



MD1003 (biotine à fortes doses) chez des patients atteints de SEP progressive

Étude pivot de phase III en double aveugle versus placebo

Par le Pr Ayman TOURBAH
service de Neurologie, CHU de Reims, Faculté de Médecine, URCA
Membre du CIRMA de la Fondation ARSEP

Les résultats de MS-SPI, étude pivot randomisée en double aveugle testant l'efficacité du MD1003 contre placebo ont été présentés à l'occasion de la session plénière sur les essais cliniques de l'Académie Américaine de Neurologie (AAN - American Academy of Neurology) à Washington (USA) le 24 avril 2015.

L'étude a été menée dans 16 centres français de référence de Sclérose en Plaques (SEP), et sponsorisée par MedDay, une société biotechnologique axée sur le traitement des troubles du système nerveux.

La SEP est la maladie neurologique incapacitante la plus fréquente chez l'adulte jeune, les premiers symptômes se manifestant généralement entre 20 et 40 ans. Dans la majorité (85%) des cas, la maladie débute par une phase rémittente-récurrente suivie quelques années plus tard par une phase secondairement progressive (SEP-SP). La SEP primaire progressive (SEP-PP) touche environ 15% des patients et se caractérise par une progression dès le début de la maladie. Une fois dans la phase progressive, les troubles neurologiques s'aggravent d'année en année, selon un rythme comparable entre les formes PP et les formes SP. Des recommandations récentes ont proposé de regrouper la SEP-PP et la SEP-SP en une entité dénommée "maladie progressive".

Le MD1003 est un médicament expérimental qui pourrait à la fois favoriser la myélinisation et renforcer l'apport d'énergie dans la conduction axonale. Il s'agit d'un ingrédient pharmaceutique actif administré à la dose de 300 mg par jour par voie orale. Il est susceptible d'agir sur la SEP progressive au niveau de deux cibles principales: (1) il active les acétyl-CoA carboxylases (ACC1 et ACC2), les enzymes qui permettent de synthétiser, à partir de l'acétyl-CoA, le malonyl-CoA qui est à la base de la biosynthèse des acides gras et lipides nécessaires à la synthèse myélinique par les oligodendrocytes; et (2) il active le cycle de Krebs dans les axones démyélinisés augmentant la synthèse d'ATP et la production d'énergie. Ces deux cibles permettraient d'inverser l'état d'hypoxie virtuelle des neurones et prévenir leur dégénérescence.

La preuve de concept du MD1003 a été obtenue dans une étude ouverte menée chez 23 patients atteints de SEP progressive. Le traitement a permis d'observer une amélioration clinique portant notamment sur le score EDSS, permettant de suivre l'incapacité neurologique chez les patients atteints de Sclérose en Plaques.

L'étude MS-SPI est une étude randomisée 2:1, à double insu, contrôlée contre placebo qui a duré un an. Les patients inclus dans l'étude sont âgés de 18 à 75 ans et atteints d'une SEP PP ou SP avec un EDSS compris entre 4,5 et 7 et une progression de la maladie au cours des deux dernières années. Les critères de non inclusion comprennent les patients ayant reçu un traitement de fond dans les 3 mois ou un traitement par fampridine dans le mois précédent l'entrée dans l'étude. De plus la maladie ne devait pas être active (poussée ou lésion active gadolinium positive à l'IRM) dans l'année précédente l'inclusion.

Le recrutement des patients a débuté en octobre 2013 et s'est terminé en janvier 2014 avec 166 patients sélectionnés et 154 patients randomisés (103 dans le bras MD1003 et 51 dans le bras placebo). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative en termes de caractéristiques démographiques entre les deux groupes de patients. Toutes les analyses ont été réalisées selon le principe d'intention de traiter (ITT), tous les patients randomisés ont été analysés selon le bras de traitement qui leur avait été attribué lors de la randomisation.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a été défini comme la proportion de patients ayant présenté une amélioration au bout de neuf mois (M9), avec une confirmation de l'amélioration à 12 mois (M12). L'amélioration a été définie soit comme une diminution du score EDSS (score de handicap) par rapport au score de base (d'au moins 1 point pour un score EDSS en début d'étude $\leq 5,5$ et d'au moins 0,5 point pour un score EDSS ≥ 6), soit comme une amélioration du score TW25 (test mesurant la vitesse de marche du patient sur une distance de 25 pieds [7,62 m.]) d'au moins 20 %. La comparaison pour chaque résultat s'est fondée sur les meilleurs scores EDSS et TW25 obtenus lors des visites de sélection et de randomisation.

Le critère principal de l'étude a été atteint ($p = 0,0051$, test exact de Fisher) dans la population en intention de traiter avec 12,6 % des patients du bras MD1003 présentant une amélioration du score EDSS (échelle d'incapacité) ou du score au TW25 (test mesurant la vitesse de marche du patient sur une distance de 25 pieds [7,62 m.]) à 9 mois, confirmé à 12 mois en comparaison à aucun des patients (0 %) du bras placebo. Deux fois plus de patients ont atteint le critère principal avec l'EDSS qu'avec le TW25.

Le critère principal est étayé par les analyses secondaires indiquant une diminution du risque de progression de la maladie. La variation moyenne du score EDSS entre M0 et M12 a diminué dans le groupe MD1003 (-0,03) par rapport à l'aggravation observée dans le groupe placebo (+0,13, $p = 0,015$). Dans le bras MD1003, seuls 4 % des patients traités par le MD1003 ont montré une progression du score EDSS à 9 mois confirmée à 12 mois contre 13 % dans le groupe placebo ($p = 0,07$), ce qui correspond à une diminution de 67 % du risque de progression dans le bras actif au cours de la période de l'étude.

Le MD1003 a été globalement bien toléré. L'incidence globale des événements indésirables a été semblable dans les deux groupes. Un patient est décédé d'un suicide dans le bras actif ; cet événement n'a cependant pas été considéré comme lié au médicament. Chez 5 patients, des anomalies apparentes de certains paramètres biologiques sont liées aux interférences du MD1003 avec les résultats des dosages « immuno-enzymatiques » basés sur des anticorps ou des substrats biotinylés. Cela nécessite une information adéquate des patients et des professionnels de santé.

Au total, il s'agit du premier médicament capable à la fois de ralentir le taux de progression de la maladie et d'entraîner une amélioration d'une proportion significative de patients atteints de la SEP progressive. D'autres résultats sont en attente, notamment ceux de l'IRM, susceptibles d'apporter des données complémentaires sur le mécanisme d'action. Un deuxième essai de phase III contrôlé contre placebo est en cours visant à évaluer l'effet du MD1003 chez des patients atteints de SEP et présentant des difficultés visuelles liées à une névrite optique chronique. D'ores et déjà, **les résultats de l'essai MS-SPI**, de conception particulièrement innovante et exigeante, **sont très encourageants.** Le fait qu'aucun patient du groupe placebo n'ait atteint le critère principal indique que l'étude avait placé très haut la barre du critère principal d'évaluation. La proportion significative de patients présentant une amélioration à douze mois, accompagnée de la diminution du risque de progression de la maladie montrés par cette étude, suggère que le MD1003 pourrait constituer un nouveau traitement majeur pour les patients et les cliniciens dans le domaine de la Sclérose en Plaques.

POINTS FORTS :

- **Pour la première fois**, un médicament permet d'obtenir à la fois une amélioration significative d'une proportion de patients atteints de SEP progressive et une diminution du taux de progression de la maladie.
- Le **critère** d'évaluation principal est **atteint** ($p = 0,0051$)
- La variation moyenne du **score EDSS est améliorée** à 12 mois ($p = 0,015$)
- Le MD1003 est **bien toléré**



Vaincre
ensemble
la SEP