

b

N°4
AOÛT
23

rain / *Special* MAG

TIRÉ À PART

○

Atrophie cérébrale dans la sclérose
en plaques (SEP)

**Un traitement
précoce par l'ozanimod
(Zeposia®) réduit
le déclin cognitif**



Atrophie cérébrale dans la sclérose en plaques (SEP)

Un traitement précoce par l'ozanimod (Zeposia®) réduit le déclin cognitif

● L'atrophie cérébrale, qui touche de nombreuses personnes atteintes de SEP, entraîne souvent des troubles cognitifs¹. Ceux-ci handicapent les patient·e·s au quotidien et leur qualité de vie s'en trouve fortement réduite^{2,3}. Lors du congrès de l'EAN de cette année, deux expertes internationales se sont penchées sur les différents aspects de l'atrophie cérébrale et sur les moyens de la réduire. De plus, des posters comportant de nouvelles données de sécurité sur le traitement par l'ozanimod durant six ans ont également été présentés lors du congrès^{4,5}.

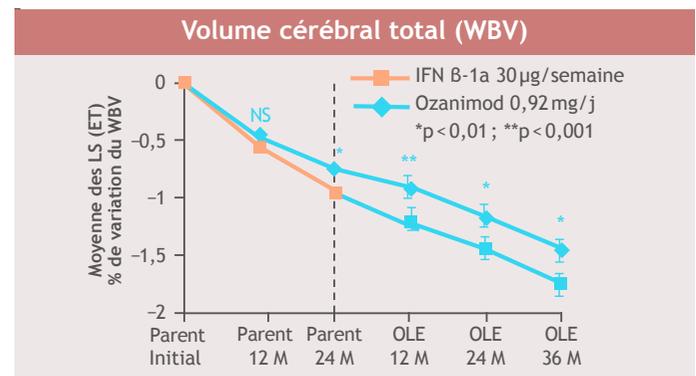
«Dans la SEP, les troubles cognitifs apparaissent souvent dès les premiers stades de la maladie», a déclaré la Dre Maria Rocca, cheffe de l'Unité de neuroimagerie de la matière blanche du SNC, Institut de neurologie expérimentale, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan (Italie). «Au cours de la première année après le diagnostic, des atteintes cognitives légères sont déjà présentes chez 50% des patient·e·s»^{6,7}. Globalement, jusqu'à 70% des personnes atteintes de SEP souffrent de troubles cognitifs, qui peuvent également être présents, indépendamment des handicaps physiques^{6,8}. L'atrophie cérébrale est plus rapide chez les personnes atteintes de SEP que chez les adultes en bonne santé, et ce tout au long de l'évolution de la maladie; la perte de volume cérébral est la plus importante au cours des cinq premières années suivant le diagnostic de SEP^{6,9}.

Effets de l'atrophie cérébrale

Des troubles cognitifs plus importants lors du diagnostic d'une SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) sont associés à une progression plus rapide de la maladie¹⁰. Chez les personnes atteintes de SEP, l'atrophie cérébrale est l'une des principales préoccupations. Pour beaucoup d'entre elles, il est plus important que le traitement ralentisse l'atrophie cérébrale que, par exemple, il réduise davantage le risque de poussées¹¹.

L'atrophie cérébrale est significativement associée à la perte des capacités cognitives, ce qui peut être démontré par différents tests cognitifs¹. Le dysfonctionnement cognitif a un impact négatif sur la qualité de vie des personnes concernées, indépendamment de leurs handicaps physiques². Les troubles cognitifs affectent par exemple les fonctions exécutives et la vitesse de traitement, ce qui complique les activités quotidiennes telles que cuisiner, payer ses factures ou gérer ses médicaments³. Les patient·e·s atteint·e·s de SEP qui souffrent de troubles cognitifs sont plus souvent au chômage, travaillent moins d'heures par semaine et sont plus souvent en congé maladie que celles et ceux sans troubles cognitifs^{2,12}.

[ENCADRÉ] Perte de volume cérébral (WBV) réduite sous traitement par ozanimod¹⁸



LS : least squares; M : mois; NS : non significatif ($p \geq 0,05$); OLE : open-label extension; ET : écart-type

Un traitement précoce de la SEP permet non seulement de ralentir la progression de la maladie, mais aussi de réduire l'atrophie cérébrale et d'améliorer les résultats cognitifs^{13,14}. L'administration des traitements modificateurs de la maladie (TMM) de manière précoce a également des effets positifs sur le plan économique : chez les patient·e·s bénéficiant d'un traitement précoce, on constate une réduction des coûts de la maladie (directs et indirects), et les patient·e·s bénéficiant d'un TMM hautement efficace présentent une capacité et une productivité de travail plus élevées que les patient·e·s recevant un traitement plateforme^{15,16}.

Conclusion de la Dre Rocca

- L'atrophie cérébrale apparaît dès le début de la SEP et s'accroît au fur et à mesure du cours de la maladie.
- Les patient·e·s sont très préoccupé·e·s par la perte de volume cérébral – les médecins traitants devraient en tenir compte dans leurs décisions de traitement.
- Le dysfonctionnement cognitif a un impact négatif sur la capacité de travail, les activités au quotidien et la qualité de vie. Un TMM précoce peut réduire ces effets.

Traitement par l'ozanimod et atrophie cérébrale

La Pre Matilde Inglese, MD, PhD, Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York (États-Unis) a parlé du traitement de la SEP-RR avec le modulateur du récepteur S1P ozanimod (Zeposia®) et de ses effets sur l'atrophie cérébrale. Des études cliniques montrent que le traitement par ozanimod (0,92 mg/j) réduit le taux annuel de poussées (ARR) et les lésions à l'IRM par rapport au traitement par interféron bêta-1a (30 µg/semaine), et que la plupart des patient·e·s traité·e·s par ozanimod ne présentent pas de poussées¹⁷⁻¹⁹. Le traitement est globalement bien toléré, même à long terme²⁰. Il s'accompagne d'une diminution moindre du volume du cerveau total et du thalamus, ce qui est important, car le volume du thalamus et du cerveau total sont les plus fortement associés à la cognition [ENCADRÉ]^{17,18,21}. Une perte moindre de volume cérébral est en outre corrélée à des améliorations cliniquement significatives obtenues au test *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT)²².

L'étude de phase IIIb en cours ENLIGHTEN (NCT04140305), multicentrique et à un seul bras, poursuit l'examen du lien entre l'atrophie cérébrale, la cognition et le traitement par ozanimod chez des patient·e·s atteint·e·s de SEP-RR. Ses données initiales ont été présentées en février 2023. Chez 19,4% des participant·e·s (n=129), la vitesse de traitement était altérée au début de l'étude²³. Un volume cérébral plus important au début de l'étude semblait être associé à une meilleure cognition²³.

Conclusion de la Pre Inglese

- Il est important de préserver le volume cérébral dès le début du cours de la maladie par l'administration d'un TMM afin de prévenir le déclin cognitif, de préserver la qualité de vie et de réduire les coûts économiques qui en découlent.
- Dans les études cliniques, y compris l'étude DAYBREAK (*open label extension* OLE), le traitement par ozanimod 0,92 mg/j a été associé à un faible ARR et à une réduction durable des lésions à l'IRM. La majorité des participant·e·s à l'étude n'ont pas subi de poussées.
- Dans des études de phase III, un traitement précoce par l'ozanimod était associé à une perte de volume cérébral réduite et à des améliorations cliniquement significatives obtenues au test SDMT (par rapport au traitement par interféron).

Nouvelles données de sécurité sur l'ozanimod

Effets secondaires au fil du temps: les effets secondaires potentiels (TEAE) sont enregistrés dans les études cliniques de phase III et DAYBREAK portant sur l'ozanimod, et une nouvelle analyse montre désormais l'évolution des TEAE au cours du traitement^{5,7-19}. Les taux d'incidence des TEAE totaux, des infections totales, des TEAE hépatiques et cardiaques et des infections opportunistes ont diminué et sont restés stables au fil du temps chez les participant·e·s qui prenaient de l'ozanimod en continu (n=762)⁵. Ces résultats confirment le profil de sécurité établi d'un traitement par l'ozanimod chez les patient·e·s atteint·e·s de SEP⁵.

Effets secondaires hépatiques: lors de l'étude en cours DAYBREAK-OLE, dans laquelle environ 2500 personnes reçoivent de l'ozanimod pendant une durée pouvant atteindre six ans, les enzymes hépatiques des participant·e·s sont régulièrement contrôlées et les effets secondaires hépatiques documentés²¹. Une analyse de ces données montre que moins de 1% de l'ensemble des participant·e·s présentent des hausses confirmées des taux d'ALT supérieures à trois fois la norme²⁴. Les hausses des taux d'AST et de bilirubine sont également rares et régressent souvent avec la poursuite du traitement. Les effets secondaires hépatobiliaires sont également rares (<0,5%). Il n'y a pas eu de cas de lésions hépatiques graves induites par les médicaments²⁴. O

Bibliographie

- Vollmer T, et al.: Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci* 2016; 37: 165–179.
- Campbell J, et al.: Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J* 2017; 93: 143–147.
- Kalmar JH, et al.: The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychol* 2008; 22: 442–449.

- Information professionnelle Zeposia®, swissmedinfo.ch (mise à jour : mai 2023)
- Selmaj KW, et al.: Safety patterns with ozanimod during phase 3 and open-label extension trials in patients with relapsing multiple sclerosis. *EAN July 2023, Presentation EPR 299.*
- Giovannoni G, et al.: Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9(Suppl. 1): S5–S48.
- Kister I, et al.: Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care* 2013; 15: 146–158.
- Chiaravallotti ND, DeLuca J: Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.
- Andorra M, et al.: Assessing Biological and Methodological Aspects of Brain Volume Loss in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1246–1255.
- Moccia M, et al.: Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016; 22: 659–667.
- Tencer T, et al.: Brain Volume Loss and Risk of Infection Are Important Treatment Attributes Among RRMS Patients in the UK: Findings from a Discrete Choice Experiment. *Value Health* 2020; 23(Suppl. 2): S639–S640 (Abs PND95).
- Kobelt G, et al.: The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: The case of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019; 25: 740–749.
- Edan G, et al.: Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.
- Penner IK, et al.: Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1466–1471.
- Chen J, et al.: Effects of multiple sclerosis disease-modifying therapies on employment measures using patient-reported data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1200–1207.
- Tinelli M, et al.: Using IMPRESS to guide policy change in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 1251–1255.
- Comi G, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18(11): 1009–1020.
- Cohen JA, et al.: Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1021–1033.
- Cree BAC, et al.: Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler* 2022; 28: 1944–1962.
- Selmaj KW, et al.: Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: interim analysis of the DAYBREAK open-label extension study. *ECTRIMS, October 2022, Abs P334.*
- Arnold D, et al.: Whole Brain, Cortical Gray Matter, and Thalamic Volume Changes During 3 to 5 Years of Ozanimod in Relapsing MS. *Eur J Neurol* 2021; 28(Suppl. 1): 122.
- DeLuca J, et al.: Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 48: 102673.
- Zivadnov R, et al.: Relationship between Baseline Cognitive Performance and Brain Volume Outcomes in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in Enlighten: Phase 3b Study of Ozanimod. *CMSC Annual Meeting, May 2023, IMG03.*
- Selmaj KW, et al.: Update on hepatic safety of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in the DAYBREAK open-label extension trial. *EAN July 2023, Presentation EPR 300.*

Littérature disponible sur demande auprès de Bristol Myers Squibb SA.

Mentions légales

Cet article a été rédigé avec le soutien financier Bristol Myers Squibb SA.

Reportage : Dre méd. Eva Ebnöther

Rédaction : Séverine Bonini

Source : session satellite de 3 jours «Brain Atrophy and Cognitive Impairment in MS: A Call to Action», Congrès EAN 2023, Budapest/virtuel, du 1^{er} au 3 juillet 2023.

Information professionnelle abrégée de Zeposia®, voir annonce 2084-CH-2300035, 08.2023

© medEdition Verlag GmbH, Hirzel 2023

PROTÉGEZ-LE AVANT QU'IL NE SOIT TROP TARD

SMART ~~HIT HARD~~ AND EARLY AVEC ZEPOSIA®

Forte efficacité sur les critères d'évaluation traditionnels ainsi que sur l'atrophie cérébrale et la cognition^{1,2}

Bonnes données à long terme sur la tolérabilité et sécurité^{3,4}

Utilisation simple avec un démarrage facile*, 1 gélule par jour³



**NOUVELLES DONNÉES
À LONG TERME
À DÉCOUVRIR!**

FDO = first-dose observation (surveillance après première administration), SEP-RR = sclérose en plaques récurrente-rémittente.

* Surveillance après la première administration (FDO) uniquement chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.³

Références: 1. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009–1020. 2. Cohen JA et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021–1033. 3. Information professionnelle ZEPOSIA®, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour mai 2023. 4. Selmaj KW et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: interim analysis of the DAYBREAK open-label extension study. ECTRIMS 2022 Oct, Amsterdam, Poster P334.

Littérature sur demande.

Information professionnelle abrégée Zeposia® (ozanimod) ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour de plus amples informations, voir l'information professionnelle Zeposia® sur www.swissmedicinfo.ch. **I : Sclérose en plaques (SEP)** : Indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente. **Rectocolite hémorragique (RCH)** : Indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de RCH active modérée à sévère chez qui les traitements conventionnels ou le traitement par un agent biologique ont eu une réponse inadéquate, ne répondent plus ou n'ont pas été tolérés. **P** : Gélules 0,23/0,46/0,92 mg par voie orale une fois par jour. Schéma d'escalade de dose : jour 1 à 4 : 0,23 mg ; jour 5 à 7 : 0,46 mg ; à partir du jour 8 : 0,92 mg. **CI** : hypersensibilité aux effets secondaires / excipients ; ne pas commencer le traitement chez les patients qui ont eu les maladies suivantes au cours des 6 derniers mois : infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée avec hospitalisation nécessaire, insuffisance cardiaque de classe III/IV, ainsi que chez les patients ayant des antécédents connus ou un diagnostic actuel de bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième degré (type II), bloc AV du troisième degré, bloc sino-atrial, syndrome du nœud sinusal (sans stimulateur cardiaque fonctionnel) ; apnée du sommeil grave non traitée ; état d'immunodéficience ; patients présentant un risque accru d'infections opportunistes ; infections actives graves ou infections chroniques actives (hépatite, tuberculose) ; tumeur maligne active ; insuffisance hépatique grave ; œdème maculaire existant ; grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. **MP** : Avant la mise en route du traitement : examen cardiaque (ECG), test de fonction hépatique, hémogramme, examen ophtalmologique chez les patients diabétiques, antécédents d'uvéïte ou de maladie rétinienne, examen de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de maladies pulmonaires graves, vérifier la médication concomitante. Pendant la première administration de Zeposia®, une diminution temporaire de la fréquence cardiaque peut survenir ; chez les patients souffrant de maladies cardiaques préexistantes, une surveillance est recommandée. Des élévations des aminotransférases sont possibles et doivent être régulièrement surveillées. Zeposia® a un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients à un risque d'infection. Étant donné que le risque potentiel d'altérations cutanées malignes est important, il convient de veiller à la protection solaire, pas de photothérapie concomitante (photochimiothérapie UVB, PUVA), hémogramme complet, fonction hépatique, tester régulièrement la tension artérielle pendant le traitement. Si le nombre total de lymphocytes confirmé est < 0,2 x 10⁹/l ou en cas d'œdème maculaire, interrompre le traitement. Vaccination contre le VZV sans immunité documentée ≥ 1 mois avant le début du traitement. **EI** : Très fréquents (≥ 10%) : rhinopharyngite, lymphopénie. Fréquents (≥ 1%, < 10%) : pharyngite, infections virales des voies respiratoires, herpès zoster, herpès simplex, céphalées, test de fonction pulmonaire anormal, bradycardie, hypotension orthostatique, hypotension orthostatique, ALT, GGT et bilirubine augmentée, œdème périphérique. **P** : Boîte de démarrage Zeposia® : 7 gélules (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg) ; Zeposia® 0,92 mg : 28 gélules. Catégorie de remise B. Vous trouverez l'information professionnelle complète sur www.swissmedicinfo.ch. Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Mise à jour de l'information: mai 2023

Plus d'informations sur
www.zeposia.ch