

Jeudi 21 avril 2016

MedDay rapporte les données complètes des études pivots de phase IIb / III MS-SPI / MS-ON avec MD1003 dans la sclérose en plaques à AAN



-) **Premier médicament capable d'inverser la progression de la maladie chez les patients atteints de SP progressive**
-) **Les données de la phase d'extension démontrent une efficacité soutenue jusqu'à 2 ans**
-) **Les deux études soutiennent l'efficacité spécifiquement chez les patients atteints de MS progressive non active**
-) **Meilleure taille d'effet jamais observée dans cette population**
-) **Bon profil de sécurité**

Paris, France, 21 avril 2016 - MedDay, société de biotechnologie spécialisée dans le traitement des maladies neurologiques, annonce aujourd'hui les résultats complets de l'étude MS-SPI et MS-ON, incluant les données d'extension MS-SPI qui seront présentées au L'Académie américaine de Neurologie 2016 Réunion annuelle aujourd'hui.

Des études MS-SPI et MS-ON ont testé l'efficacité du [MD1003, une biotine de qualité pharmaceutique brevetée administrée à une dose de 300 mg par jour dans le traitement de la sclérose en plaques \(SM\) et en particulier du type de SEP le plus difficile à traiter, celui de MS progressive](#), pour laquelle il n'existe pas de médicament approuvé.

Globalement, ces données montrent la meilleure taille d'effet jamais observée à ce jour et confirment le bon profil de sécurité de MD1003.

Ayman Tourbah, chercheur principal des études, CHU de Reims, Département de neurologie, France, a commenté les résultats complets de l'étude: "Les résultats complets de l'étude MS-SPI sont particulièrement remarquables. C'est la première fois qu'un médicament a inversé la progression de la maladie dans une proportion statistiquement significative de patients. En outre, si l'on considère le changement moyen de l'échelle d'incapacité étendue (EDSS), les données se comparent très favorablement à tous les essais précédents qui ont examiné le même critère. Presque aucune progression n'a été observée chez les patients traités par MD1003 pendant 24 mois et cela n'a jamais été observé auparavant. Lorsque nous comparons ces résultats à d'autres essais dans la SP progressive impliquant plus de 6000 patients dans l'ensemble, c'est clairement la meilleure taille d'effet jamais observé. L'essai MS-ON n'a pas réussi à atteindre son critère d'évaluation primaire, mais cela est probablement dû à la majorité des patients ayant une EM rémittente en cours de rééducation dans cet essai. En effet, si l'on se concentre sur les patients atteints du phénotype de neuropathie chronique progressive, ils semblent avoir bénéficié du médicament de la même manière que les patients dans l'essai MS-SPI. Les résultats des deux études sont donc cohérents et indiquent que le ciblage du métabolisme des neurones et des oligodendrocytes représente une approche prometteuse et novatrice de

la thérapie modificatrice de la maladie dans la SP progressive, en particulier chez les patients atteints d'une maladie progressive non active.

Résultats des études MS-SPI

L'étude MS-SPI a été conçue pour évaluer le potentiel de MD1003 pour inverser la progression de la maladie chez les patients atteints de MS progressive non active. Les patients inclus dans l'étude ont dû démontrer la progression d'incapacité due à la maladie au cours des deux années précédentes sans aucune preuve d'activité inflammatoire. Les patients ont été randomisés pour recevoir MD1003 (n = 103) ou placebo (n = 51) pendant 12 mois, suivis d'une phase d'extension de 12 mois au cours de laquelle tous les patients ont reçu MD1003, mais sont restés aveugles quant à savoir s'ils avaient reçu le médicament actif pendant la première phase. Le critère d'évaluation primaire était particulièrement difficile et défini comme la proportion de patients ayant soit une amélioration de l'EDSS ou TW25 (chronométrée de 25 pieds) après neuf mois (M9) confirmée à 12 mois (M12), ce qui correspond à un retour confirmé de la progression.

Le critère d'évaluation primaire a été atteint ($p = 0,0051$), avec 12,6% des patients dans le bras MD1003 montrant un retour confirmé de progression à M9 (confirmé à M12), comparé à aucun (0%) dans le groupe placebo. Au cours de la phase d'extension de 12 mois, les patients initialement sur MD1003 ont présenté une amélioration soutenue par rapport à la ligne de base, avec 13,2% des patients présentant une amélioration à M18 (confirmée à M24) et 15,4% des patients présentant une amélioration à M24. Lorsque les patients du groupe placebo ont été remplacés par MD1003 pour la phase d'extension, la proportion de répondants a atteint 7,1% à M18 (confirmée à M24) et 11,9% à M24, démontrant que le traitement avec MD1003 a inversé la progression chez certains patients.

Le critère du jugement principal a été appuyé par le changement moyen d'EDSS par rapport à la ligne de base dans la population globale. L'EDSS moyen a diminué entre M0 et M12 dans le groupe MD1003 (-0,03) par rapport à la progression dans le groupe placebo (+ 0,13, $p = 0,014$). Au cours de la phase d'extension, les valeurs sont demeurées relativement constantes par rapport à la ligne de base chez les patients maintenus sur MD1003 (de -0,03 à 0,04 à M24), indiquant une efficacité soutenue, tandis que les patients initialement traités par placebo ont cessé de progresser sur EDSS une fois passé à MD1003 (de +0,13 à M12 à +0,15 à M24, par rapport à la ligne de base).

L'efficacité de l'EDSS a également été confirmée par l'échelle de l'impression globale de changement clinique (CGI) clinique moyenne, qui était pire à M12 dans le groupe placebo par rapport au groupe MD1003 ($p < 0,0001$). Il est resté constant dans la phase d'extension pour les patients initialement sur MD1003 et amélioré après les patients ont été changés de placebo à MD1003. En conséquence, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes à la fin de la phase d'extension ($p = 0,92$).

Résultats des études MS-ON

L'étude MS-ON a été conçue pour étudier si MD1003 pourrait accélérer la récupération, suite à une rémission incomplète d'une rechute aiguë et / ou améliorer spécifiquement les patients atteints d'une incapacité progressive. À cette fin, l'étude a inclus des patients atteints d'une perte visuelle fixe (≥ 6 mois) après une névrite optique aiguë au cours des trois années précédentes (neuropathie optique chronique non progressive, n = 62) et des patients atteints de sclérose en plaques présentant une perte visuelle progressive évaluée à deux Différentes visites au cours des trois années précédentes (neuropathie optique progressive, n = 31). La phase contrôlée par placebo était de 24 semaines (65 patients ont reçu MD1003 et 28 ont reçu un placebo) suivis d'une phase d'extension de 24 semaines au cours de laquelle tous les patients (n = 92) ont reçu MD1003. Le critère d'évaluation principal était le changement moyen par rapport à la ligne de base dans l'acuité visuelle à 100% à 24 semaines de l'œil sélectionné (défini comme l'œil ayant la pire acuité visuelle et l'aggravation aiguë ou progressive au cours des trois années précédant l'inclusion).

Les résultats finaux ont montré que, globalement, les patients qui ont reçu MD1003 ont été légèrement amélioré / aux patients qui ont reçu le placebo (moyenne de 3,1 lettres dans le bras MD1003 *versus* 1,8 lettres dans le groupe placebo). Cependant, la différence n'a pas atteint une signification statistique. Les patients des groupes MD1003 et placebo ont continué à s'améliorer pendant la phase d'extension (moyenne de 4,25 lettres dans le bras MD1003 initial *contre* 4,0 lettres dans le groupe placebo commuté sur MD1003).

Des analyses de sous-groupes définies de façon prospective ont permis de déterminer que seuls les patients atteints d'ON progressive peuvent bénéficier du MD1003, alors qu'aucun effet n'a été observé dans le plus grand sous-groupe de patients présentant un AV non progressif après une rechute. Au cours de la phase contrôlée par placebo, les patients du sous-groupe ON chronique chronique qui ont reçu MD1003 ont amélioré en moyenne 2,75 lettres, tandis que les patients qui ont reçu le placebo ont empiré d'une moyenne de -1,45 lettres. Au cours de la phase de prolongation de 24 semaines, les patients qui ont reçu MD1003 ont continué à s'améliorer (jusqu'à une moyenne de 4,55 lettres) tandis que ceux qui étaient initialement sur le placebo ont cessé de s'aggraver après avoir été commuté au médicament actif (moyenne de -1,2 lettres à 48 semaines).

Sécurité

Les résultats des essais MS-SPI et MS-ON montrent que, dans l'ensemble, MD1003 est bien toléré. L'incidence des événements indésirables était semblable dans les deux groupes dans les deux études. Chez certains patients, des données de laboratoire anormales ont indiqué que le MD1003 pouvait affecter les résultats d'analyses immunologiques utilisant des anticorps et des substrats biotinylés.

Commentant les résultats complets de l'étude, le professeur Bruce Cree, UCSF, Etats-Unis, chercheur principal dans la prochaine étude américaine avec MD1003, a commenté: « Ensemble, ces études sont très prometteuses et donner l'espoir d'une condition qui a jusqu'à présent été largement intraitable En utilisant des traitements ciblant la neuro-inflammation. Que l'étude d'extension de l'essai SPI a montré une durabilité apparente de l'effet suggère que la dose élevée biotine peut avoir des propriétés modifiant la maladie en plus de son rôle proposé dans l'amélioration du métabolisme énergétique. De plus, l'effet positif de la dose élevée de biotine indique une nouvelle ligne d'investigation pour comprendre la pathophysiologie de la SP progressive .

À propos de MS progressive

La SP est la maladie neurologique invalidante la plus fréquente chez les jeunes adultes, les premiers symptômes se manifestant généralement entre 20 et 40 ans. Dans la majorité (85%) des cas, les patients éprouvent une phase initiale de dysfonctionnement neurologique rémittente-rémittente (EMRR), qui évolue typiquement vers une maladie secondaire progressive à un stade ultérieur de l'évolution clinique. Une fois que la SEP est en phase progressive, les individus subissent une aggravation progressive de leur handicap neurologique. La SP progressive primaire (PPMS), caractérisée par la progression de la maladie depuis son apparition, affecte 10 à 15% des patients atteints de SEP. La maladie progressive (SPMS ou PPMS) peut être divisée en une maladie progressive active ou non active basée sur l'existence ou non d'une activité inflammatoire superposée. On a montré que les médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs diminuent la fréquence des rechutes et des lésions du SNC dans la SP récidivante. Ces médicaments peuvent également retarder la progression du sous-groupe de patients atteints de SP progressive active. Cependant, il n'existe actuellement aucun médicament ciblant la SP progressive non active, ce qui représente la population la plus grande et la plus difficile à traiter.

Dans la SP en rechute, les lymphocytes et les monocytes du système immunitaire adaptatif périphérique infiltrent le cerveau périvasculaire et le tissu médullaire provoquant une inflammation focale qui peut être identifiée sur l'imagerie comme des lésions aiguës augmentant le contraste. La caractéristique histopathologique de ces lésions est la lésion des cellules oligodendrogiales qui enveloppent les axones de la myéline, la membrane cellulaire qui améliore la résistance électrique et permet une conduction saline par le système nerveux. Les axones eux-mêmes sont généralement relativement épargnés. En revanche, la SP progressive est principalement associée à une

dégénérescence axonale progressive, une démyélinisation chronique et, habituellement, peu ou pas d'inflammation. On considère que la dégénérescence axonale résulte d'une défaillance énergétique causée par une démyélinisation chronique et une dysfonction mitochondriale.

À propos de MD1003

MD1003 est une biotine de qualité pharmaceutique brevetée hautement dosée qui a déjà montré son efficacité chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive. MD1003 a un mode d'action unique qui agit potentiellement sur deux cibles liées à la MS progressive: (1) il active le cycle de Krebs, principal vecteur de production d'énergie qui protège contre la dégénérescence axonale et (2) il active potentiellement les acétyl-CoA carboxylases ACC1 et ACC2), les enzymes limitant la vitesse dans la synthèse des acides gras nécessaires pour la réparation de la myéline. Le médicament est déjà commercialisé dans certains pays européens dans le cadre de programmes d'accès précoce.

À propos de MedDay

MedDay est une société privée de biotechnologie développant de nouveaux médicaments ciblant le métabolisme cérébral pour les maladies neurodégénératives. La société a été fondée en 2011 par Frédéric Sedel, MD, PhD (Chief Executive Officer); Et Guillaume Brion, MD (Directeur des Opérations). Le candidat pipeline le plus avancé de la Société est MD1003 pour le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire et secondaire. Pour plus d'informations, veuillez [consulter](http://www.medday-pharma.com) : www.medday-pharma.com .

Les références

Sedel, et al. Mult Scler Relat Disord. 2015 Mar; 4 (2): 159-69

Sedel, et al. Neuropharmacologie. 2015 Sep 5. doi: 10.1016 / j.neuropharm.2015.08.028.

Peyro Saint Paul L et al. Expert Opin Drug Métab Toxicol. 2016 Mar; 12 (3): 327-44

Pour plus d'information veuillez contacter:

MedDay Pharmaceuticals

Courrier [électronique](mailto:contact@medday-pharma.com) : contact@medday-pharma.com

Consilium Strategic Communications

Mary-Jane Elliott, Jonathan Birt, Laura Thornton

Tél: +44 (0) 20 3709 5700

Courrier [électronique](mailto:medday@consilium-comms.com) : medday@consilium-comms.com

[<Retour](#)