

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

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 : les récepteurs S1p, lorsqu'ils sont activés, permettent aux lymphocytes (un sous-type de globules blancs) de quitter les ganglions lymphatiques où ils sont stockés et de gagner l'intestin enflammé pour y entretenir cette inflammation. Lors de la fixation du récepteur S1p par l'ozanimod, celui-ci est internalisé (rentre dans la cellule) et est donc rendu inactif. Les lymphocytes ne peuvent donc plus migrer vers l'intestin et y entretenir l'inflammation.

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 et en Belgique pour la recto-colite hémorragique (RCH), en 2022.

Dans la 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, incluant plus de 300 patient traités l'ozanimod, 0,92 mg une fois par jour ou un placebo, 18.4% des participants, traités par l'ozanimod avaient obtenu une rémission clinique, contre 6,0% pour ceux traités avec le placebo ($p < 0,001$). Chez les participants ayant répondu aux traitements au terme de la phase d'induction, le traitement a été poursuivi sur 1 an (semaine 52) ; 37% se trouvaient en rémission clinique à 1 an (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 été maintenue chez une majorité de patient durant les 2-3 années consécutives (Sandborn *et al.*, 2021; Danese, 2023).

MODALITÉS D'UTILISATION

Le Zeposia[®] s'administre sous forme de comprimés. La posologie, indépendante du poids, est de 0, 92 mg d'ozanimod une fois par jour, sauf pendant la première semaine, dite de « titration », où la dose est augmentée de manière progressive : 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 pas possible d'augmenter la dose (absence de validation).

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®), il est nécessaire de s'assurer 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.
- Un œdème maculaire.
- Grossesse et allaitement

Des mesures de contrôle particulières s'imposent avant de débuter le traitement

- La réalisation d'un **électrocardiogramme (ECG)**
- Biologie avec tests hépatiques (transaminases, bilirubine) et formule hémato-leucocytaire
- Examen ophtalmologique de la macula aussi appelé « fond d'œil » dans le but d'exclure la présence ou le développement d'un œdème maculaire chez les patients souffrant de diabète avec complication oculaires, uvéites ou une histoire de maladie rétinienne.
- Vérification des traitements concomitants pour exclure les interactions médicamenteuses potentielles
- Vérification du statut vaccinal du patient (cf fiche vaccination)

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'HYPERSENSIBILITÉ À 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 l'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/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**.

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 ozanimod 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) à été décrit dans les études cliniques.

3. LYMPHOPENIE

L'ozanimod va, en raison de son mécanisme d'action, diminuer le nombre de globules blancs circulants, et en particulier les lymphocytes. Une baisse de 45% de la valeur initiale et jusqu'à moins de 500 cellules par mm³ (ou μL) dans 16-44% des cas a été observée dans l'étude TRUE NORTH. Cette diminution est observée au terme de la période d'induction (3 mois), où elle atteint un plateau en phase de maintenance, 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. 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.

4. EFFETS SECONDAIRES CARDIAQUES

Le début du traitement par Zeposia nécessite une augmentation progressive de la dose via le kit de démarrage de 7 jours sans quoi le traitement pourrait entraîner une forte **baisse de la fréquence cardiaque (bradycardie)**. La fréquence cardiaque doit être réévaluée régulièrement durant le traitement.

Au niveau cardiaque, en raison de la modulation principale du récepteur S1p1 par l'ozanimod, un shift du signal s'effectue vers les récepteurs S1p2 et S1p3 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 perturber 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.

5. MALADIES TUMORALES

Les risques et les bénéfices du traitement par l'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 l'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 de l'ozanimod.

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

6. PRECAUTION POUR LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Aucune étude pertinente n'a été menée sur l'utilisation de l'ozanimod chez la femme enceinte.

Par mesure de précaution, l'utilisation de l'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 l'ozanimod est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'utilisation de l'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.

7. 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.