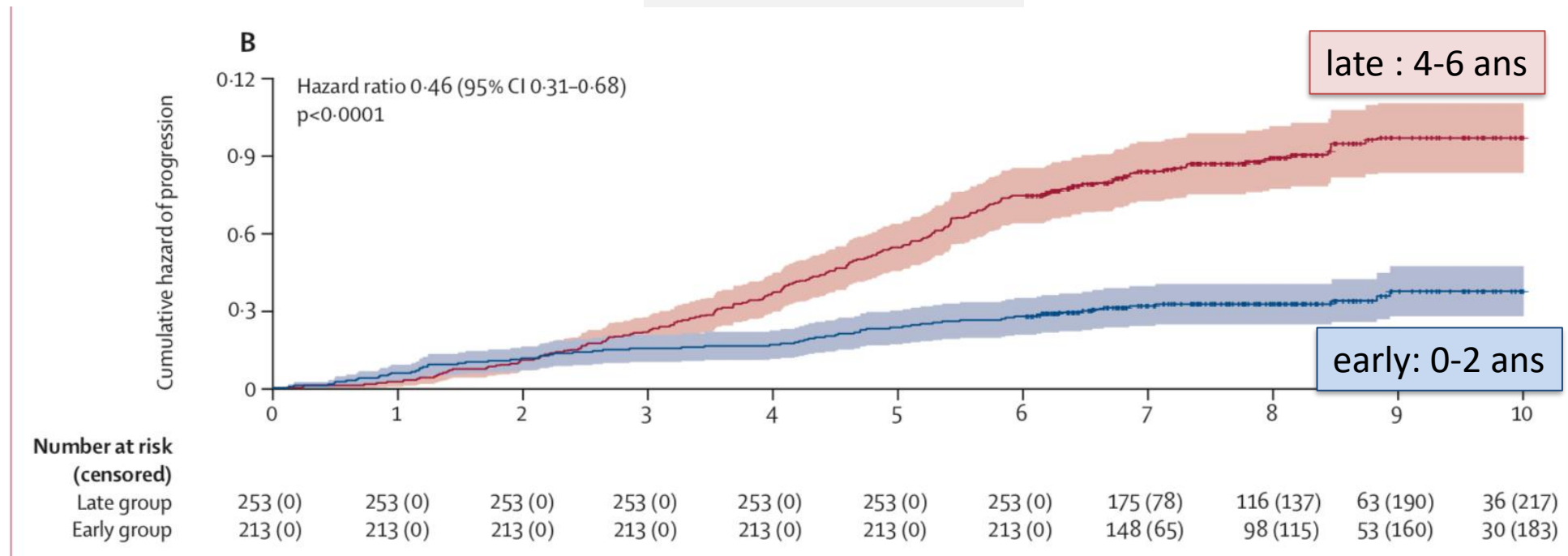
Stratégies thérapeutiques



High efficacy therapies

Registre suédois
et MS base

High efficacy
therapies :
rituximab*
ocrelizumab
natalizumab
mitoxantrone
alemtuzumab

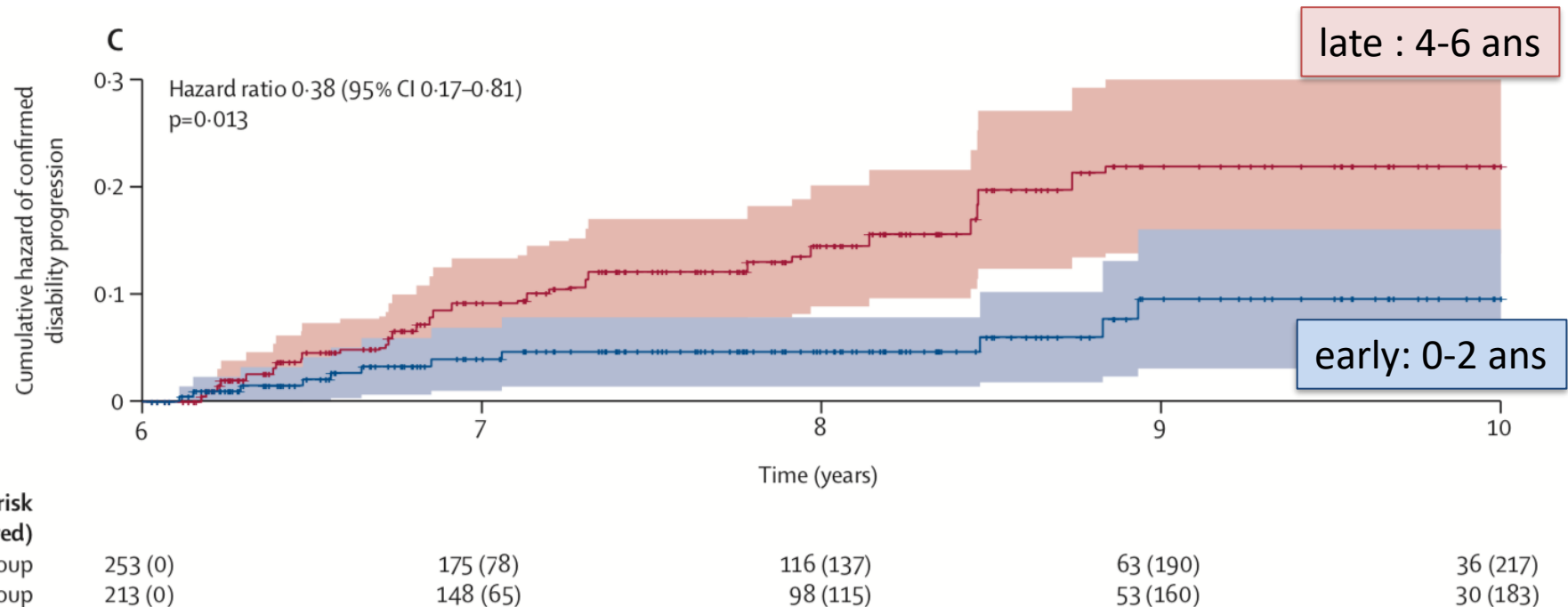


* Absence d'AMM dans la SEP

High efficacy therapies

Registre suédois
et MS base

High efficacy
therapies :
rituximab*
ocrelizumab
natalizumab
mitoxantrone
alemtuzumab

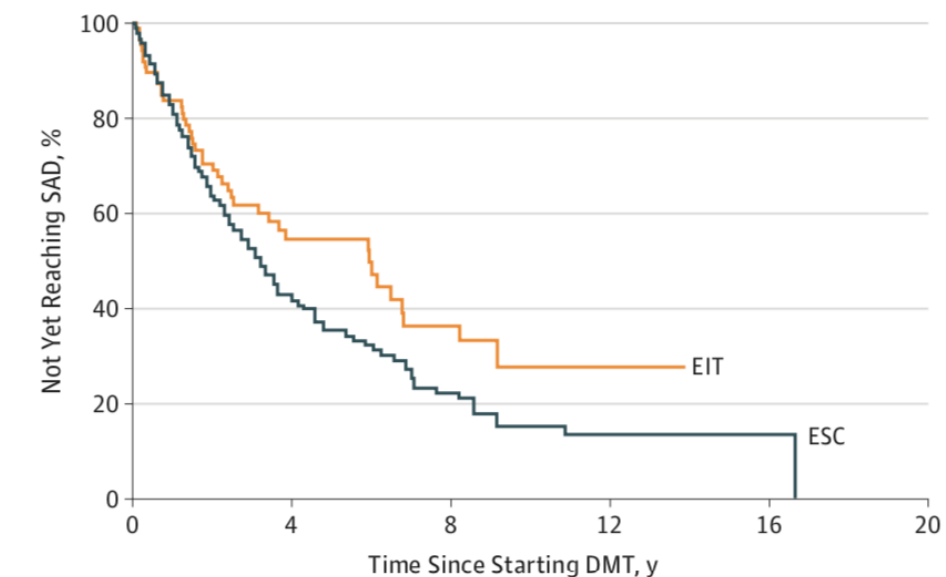


* Absence d'AMM dans la SEP

High efficacy therapies

Cohorte Royaume Uni (n=592)

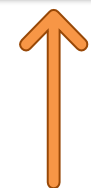
Figure 2. Time to Sustained Accumulation of Disability by Initial Treatment Strategy



No. at risk		0	4	8	12	16
ESC	316	75	21	6	1	
EIT	89	29	12	1	0	

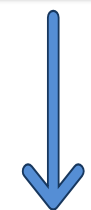
Adjusted hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.52-1.06; $P = .10$. DMT indicates disease-modifying therapy; EIT, early intensive treatment; ESC, escalation approach; SAD, sustained accumulation of disability.

+ 0.3 pt EDSS en 5 ans



Early intensive treatment

Escalation approach



+ 1.2 pt EDSS en 5 ans

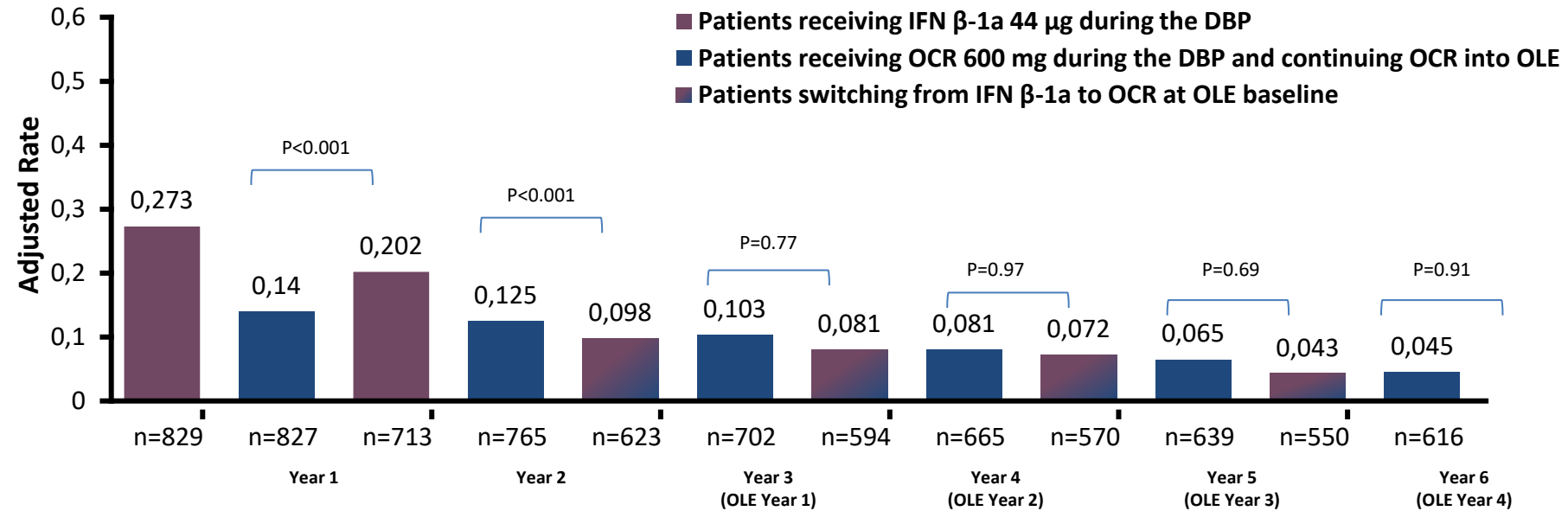
High efficacy T:
natalizumab
alemtuzumab

Moderate efficacy T:
IFNb, AG
(fingolimod)
teriflunomide
dimethylfumarate

Résultats Ocrelizumab

Taux annualisé poussées sur 6 ans

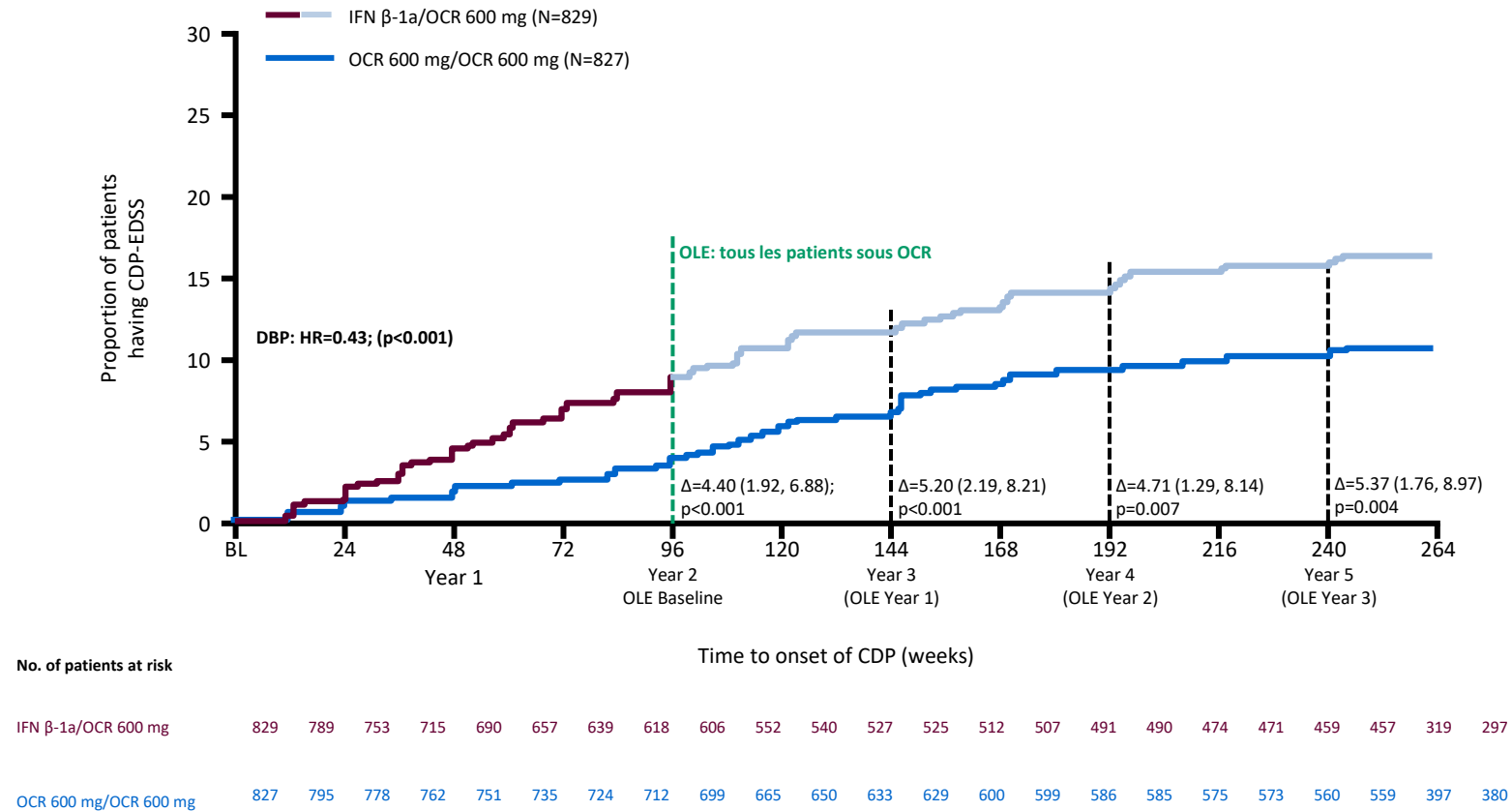
*OPERA I et II: OCR vs IFN sur 2 ans
puis OLE: OCR en ouvert sur 4 ans*



Estimates are from analysis based on GEE Poisson regression model with repeated measurements using unstructured covariance matrix, adjusted by randomised treatment, study, baseline EDSS (<4.0 vs \geq 4.0), geographical region (US vs ROW), year and treatment-by-year interaction. Log-transformed exposure time is included as an offset variable.
ARR, annualised relapse rate; DBP, double-blind period; EDSS, Expanded Disability Status Scale; GEE, generalised estimating equation; IFN, interferon; OCR, ocrelizumab; OLE, open-label extension; ROW, rest of the world.

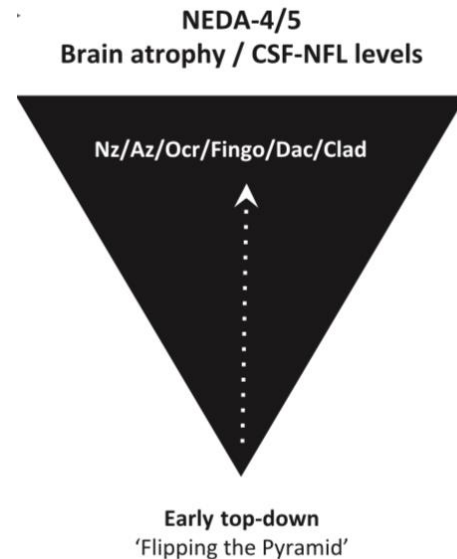
Résultats Ocrelizumab

Instauration précoce d'Ocrelizumab : effet bénéfique sur la progression du handicap à 5 ans



Without imputation. ITT population. Pooled OPERA I and OPERA II population;
 DBP clinical cut-off dates: April 2, 2015 and May 2, 2015, respectively;
 OLE clinical cut-off date: February 5, 2018. Data shown up to Week 240,
 the last visit all ongoing patients completed. CDP, confirmed disability progression;
 BL, baseline; DBP, double-blind periods; EDSS, Expanded Disability Status Scale; HR, hazard ratio;
 IFN, interferon; ITT, intention-to-treat; OCR, ocrelizumab; OLE, open-label extension.

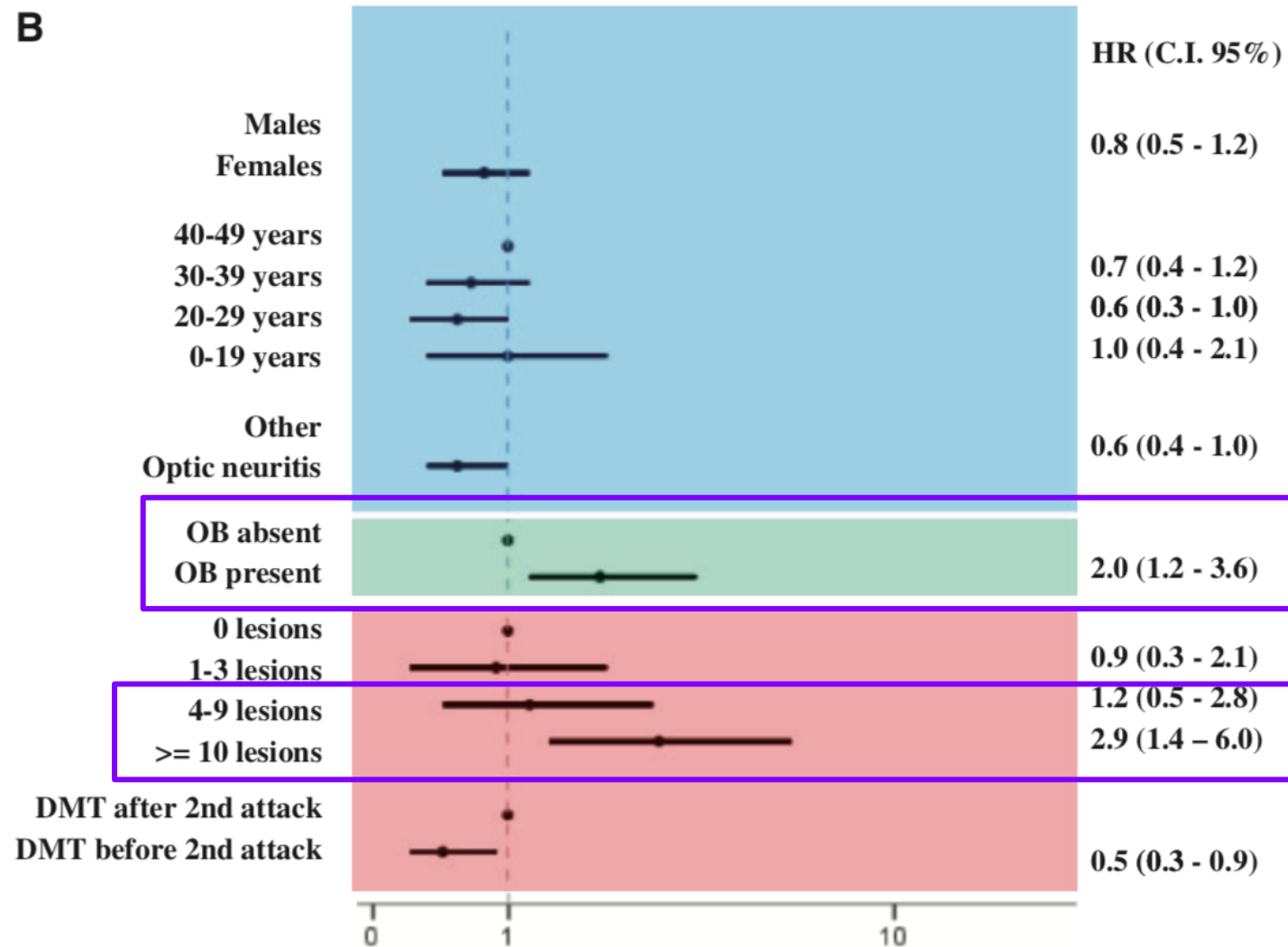
Identifier tôt les patients à risque de handicap afin de leur proposer un traitement très efficace d'emblée



- **Terrain:** sexe masculin, âge élevé
- **Caractéristiques des poussées (P) initiales**
 - P multifocales
 - P avec atteinte motrice / cérébelleuse / cognitive
 - Récupération incomplète après la P
 - Fréquence élevée de P
 - Faible délai entre les P
- **Critères IRM**
 - Charge lésionnelle élevée en T2, multiples lésions gado+, *black holes*, atrophie, lésions sous-tentorielles

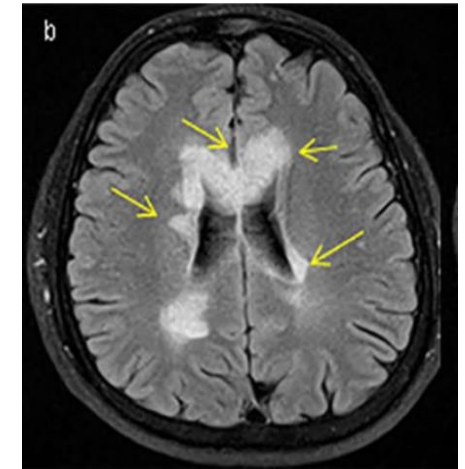
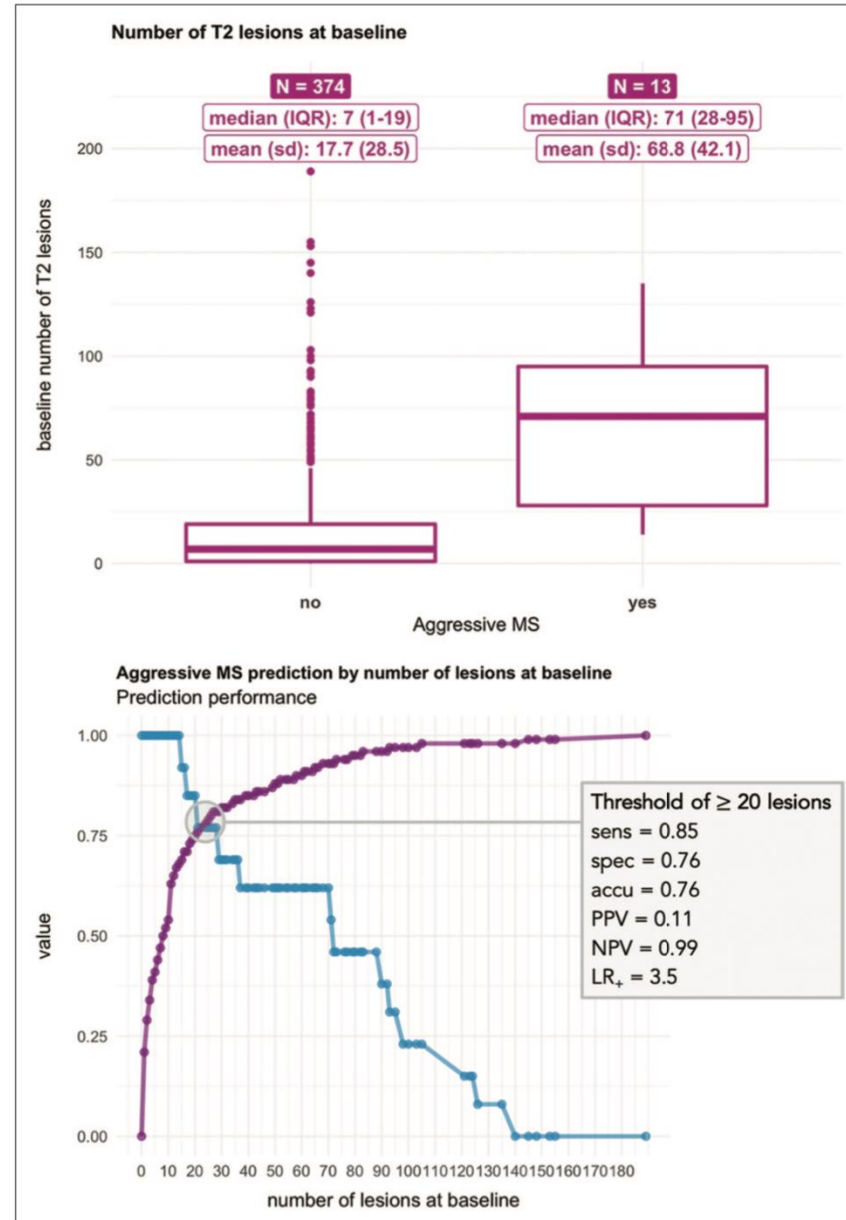
Facteurs pronostiques après un CIS

risque
d'atteindre
EDSS 3



Facteurs pronostiques après un CIS

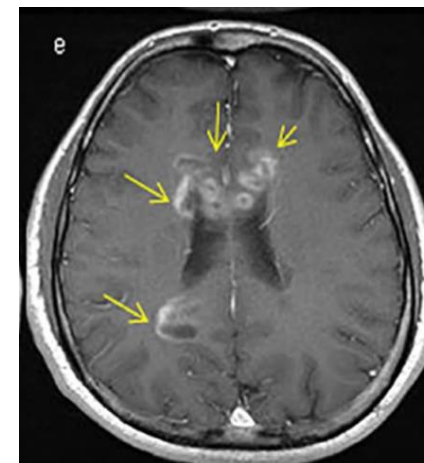
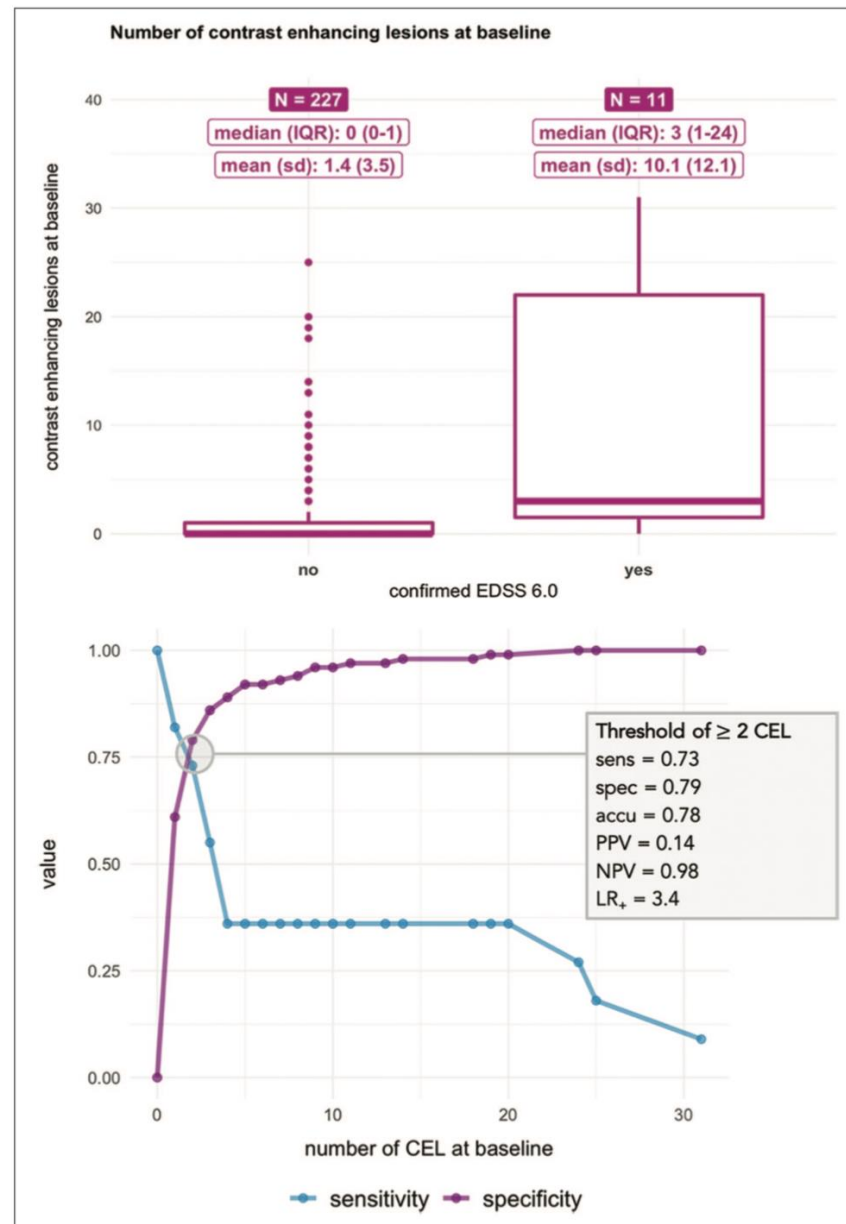
SEP agressive :
EDSS \geq à 6
dans les 10 ans



**20 lésions T2
IRM baseline**

Facteurs pronostiques après un CIS

SEP agressive :
EDSS \geq à 6
dans les 10 ans

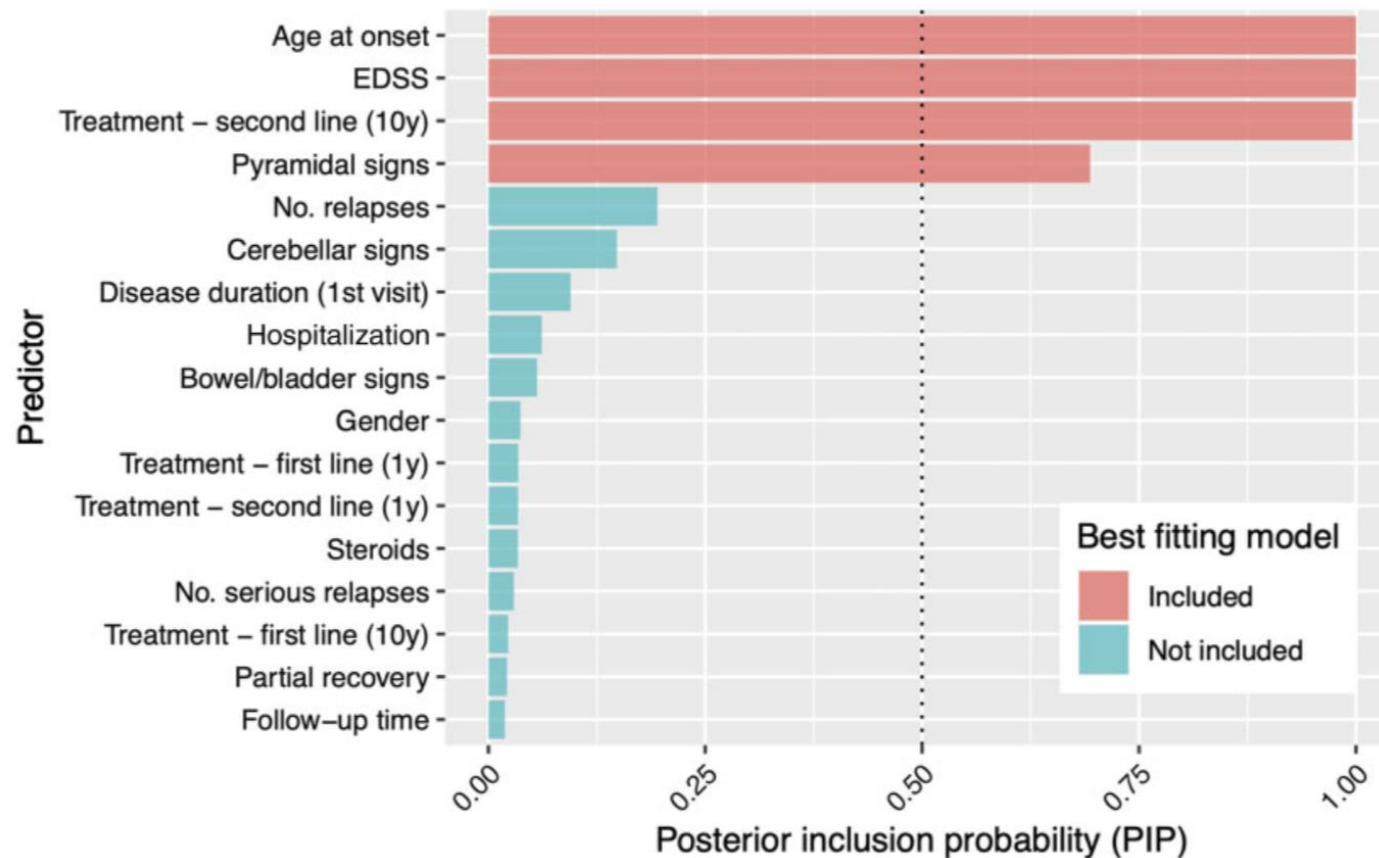


**2 lésions gado +
IRM baseline**

Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis

MS base

SEP aggressive :
EDSS \geq à 6
dans les 10 ans



Âge > 35 ans
EDSS \geq 3 (1A)
Signes Pyr (1A)

Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis

166 patients CIS suivis 15 ans

Devenir à 15 ans: 15% de SPMS

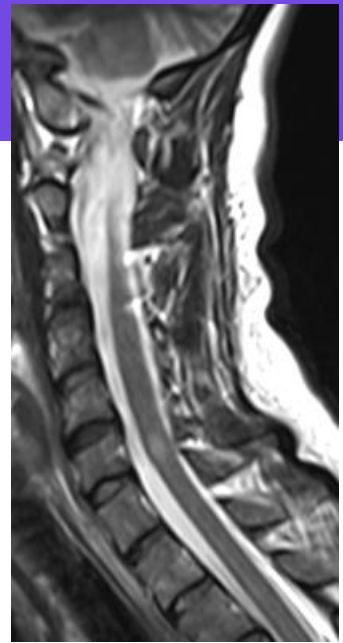


Table 2 Multivariable logistic regression models investigating early MRI predictors of secondary progressive disease course after 15 years

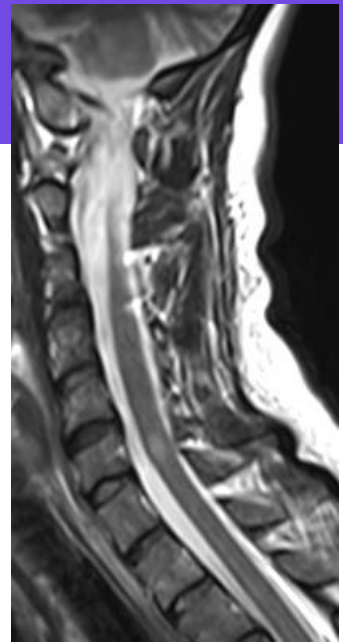
	Odds ratio	95% CI	P	C-statistic	Accuracy (95% CI)
Baseline (n = 164)				0.76	85% (79%, 90%)
Baseline GdE lesions (versus 0)					
	1.33	0.35, 5.07	0.678		
≥ 2	3.16	1.08, 9.23	0.035		
≥ 1 baseline spinal cord lesions (versus 0)	4.71	1.72, 12.92	0.003		
Baseline-1 year (n = 136)				0.86	91% (85%, 95%)
Baseline GdE lesions (versus 0)					
	2.31	0.47, 11.40	0.306		
≥ 2	4.58	1.19, 17.71	0.027		
≥ 1 new spinal cord lesions (versus 0)	5.72	1.67, 19.56	0.005		
≥ 1 new infratentorial lesions (versus 0)	7.02	2.06, 23.94	0.002		
Baseline-3 years (n = 121)				0.89	88% (81%, 94%)
≥ 1 new spinal cord lesions (versus 0)	38.68	4.67, 320.53	0.001		
≥ 1 new infratentorial lesions (versus 0)	3.28	0.87, 12.31	0.079		

Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis






166 patients CIS suivis 15 ans
Devenir à 15 ans: 15% de SPMS

- **IRM *baseline*:**
 - 5% SPMS à 15 ans si pas de lésion médullaire ni gado+
 - 45% SPMS à 15 ans si **lésion médullaire et 2 lésions gado+**
- **IRM à 1 an: nouvelles lésions médullaires ou infratentorielles associées à conversion en SPMS**
 - 85% risque si IRM initiale avec 2 lésions gado+ ET nouvelle lésion médullaire/intra-tentorielle à 1 an

**Nouvelles lésions médullaires et infra-tentorielles précoces
sont prédictives du passage en SP à 15 ans**



Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype

Ellen Iacobaeus, Georgina Arrambide , Maria Pia Amato, Tobias Derfuss ,
Sandra Vukusic , Bernhard Hemmer , Mar Tintore 
and Lou Brundin; for the 2018ECTRIMS Focused Workshop Group*.

Multiple Sclerosis Journal

2020, Vol. 26(9) 1031–1044

DOI: 10.1177/
1352458520925369

© The Author(s), 2020.



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Clinical **Table 4.** ‘Red flags’ that may indicate highly active MS

- At onset
 - Older age^{6,7}
 - Motor symptoms^{6,20}
- During early follow-up
 - Poor recovery from the first two relapses²⁰
 - High relapse frequency (≥ 3) within the first 2 years after MS onset²⁷
 - Any signs of breakthrough disease within 2 years of treatment with a highly active DMT^{72,73}
- Combined factors

Age > 35 years at symptom onset, EDSS ≥ 3.0 in the first year, and presence of pyramidal signs in the first year of disease evolution (32.0% risk)¹⁴

Imaging

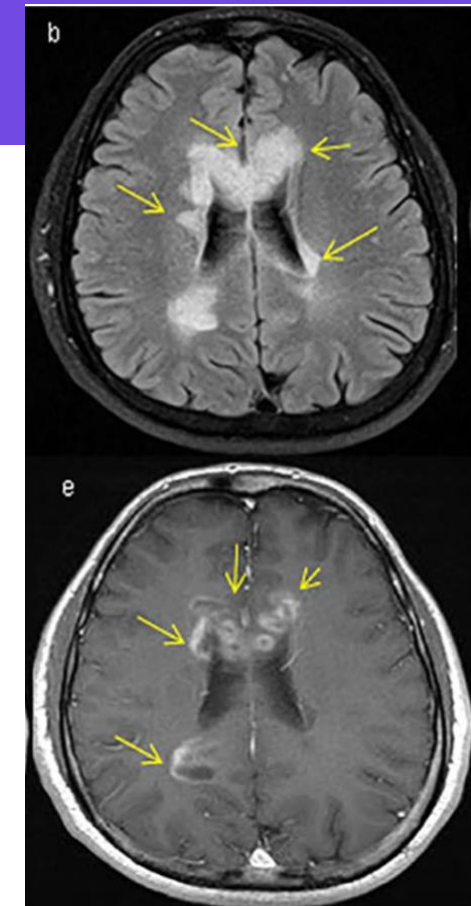
- At onset
 - ≥ 2 Gd+ lesions¹⁰
 - High T2 lesion load^{68,71}
 - Presence of spinal cord $>$ infratentorial lesions^{33,34,74}
- During early follow-up
 - ≥ 2 new Gd+ lesions^{30,71}
 - ≥ 1 new spinal cord lesions³⁰
 - Atrophy measures, possibly spinal cord $>$ brain; PBVC decrease below -0.817% in the first year^{37,70,75,76}

Combined factors

≥ 20 lesions on T2-weighted images and ≥ 2 Gd+ lesions at disease onset (18.9% risk)¹³

Biomarkers

- At the time of diagnosis^a
 - NfL CSF levels > 386 ng/L⁵²
- During follow-up
 - Upper tertile NfL levels in serum or CSF⁸²

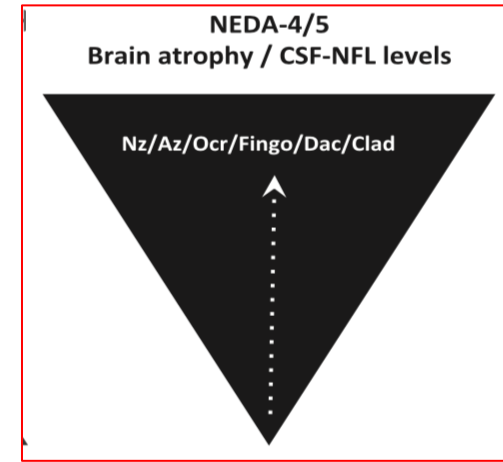


EDSS \geq 3 (1A)
Signes Pyr (1A)



2 lésions gado +
20 lésions T2
Lésions ME
IRM baseline

Critères de mauvais
pronostic
Risque = SEP agressive



Pour tous : traitement précoce

Absence de critères de
mauvais pronostic

