



Traitement de la SEP

Intérêts et limites du biomonitoring

Pr Gilles Defer

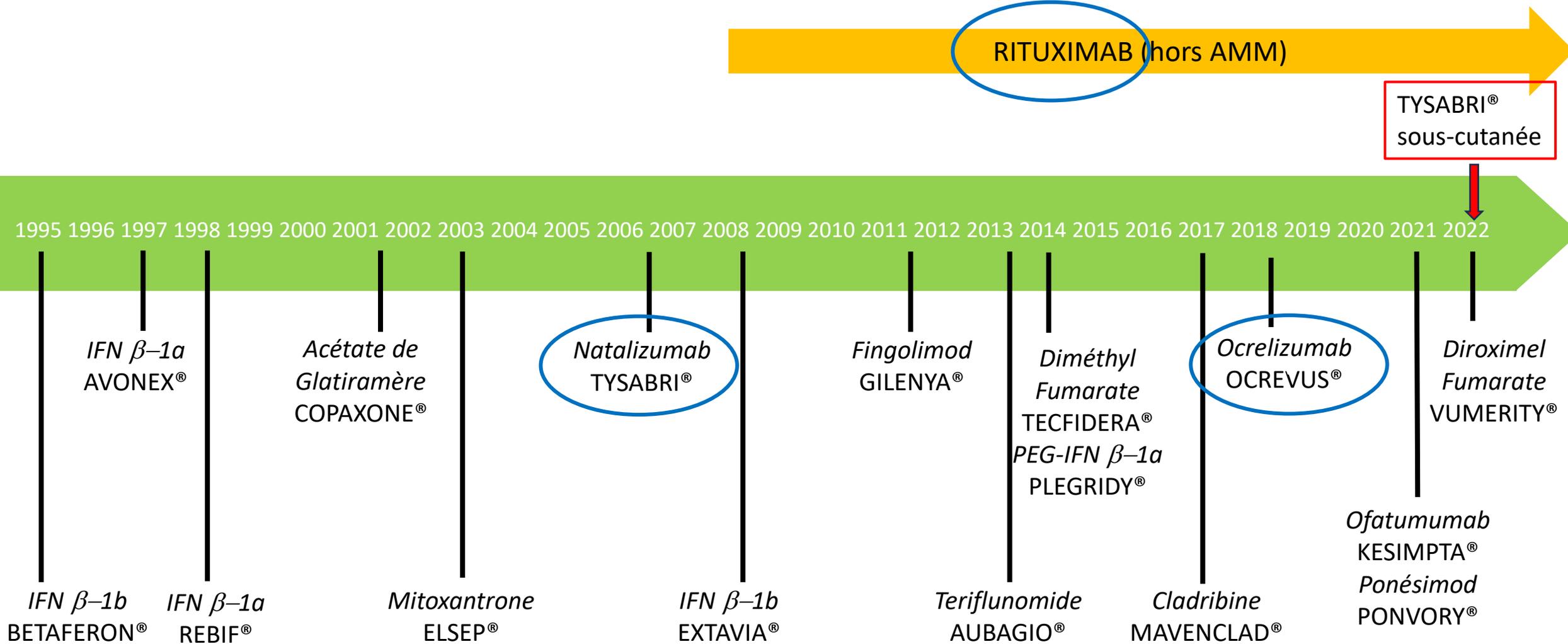
Centre Ressources et Compétences Sep et maladies apparentées

CHU de Caen et Réseau Normandie SEP

Disclosures

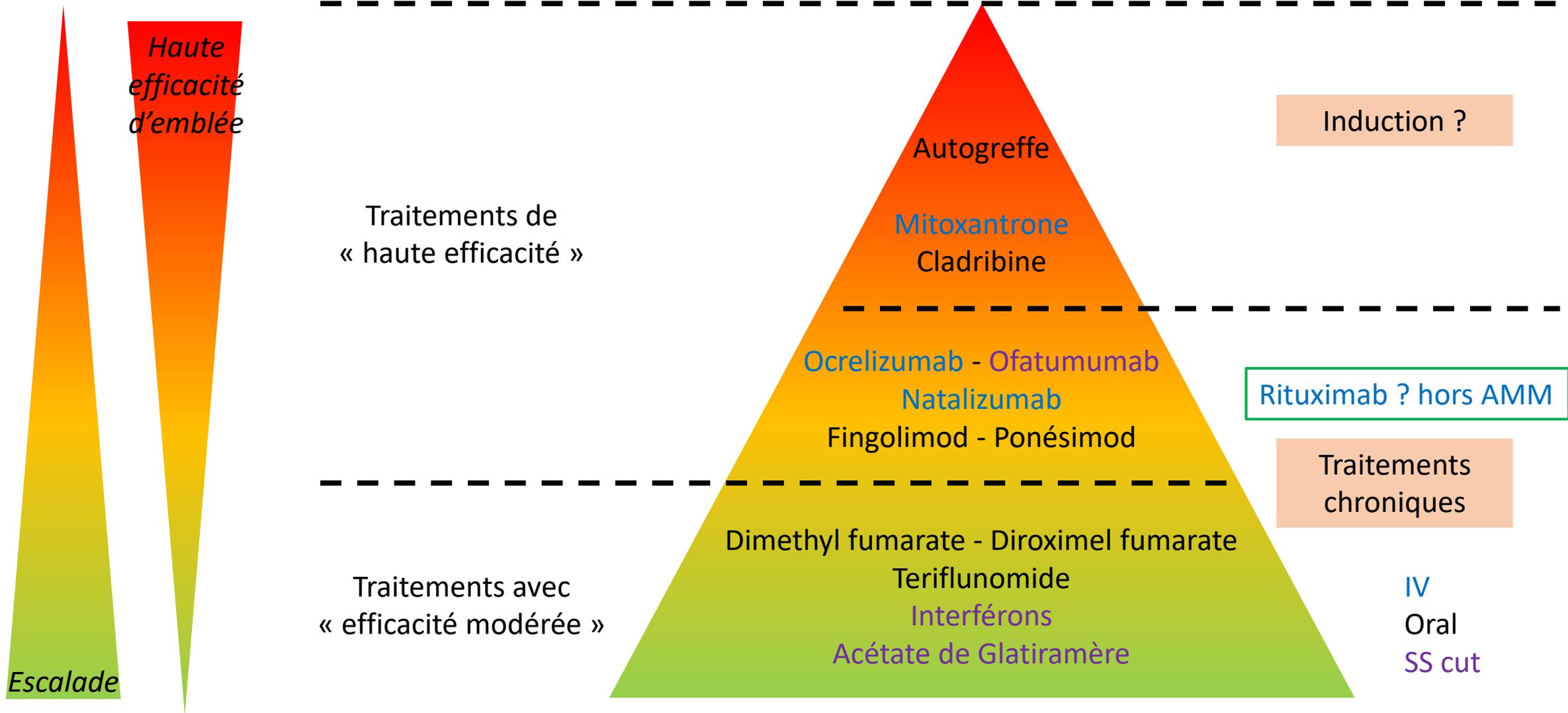
Gilles Defer has received personal compensation for the scientific advisory board for Biogen, BMS, Novartis, Genzyme, Merck Serono, Roche and Teva. He has received speaker honoraria and travel grants from Merck Serono, Biogen, BMS, Novartis, Roche, Genzyme Sandoz and Teva. His institution has received research support in his department from Merck Serono, Biogen, Novartis and Genzyme.

Historique des AMM des TT de fond de la SEP

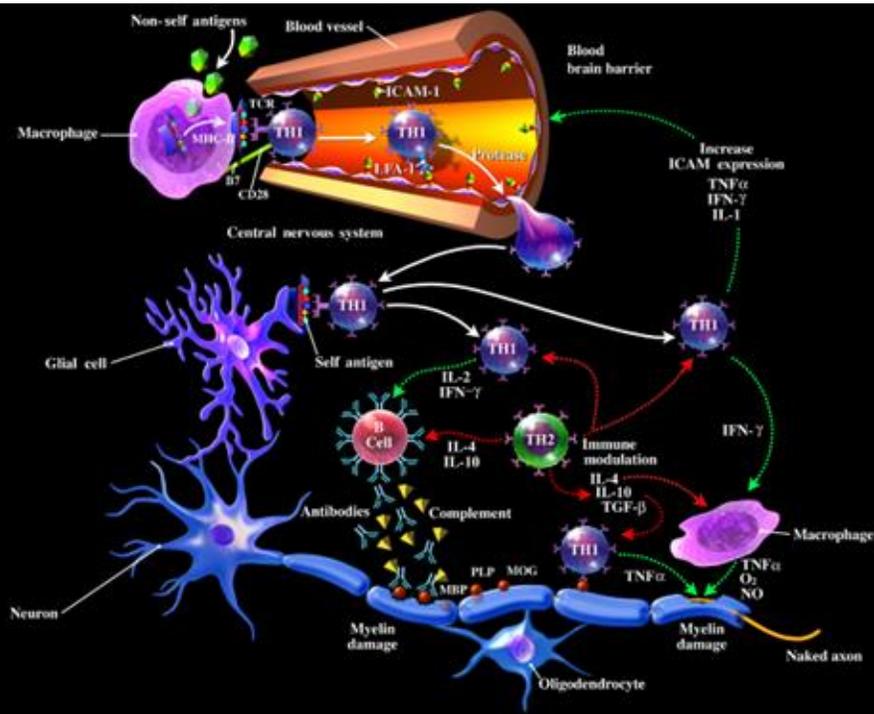


- Avril 2022 : GILENYA® = Fingolimod
- Janvier 2023: TECFIDERA® = Dimethyl Fumarate
- Fin 2023 : AUBAGIO® = Teriflunomide
- Mars 2024: TYSABRI® = Natalizumab

Evolution des concepts



Natalizumab



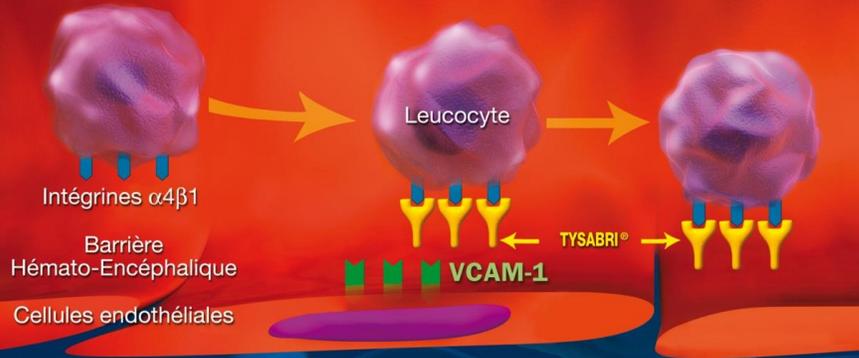
Mécanisme d'action Inhibiteur des molécules d'adhésion sélectives :
action spécifique sur les alpha-4 intégrines (CD49d)

Molécule Anticorps monoclonal humanisé

Mode d'administration Perfusion mensuelle (4 sem)

AMM 2006

Circulation



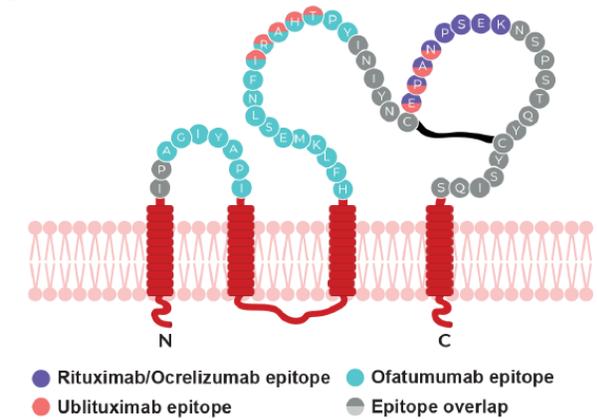
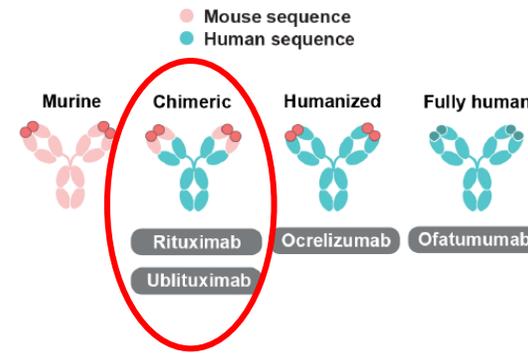
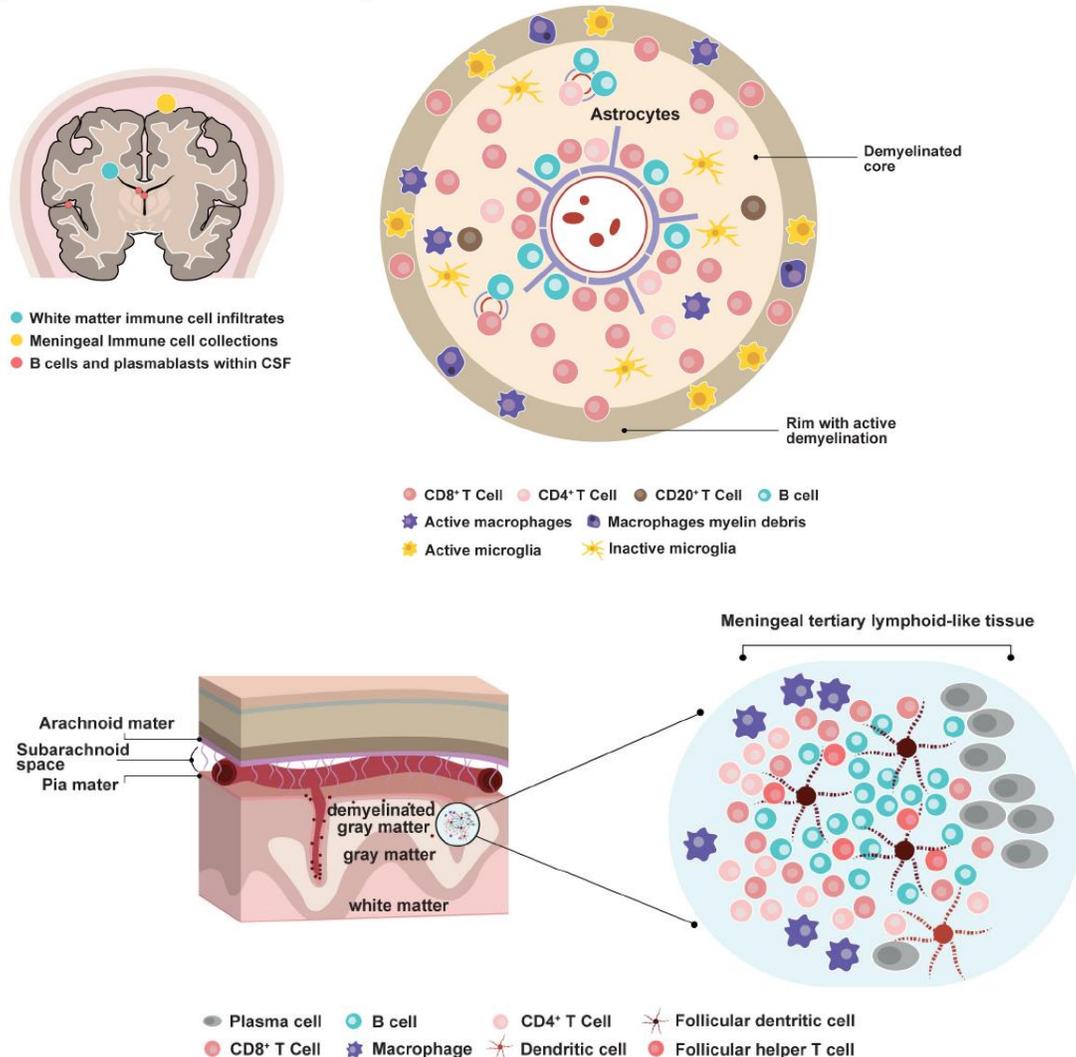
➤ Forme sous-cutanée AMM 2022



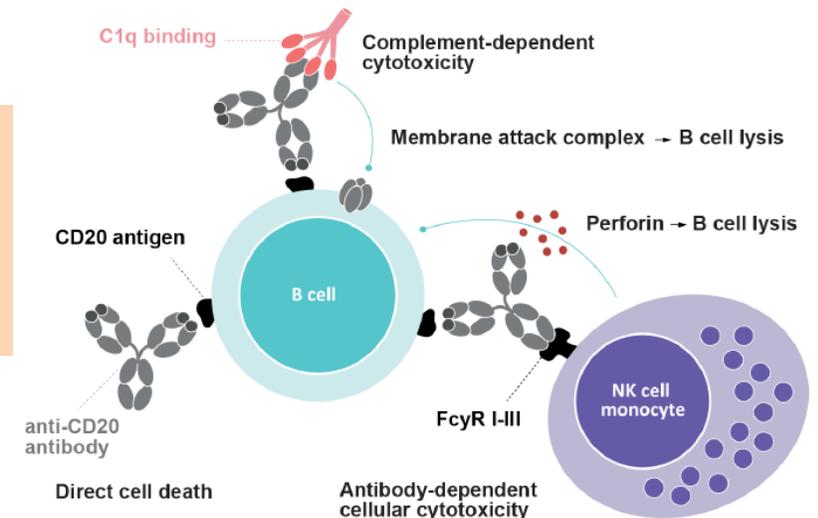
Rituximab*/Ocrelizumab/Ofatumumab

Rôle des lymphocytes B → Anti CD20 (*hors AMM)

De Seze et al, *Front Immunol* doi10.3389/fimmu.2023.1004795



Epitope
 et
 Mécanismes

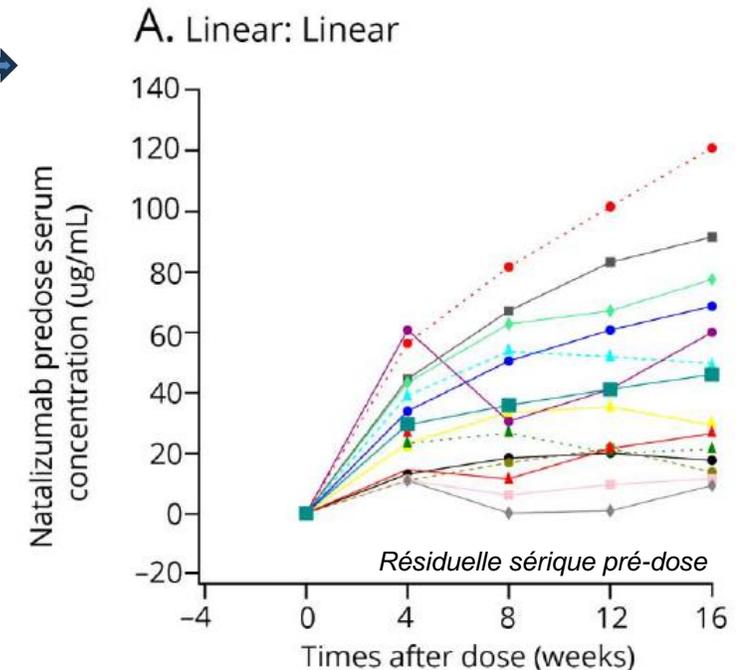


Natalizumab: pourquoi un biomonitoring

- Variabilité Inter-Individuelle élevée mais intra-individuelle faible
- Possibilité d'Anticorps Neutralisants
- Initialement : risque de LEMP (JC +) ayant conduit à l'utilisation de stratégie d'EID (Extended-Interval-Dosing) surtout argument médico-éco et confort patient
- Commercialisation forme sous-cutanée en 2022



Ghezzi et al, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019



- Etude par Cytométrie utilisant un anticorps anti-IgG4 fluorescent
 - Évalue la partie du NTZ fixée sur les cellules vs sites CD49d libres sur les cellules
 - saturation proche 70% (différentes cellules, *Harrer et al PLoS One* 2012; *Wipfler et al Acta Neurol Scand* 2014)
 - mesurable jusqu'à 28 sem après interruption (*Plavina et al* 2017)
 - saturation chute ++ < 50% quand NAT < 1 µg/ml, (*Kahtri et al Neurology*, 2009)

Natalizumab - Biomonitoring

CD49d expression as a promising biomarker to monitor natalizumab efficacy *Defer G et al; J Neurol Sci 2012*

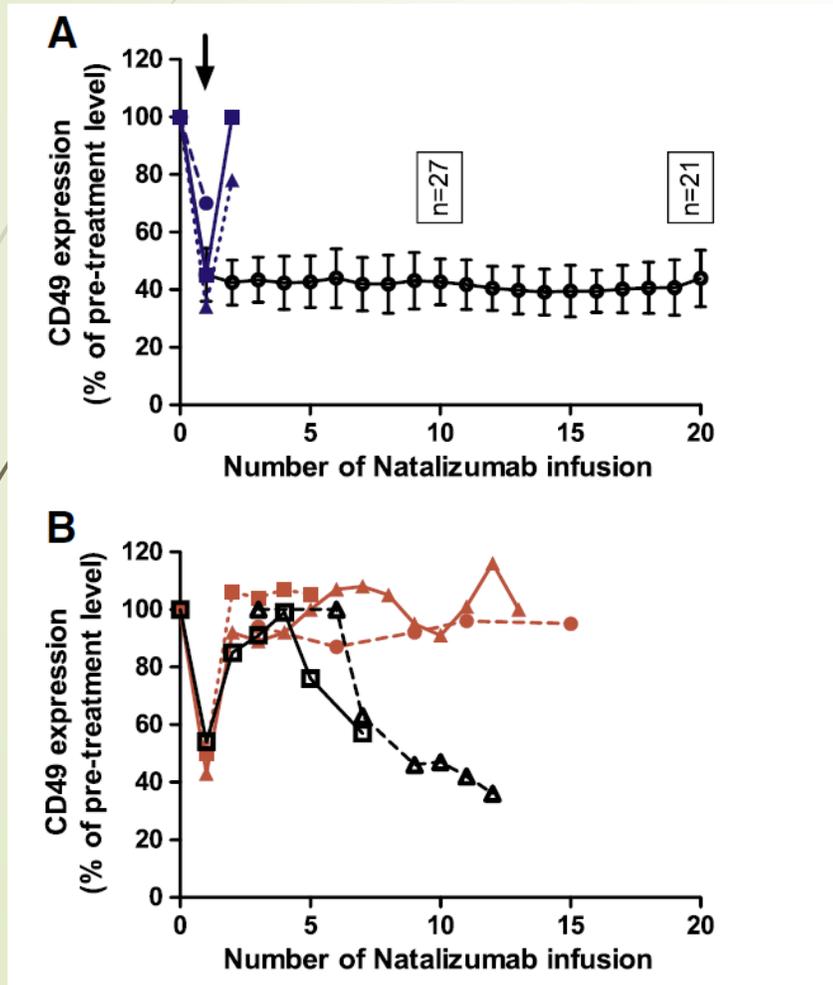


Table 1

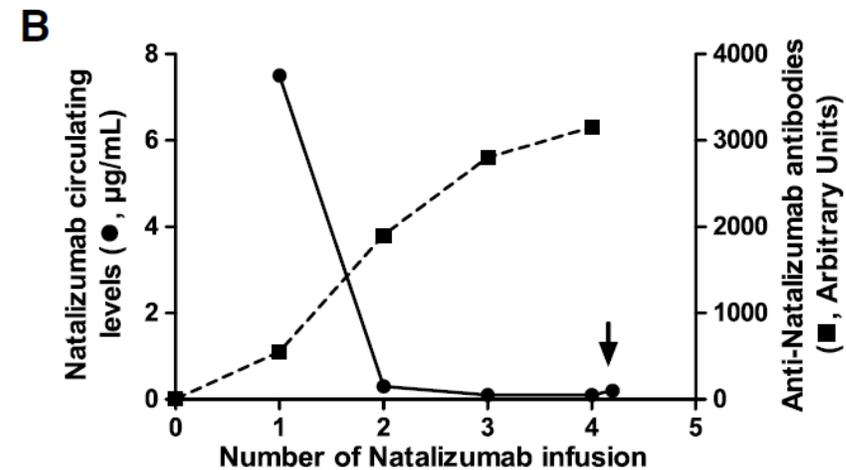
Baseline characteristics of multiple sclerosis patients treated with natalizumab (n = 49).

Women (%)	39 (79.6)
Age (yr; mean \pm SD)	38.2 \pm 8.2
Annual relapse rate before the first natalizumab infusion (mean \pm SD)	1.96 \pm 0.91
Disease duration since onset (yr; mean \pm SD)	9.5 \pm 5.8
Previous treatment	
Immunomodulating agents ^a (%)	40 (81.6)
Immunosuppressive agents ^b (%)	4 (8.2)
Corticosteroids (%)	2 (4.1)
None (%)	3 (6.1)
Initial EDSS score (mean \pm SD)	2.94 \pm 1.53
CD49d pre-treatment level (MFI ^c) (n = 47)	8434 \pm 1399

^a Interferon-beta1a and/or glatiramer acetate.

^b Cyclophosphamide, mitoxantrone, or azathioprine.

^c MFI: mean fluorescence intensity.

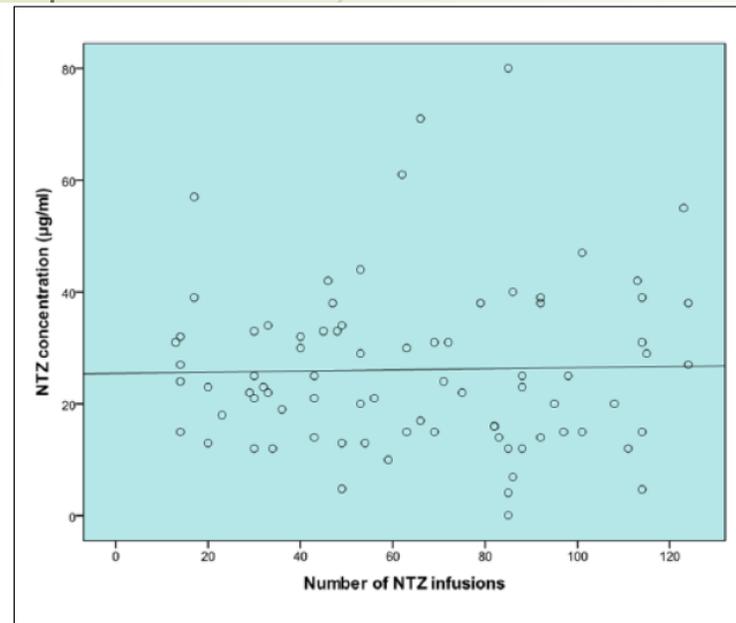


Natalizumab Bio-monitoring → Extended Interval Dosing (EID)

The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at time of re-dosing

van Kempen Z LE et al. Mult Scler. 2018 May;24(6):805-810

PK/PD : SID vs EID

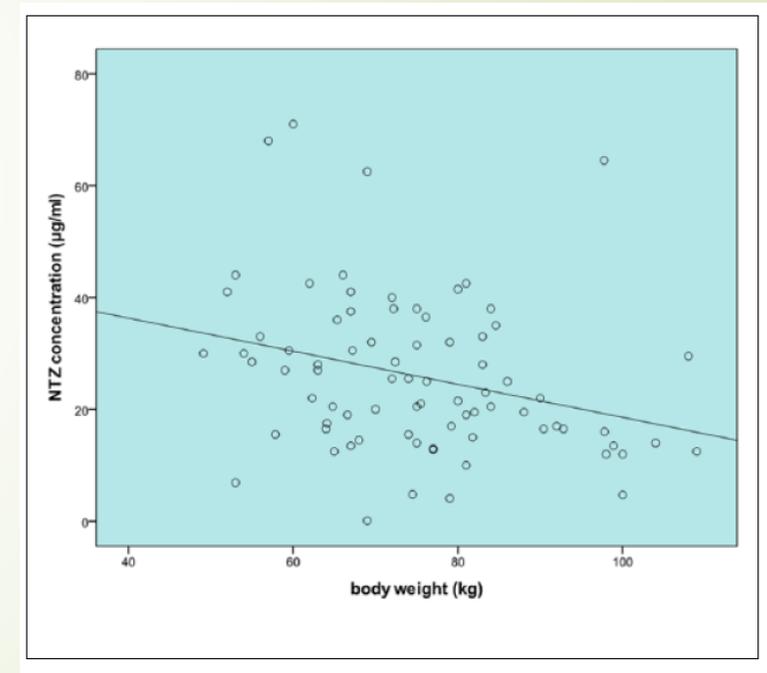


80 patients traités depuis au moins 1 an
prélèvement avant chaque nouvelle
cure (nadir/résiduelle)

Résiduelle significative (biologiquement efficace)

Concentration peu influencée par le nombre de cures

Rôle du poids (IMC élevé)



Étude pharmacocinétique confirme la possibilité de la pratique de l'EID en vie réelle

EID en vie réelle

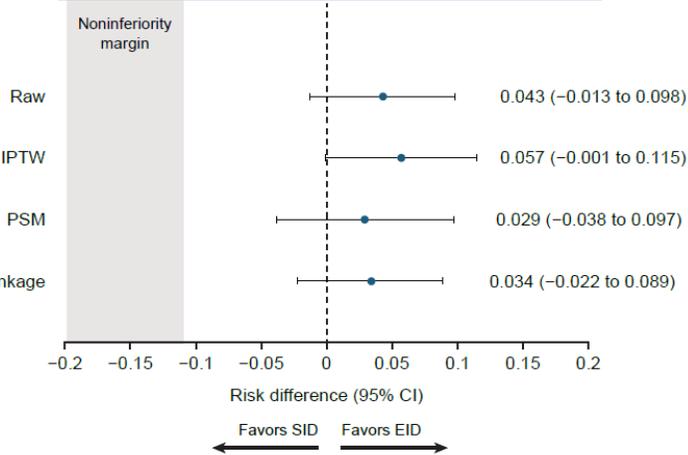
Neuro Ther (2023) 12:529–542
<https://doi.org/10.1007/s40120-023-00440-5>

ORIGINAL RESEARCH

Real-World Effectiveness of Natalizumab Extended Interval Dosing in a French Cohort

Juliette Pelle · Anais R. Briant · Pierre Branger · Nathalie Derache ·
 Charlotte Arnaud · Christine Lebrun-Frenay · Mikael Cohen ·
 Lydiane Mondot · Jerome De Seze · Kevin Bigaut · Nicolas Collongues ·
 Laurent Kremer · Damien Ricard · Flavie Bompaire · Charlotte Ohlmann ·
 Magali Sallansonnet-Froment · Jonathan Ciron · Damien Biotti ·
 Beatrice Pignolet · Jean-Jacques Parienti · Gilles Defer

Absence de poussée pendant 1 an



Neurotherapeutics (2020) 17:200–207
<https://doi.org/10.1007/s13311-019-00776-7>

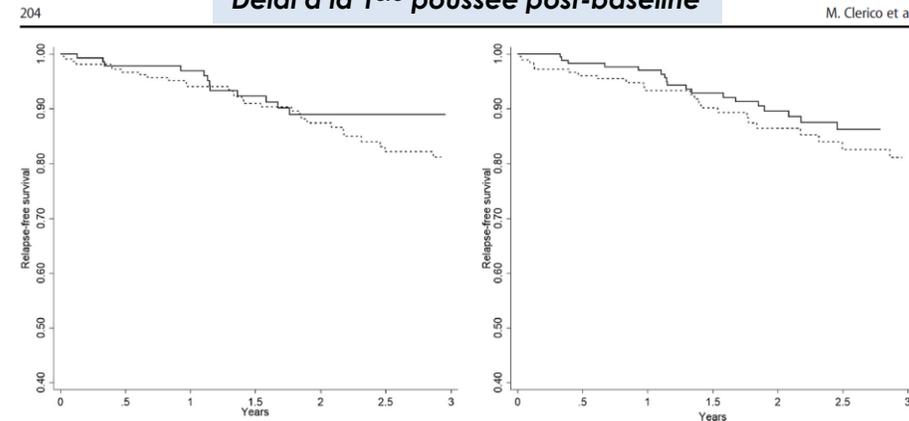
ORIGINAL ARTICLE



Extending the Interval of Natalizumab Dosing: Is Efficacy Preserved?

Marinella Clerico¹ · Stefania Federica De Mercanti¹ · Alessio Signori² · Marco Iudicello¹ · Cinzia Cordoli³ ·
 Elisabetta Signoriello⁴ · Giacomo Lus⁴ · Simona Bonavita⁵ · Luigi Lavorgna⁵ · Giorgia Teresa Maniscalco⁶ ·
 Erica Curti⁷ · Lorena Loreface⁸ · Eleonora Cocco⁸ · Viviana Nociti⁹ · Massimiliano Mirabella⁹ · Damiano Baroncini¹⁰ ·
 Giorgia Mataluni¹¹ · Dorian Landi¹¹ · Martina Petruzzo¹² · Roberta Lanzillo¹² · Ilaria Gandoglia¹³ · Alice Laroni¹⁴ ·
 Rita Frangiamore¹⁵ · Arianna Sartori¹⁶ · Paola Cavalla¹⁷ · Gianfranco Costantini¹⁷ · Maria Pia Sormani² ·
 Ruggero Capra³

Délai à la 1^{ère} poussée post-baseline



Clinical effectiveness of different natalizumab interval dosing schedules in a large Italian population of patients with multiple sclerosis

Clara Grazia Chisari,¹ Luigi Maria Grimaldi,² Giuseppe Salemi,³ Paolo Ragonese,³
 Pietro Iaffaldano,⁴ Simona Bonavita,⁵ Maddalena Sparaco,⁵ Marco Rovaris,⁶
 Alessia D'Arma,⁶ Alessandra Lugaresi,^{7,8} Maria Teresa Ferrò,⁹ Paola Grossi,⁹
 Alessia Di Sapio,¹⁰ Eleonora Cocco,¹¹ Franco Granella,¹² Erica Curti,¹² Vito Lepore,^{13,14}
 Maria Trojano,⁴ Francesco Patti,¹ on behalf of the Italian MS Register Study Group

Pas de différence sur risque survenue 1^{ère} poussée ou risque progression 1 ou 2 pts EDSS à tout moment

Aucune perte d'efficacité clinique et radiologique de l'EID chez les patients stables et ayant reçu au moins 1 an de traitement

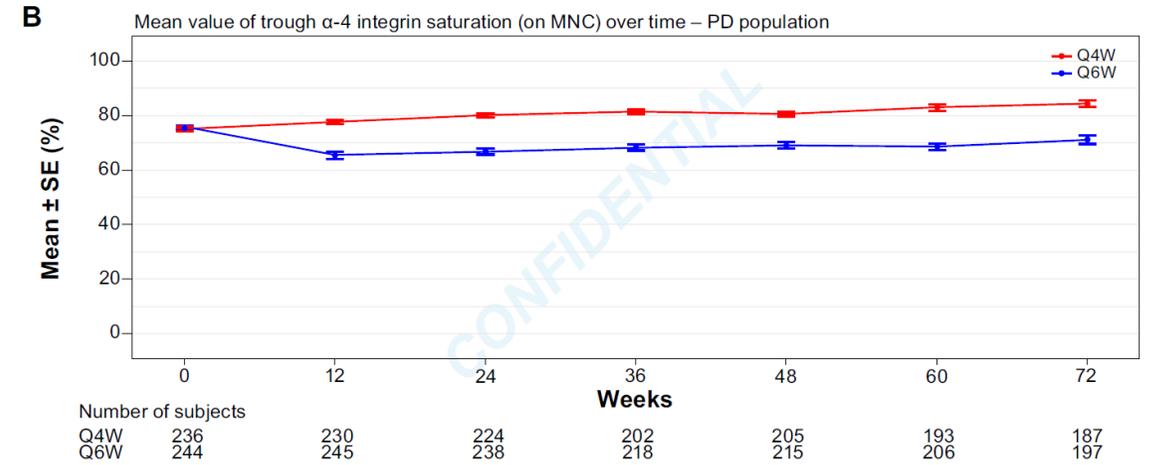
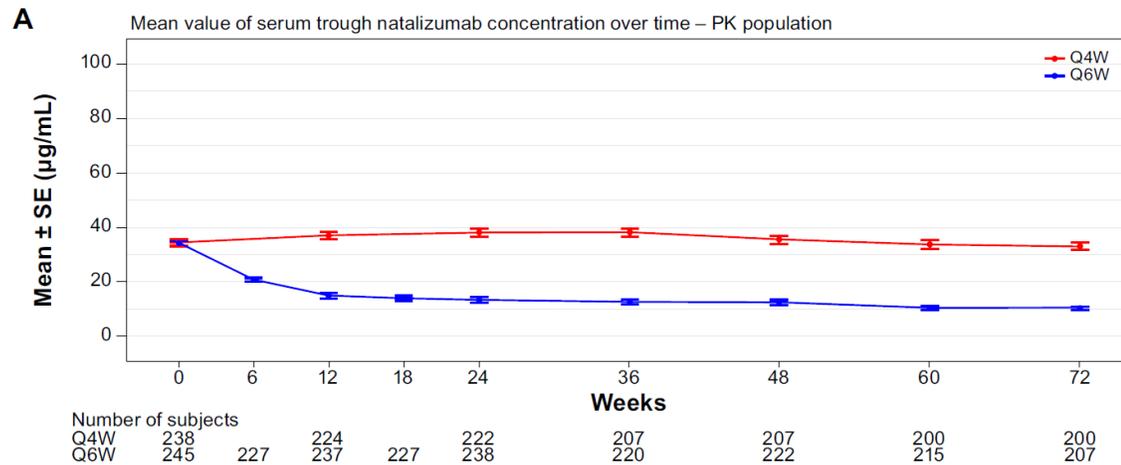
EID : données pharmacocinétiques

Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial

John F Foley, Gilles Defer, Lana Zhovtis Ryerson, Jeffrey A Cohen, Douglas L Arnold, Helmut Butzkueven, Gary Cutter, Gavin Giovannoni, Joep Killestein, Heinz Wiendl, Karen Smirnakis, Shan Xiao, George Kong, Robert Kuhelj, Nolan Campbell, on behalf of the NOVA study investigators*

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Natalizumab 6-Week Dosing vs Continued 4-Week Dosing for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

John F Foley, Gilles Defer, Lana Zhovtis Ryerson, Jeffrey A Cohen, Douglas L Arnold, Helmut Butzkueven, Gary Cutter, Gavin Giovannoni, Joep Killestein, Heinz Wiendl, Kexuan Li, Liesel Dsilva, Marie Toukam, Kyle Ferber, Jihee Sohn, Holly Engelman, Tyler Lasky
Neurol Neuroimmun NeuroInflam 2024 in press



Passage de 4 à 6 sem d'ID : réduction de 60-70% concentrations NTZ, et de 9-16% de la saturation

Valeurs en deçà des seuils d'efficacité clinico-biologique (>10µg/l et 50%)

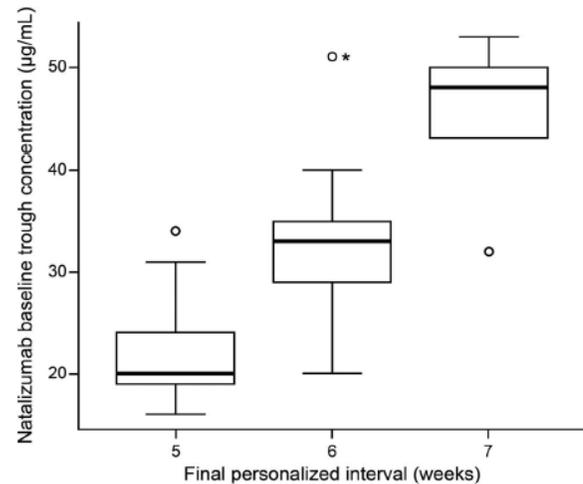
Natalizumab – application pratique Bio-monitoring

Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS. A prospective multicenter trial;
van Kempen, et al. Neurology 2020;95:e745-e754. doi:10.1212

Etude prospective multicentrique (4) bras unique
Patients stables depuis au moins 1 an sous NTZ
Passage en EID (5-7sem) (51 en EID sur 61)
basé sur concentration NTZ ($\geq 15\mu\text{g/ml}$)

Critère jugement primaire:
lésion gado + lors du suivi
Secondaires : IRM T2 /poussée/
EDSS/ QoLs

Figure 2 Baseline natalizumab trough concentration and final treatment interval



d'après van Kempen et al. Neurology 2020

Figure 3 Mean natalizumab trough concentration in patients with different final treatment intervals

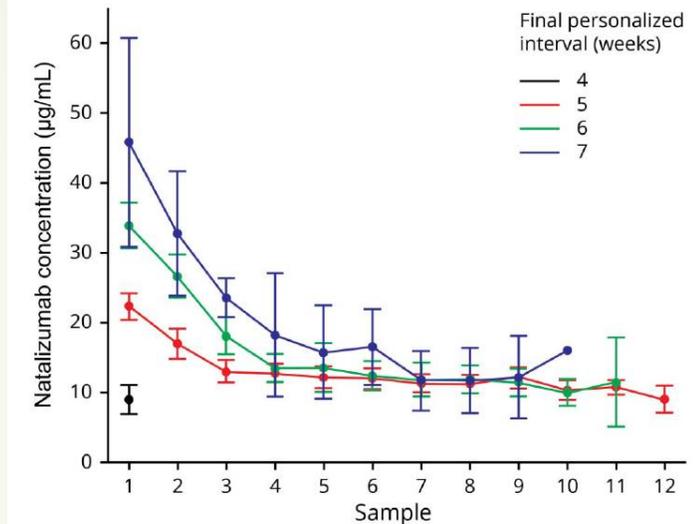
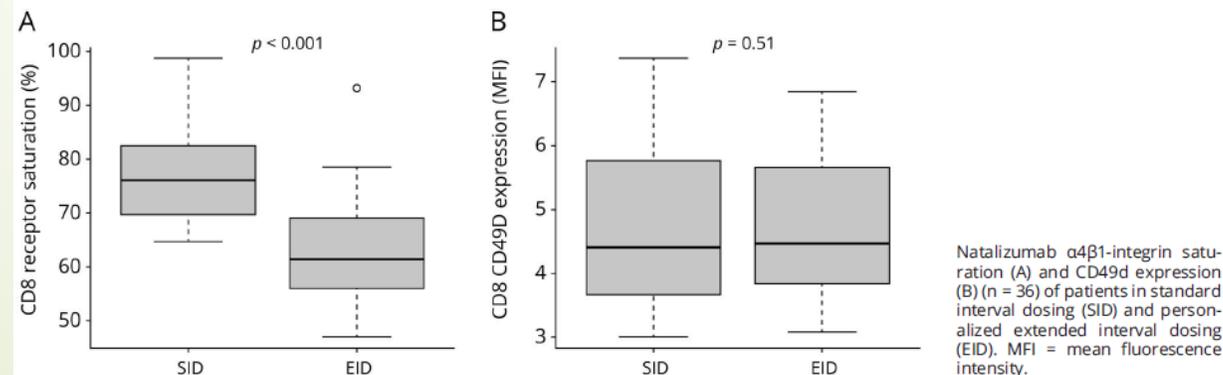


Figure 4 Natalizumab $\alpha 4\beta 1$ -integrin receptor saturation and CD49d expression



Natalizumab $\alpha 4\beta 1$ -integrin saturation (A) and CD49d expression (B) (n = 36) of patients in standard interval dosing (SID) and personalized extended interval dosing (EID). MFI = mean fluorescence intensity.

Suivi à un an (n=48)
et 2 ans (n= 28)

**Pas de différence
sur critère primaire
et secondaires
entre SID et EID**

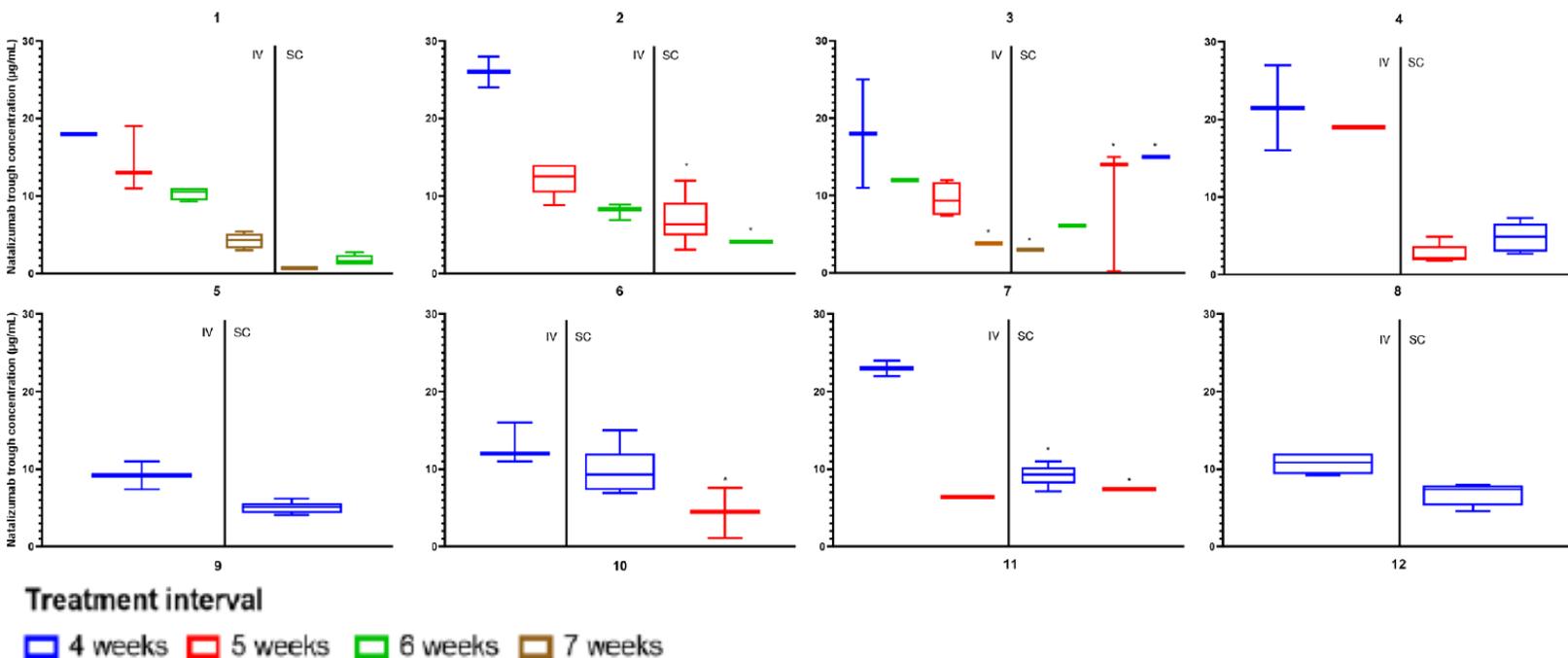
Quid de la sous-cutanée ?

Short report

Decrease of natalizumab drug levels after switching from intravenous to subcutaneous administration in patients with multiple sclerosis

Alyssa A Toorop ¹, Zoé L E van Kempen ¹, Maurice Steenhuis, ² Jessica Nielsen, ³ L G F Sinnige, ⁴ Gert van Dijk, ⁵ Christiaan M Roosendaal ⁶, Edo P J Arnoldus, ⁷ Elske Hoitsma, ⁸ Birgit I Lissenberg-Witte, ⁹ Brigit A de Jong, ¹ Bob W van Oosten, ¹ Eva M M Strijbis ¹, Bernard M J Uitdehaag, ¹ Theo Rispens, ^{2,10} Joep Killestein, ¹ On behalf of the NEXT-MS study group

15 participants switchés vers le Natalizumab SC :
taux de Natalizumab en administration SC était
réduit en moyenne de 55% comparativement à
l'administration IV (Exp (estimate) 0.45, 95% CI 0.39 to
0.53, p<0.001)



Subcutaneous administration of
natalizumab can lead to lower drug
concentrations compared to intravenous
administration

Liza M.Y. Gelissena, Sam Loveless, Alyssa A. Toorop,
Joep Killestein, Emma C. Tallantyre, Zoé L.E. van
Kempen

Mult Scler Relat Disord 2024

En résumé : Biomonitoring du natalizumab

- Permet de guider stratégie thérapeutique de l'EID et son suivi
- Surveillance passage voie IV → voie sous-cutanée
- Vigilance particulière en cas de surpoids
- *Oui ..mais quid de la prédiction du risque de poussée ou de reprise d'activité radiologique ??*

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Natalizumab 6-Week Dosing vs Continued 4-Week Dosing for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

John F Foley, Gilles Defer, Lana Zhovtis Ryerson, Jeffrey A Cohen, Douglas L Arnold, Helmut Butzkueven, Gary Cutter, Gavin Giovannoni, Joep Killestein, Heinz Wiendl, Kexuan Li, Liesel Dsilva, Marie Toukam, Kyle Ferber, Jihee Sohn, Holly Engelman, Tyler Lasky
Neurol Neurolimmun NeuroInflam 2024 in press



Majorité des patients (85 - 90%) ayant eu un échappement thérapeutique (poussée/lésions IRM) en SID ou EID avaient des taux NTZ >10 µg/mL et/ou saturation α4-integrin >50%.

A l'échelon individuel **ni la concentration, ni la saturation** ne sont prédictives de la survenue d'une poussée ou de l'apparition d'une nouvelle lésion à l'IRM

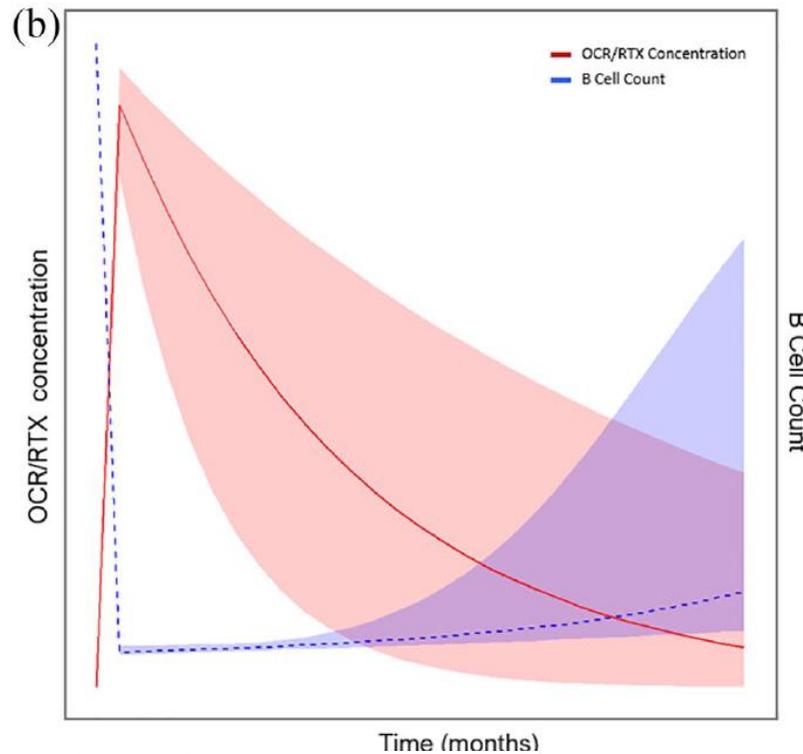


Autres biomarqueurs ?

Anti CD 20 (voie IV)

❖ Rituximab ou Ocrelizumab (voie IV semestrielle)

➤ Evaluation de la repopulation B avant chaque administration



La déplétion « B-cell » et le temps de repopulation sont associés aux concentrations d'Ocrélizumab (*Gibiensky et al, Br J Clin Pharmacol 2021*)

La repopulation B après dernière dose d'Anti CD20 met bien plus que 24 semaines, moment habituel de la réadministration
Phase II Ocré: médiane 72sem (*repopulation définie ≥ 80 CD19 μ L, 27-175 sem,)*)



Stratégie de dé-escalade
diminution de dose ou extension intervalle de dose

Received: 9 September 2019 | Revised: 29 October 2020 | Accepted: 3 November 2020
DOI: 10.1111/ncp.14458

ORIGINAL ARTICLE



Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO

Ekaterina Gibiansky¹ | Claire Petry² | Francois Mercier² | Andreas Günther² |

ARTICLE OPEN ACCESS

Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients

Erik Ellwardt, MD, Lea Ellwardt, PhD, Stefan Bittner, MD, and Frauke Zipp, MD

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018;5:e463. doi:10.1212/NXI.0000000000000463

Correspondence

Dr. E. Ellwardt
erik.ellwardt@unimedizin-mainz.de



Anti CD20

Justification « Dé-escalade »:

- hypogammaglobulinémie et risque infectieux
- COVID 19
- Réduction de l'efficacité vaccinale → EID

Rodriguez-Mogeda et al.
Journal of Neuroinflammation (2023) 20:215
<https://doi.org/10.1186/s12974-023-02900-z>

Journal of Neuroinflammation

RESEARCH

Open Access



Extended interval dosing of ocrelizumab modifies the repopulation of B cells without altering the clinical efficacy in multiple sclerosis

Carla Rodriguez-Mogeda^{1,2,3*}, Zoë Y. G. J. van Lierop^{2,3,4}, Susanne M. A. van der Pol^{1,2,3}, Loet Coenen^{1,2,5}

RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

Sustained Low Relapse Rate With Highly Variable B-Cell Repopulation Dynamics With Extended Rituximab Dosing Intervals in Multiple Sclerosis

Chiara Starvaggi Cucuzza, MD, Elisa Longinetti, PhD, Nicolas Ruffin, PhD, Björn Evertsson, MD, Ingrid Kockum, PhD, Maja Jagodic, PhD, Faiez Al Nimer, MD, PhD, Thomas Frisell, PhD, and Fredrik Piehl, MD, PhD

Correspondence
Dr. Piehl
fredrik.piehl@ki.se

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200056. doi:10.1212/NXI.0000000000200056

RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

Efficacy of Rituximab Outlasts B-Cell Repopulation in Multiple Sclerosis

Time to Rethink Dosing?

Roxane Clavierie, PharmD,† Marine Perriguet, MD,† Audrey Rico, MD, PhD, Clemence Boutiere, MD, Sarah Demortiere, MD, Pierre Durozard, MD, Frederic Hilezian, MD, Clea Dubrou, PharmD, Frederic Vely, PharmD, PhD, Jean Pelletier, MD, PhD, Bertrand Audoin, MD, PhD,* and Adil Maarouf, MD, PhD*

Correspondence
Dr. Audoin
bertrand.audoin@ap-hm.fr

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200152. doi:10.1212/NXI.0000000000200152

Pas de lien clair entre repopulation B et activité de la maladie

Problématique du cut-off B ? < 10 , < 50-80 μ L

Quel marqueur B ? : CD19, pré-B, memory B

Immunogénicité ?

En résumé: biomonitoring et Anti CD20

- Centré sur le suivi de la repopulation B
- Questions pratiques à résoudre :
 - B count cells
 - Marqueurs B
 - Timing
- *Intérêt du dosage sanguin à préciser*

Neurotherapeutics (2020) 17:1768–1784
<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00950-2>

CURRENT PERSPECTIVES



The Pharmacogenetics of Rituximab: Potential Implications for Anti-CD20 Therapies in Multiple Sclerosis

Michael Zhong^{1,2} • Anneke van der Walt^{1,2} • Maria Pia Campagna¹ • Jim Stankovich¹ • Helmut Butzkueven^{1,2} • Vilija Jokubaitis^{1,2}

Autres biomarqueurs ?



Neurofilament light chain (sNfL), Serum glial fibrillary acidic protein (sGFAP)

Conclusion

- Evolution des schémas d'administration au-delà de l'AMM
- Place du dosage médicament reste à préciser
- *Association aux nouveaux marqueurs biologiques de la réponse thérapeutique et de l'évolution ?*

Phase III

~~Evobrutinib~~

Fenebrutinib

Remibrutinib

Tolebrutinib

Masitinib

Frexalimab

Merci de votre attention

