

ENIGM: Enquête Nationale à propos de l'introduction du finGolimod en relais au natalizuMab



Mikael Cohen¹, Elisabeth Maillart², Sandra Vukusic³, David Brassat⁴, Jérôme De Sèze⁵, Ayman Tourbah⁶, Christine Lebrun¹, pour le Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP)

1 - Service de Neurologie, CHU de Nice; 2 - Service de Neurologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris; 3 - Service de Neurologie, CHU de Lyon; 4 - Service de Neurologie, CHU de Toulouse; 5 - Service de Neurologie, CHU de Strasbourg; 6 - Service de Neurologie, CHU de Reims

Introduction

Natalizumab et fingolimod, deux molécules pour une même indication

Le natalizumab (NTZ) et le fingolimod (FTY) sont deux molécules bénéficiant d'une AMM identique dans le traitement des formes actives de sclérose en plaques (SEP) rémittentes.

Le natalizumab, anticorps anti VLA-4, mis sur le marché en France en 2007, dispose d'une efficacité démontrée dans les essais cliniques et en pratique clinique. La principale limite à son utilisation réside dans le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) stratifié en fonction de la sérologie JC virus, de la durée de traitement par NTZ (supérieure ou inférieure à 2 ans, et par les antécédents d'immunosuppression).

Le fingolimod, modulateur des récepteurs S1P, mis sur le marché en France en fin d'année 2011, est le premier traitement de fond de la SEP disponible par voie orale. Un changement de traitement (**switch**) du NTZ vers le FTY peut être envisagé par le neurologue et/ou par le patient, soit en cas de risque de LEMP présumé élevé, soit chez des patients présentant une intolérance ou une inefficacité du NTZ. L'impact de la galénique du FTY peut également engendrer une demande de switch par le patient.

Cependant, **aucune recommandation** n'a été établie à ce jour pour définir les modalités de ce switch. A l'heure actuelle, les décisions sont le plus souvent prises **au cas par cas** par les neurologues traitants, parfois suite à une discussion de dossiers dans le cadre de **réunions de concertation thérapeutique** régionales.

Méthodologie: l'étude ENIGM

Etude prospective menée par le CFSEP

Patients chez qui un switch (NTZ vers FTY) a été programmé

Recueil de données prospectif
Questionnaire anonymisé Google Docs envoyé en avril 2012

Analyse **descriptive** des données

Recherche de **facteurs prédictifs de l'efficacité**
Analyse univariée puis régression logistique

Patient:	«Période NTZ»	Fenêtre thérapeutique	«Période FTY»
Age, sexe	Durée de traitement EDSS de début-fin Statut JC Motif d'arrêt	Durée Traitement de relais Rechute?	Motif de choix EDSS Evolution sur 6 mois
Antécédents thérapeutiques			

Résultats: 198 patients et 36 centres tertiaires

36 CHU et CH régionaux du CFSEP

5 centres ont participé mais n'ont pas réalisé de switch

198 patients inclus / environ 4500 patients traités par NTZ

Prévalence du switch 4%

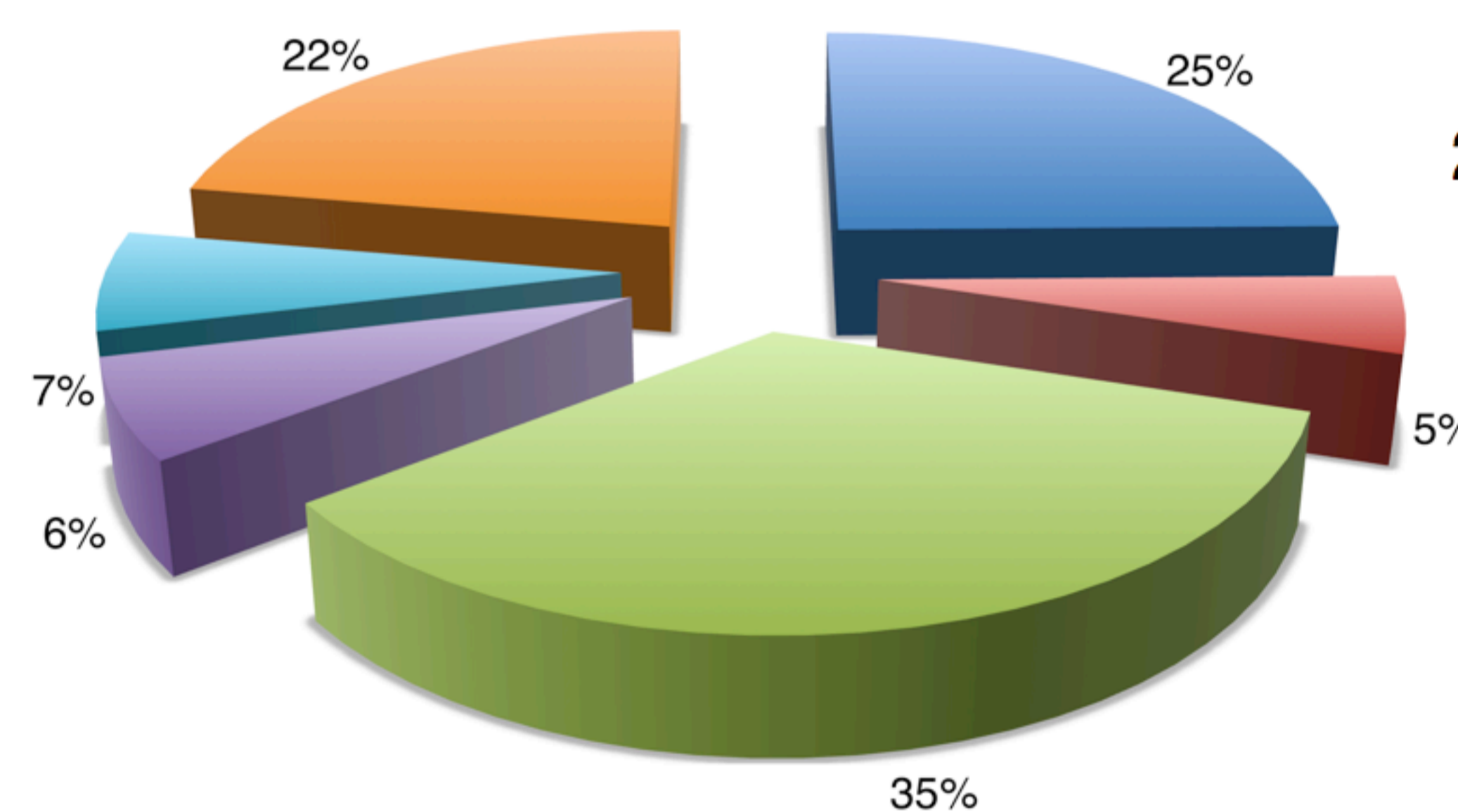
Age moyen: 40 ans

Sexe ratio F/H: 2,25



Collaborateurs et membres CFSEP:

Elisabeth Maillart, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, David Brassat, Jérôme De Sèze, Ayman Tourbah, Sandrine Wiertelowski, David Laplaud, Sylvie Courtois, Faycal Derouiche, Loïc Chambaud, Clotilde Boulay, Bruno Brochet, Marc Debouverie, Olivier Casez, Olivier Heinzlef, Jean Christophe Ouallet, Bruno Stankoff, Giovanni Castelnovo, Emmanuelle Le Page, Gilles Defer, Nathalie Derache, Olivier Anne, Eric Berger, Lucien Rumbach, Jean-Philippe Camdessanche, Audrey Kopf, Marie Fleury, Irina Malikova, Jean Pelletier, Abdullatif Al Khedr, Christian Zaenker, Gilles Edan, Thibault Moreau, Agnes Fromont, Audrey Rico, Frédéric Blanc, Nicolas Collongues, Pascal Barth, Pierre Louiset, Sophie Pittion, Pierre Clavelou, Frédéric Taithe, Patrick Vermersch, Helene Zephir, Alain Creange, Olivier Gout, Anne Marie Guennoc, Marc Coustans, Gregory Taurin, François Lallement, François Rouhart, William Camu, Eric Thouvenot, Pierre Labauge, Pierrette Seelrayers, Christine Lebrun Frenay



1 Période NTZ: en moyenne 30 perfusions (1-80)

EDSS stable (3.6)

Le risque de LEMP est le principal motif d'arrêt du Tysabri (40%)

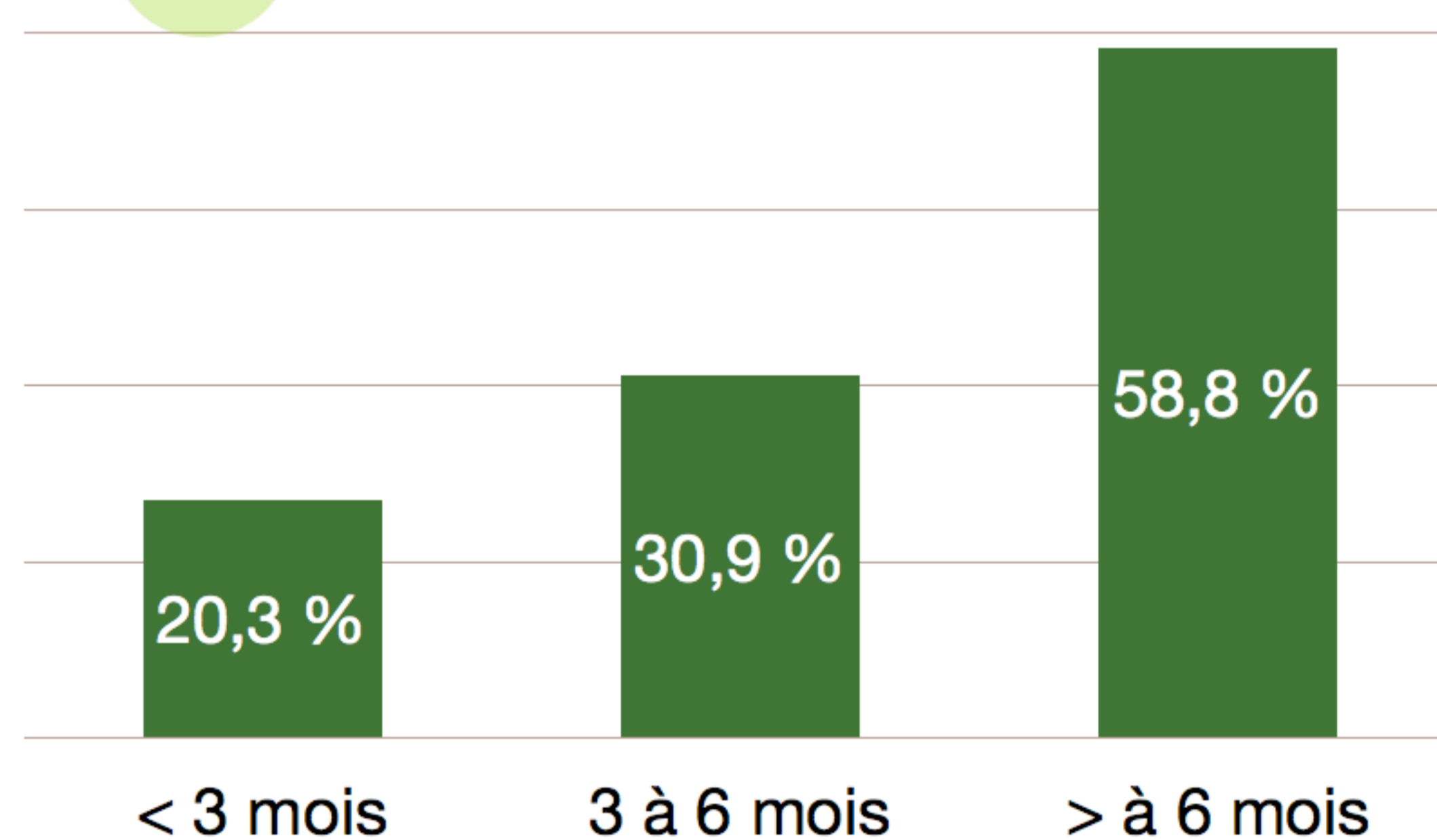
Autres causes principales:

choix du patient (25%), inefficacité (20%), intolérance (6%)

25% des patients présentent les 3 facteurs de risque de LEMP

- JCV+, ≥ 24 mois de NTZ, ATCD d'immunosuppression
- JCV+, < 24 mois de NTZ, ATCD d'immunosuppression
- JCV+, ≥ 24 mois de NTZ, pas d'ATCD d'immunosuppression
- JCV+, < 24 mois de NTZ, pas d'ATCD d'immunosuppression
- JCV-
- Statut JCV non connu

2 Fenêtre thérapeutique (FT)



Le risque de rechute est fortement corrélé à la durée de la FT (cf graphique; p=0,002).

Ce risque est également **plus élevé chez les patient arrêtant le NTZ à cause d'un problème d'efficacité ou de tolérance** en comparaison aux patients arrêtant le traitement pour un motif «délibéré» (Odds ratio 3,05 [1,5-6]; p<0,002)

3 Période FTY

>6 mois de recul sans rechute: 50% des patients
<6 mois de recul, pas de rechute: 25%

25% des patients ont présenté au moins 1 poussée

Seul facteur prédictif de rechute sous FTY: **survenue d'une rechute pendant la fenêtre thérapeutique** (Odds ratio 3,1 [1,26-7,58]; p=0,014)

6 arrêts de traitement (3%)

Manque d'efficacité (3) dont 1 aggravation sévère
Intolérance biologique (2)
Mauvaise compliance (1)

6% des switches ont été motivés par la forme galénique du FTY

Conclusion et perspectives

ENIGM représente à ce jour la plus grande série disponible de patients ayant switché du NTZ vers le FTY. Les résultats suggèrent:

Que le switch du NTZ vers le FTY présente un risque de rechute soit pendant la FT soit après introduction du FTY

Que ce risque est très nettement supérieur au risque de LEMP au vu des données actuelles

Les indications de switch devraient donc être restreintes aux patients présentant une inefficacité ou une intolérance au NTZ

Les résultats de cette étude pourraient être potentialisés par l'étude de données d'imagerie (IRM). La poursuite du suivi pourrait également permettre de préciser les facteurs pronostiques de l'évolution.