

OZANIMOD - ZEPOSIA[®]

Cette fiche rédigée en 2023, dans sa version initiale, par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé.

Elle est destinée aux patients atteints de rectocolite hémorragique car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation de ce médicament dans cette maladie.

Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

MEDICAMENT NON REMBOURSE EN FRANCE

Comment Zeposia[®] agit-il ?

L'ozanimod (substance active du Zeposia[®]) appartient à la famille des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1- phosphate (S1p). Il se lie sélectivement avec une affinité élevée aux sous – types 1 et 5 du récepteur S1p.

Mécanisme d'action : Lors de la fixation du récepteur S1p par la molécule, celui-ci est internalisé (rentre dans la cellule) et donc inactif, ce qui empêche les lymphocytes de trouver la sortie des ganglions lymphatiques (ils détectent un gradient de substance) et de migrer vers les tissus enflammés, tels que la muqueuse intestinale.

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par Zeposia[®] (ozanimod) au cours de ces études ?

Zeposia[®] a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la sclérose en plaque suite à la publication des études RADIANCE (Cohen *et al.*, 2019) et SUNBEAM (Comi *et al.*, 2019), en France en 2017 et en Suisse en 2020. Depuis, sa prescription a été élargie en Suisse pour la recto-colite hémorragique (RCH), en 2022.

Pour cette même RCH, l'essai clinique clé est l'étude TRUE NORTH, une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo portant sur l'ozanimod administré oralement en traitement d'induction et d'entretien de la RCH active, modérée à sévère (Sandborn *et al.*, 2021).

Après la phase d'induction de dix semaines par jour 0, 92 mg d'ozanimod (par voie orale) ou un placebo (env. 320 pat.), 18,4% des participantes traitées par l'ozanimod avaient obtenu une rémission clinique, contre 6,0% pour celles/ceux traitées avec le placebo ($p < 0,001$). Chez les participants de l'étude ayant répondu aux traitements, et qui ont poursuivi l'étude sont traitement d'ozanimod, après 1 an (semaine 52), 37% se trouvaient en rémission clinique (plus de sang dans les selles, diminution de la fréquence des selles et un aspect endoscopique presque normale [Mayo 0-1]). Cette réponse clinique a pu être maintenue chez une majorité de patients durant les 2-3 années consécutives (Sandborn *et al.*, 2021; Danese, 2023).

MODALITÉS D'UTILISATION

Contrairement aux médicaments biologiques sur le marché, le Zeposia[®] s'administre per os, c'est-à-dire par la bouche, sous forme de comprimés. La posologie, indépendante du poids, est de 0, 92 mg d'ozanimod par jour (matin et soir), sauf pendant la première semaine, dite de « titration », où la dose est augmentée de manière progressive, tous les 2 jours (0.23 mg de J1 à J4, puis 0.46 mg de J5 à J7). A partir du 8^{ème} jour, la dose est fixe à 0.92 mg/j. En cas de réponse partielle, il n'est possible d'augmenter la dose (absence de validation).

Pour le traitement de la RCH, l'ozanimod peut être associé à un traitement par corticoïdes et ou 5-amino-salicylés. *La décision d'un traitement par ozanimod sera collégiale en milieu hospitalier (public ou privé).*

La prescription initiale et le renouvellement du médicament sont réservés aux spécialistes en gastroentérologie dans le cadre du traitement de la RCH, et pour l'instant non disponible en France.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par l'ozanimod Zeposia[®], votre gastroentérologue s'assurera de l'absence de contre-indication, au moins temporaires, telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou au lactose.
- Une tuberculose active, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- Une insuffisance hépatique sévère (correspondant à un stade Child-Pugh C)
- **Un cancer au cours des 5 dernières années** (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence).
- Un infarctus du myocarde, une symptomatologie d'angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC), une attaque ischémique transitoire (TIA), un épisode de décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation durant les 6 derniers mois ou une insuffisance cardiaque de degré NYHA III/ IV.
- Une histoire médicale ou la présence d'un bloc atrioventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré, un bloc sino-auriculaire ou une maladie du sinus, à l'exception des patients avec un pacemaker. Un allongement de l'intervalle QT significatif préexistant (intervalle QTc supérieur à 500 msec) ou présence d'autres risques d'allongement de l'intervalle QT, et traitement par des médicaments tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie.
- Une sévère apnée du sommeil, non traitée.
- Un œdème maculaire.
- Grossesse et allaitement

Des mesures de contrôle particulières, s'imposent également pour les patients à risque de :

- Pathologies cardiaques : la réalisation d'un **électrocardiogramme (ECG)**
- Pathologies pulmonaires sévères (fibrose, maladie pulmonaire chronique) : la réalisation d'une **fonction pulmonaire (spirométrie)**
- Diabète avec complication oculaires, uvéites ou une histoire de maladie rétinienne : **examen ophtalmologique de la macula (partie de la rétine) aussi appelé « fond d'œil »** dans le but d'exclure la présence ou le développement d'un œdème maculaire.

L'instauration d'un traitement par Zeposia[®] est également l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, du Covid-19, de l'hépatite B ou du pneumocoque peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

1. L'HYPERSENSIBILITE A L'OZANIMOD

Dans le cadre de l'expérience accumulée post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration d'ozanimod ont été rapportés. L'angio-œdème et l'urticaire comptent parmi les réactions allergiques. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration d'ozanimod doit être immédiatement interrompue.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

2. INFECTION

Le Zeposia augmente le risque d'infection bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée.

Bien qu'aucun cas de tuberculose n'ait été déclaré dans les études ayant testé l'ozanimod, les risques et bénéfices du traitement doivent être réévalués avant le traitement par ozanimod chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou les patients ayant séjourné dans des zones où la tuberculose est endémique.

Les patients devront bénéficier d'un test de dépistage de la tuberculose latente (radiographie de thorax et quantiféron ou intradermo-réaction à la tuberculine).

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés au cours des études cliniques avec l'ozanimod. Chez les patients traités avec l'ozanimod, l'incidence du zona semble augmentée. Une sérologie contre le virus de la varicelle et du zona (VZV) est donc conseillée en l'absence de documentation d'une infection varicelleuse et de notion de vaccination antérieure. En cas de sérologie négative, une prophylaxie antivirale par une vaccination (recombinant uniquement) pratiquée idéalement un mois avant l'introduction du traitement est recommandée.

Des infections ont été observées sous ozanimod sans qu'il soit toujours certain qu'elles étaient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, tels que les corticoïdes lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites.

Du fait de la modification de l'immunité induite par l'ozanimod, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

Finalement, des cas de Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été décrits avec certains traitements utilisés également pour la sclérose en plaque, dont l'ozanimod. Il s'agit d'une infection virale opportuniste du cerveau mettant en jeu le pronostic vital causée par le virus de John Cunningham (JCV), qui survient généralement chez les patients immunodéprimés et qui peut entraîner la mort ou une invalidité grave. En cas de symptôme neurologiques, suspects de LEMP, le traitement par Zeposia doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue par la prise en charge d'un neurologue. De même, un cas de Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été décrit dans les études cliniques.

3. AUTRES EFFETS INDESIRABLES

Dans les études ayant conclu à l'efficacité du Zeposia 10mg x 2/j les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient une lymphopénie, des arthralgies et une infection COVID.

Concernant la lymphopénie, l'ozanimod va, en raison de son mécanisme d'action, diminuer le nombre de globules blancs, circulants, et en particulier, induire une lymphopénie. Celle-ci va correspondre à une baisse de 45% du nombre initial et descendra à <500 cellules par mm³ (ou µL) dans 16-44% des cas selon l'étude TRUE NORTH). Cette diminution est observée au terme de la période d'induction (3 mois), où elle atteint un plateau et les valeurs restent donc stable pendant la phase de maintien, malgré une dose similaire. Chez les patients initialement sous ozanimod, puis exposé au placebo suite à la nouvelle randomisation durant la phase de maintien de l'étude, les valeurs des taux de lymphocytes reviennent à leurs valeurs initiales après 18 semaines et se retrouvent à des valeurs normales déjà après 30 jours (D'Haens, 2021).

En cas de lymphopénie $< 200 /\text{mm}^3$ (également μL ou $< 0,2 \times 10^9 /\text{l}$) le traitement doit être interrompu au moins temporairement, ensuite la reprise du traitement pourra être envisagée si la valeur atteint $> 500/\text{mm}^3$ (ou $> 0,5 \times 10^9 /\text{l}$). En cas de leucopénie et/ou de lymphopénie moins importante, il est possible de poursuivre avec une éventuelle réduction posologique. Pendant ces périodes, un suivi clinique rigoureux en raison des risques infectieux est recommandé.

Il est important de noter que Le début du traitement par Zeposia sans escalade de la dose peut entraîner une forte **baisse de la fréquence cardiaque (bradycardie)**, raison pour laquelle il est nécessaire d'utiliser le kit de démarrage sur 7 jours contenant des pilules avec des doses progressives.

La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin. Ce schéma doit être redémarrer si le traitement est interrompu pour :

- 1 jour ou plus au cours des 14 premiers jours du traitement.
- plus de 7 jours consécutifs entre le jour 15 et le jour 28 du traitement.
- plus de 14 jours consécutifs après le jour 28 du traitement.

Grâce à ce schéma progressif, La plus forte diminution moyenne de la FC par rapport à la valeur initiale après la dose initiale de Zeposia 0,23 mg a été de 1,2 battement par minute (BpM)

Au niveau cardiaque, en raison de la modulation principale du récepteur S1p1 par l'ozanimod, un shift du signal s'effectue et la fonction des récepteurs S1p2 et S1p3 prédomine. Ces derniers ont des rôles vasoconstricteurs ce qui peut potentiellement induire une élévation légère de la pression sanguine (env. 3 mmHg), qui nécessitera un suivi clinique (mesures régulières au tensiomètre).

Il peut également modifier les tests hépatiques, par conséquent le traitement par l'ozanimod nécessite un suivi biologique régulier comprenant :

- un hémogramme complet et un bilan hépatique après 1, 2, 6, 9 et 12 mois, puis plus périodiquement (p.ex. aux 6 mois) par la suite.

4. MALADIES TUMORALES

Les risques et les bénéfices du traitement par ozanimod doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux (CCNM) traité, ou au moment de poursuivre le traitement avec ozanimod chez des patients qui développent une tumeur maligne. Il est possible que l'ozanimod altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Une augmentation du risque de CCNM a été rapportée sous ozanimod de façon modérée et nécessite une surveillance dermatologique des patients prenant du ozanimod.

L'effet de ozanimod sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

5. PRECAUTION POUR LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Aucune étude pertinente et sérieuse n'a été menée sur l'utilisation de l'ozanimod chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, l'utilisation de ozanimod pendant la grossesse est contre-indiquée.

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec le ozanimod et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

L'excrétion dans le lait maternel humain du Ozanimod est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'utilisation de Ozanimod pendant l'allaitement est contre-indiquée. Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.

6. INTERACTION MEDICAMENTEUSE

L'administration concomitante d'ozanimod avec des inhibiteurs de la MAO et des **inducteurs du CYP2C8** (par ex. rifampicine) est déconseillée.

Un traitement par des médicaments tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie

Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité ou de pharmacovigilance respective du pays. L'ANSM pour la France directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.

Références :

Cohen, J.A., G. Comi, K.W. Selmaj, A. Bar-Or, D.L. Arnold, L. Steinman, H.-P. Hartung, X. Montalban, E. Kubala Havrdová, B.A.C. Cree, J.K. Sheffield, N. Minton, K. Raghupathi, V. Huang and L. Kappos, 2019. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (radiance): A multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 18(11): 1021-1033.

Comi, G., L. Kappos, K.W. Selmaj, A. Bar-Or, D.L. Arnold, L. Steinman, H.P. Hartung, X. Montalban, E. Kubala Havrdova, B.A.C. Cree, J.K. Sheffield, N. Minton, K. Raghupathi, N. Ding, J.A. Cohen and S.S. Investigators, 2019. 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*, 18(11): 1009-1020.

D'Haens, G., 2021. Ozanimod ; uegw (virtual) 2021. Presentation p0386). . *UEG journal*, 9: 1-938.

Danese, S., 2023. Efficacy and safety of 3 years of continuous ozanimod treatment: An interim analysis of the true north open-label extension study. *Journal of Crohn's and Colitis (DOP37. ECCO 2023.)*.

Sandborn, W.J., B.G. Feagan, G. D'Haens, D.C. Wolf, I. Jovanovic, S.B. Hanauer, S. Ghosh, A. Petersen, S.Y. Hua, J.H. Lee, L. Charles, D. Chitkara, K. Usiskin, J.F. Colombel, L. Laine, S. Danese and G. True North Study, 2021. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 385(14): 1280-1291.

Sandborn, W.J., B.G. Feagan, S. Hanauer, S. Vermeire, S. Ghosh, W.J. Liu, A. Petersen, L. Charles, V. Huang, K. Usiskin, D.C. Wolf and G. D'Haens, 2021. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the open-label extension of the randomized, phase 2 touchstone study. *J Crohns Colitis*, 15(7): 1120-1129.