

## 8<sup>e</sup> congrès de l'Académie européenne de neurologie (EAN) 2022

### Un médicament contre la SP progressive secondaire protège les patients contre l'aggravation de l'invalidité et les troubles cognitifs

**Vienne** – Selon les projections tirées des données actualisées de l'étude de phase III EXPAND, des patients continuent d'être protégés contre l'invalidité 10 ans au moins après avoir commencé à prendre un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) pour lutter contre leur sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS). Cet agent les protégerait également contre les problèmes qu'ils appréhendent le plus, dont le confinement au fauteuil roulant et les troubles cognitifs. D'après les nouvelles données collectées pendant le suivi prolongé de cette étude, ses effets positifs persistants montrent bien que cet agent permet de modifier l'évolution à long terme de la SPPS. En amorçant un traitement plus tôt que tard après le passage d'une SP cyclique à la SPPS, il pourrait être possible d'obtenir une meilleure protection.

La SP cyclique évolue vers la SPPS chez la plupart des patients. Cette dernière se caractérise par une détérioration des fonctions neurologiques indépendamment – et souvent en l'absence – de poussées de la maladie. Les agents opposés à la SPPS protègent plus les patients contre l'invalidité qu'ils ne diminuent la fréquence et l'intensité des poussées de la maladie.

#### L'aggravation de l'invalidité ralentit

Les toutes dernières données de suivi de l'étude EXPAND, une étude déterminante contrôlée par placebo, ont porté sur le siponimod, un modulateur sélectif des récepteurs de la S1P indiqué pour le traitement de la SPPS. Selon les projections, la réduction du risque à 10 ans de confinement au fauteuil roulant y a atteint 50 %. La protection observée parallèlement contre les pertes cognitives vient étayer la modification de la trajectoire invalidante de la maladie.

Il y a 3 ans, une analyse a posteriori de cette même étude avait aussi confirmé la protection contre le confinement au fauteuil roulant, représenté par un score égal ou supérieur à 7,0 sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). Selon les estimations, le rapport des risques instantanés (RRI) calculé pour le confinement au fauteuil roulant chez les patients affectés au siponimod plutôt qu'au placebo correspondait à une réduction du risque de 28 % (RRI : 0,72; IC à 95 % : de 0,48 à 1,06), un pourcentage ayant frôlé la signification statistique. À l'époque, une réduction du risque de 36 % (RRI : 0,64) enregistrée dans un sous-groupe de sujets admis à l'étude EXPAND avec un score EDSS de 6,5 avait atteint la signification statistique ( $p = 0,0483$ ). D'après les hypothèses utilisées dans le modèle pour les effets protecteurs du traitement, le siponimod a prolongé de 4,3 années le temps médian écoulé avant l'atteinte d'un score EDSS égal ou supérieur à 7.

#### Une réduction du confinement au fauteuil roulant allant jusqu'à 50 %

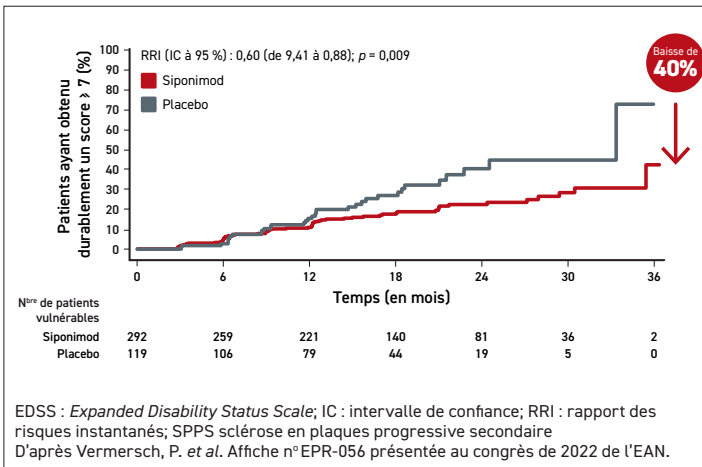
Maintenant que des données recueillies sur le plus long terme permettent de suivre la trajectoire des incapacités avec plus de précision, la protection relative obtenue serait encore plus marquée que celle rapportée auparavant.

Cette analyse reposait sur les données collectées pendant la phase principale de l'étude EXPAND menée à l'insu durant 3 ans, et sur celles recueillies pendant la phase de prolongation de 6 ans réalisée en mode ouvert. Les données enregistrées ont été extrapolées au-delà de la période de suivi de la partie principale de l'étude EXPAND dans l'ensemble de l'effectif et les sous-groupes formés de patients dont la SPPS était en phase évolutive ou non, et étaient fondées sur des estimations tirées d'un modèle multi-états markovien.

Une nouvelle analyse visant expressément à comparer les sujets affectés aléatoirement au siponimod au sous-groupe de témoins n'ayant jamais remplacé le placebo par un traitement actif a fait ressortir une protection contre le confinement au fauteuil roulant de 40 % (RRI : 0,60;  $p = 0,009$ ) (figure 1). Chez les patients dont la SPPS était en phase évolutive au moment de leur recrutement à l'étude, cette protection s'élevait à plus de 50 % chez ceux traités par le siponimod comparativement à ceux n'ayant jamais reçu cet agent (RRI : 0,49;  $p = 0,005$ ).

« Cette nouvelle analyse du report du confinement au fauteuil roulant démontre clairement que le siponimod a ralenti la progression de l'invalidité pendant le suivi de longue durée », a déclaré le Dr Patrick Vermersch, directeur du Département de neurologie, à l'Université de Lille, en France.

**FIGURE 1** | Étude EXPAND : risque d'obtenir durablement un score EDSS  $\geq 7,0$  dans l'ensemble de la population atteinte de SPPS



Même si les témoins étaient autorisés à remplacer le placebo par le sisonimod pendant la phase menée à l'insu dès que l'aggravation de leur invalidité était confirmée sur 6 mois (AIC6m), ils n'ont pas été pris en compte dans cette analyse. C'est plutôt la progression vers un score EDSS égal ou supérieur à 7,0 qui a été suivie à l'aide d'un ensemble d'analyse intégral modifié (mFAS) pour comparer les sujets traités par le sisonimod à ceux qui ne l'étaient pas.

*Comparativement à l'absence de traitement, la médiane [du temps écoulé avant le confinement à un fauteuil roulant] a été estimée à 5,8 ans dans l'ensemble de l'effectif et à 7,9 ans dans le sous-groupe de sujets dont la SPPS était en phase évolutive.*

D'après ces analyses, il est à prévoir que 50 % environ des patients atteints de SPPS non traitée soient confinés à leur fauteuil roulant en moins de 10 ans. Or en extrapolant au-delà des données obtenues pendant la phase principale de l'étude EXPAND, on constate que la

proportion de patients qui en viennent à être confinés à un fauteuil roulant a augmenté significativement moins vite avec le sisonimod. Le temps médian écoulé avant que cela ne se produise a été estimé à 5,8 années (15,3 vs 9,4 années;  $p = 0,013$ ) dans l'ensemble de l'effectif par rapport aux témoins ayant reçu le placebo. Parmi les sujets dont la SPPS était en phase évolutive, le report médian théorique s'élevait à 7,9 années chez ceux traités par le sisonimod (15,5 vs 7,6 années;  $p = 0,015$ ) (figure 2).

**L'effet positif du traitement commence à s'accroître à 12 mois**

L'avantage du sisonimod sur le placebo, que ce soit dans l'ensemble de l'effectif ou dans le sous-groupe SPPS en phase évolutive, a commencé à se voir 12 mois environ après la répartition aléatoire des sujets. En aplanissant la courbe, l'avantage relatif du sisonimod sur l'absence de traitement s'est accumulé au fil du temps. Résultat : l'avantage s'est creusé et a témoigné d'une différence absolue plus grande à 10 ans qu'à 5 ans, par exemple.

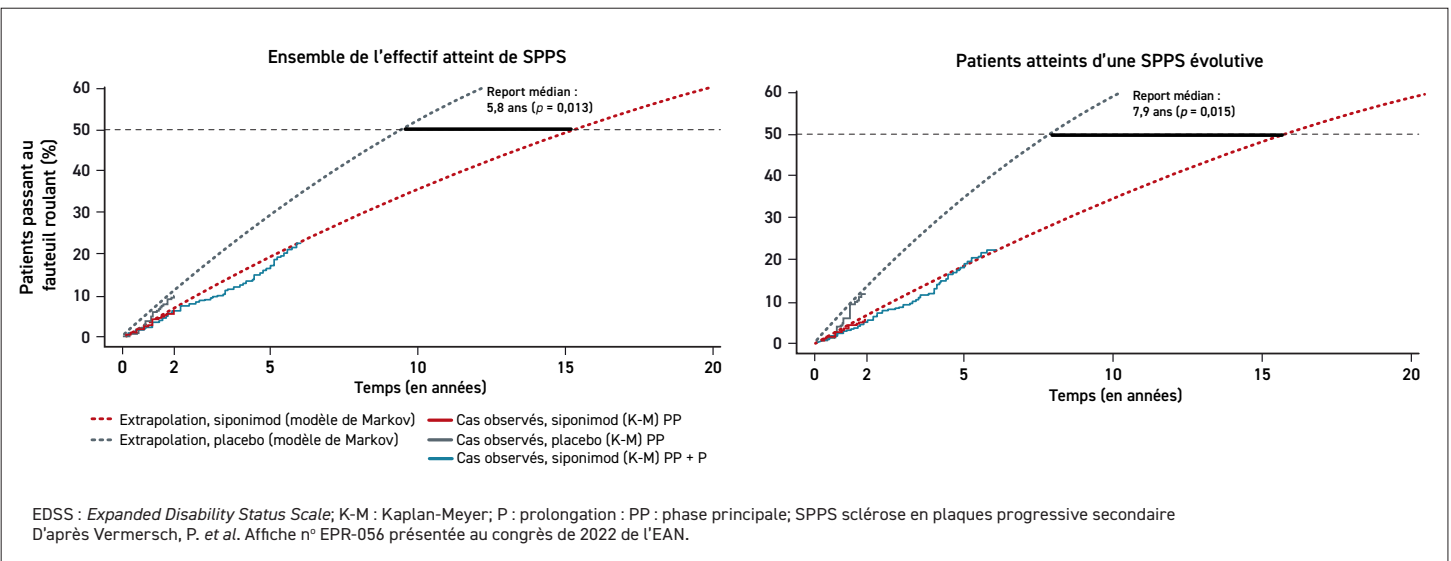
**Répercussion clinique : SP cyclique et SPPS, pas toujours distinguées l'une de l'autre**

Les données de suivi de l'étude EXPAND montrent qu'il peut être avantageux d'amorcer le traitement le plus tôt possible pour retarder l'invalidité, ce qui peut être difficile, puisqu'il n'existe aucun biomarqueur permettant de savoir qu'une SP cyclique s'est transformée en SPPS. Il se peut donc qu'un bon pourcentage de patients que l'on croit atteints d'une SP cyclique soient en fait aux prises avec une SPPS. C'est ce que nous a appris le sondage en ligne MS Perspectives, qui a servi à colliger les symptômes de SP cyclique ou de SPPS rapportés par les répondants eux-mêmes.

« En pratique clinique, la SPPS est habituellement diagnostiquée rétrospectivement », a affirmé l'auteur principal du sondage, le Dr Antonios Bayas, chargé d'enseignement au Département de neurologie et de neurophysiologie clinique de l'hôpital universitaire

« En pratique clinique, la SPPS est habituellement diagnostiquée rétrospectivement », a affirmé l'auteur principal du sondage, le Dr Antonios Bayas, chargé d'enseignement au Département de neurologie et de neurophysiologie clinique de l'hôpital universitaire

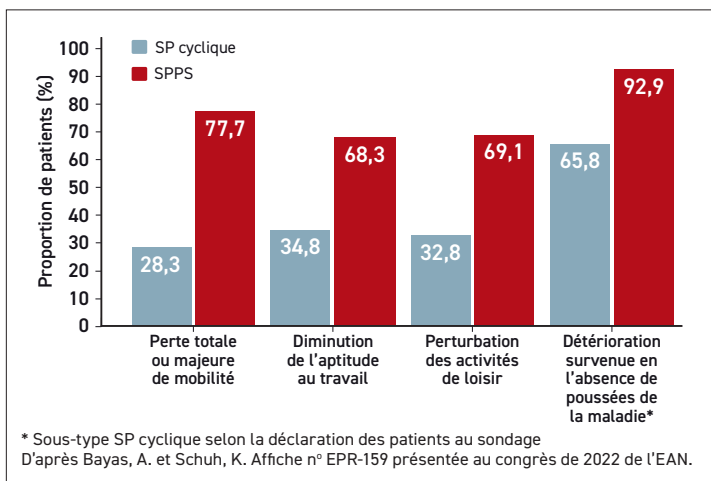
**FIGURE 2** | Étude EXPAND : extrapolation, au moyen d'un modèle de Markov, du pourcentage de patients dont l'état a évolué jusqu'à atteindre un score EDSS  $\geq 7,0$



d'Augsbourg, en Allemagne, qui soupçonne que l'état d'un certain pourcentage de patients censément atteints de SP cyclique a probablement déjà évolué vers la SPPS, d'où le taux élevé d'invalidité chez eux.

Lors de ce sondage mené en Allemagne auprès de plus de 4500 adultes atteints de SP, le Dr Bayas a comparé les données de 3151 patients à celles de 690 patients chez lesquels on avait respectivement diagnostiqué une SP cyclique et une SPPS. « Comme nous nous y attendions, les activités quotidiennes des patients atteints de SPPS étaient environ deux fois plus perturbées que celles des patients ayant reçu un diagnostic de SP cyclique », a déclaré le Dr Bayas. Toutefois, les patients atteints d'une SP cyclique ont été nombreux (65,8 %) à parler de l'aggravation de leur état, notamment de leur invalidité, survenue en l'absence de toute poussée de la maladie au cours des 12 mois précédents, un pourcentage inférieur à celui de 92,9 % enregistré chez les patients aux prises avec une SPPS, mais quand même plus élevé que celui auquel on s'attendrait chez des patients atteints de SP cyclique, cette aggravation ayant pris diverses formes, dont une perte de mobilité, qui sont davantage le fait de la SPPS (figure 3).

**FIGURE 3 | Sondage MS Perspectives : perturbation des activités quotidiennes en fonction du type de SP et de son évolution**



« Si on s'attarde à cette aggravation de la maladie en l'absence de toute poussée, ces données portent à croire qu'une évolution vers la SPPS pourrait s'être produite, mais qu'elle est passée inaperçue », a précisé le Dr Bayas. Compte tenu de l'amélioration des options thérapeutiques maintenant offertes contre la SPPS, il croit que les cliniciens devraient être plus attentifs aux signes de transition, de sorte que l'invalidité imputable à la SPPS puisse être prise en charge le plus tôt possible.

**L'invalidité physique est en corrélation avec les troubles cognitifs**

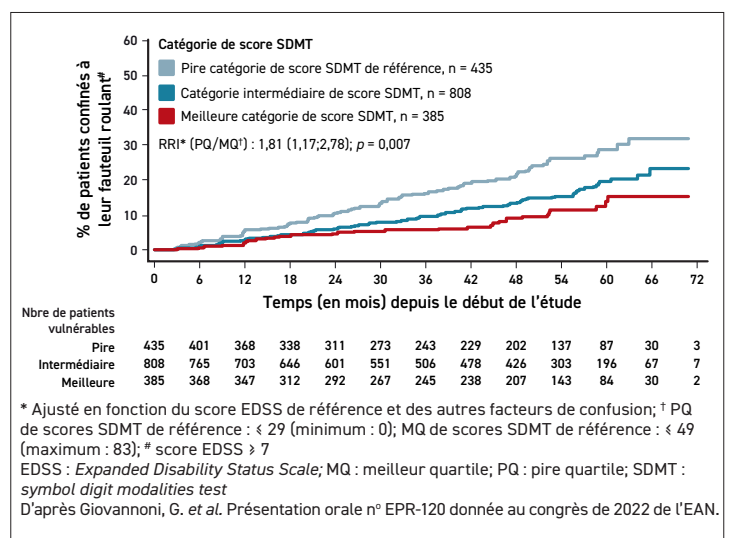
La préservation des fonctions cognitives est un autre des avantages escomptés du traitement rapide de la SPPS par le siponimod. Une analyse secondaire des données de l'étude EXPAND a établi un parallèle entre le siponimod et une amélioration significative de la vitesse de traitement

de l'information (VTI), ce qui a été étayé par les résultats obtenus au test SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) (Benedict, R.H.B. *et al. Neurology* 2021;96(3):e376-e386). Réalisé tous les 6 mois, ce test a révélé que l'avantage du siponimod sur le placebo commençait à se voir à 12 mois et qu'il s'était manifesté de 2 façons : comparativement aux témoins, les patients traités par le siponimod étaient significativement plus susceptibles (RRI : 1,28; IC à 95 % : de 1,05 à 1,55;  $p = 0,0131$ ) d'obtenir une augmentation soutenue de 4 points de leur score SDMT et significativement moins susceptibles (RRI : 0,79; IC à 95 % : de 0,65 à 0,96;  $p = 0,0157$ ) d'afficher une baisse soutenue de 4 points de ce score. Or une variation de 4 points du score SDMT est jugée importante sur le plan clinique.

La prévention, ou le ralentissement, des pertes cognitives est certes importante aux yeux des patients, mais selon une autre série de données présentées lors du congrès de 2022 de l'EAN, il y a aussi un lien entre les troubles cognitifs et l'invalidité physique. Ces données sont également tirées de la phase principale menée à l'insu de l'étude EXPAND et de la phase de prolongation qui l'a suivie.

La stratification en fonction des quartiles des scores SDMT de référence, a permis de constater que les patients affichant la pire VTI étaient ceux qui risquaient le plus d'être confinés à un fauteuil roulant au terme de la phase de l'étude menée avec répartition aléatoire et à la fin de la phase de prolongation. Comparativement aux patients du quartile ayant la meilleure VTI, ils risquaient presque 2 fois plus d'obtenir un score EDSS égal ou supérieur à 7,0 (RRI : 1,81;  $p = 0,007$ ) (figure 4).

**FIGURE 4 | Phases principale et de prolongation de l'étude EXPAND : valeur prédictive du score SDMT de référence pour le confinement au fauteuil roulant**



« Ces résultats confirment l'importance de surveiller la cognition dans la pratique courante afin de repérer les patients exposés à un risque de détérioration et pas uniquement sur le plan physique », a rapporté le Dr Gavin Giovannoni, directeur du Département de neurologie,

de l'Institut Blizard de Barts et de l'École de médecine et de dentisterie de Londres, au R.-U.

Qualifiant l'affaiblissement des fonctions cognitives de « manifestation silencieuse » de l'évolution de la SP, le Dr Giovannoni a aussi démontré la corrélation entre la perte de VTI durant l'étude – et non pas seulement au début de celle-ci – et une hausse du risque de confinement à un fauteuil roulant. Rappelons que la comparaison des patients affichant un affaiblissement progressif de leurs fonctions cognitives objectivé par leur score SDMT avec ceux n'en affichant pas a fait ressortir un risque de confinement à un fauteuil roulant près de 2 fois plus élevé, une différence statistiquement significative (RRI : 1,73; IC à 95 % : de 1,01 à 2,96;  $p = 0,046$ ).

### Reconnaître l'interrelation entre l'invalidité physique et les troubles cognitifs

Chez les patients stratifiés en fonction de la situation mutationnelle du gène *CXCR4*, les cliniciens-chercheurs ont aussi noté une TBRP donnant constamment l'avantage au zanubrutinib au détriment de l'ibrutinib, que ce gène soit muté (21,2 % vs 10,0 %) ou de type sauvage (44,6 % vs 30,6 %).

D'après le Dr Tam, tous ces avantages du zanubrutinib s'expliquent probablement par sa plus forte sélectivité pour la BTK et par son occupation plus importante de ses récepteurs. Il souligne que les premiers résultats publiés avaient déjà relié le zanubrutinib à des baisses plus marquées et soutenues des concentrations d'IgM, un paramètre antérieurement reconnu pour mesurer l'activité pathologique de la MW. La surproduction d'IgM est l'une des caractéristiques de la MW et pourrait jouer un rôle dans son comportement physiopathologique. La sélectivité plus grande du zanubrutinib pour sa cible, la BTK, par rapport à celle de l'ibrutinib a aussi un lien avec son innocuité.

### Un rapport favorable entre les bienfaits exercés et les risques encourus

Le Dr Giovannoni croit que l'invalidité physique et les troubles cognitifs sont interreliés. Il a qualifié la VTI de « mesure indirecte de l'efficacité des réseaux et de la réserve fonctionnelle du cerveau ». Les effets positifs du siponimod sur les mesures physiques et cognitives de la progression de la SPPS au fil du temps s'inscrivent dans la logique voulant que ce médicament agisse sur l'évolution de cette maladie.

Depuis la publication des premiers résultats de l'étude EXPAND (Kappos, L. *et al. Lancet* 2018;391:1263-1273), plus d'une douzaine d'articles ont été publiés sur les données collectées pendant la phase de prolongation, sur les analyses secondaires et sur les examens a posteriori. Les options thérapeutiques opposées à la SPPS sont peu nombreuses. Or le siponimod

compte parmi celles qui ont été les mieux étudiées et il continue d'exercer ses bienfaits comme traitement de fond. Administré par voie orale, le siponimod est un médicament commode et relativement bien toléré. Pendant l'étude comparative et sa phase de suivi prolongée, il a été relié à une hausse des concentrations d'enzymes hépatiques, à un œdème périphérique et à une bradycardie, mais ces effets indésirables étaient généralement peu ou modérément graves. Seulement 3 % des participants à cette étude ont abandonné leur traitement en raison d'un effet indésirable.

Les traitements dirigés contre la SP cyclique permettent de réduire le taux de poussées évolutives, d'où l'apparition plus tardive de la SPPS. Or l'étude EXPAND montre que le siponimod permet de ralentir l'aggravation de l'invalidité propre au phénotype qu'est la SPPS. Cette protection s'étend aux complications les plus appréhendées de cette maladie, notamment la perte de mobilité et les troubles cognitifs. Le fait que l'altération des fonctions cognitives et le risque de détérioration vers un score EDSS égal ou supérieur à 7,0 soient reliés vient appuyer le principe selon lequel il faut offrir aux patients un traitement efficace sur les deux fronts.

*Les dernières données « modifient totalement notre perception de la SP la faisant passer d'une maladie provoquant un handicap physique à une maladie comportant aussi une importante composante cognitive.*

Les dernières données « modifient totalement notre perception de la SP la faisant passer d'une maladie provoquant un handicap physique à une maladie comportant aussi une importante composante cognitive », a déclaré le Dr Giovannoni qui se dit convaincu que les traitements de fond doivent s'attaquer à ces deux aspects.

### Conclusion

Comparativement aux médicaments efficaces dirigés contre la SP cyclique, qui se sont multipliés au cours des 10 dernières années, ceux opposés à la SPPS sont peu nombreux. Le potentiel prometteur du siponimod a été établi lors de l'étude déterminante EXPAND, mais les données issues de la phase de prolongation ont montré que le traitement provoque une réponse durable, qu'il reste assez bien toléré au fil du temps et qu'il protège contre les formes les plus importantes d'invalidité, telles que la perte de mobilité et les troubles cognitifs. Selon ces données, l'effet positif relatif plus prononcé du siponimod pourrait l'être encore plus si l'évolution de la SP cyclique vers la SPPS était reconnue plus tôt et si le traitement était amorcé sans délai. ●

## NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2022. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>