

Le Ponvory® (ponesimod) et les autres modulateurs de deuxième génération du récepteur de la sphingosine-1-phosphate dans la sclérose en plaques

Ponvory® (ponesimod) and the other second-generation sphingosine-1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis

BORRELLI S.

Service de Neurologie et Revalidation neurologique, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central, dont les traitements ont beaucoup progressé en une vingtaine d'années, permettant de changer l'évolution naturelle de la maladie et diminuer le nombre de patients victimes de handicaps irréversibles. Le ponesimod (Ponvory®) est le dernier d'une classe de médicaments par voie orale, modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate, qu'on utilise dans la sclérose en plaques depuis plus de 10 ans, le premier étant le fingolimod (Gilenya®). Deux autres médicaments de la même classe, le siponimod (Mayzent®) et l'ozanimod (Zeposia®), sont arrivés récemment sur le marché, avec des caractéristiques très similaires mais un positionnement légèrement différent. Le principal mécanisme d'action de ces modulateurs dans la sclérose en plaques est la liaison au sous-type 1 du récepteur de la sphingosine-1-phosphate sur les lymphocytes circulants, ce qui entraîne leur séquestration dans les ganglions lymphatiques. Cependant, ces molécules peuvent également traverser facilement la barrière hémato-encéphalique avec une action directe sur le système nerveux central. Les modulateurs de deuxième génération, par rapport au fingolimod, permettent d'une part, une action plus sélective dans la maladie et d'autre part, moins d'effets indésirables à court terme, notamment cardiaques. Leur indication en tant que traitement de première ligne offre de plus amples possibilités thérapeutiques, permettant à un nombre plus élevé de patients de bénéficier d'un traitement précoce à haute efficacité. Cette revue a pour but de parcourir les différentes caractéristiques de ces médicaments, avec un focus sur le mécanisme d'action et les résultats des études disponibles, afin de faire le point sur leur indication en Belgique.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 239-243
Doi : 10.30637/2022.22-036

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an inflammatory and degenerative disease of the central nervous system, characterized by complex combinations of inflammatory demyelination and neuronal damage. In the last decades, disease-modifying therapies have significantly changed the prognosis and course of the disease, reducing the number of patients suffering from irreversible disability. Ponesimod (Ponvory®) is the latest of a class of oral medications, namely sphingosine-1-phosphate receptor modulators, which have been used in multiple sclerosis for over 10 years, the first being fingolimod (Gilenya®). Two other drugs of the same class, siponimod (Mayzent®) and ozanimod (Zeposia®), have been recently approved for the treatment of multiple sclerosis. The main mechanism of action in multiple sclerosis is through binding subtype-1 of the sphingosine-1-phosphate receptor on circulating lymphocytes, resulting in their sequestration in the lymph nodes. However, these molecules can also easily cross the blood-brain barrier with a direct effect in the central nervous system. The second generation modulators, compared to fingolimod, allow a more selective clinical benefit while mitigating short-term adverse reactions, in particular cardiac events. The indication as first-line treatment offers wider therapeutic possibilities, enabling a greater number of patients to benefit from early highly effective treatment. This review focuses on the different characteristics of these drugs, their mechanisms of action together with a summary of available clinical trials, in order to better define their indication in Belgium.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 239-243
Doi : 10.30637/2022.22-036

Key words : ponesimod, ozanimod, siponimod, DMTs, disease-modifying therapies

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central (SNC)¹ qui atteint environ 13.500 personnes en Belgique et 430 nouveaux cas par an². Première cause de handicap par maladie neurologique du sujet jeune, c'est une maladie très hétérogène d'un patient à l'autre, qui touche plus fréquemment les femmes^{1,3}. Il existe essentiellement deux modes évolutifs de la maladie, dits « récurrent » et « progressif d'emblée »^{1,4}. La forme récurrente (SEP-R) est la plus fréquente, représentant 85 % des cas au début de la maladie, dont l'évolution se fait sous forme de poussées¹. La forme progressive d'emblée (SEP-P) ne représente que 15 % des cas et correspond à une aggravation lente et continue des symptômes neurologiques¹. En une vingtaine d'années, les traitements de la SEP ont beaucoup progressé, notamment les traitements de fond (« DMTs, *disease modifying therapies* ») des formes récurrentes de la maladie, avec un arsenal thérapeutique passant de 1 à une quinzaine de médicaments actuellement à disposition. Ces traitements ont permis de changer l'évolution naturelle de la maladie, en diminuant le nombre de patients victimes de handicaps irréversibles⁵.

Le ponesimod (Ponvory®)^{6,7} est le dernier d'une classe de médicaments par voie orale, modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1PR), qu'on utilise dans la SEP depuis plus de 10 ans, le premier étant le fingolimod (Gilenya®)^{6,7}. Deux autres médicaments de la même classe, le siponimod (Mayzent®) et l'ozanimod (Zeposia®), sont arrivés récemment sur le marché en Belgique, respectivement en novembre et décembre 2021⁷, avec des caractéristiques très similaires mais un positionnement légèrement différent^{6,7}.

Cette revue a pour but de parcourir les différentes caractéristiques de ces médicaments, avec un focus sur le mécanisme d'action et les résultats des études disponibles, afin de faire le point sur leur indication.

LES RÉCEPTEURS DE LA SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE (S1PR) ET LEUR MODULATION

Les S1PR ont des fonctions importantes et diverses et ont été proposés comme cible thérapeutique pour diverses maladies en raison de leur implication dans la régulation du trafic lymphocytaire, des fonctions cérébrales et cardiaques, de la perméabilité vasculaire et du tonus vasculaire et bronchique^{8,9}. Toutefois, la seule indication actuellement approuvée est la SEP^{6,8}. Dans la SEP, le principal mécanisme d'action des modulateurs du S1PR est la liaison au sous-type 1 du S1PR sur les lymphocytes circulants, entraînant leur séquestration dans les ganglions lymphatiques^{8,9}. La conséquente réduction des lymphocytes circulants limite vraisemblablement la migration des cellules inflammatoires dans le SNC^{8,9}. Quatre modulateurs S1PR ont une approbation réglementaire dans la SEP, dont le premier a été le fingolimod en 2012, suivi du siponimod et l'ozanimod en 2021 et tout récemment le ponesimod en 2022^{6,8}. La plupart des modulateurs du S1PR

présentent une forte affinité pour le sous-type 1 du S1PR mais également pour un ou plusieurs des autres cinq sous-types du S1PR^{8,9}. Le fingolimod, par exemple, est un modulateur du S1PR de type non sélectif, dont les effets secondaires^{10,11} ont incité l'industrie pharmaceutique à développer des principes actifs possédant un meilleur profil de sécurité, une meilleure sélectivité et une durée de vie pharmacocinétique plus courte. A cause notamment de son action sur le sous-type 3 du S1PR, qui est probablement impliqué dans la régulation du rythme cardiaque^{12,13}, le fingolimod est associé à une diminution transitoire de la fréquence cardiaque ainsi qu'à des retards de la conduction auriculo-ventriculaire^{10,11}. En outre, le fingolimod est un pro-médicament qui doit être phosphorylé par des sphingosine-kinases avant de présenter une affinité élevée pour les S1PR¹⁴. Les modulateurs du S1PR de deuxième génération, tels que le siponimod, l'ozanimod et le ponesimod, sont par contre plus sélectifs et ne nécessitent pas de phosphorylation pour leur activité¹⁵⁻¹⁷.

LE PONESIMOD (PONVORY®)

Le ponesimod est remboursé en Belgique en tant que traitement de première ligne pour la SEP-R à partir du premier février 2022⁷. Il est un modulateur hautement sélectif du sous-type 1 du S1PR, sans métabolites actifs, avec, par conséquence, un potentiel limité d'interaction médicamenteuse¹⁶. Le ponesimod a une demi-vie qui varie entre 22 et 33 heures¹⁸. Il induit une réduction rapide, mais réversible, du nombre de lymphocytes dans le sang périphérique, qui revient à une valeur normale après une semaine d'arrêt^{18,19}. L'élimination rapide du ponesimod et la réversibilité de ses effets sur les lymphocytes permettent le retour rapide à une fonction normale du système immunitaire, ce qui est avantageux en termes de sécurité pour ce qui concerne la planification d'une grossesse, des éventuelles infections graves intercurrentes ou la nécessité d'une vaccination^{18,19}. L'étude mondiale de phase 3 qui a précédé la mise sur le marché du ponesimod est l'étude OPTIMUM (« *Oral Ponesimod Versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis* »)²⁰. Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée de supériorité²⁰ qui a été conçue pour comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du ponesimod par rapport au teriflunomide, un médicament oral connu dans le traitement de la SEP-R^{21,22}. Dans cette étude, 1.133 patients ont été randomisés (ponesimod, n=567 ; teriflunomide, n=566)²⁰. L'étude a recruté une population adulte de SEP-R représentative de ce qu'on rencontre dans la pratique clinique pour l'âge et le sexe (âge médian de 37 ans, 65 % de femmes) mais globalement avec un handicap léger (EDSS, « *Expanded Disability Status Scale* », moyen de 2,5)²⁰. Les caractéristiques initiales de maladie étaient comparables entre les 2 groupes de traitement si ce n'est un léger déséquilibre pour les lésions rehaussées par le produit de contraste en IRM légèrement en faveur du groupe teriflunomide (39,9 % vs 45,4 % pour le teriflunomide)²⁰.

Dans cette étude, le ponesimod a réduit le taux annuel de poussée (TAP) (30,5 % en moins) par rapport au

teriflunomide (TAP moyen de 0,202 pour ponesimod contre 0,290 pour teriflunomide), supériorité qui se maintient également lorsqu'on ajuste pour le nombre de lésions rehaussées par le produit de contraste en IRM²⁰. La même supériorité du ponesimod a été observée pour les autres paramètres de suivi, tel que l'activité en IRM (56 % en moins de lésions cérébrales actives par an ; 1.405 contre 3.164), le volume cérébral (27 % en moins de perte de volume cérébral ; -0,91 % contre -1,25 %) et la fatigue liée à la SEP (différence moyenne de -3,57 au questionnaire de symptômes associés à la fatigue ; -0,01 contre 3,56), un des aspects les plus déshabilitant de la SEP, mais qui, jusqu'à présent, n'a jamais démontré avoir eu un impact dans une étude prospective de phase 3²⁰.

Ensemble, les effets du ponesimod sur la fatigue et le volume cérébral, en comparaison avec le teriflunomide qui a un effet établi sur le volume cérébral^{23,24}, suggèrent que les avantages du ponesimod ne se limitent pas à la suppression de l'inflammation focale dans la SEP, mais s'étendent probablement à la prévention de la destruction tissulaire, ce qui semble donc prometteur dans le traitement de la SEP.

Pour ce qui concerne la sécurité du médicament, les taux d'abandon du traitement étaient similaires dans les 2 groupes de traitement, mais un plus grand nombre de patients du groupe teriflunomide a arrêté le traitement pour des raisons d'efficacité, compatible avec la supériorité du ponesimod observé sur les paramètres d'efficacité, alors que les arrêts attribuables aux événements indésirables étaient plus fréquents dans le groupe ponesimod²⁰. Ces arrêts de traitement étaient principalement liés à des effets attendus de classe tels qu'une augmentation du taux des enzymes hépatiques 3 fois la norme (17,3 % dans le groupe ponesimod contre 8,3 % dans le groupe teriflunomide), la rhinopharyngite (19,3 % contre 16,8 %) et l'œdème maculaire (1,1 % contre aucun), alors qu'une augmentation du taux des enzymes hépatiques 8 fois la norme a été observée plus fréquemment dans le groupe teriflunomide (0,7 % contre 2,1 %) ²⁰. Le schéma de titration progressive de la dose de ponesimod sur 14 jours a entraîné une très faible incidence globale de troubles de la fréquence et du rythme cardiaque (2,1 % contre 0,4 %) ²⁰.

La haute sélectivité pour le sous-type 1 du S1PR et le régime de titration qui atténuent les effets indésirables, notamment au niveau cardiaque, offrent donc des avantages supplémentaires en terme de sécurité au traitement de ponesimod.

Toutefois, une préoccupation importante concernant le profil de sécurité des modulateurs du S1PR, sont des événements de réactivation cliniques et radiologiques sévères observés chez certains patients à l'arrêt du fingolimod^{25,26}. Il y a un manque d'accord scientifique concernant l'explication de ce « syndrome de rebond » ; cependant, il a été postulé qu'une reconstitution lymphocytaire rapide pourrait être responsables de cette réactivation inflammatoire^{25,26}. Jusqu'à présent, il n'y a pas de cas rapporté documentant le rebond après l'arrêt des modulateurs du S1PR de deuxième génération.

La particularité d'une réversibilité plus rapide du ponesimod, si d'une part elle représente un avantage, d'autre part, elle peut susciter des inquiétudes quant à la potentielle réactivation de la maladie après son arrêt. Les données de « vie réelle » sont cependant insuffisantes et restent à explorer dans les mois à venir.

LES AUTRES MODULATEURS DU S1PR DE DEUXIÈME GÉNÉRATION : LE SIPONIMOD (MAYZENT®) ET L'OZANIMOD (ZEPOSIA®)

Si le principal mécanisme d'action des modulateurs du S1PR dans la SEP est lié à l'action du sous-type 1 sur les lymphocytes circulants, ces molécules peuvent également traverser facilement la barrière hémato-encéphalique avec une action directe sur le SNC²⁷. Il est supposé que la modulation du S1PR dans les neurones, la microglie, les astrocytes et oligodendrocytes puisse favoriser la régénération de la myéline et prévenir la destruction neuronale²⁷. On pense que ces effets sont attribuables non uniquement à l'interaction avec le sous-type 1 du S1PR mais aussi avec le sous-type 5, qui est principalement exprimé sur les oligodendrocytes et les cellules précurseurs des oligodendrocytes (OPC), cellules essentielles pour la myélinisation neuronale^{27,28}. Le siponimod et l'ozanimod sont des modulateurs sélectifs des sous-types 1 et 5 du S1PR^{15,17}, avec une indication en Europe légèrement différente⁶, le premier étant indiqué dans le traitement de la SEP secondairement progressive (SEP-SP) « active »⁶, telle que définie par des critères cliniques et/ou d'IRM⁴, le deuxième dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)^{4,6}. D'une part cette sélectivité d'action, d'autre part un schéma de titration progressive à l'initiation du traitement, font tant du siponimod que de l'ozanimod des traitements avantageux en terme d'effets indésirables, notamment au niveau cardiaque, par rapport au fingolimod^{29,31}. De plus, de par leur action sélective non seulement sur le sous-type 1 mais également 5 du S1PR, il existerait des avantages potentiels en terme de neuroprotection, certains effets bénéfiques en terme de perte de volume cérébral et de cognition ayant été démontrés pour les deux médicaments^{30,32,33}.

L'essai de phase 3 (« EXPAND »), contrôlé par placebo, qui a précédé la mise sur le marché du siponimod, a été spécifiquement conçu pour évaluer son efficacité sur la progression du handicap chez les patients atteints de SEP-SP³¹. Les patients plus jeunes avec des formes plus actives de maladie étant les plus susceptibles de bénéficier de cet effet³¹, a fait qu'aux États-Unis le siponimod a été approuvé pour toutes les formes actives de SEP, y compris le syndrome cliniquement isolé, la SEP-RR et la SEP-SP active³⁴, tandis qu'en Europe il n'a été approuvé que pour la SEP-SP active⁶. Avec une demi-vie relativement courte (environ 30 heures) et une restauration du niveau de base des lymphocytes endéans les 10 jours de son arrêt chez la plupart des sujets, le siponimod est un traitement à mécanisme d'action rapidement réversible³⁵. Toutefois, avant la première dose, il est nécessaire de tester le génotype CYP2C9, car le siponimod ne peut pas être utilisé

avec le génotype CYP2C9*3/*3 et sa posologie doit être modifiée avec d'autres génotypes⁶.

Les essais de phase 3 (« RADIANCE » et « SUNBEAM ») qui ont précédé la mise sur le marché de l'ozanimod^{29,30}, ont montré sa supériorité en comparaison avec l'interféron bêta-1a, à la fois sur le taux annuel de poussée et sur les paramètres inflammatoires en IRM dans la SEP-R, ce qui a mené à son approbation dans toutes les formes actives de SEP aux États-Unis³⁴, mais uniquement dans la SEP-RR en Europe⁶. Comme le siponimod, l'ozanimod a une demi-vie relativement courte (environ 20 heures). Cependant, en raison

de son principal métabolite actif, le CC112273, la demi-vie effective est considérablement plus longue (11 jours)^{35,36}. Pour cette raison, la restauration du taux des lymphocytes après son arrêt est assez longue, environ 30 jours^{35,36}. Cette longue demi-vie et un lent retour à des valeurs normales de lymphocytes pourraient réduire l'avantage concurrentiel de l'ozanimod par rapport aux autres modulateurs du S1PR de deuxième génération, notamment pour ce qui concerne la grossesse et les situations où un retour rapide à une fonction normale du système immunitaire est nécessaire.

CONCLUSION

Les modulateurs du S1PR représentent une classe unique de traitement oral pour la SEP. En limitant la circulation lymphocytaire, ces agents exercent des effets anti-inflammatoires importants et par des effets directs sur le SNC, ils pourraient apporter des avantages thérapeutiques supplémentaires en limitant la progression du handicap, la perte de volume cérébral et le déclin cognitif. Les modulateurs du S1PR de deuxième génération, permettent d'une part, une action plus sélective dans la maladie et d'autre part, moins d'effets indésirables à court terme, notamment cardiaques. Leur indication en tant que traitement de première ligne dans la SEP offre de plus amples possibilités thérapeutiques, permettant à un nombre plus élevé de patients de bénéficier d'un traitement précoce à haute efficacité. Cependant, les effets indésirables à long terme restent à déterminer et plus de données sont nécessaires afin de mieux comprendre les effets directs sur le SNC.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
- Fondation-Charcot [Available from: <https://www.fondation-charcot.org>.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-32.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ *et al*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
- Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Maurer M *et al*. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211039648.
- European Medicine Agency [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>.
- INAMI [Available from: <https://www.inami.fgov.be>.
- McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet*. 2021;398(10306):1184-94.
- Hla T, Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology*. 2011;76(8 Suppl 3):S3-8.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X *et al*. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P *et al*. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
- Means CK, Brown JH. Sphingosine-1-phosphate receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res*. 2009;82(2):193-200.
- Di Lorenzo A. Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1PR1) signalling: the homeostatic pathway of the heart. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):357-9.
- Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R *et al*. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem*. 2002;277(24):21453-7.
- Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, Brinkmann V, Traebert M, Bruns C *et al*. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):1035-47.
- D'Ambrosio D, Freedman MS, Prinz J. Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):18-33.
- Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H *et al*. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1778-92.
- Brossard P, Derendorf H, Xu J, Maatouk H, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, in the first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):888-96.

19. Krause A, Brossard P, D'Ambrosio D, Dingemans J. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S₁P₁ receptor modulator. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2014;41(3):261-78.
20. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdova EK, Hennessy B *et al.* Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558-67.
21. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP *et al.* Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-56.
22. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP *et al.* Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-303.
23. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK *et al.* Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546-57.
24. Zivadinov R, Dwyer MG, Carl E, Poole EM, Cavalier S, Briassoulis P *et al.* Slowing of brain atrophy with teriflunomide and delayed conversion to clinically definite MS. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420970754.
25. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 2016;73(7):790-4.
26. Barry B, Erwin AA, Stevens J, Tornatore C. Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations. *Neurol Ther.* 2019;8(2):241-50.
27. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. *Drugs.* 2021;81(2):207-31.
28. Cartier A, Hla T. Sphingosine 1-phosphate: Lipid signaling in pathology and therapy. *Science.* 2019;366(6463).
29. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L *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):1021-33.
30. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L *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):1009-20.
31. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391(10127):1263-73.
32. DeLuca J, Schippling S, Montalban X, Kappos L, Cree BAC, Comi G *et al.* Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102673.
33. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A *et al.* Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology.* 2021;96(3):e376-e86.
34. U.S. Food and Drug Administration [Available from: <https://www.fda.gov>].
35. Cohan S, Lucassen E, Smoot K, Brink J, Chen C. Sphingosine-1-Phosphate: Its Pharmacological Regulation and the Treatment of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Biomedicines.* 2020;8(7).
36. Fronza M, Loreface L, Frau J, Cocco E. An Overview of the Efficacy and Safety of Ozanimod for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:1993-2004.

Travail reçu le 13 avril 2022 ; accepté dans sa version définitive le 25 avril 2022.

CORRESPONDANCE :

S. BORRELLI
CHU Brugmann
 Service de Neurologie et Réhabilitation neurologique
 Place A. Van Gehuchten, 4 - 1200 Bruxelles
 E-mail : Serena.borrelli@chu-brugmann.be