

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeposia 0,23 mg, gélules
Zeposia 0,46 mg, gélules
Zeposia 0,92 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zeposia 0,23 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'ozanimod équivalent à 0,23 mg d'ozanimod.

Zeposia 0,46 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'ozanimod équivalent à 0,46 mg d'ozanimod.

Zeposia 0,92 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'ozanimod équivalent à 0,92 mg d'ozanimod.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Zeposia 0,23 mg gélules

Gélule opaque de couleur gris clair de 14,3 mm, portant l'impression à l'encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.23 mg » sur le corps.

Zeposia 0,46 mg gélules

Gélule opaque avec un corps de couleur gris clair et une coiffe de couleur orange de 14,3 mm, portant l'impression à l'encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.46 mg » sur le corps.

Zeposia 0,92 mg gélules

Gélule opaque de couleur orange de 14,3 mm, portant l'impression à l'encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.92 mg » sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sclérose en plaques

Zeposia est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

Rectocolite hémorragique

Zeposia est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques (SEP) ou de la rectocolite hémorragique (RCH).

Posologie

Le schéma d'escalade de dose initiale d'ozanimod du jour 1 au jour 7 est obligatoire et il est présenté dans le tableau 1 ci-dessous. Après l'augmentation de la dose sur 7 jours, la dose recommandée est de 0,92 mg d'ozanimod une fois par jour à partir du jour 8.

Tableau 1 : Schéma d'escalade de dose

Jours 1 à 4	0,23 mg une fois par jour
Jours 5 à 7	0,46 mg une fois par jour
À partir du jour 8	0,92 mg une fois par jour

Ré-initiation du traitement après une interruption

Le même schéma d'escalade de dose présenté dans le tableau 1 est recommandé en cas d'interruption du traitement pendant :

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

En cas d'interruption du traitement d'une durée plus courte que celles indiquées ci-dessus, le traitement doit être poursuivi avec la prochaine dose planifiée.

Populations particulières

Adultes âgés de plus de 55 ans et population âgée

Les données disponibles chez les patients atteints de SEP-RR âgés de plus de 55 ans et chez les patients atteints de RCH âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 55 ans. Des précautions s'imposent chez les patients atteints de SEP âgés de plus de 55 ans et chez les patients atteints de RCH âgés de plus de 65 ans en raison des données disponibles limitées et de la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables dans cette population, en particulier en cas de traitement au long cours (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), la dose recommandée après le schéma d'escalade de dose sur 7 jours est de 0,92 mg un jour sur deux (voir rubrique 5.2).

L'ozanimod n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par l'ozanimod (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zeposia chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- État d'immunodéficience prédisposant à des infections opportunistes systémiques (voir rubrique 4.4).
- Antécédents au cours des 6 derniers mois d'infarctus du myocarde (IDM), d'angor instable, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'accident ischémique transitoire (AIT), d'insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA).
- Antécédents ou présence de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du deuxième degré de type II, de bloc AV du troisième degré ou de maladie du sinus, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.
- Infections sévères actives, infections chroniques actives telles qu'une hépatite et la tuberculose (voir rubrique 4.4).
- Cancers évolutifs.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bradyarythmies

Initiation du traitement par l'ozanimod

Avant l'initiation du traitement par ozanimod, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé chez tous les patients pour rechercher la présence d'affections cardiaques préexistantes. Chez les patients présentant certaines affections préexistantes, une surveillance après l'administration de la première dose est recommandée (voir ci-dessous).

L'initiation du traitement par l'ozanimod peut entraîner des diminutions transitoires de la fréquence cardiaque (FC) (voir rubriques 4.8 et 5.1) ; par conséquent, le schéma d'escalade de dose initial doit être suivi jusqu'à ce que la dose d'entretien (0,92 mg) soit atteinte le jour 8 (voir rubrique 4.2).

Après l'administration de la dose initiale de 0,23 mg d'ozanimod, la FC commence à baisser à la 4^e heure, avec une diminution moyenne maximale observée à la 5^e heure, la valeur revenant vers la valeur initiale à la 6^e heure. Il n'a pas été observé de diminutions cliniquement significatives de la FC avec la poursuite du schéma d'escalade de dose. Aucun cas de fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute n'a été observé. Si nécessaire, la diminution de la FC induite par l'ozanimod peut être inversée par l'administration d'atropine ou d'isoprénaline par voie parentérale.

Des précautions s'imposent en cas d'initiation du traitement par l'ozanimod chez des patients recevant un bêta-bloquant ou un inhibiteur calcique (par exemple diltiazem et vérapamil) en raison de la possibilité d'effets bradycardisants additionnels. Le traitement par des bêta-bloquants et des inhibiteurs calciques peut être instauré chez les patients recevant des doses stables d'ozanimod.

L'administration concomitante d'ozanimod chez les patients recevant un bêta-bloquant en association avec un inhibiteur calcique n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.5).

Surveillance après la première dose chez les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes

Du fait du risque de diminutions transitoires de la FC lors de l'initiation du traitement par l'ozanimod, une surveillance pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose est recommandée chez les patients présentant une FC au repos < 55 bpm, un bloc AV du deuxième degré (de type Mobitz I) ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque pour détecter des signes et symptômes de bradycardie symptomatique (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent être surveillés avec des mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures pendant cette période de 6 heures. Il est recommandé de réaliser un ECG avant la période d'observation de 6 heures et à la fin de cette période.

Une surveillance supplémentaire des patients est recommandée si à la 6^e heure post-dose :

- la fréquence cardiaque est inférieure à 45 bpm ;
- la valeur de la fréquence cardiaque est celle la plus faible en post-dose, ce qui peut indiquer que la diminution maximale de la FC n'a pas encore eu lieu ;
- il existe des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus sur l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la dose ;
- l'intervalle QTc est $\geq$ 500 ms.

Chez ces patients, une prise en charge appropriée doit être instaurée et l'observation doit être poursuivie jusqu'à la résolution des signes et symptômes. Si un traitement médical est nécessaire, la surveillance doit être maintenue pendant la nuit et une nouvelle période d'observation de 6 heures doit être appliquée après l'administration de la deuxième dose d'ozanimod.

Dans les cas suivants, l'avis d'un cardiologue doit être demandé avant l'initiation du traitement par l'ozanimod afin d'établir si le traitement peut être initié sans risque et de déterminer la stratégie de surveillance la plus appropriée.

- antécédents d'arrêt cardiaque, de maladie vasculaire cérébrale, d'hypertension non contrôlée ou d'apnées du sommeil sévères non traitées, antécédents de syncopes récurrentes ou de bradycardie symptomatique ;

- allongement de l'intervalle QT significatif préexistant (intervalle QTc > 500 ms) ou présence d'autres risques d'allongement de l'intervalle QT et traitement par des médicaments autres que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie ;
- l'ozanimod n'a pas été étudié chez les patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol), qui ont été associés à des cas de torsades de pointes chez les patients présentant une bradycardie.

Atteinte hépatique

Des augmentations des transaminases, de la gamma-glutamyl transférase (GGT) et de la bilirubine ont été rapportées chez les patients traités par l'ozanimod (voir rubrique 4.8).

Une atteinte hépatique cliniquement significative est survenue chez des patients traités par l'ozanimod après la commercialisation. Des signes d'atteinte hépatique, dont une augmentation des enzymes hépatiques sériques et de la bilirubine totale, ont été observés dès le 10^{ème} jour suivant la première dose. Une atteinte hépatique sévère peut nécessiter une transplantation hépatique (voir rubrique 4.8).

Des valeurs récentes (dosage réalisé au cours des 6 derniers mois) des taux de transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant l'initiation du traitement par l'ozanimod. En l'absence de symptômes cliniques, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être contrôlés les mois 1, 3, 6, 9 et 12 suivant le début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Des contrôles plus fréquents, y compris le dosage sérique de la bilirubine et des phosphatases alcalines (PAL), doivent être instaurés en cas d'augmentation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Si l'augmentation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la LSN est confirmée, ou au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique supérieure à 2 fois la LSN, le traitement par l'ozanimod doit être interrompu et ne doit être repris qu'après la normalisation des taux de transaminases (y compris en cas d'identification d'une autre cause de dysfonctionnement hépatique).

Chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie inexpliqués ou ictère et/ou urines foncées, les taux des enzymes hépatiques doivent être contrôlés et le traitement par l'ozanimod doit être arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée. La décision de reprendre le traitement sera fondée sur la détection ou non d'une autre cause de l'atteinte hépatique et sur les bénéfices pour le patient de la reprise du traitement par rapport au risque de récurrence du dysfonctionnement hépatique.

Les patients présentant une maladie hépatique préexistante peuvent avoir un risque accru d'augmentation des enzymes hépatiques pendant le traitement par l'ozanimod (voir rubrique 4.2).

L'ozanimod n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) préexistante et ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Effets immunosuppresseurs

L'ozanimod a un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients à un risque d'infection, y compris d'infections opportunistes, et qui peut augmenter le risque de développement de cancers, y compris de cancers cutanés. Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier ceux qui présentent des maladies concomitantes ou des facteurs connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. Si ce risque est suspecté, le médecin doit envisager l'arrêt du traitement au cas par cas (voir rubrique 4.3).

Infections

L'ozanimod entraîne une réduction moyenne du taux de lymphocytes du sang périphérique allant jusqu'à environ 45 % de la valeur initiale en raison d'une séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. L'ozanimod peut donc augmenter la prédisposition aux infections (voir rubrique 4.8).

Une numération-formule sanguine (NFS) récente (c'est-à-dire réalisée dans les 6 mois avant l'arrêt du traitement antérieur de la SEP ou de la RCH ou après l'arrêt du traitement) incluant le taux de lymphocytes, doit être disponible avant l'initiation du traitement par l'ozanimod.

Des contrôles réguliers de la NFS pendant le traitement sont également recommandés. En cas de nombre absolu de lymphocytes < 0,2 x 10⁹/L confirmé, le traitement par l'ozanimod doit être interrompu et la reprise du traitement ne pourra être envisagée que lorsque la valeur sera > 0,5 x 10⁹/L.

Chez les patients présentant une infection active, l'initiation du traitement par l'ozanimod doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler rapidement à leur médecin tout symptôme d'infection. Des méthodes diagnostiques et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent être utilisées chez les patients présentant des symptômes d'infection pendant le traitement. L'interruption du traitement par l'ozanimod doit être envisagée si un patient développe une infection grave.

L'élimination de l'ozanimod après l'arrêt du traitement pouvant prendre jusqu'à 3 mois, la surveillance doit être poursuivie pendant cette période afin de détecter l'apparition d'infections.

Traitements anticancéreux, immunosuppresseurs non stéroïdiens ou immunomodulateurs antérieurs ou concomitants

Dans les études cliniques menées dans la SEP et la RCH, les patients traités par l'ozanimod ne devaient pas recevoir de façon concomitante de médicaments anticancéreux, immunosuppresseurs non stéroïdiens (par exemple azathioprine et 6-mercaptopurine dans les études menées dans la RCH) ou immunomodulateurs utilisés dans le traitement de la SEP et de la RCH. L'utilisation concomitante de l'ozanimod avec l'un de ces traitements serait susceptible d'augmenter le risque d'immunosuppression et devrait être évitée.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, l'utilisation concomitante de corticoïdes était autorisée et n'a pas semblé avoir d'effet sur la sécurité ou l'efficacité de l'ozanimod, cependant, les données à long terme de l'utilisation concomitante de l'ozanimod et des corticostéroïdes sont encore limitées. En cas de relais de médicaments immunosuppresseurs par l'ozanimod, la demi-vie et le mode d'action doivent être pris en compte pour éviter un effet additionnel sur le système immunitaire tout en limitant simultanément le risque de réactivation de la maladie. En général, le traitement par l'ozanimod peut être débuté immédiatement après l'arrêt de l'interféron (IFN) ou du glatiramère.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection cérébrale opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (virus JC) qui survient généralement chez les patients immunodéprimés et qui peut provoquer un handicap sévère, voire la mort. La LEMP a été rapportée chez des patients traités par l'ozanimod (voir rubrique 4.8). Des cas d'infection par le virus JC entraînant une LEMP ont été associés à certains facteurs de risque (par exemple polythérapie par

des immunosuppresseurs, patients ayant une immunodépression sévère). Les symptômes typiques de la LEMP sont divers, s'aggravent en quelques jours à quelques semaines et comprennent une faiblesse unilatérale progressive ou une maladresse, des troubles de la vision et des modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant une confusion et des changements de la personnalité.

Les médecins doivent être vigilants aux symptômes cliniques ou aux observations à l'IRM évocateurs d'une LEMP. Les observations à l'IRM peuvent être apparentes avant les signes ou symptômes cliniques. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par l'ozanimod doit être interrompu jusqu'à ce que la présence d'une LEMP ait été exclue. En cas de confirmation d'une LEMP, le traitement par l'ozanimod doit être arrêté.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) a été rapporté chez des patients atteints de SEP traités par des modulateurs des récepteurs S1P qui ont développé une LEMP et ont arrêté le traitement par la suite. Le SIRI se présente comme une détérioration clinique de l'état du patient qui peut être rapide, pouvant entraîner des complications neurologiques graves ou la mort, et est souvent associé à des changements caractéristiques à l'IRM. Le délai d'apparition du SIRI chez les patients atteints de LEMP était généralement de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du modulateur des récepteurs S1P. Une surveillance du développement d'un SIRI et un traitement approprié de l'inflammation associée doivent être entrepris.

Vaccinations

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'efficacité et la sécurité des vaccinations chez les patients traités par l'ozanimod. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement par l'ozanimod et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.

Si une vaccination avec un vaccin vivant atténué est nécessaire, celui-ci doit être administré au moins un mois avant l'instauration du traitement par l'ozanimod. Une vaccination contre le virus varicelle-zona (VZV) est recommandée avant l'initiation du traitement par l'ozanimod chez les patients ayant une sérologie négative pour le VZV.

Tumeurs cutanées

La moitié des cas de tumeurs observés avec l'ozanimod dans les études de phase III contrôlées menées dans la SEP consistaient en des cancers cutanés non mélanomateux, le carcinome basocellulaire représentant la tumeur cutanée maligne la plus fréquente, rapporté avec une incidence comparable dans les groupes ozanimod (0,2 %, 3 patients) et IFN β -1a (0,1 %, 1 patient) combinés.

Parmi les patients traités par l'ozanimod dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, un patient (0,2 %) a présenté un carcinome épidermoïde pendant la période d'induction et un patient (0,4 %) un carcinome basocellulaire pendant la période d'entretien. Il n'a pas été rapporté de cas chez les patients ayant reçu le placebo.

Du fait du risque potentiel de développement de tumeurs cutanées malignes, les patients traités par l'ozanimod doivent être mis en garde contre l'exposition au soleil sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de façon concomitante une photothérapie UVB ou une PUVA-thérapie (photochimiothérapie).

Œdème maculaire

Des cas d'œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels ont été observés avec l'ozanimod (voir rubrique 4.8) chez des patients ayant des facteurs de risque préexistants ou présentant des comorbidités.

Les patients ayant des antécédents d'uvéite ou de diabète ou de maladie rétinienne sous-jacente/coexistante présentent un risque accru d'œdème maculaire (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement par l'ozanimod, avec des examens de contrôle pendant le traitement.

Un bilan ophtalmologique doit être effectué chez les patients qui présentent des symptômes visuels d'œdème maculaire et en cas de confirmation, le traitement par l'ozanimod doit être arrêté. La décision de reprendre ou non le traitement après la résolution de l'œdème maculaire doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour le patient.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Le SEPR est un syndrome caractérisé par l'apparition subite de céphalées sévères, d'un état confusionnel, de crises convulsives et d'une perte de vision. Les symptômes du SEPR sont généralement réversibles, mais peuvent évoluer en accident vasculaire cérébral ischémique ou en hémorragie cérébrale. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'ozanimod dans la SEP, un cas de SEPR a été rapporté chez un patient atteint du syndrome de Guillain-Barré. En cas de suspicion d'un SEPR, le traitement par l'ozanimod doit être arrêté.

Effets sur la pression artérielle

Dans les études cliniques contrôlées menées dans la SEP et la RCH, une hypertension a été plus fréquemment rapportée chez les patients traités par l'ozanimod que chez ceux ayant reçu l'IFN β -1a par voie intramusculaire (IM) (SEP) ou le placebo (RCH) et chez les patients recevant de façon concomitante l'ozanimod et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN) (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être contrôlée régulièrement durant le traitement par l'ozanimod.

Effets pulmonaires

L'ozanimod doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie respiratoire sévère, une fibrose pulmonaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Médicaments concomitants

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou d'un inducteur du CYP2C8 (rifampicine) avec l'ozanimod n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Femmes en âge de procréer

Du fait du risque pour le fœtus, l'ozanimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Avant l'initiation du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées de ce risque pour le fœtus et doivent présenter un test de grossesse négatif et doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod et pendant trois mois après l'arrêt du traitement (voir les rubriques 4.3 et 4.6 et les informations figurant dans la liste de contrôle pour les professionnels de santé).

Retour de l'activité de la SEP après l'arrêt du traitement par l'ozanimod

De rares cas d'exacerbation sévère de la maladie, y compris de rebond, ont été rapportés après l'arrêt d'un autre modulateur des récepteurs à la S1P. Dans l'étude d'extension à long terme sur l'ozanimod, suite à l'arrêt définitif de l'ozanimod, des poussées cliniques ont été rapportées chez 3,3 % des patients. Aucune ne s'est accompagnée d'une exacerbation sévère de la maladie ou d'une aggravation sévère du handicap. Les patients doivent être surveillés afin que le retour d'une activité de la maladie après l'arrêt de l'ozanimod puisse être détecté. Un traitement adapté doit être instauré si nécessaire.

Après l'arrêt de l'ozanimod dans le cadre d'une LEMP, il est recommandé de surveiller les patients afin de détecter le développement d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immune (LEMP-SIRI) (voir « Leucoencéphalopathie multifocale progressive » ci-dessus).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Teneur en potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens

Les médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens ne doivent pas être administrés de façon concomitante en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Vaccinations

Les vaccinations peuvent être moins efficaces pendant le traitement par l'ozanimod et pendant une durée allant jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infections et doit donc être évitée pendant le traitement par l'ozanimod et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Effet des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sur l'ozanimod

Le potentiel d'interactions cliniques avec les IMAO n'a pas été étudié. Cependant, l'administration concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (IMAO-B) peut diminuer l'exposition aux métabolites actifs majeurs et entraîner une diminution de la réponse clinique. L'administration concomitante d'IMAO (par exemple sélégiline, phénelzine) et d'ozanimod n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet des inducteurs du CYP2C8 sur l'ozanimod

L'administration concomitante de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp et un inducteur modéré du CYP2C8) 600 mg une fois par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique d'ozanimod 0,92 mg a diminué d'environ 60 % l'exposition (ASC) aux métabolites actifs majeurs par induction du CYP2C8, ce qui peut entraîner une diminution de la réponse clinique. L'administration concomitante d'un inducteur du CYP2C8 (c'est-à-dire rifampicine) avec l'ozanimod n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effets de l'ozanimod sur les médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque ou la conduction auriculo-ventriculaire (par exemple bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques)

Chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique d'ozanimod 0,23 mg avec le propranolol L.P. 80 mg une fois par jour à l'état d'équilibre ou le diltiazem 240 mg une fois par jour n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives supplémentaires de la fréquence cardiaque et de l'intervalle PR par rapport à l'administration de propranolol ou de diltiazem seuls. Des précautions s'imposent en cas d'initiation du traitement par l'ozanimod chez des patients recevant un bêta-bloquant ou un inhibiteur calcique (voir rubrique 4.4). L'utilisation de l'ozanimod chez des patients recevant d'autres médicaments bradycardisants et des médicaments antiarythmiques (qui ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients présentant une bradycardie) n'a pas été étudiée.

Effet des inhibiteurs du CYP2C8 sur l'ozanimod

L'administration concomitante de gemfibrozil (un inhibiteur puissant du CYP2C8) 600 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique d'ozanimod 0,46 mg a augmenté d'environ 47 % à 69 % l'exposition (ASC) aux métabolites actifs majeurs. Des précautions s'imposent en cas d'utilisation concomitante de l'ozanimod avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8 (par exemple gemfibrozil, clopidogrel).

Effet des inhibiteurs de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) sur l'ozanimod

L'administration concomitante d'ozanimod et de ciclosporine, un inhibiteur puissant de la BCRP, n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'ozanimod et à ses métabolites actifs majeurs (CC112273 et CC1084037).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Zeposia est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif du test de grossesse doit être confirmé et le test doit être répété à intervalles appropriés. Les patientes doivent être informées du risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod et pendant trois mois après l'arrêt de Zeposia (voir rubriques 4.4).

Des mesures spécifiques sont également incluses dans le kit d'information médicale. Ces mesures doivent être appliquées avant la prescription d'ozanimod à des patientes et au cours du traitement.

Si une patiente arrête le traitement par l'ozanimod pour planifier une grossesse, le retour possible de l'activité de la maladie doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'ozanimod chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des pertes et anomalies fœtales, en particulier des malformations des vaisseaux sanguins, un œdème généralisé (anasarque), des ectopies testiculaires et un positionnement anormal des vertèbres (voir rubrique 5.3). La sphingosine 1-phosphate est impliquée dans la formation des vaisseaux sanguins pendant l'embryogenèse (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, Zeposia est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le traitement par Zeposia doit être arrêté trois mois avant de planifier une grossesse (voir rubrique 4.4). En cas de grossesse survenant pendant le traitement, le traitement par Zeposia doit être arrêté. Un avis médical doit être pris à propos du risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement et des échographies doivent être effectuées.

Allaitement

L'ozanimod/ses métabolites sont excrétés dans le lait des animaux traités pendant l'allaitement (voir rubrique 5.3). Du fait de la possibilité d'effets indésirables graves de l'ozanimod/de ses métabolites chez les nourrissons allaités, les femmes qui reçoivent l'ozanimod ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez l'animal, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zeposia n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : rhinopharyngite (12,3 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (5 %) et augmentation de la gamma-glutamyl transférase (GGT) (5,4 %). L'instauration du traitement par l'ozanimod peut entraîner une bradycardie transitoire qui se résout généralement à la fin de la première semaine. Les autres effets indésirables graves comprennent des infections opportunistes graves (des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par l'ozanimod), un œdème maculaire (voir rubrique 4.4), une hypertension et de rares cas de lésion hépatique cliniquement significative (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques menées dans la SEP, les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient liés aux augmentations des enzymes hépatiques (1,1 %). Dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, des augmentations des enzymes hépatiques entraînant l'arrêt du traitement sont survenues chez 0,4 % des patients.

Le profil global de sécurité était comparable chez les patients atteints de sclérose en plaques et chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par l'ozanimod dans les études cliniques menées dans la SEP et la RCH et au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant les déclarations spontanées, sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes (SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Tableau 2 : Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite
	Fréquent	Pharyngite
		Infection respiratoire virale*****
		Infection des voies urinaires*,*****
		Zona*****
		Herpès simplex*****
	Rare	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphopénie*****
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (y compris rash et urticaire*)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections oculaires	Peu fréquent	Œdème maculaire**
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie*,*****
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension*†,*****
		Hypotension orthostatique
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase*****
		Augmentation de la gamma-glutamyl transférase*****
		Augmentation de la bilirubinémie*****
	Rare	Lésion hépatique****
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Œdème périphérique
Investigations	Fréquent	Exploration fonctionnelle respiratoire anormale***,*****

* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave.

† Inclut : hypertension, hypertension essentielle et augmentation de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

** Chez les patients ayant des facteurs préexistants (voir rubrique 4.4).

*** Incluant : diminution de la fonction pulmonaire, spirométrie anormale, diminution de la capacité vitale forcée, diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, diminution du volume expiratoire maximal.

**** Effets indésirables provenant de déclarations post-commercialisation.

***** Voir la rubrique « Description de certains effets indésirables ».

Description de certains effets indésirables

Élévations des enzymes hépatiques

Dans les études cliniques menées dans la SEP, des élévations de l'ALAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues chez 1,6 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et 1,3 % des patients recevant l'IFN β -1a IM. Des élévations ≥ 3 fois la LSN ont été observées chez 5,5 % des patients recevant l'ozanimod et 3,1 % des patients des patients recevant l'IFN β -1a IM. Le délai médian jusqu'à l'élévation ≥ 3 fois la LSN était de 6 mois. Le traitement par l'ozanimod a été poursuivi chez la majorité des patients (79 %) et les valeurs sont revenues à < 3 fois la LSN en 2 à 4 semaines environ. Le traitement par l'ozanimod était arrêté en cas d'élévation > 5 fois la LSN confirmée. Au total, le taux d'arrêts du traitement dus à des élévations des enzymes hépatiques était de 1,1 % chez les patients atteints de SEP recevant l'ozanimod 0,92 mg et de 0,8 % chez les patients recevant l'IFN bêta-1a IM.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, des augmentations de l'ALAT ≥ 5 fois la LSN sont survenues chez 0,9 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et 0,5 % des patients ayant reçu le placebo pendant la période d'induction, et chez 0,9 % recevant l'ozanimod et aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'entretien. Des augmentations de l'ALAT ≥ 3 fois la LSN sont survenues chez 2,6 % des patients atteints de RCH traités par l'ozanimod 0,92 mg et 0,5 % des patients ayant reçu le placebo pendant la période d'induction, et des augmentations sont survenues chez 2,3 % des patients recevant l'ozanimod et aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'entretien. Dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées menées dans la RCH, le traitement par l'ozanimod a été poursuivi chez la majorité des patients (96 %) ayant un taux d'ALAT > 3 fois la LSN et les valeurs sont revenues à < 3 fois la LSN en 2 à 4 semaines environ.

Au total, dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, le taux d'arrêts du traitement dus à des augmentations des enzymes hépatiques était de 0,4 % chez les patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et nul chez les patients ayant reçu le placebo.

Une atteinte hépatique sévère a été signalée après la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Bradyarythmies

Après l'administration de la dose initiale de 0,23 mg d'ozanimod, la réduction maximale moyenne de la FC en position assise/en décubitus dorsal par rapport à la valeur initiale a été observée à la 5^e heure le 1^{er} jour (diminution de 1,2 bpm dans les études cliniques menées dans la SEP et de 0,7 bpm dans les études cliniques menées dans la RCH), la valeur revenant vers la valeur initiale à la 6^e heure. Il n'a pas été observé de diminutions cliniquement significatives de la FC avec la poursuite du schéma d'escalade de dose.

Dans les études cliniques menées dans la SEP, une bradycardie a été rapportée le jour de l'initiation du traitement (jour 1) chez 0,5 % des patients traités par l'ozanimod *versus* 0 % des patients traités par IFN β -1a IM. Après le jour 1, l'incidence de bradycardie était de 0,8 % des patients recevant l'ozanimod *versus* 0,7 % des patients recevant l'IFN β -1a IM (voir rubrique 5.1). Les patients présentant une bradycardie étaient généralement asymptomatiques. Aucun cas de fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute n'a été observé.

Dans les études cliniques menées dans la SEP, un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré a été rapporté chez 0,6 % des patients (5/882) recevant l'ozanimod *versus* 0,2 % des patients recevant l'IFN β -1a IM (2/885). Parmi les cas rapportés avec l'ozanimod, 0,2 % ont été observés le jour 1 et 0,4 % ont été observés après le jour 1.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, pendant la période d'induction, une bradycardie a été rapportée le jour de l'initiation du traitement (jour 1) chez 0,2 % des patients traités par l'ozanimod et n'a pas été rapportée chez les patients ayant reçu le placebo. Après le 1^{er} jour, une bradycardie a été rapportée chez 0,2 % des patients traités par l'ozanimod. Il n'a pas été rapporté de cas de bradycardie pendant la période d'entretien.

Augmentation de la pression artérielle

Dans les études cliniques menées dans la SEP, il a été observé chez les patients traités par l'ozanimod une augmentation moyenne d'environ 1 à 2 mmHg de la pression artérielle systolique (PAS) et d'environ 1 mmHg de la pression artérielle diastolique (PAD) par rapport aux patients recevant l'IFN β -1a IM. L'augmentation de la pression systolique a été détectée pour la première fois environ 3 mois après le début du traitement et est restée stable tout au long du traitement.

Des événements liés à l'hypertension (hypertension, hypertension essentielle et augmentation de la pression artérielle) ont été rapportés comme effets indésirables chez 4,5 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et chez 2,3 % des patients traités par l'IFN β -1a IM.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, pendant la période d'induction, il a été observé chez les patients traités par l'ozanimod une augmentation moyenne de 1,4 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport aux patients ayant reçu le placebo (3,7 mmHg *versus* 2,3 mmHg) et de 1,7 mmHg de la pression artérielle diastolique par rapport aux patients ayant reçu le placebo (2,3 mmHg *versus* 0,6 mmHg). Pendant la période d'entretien, les augmentations moyennes chez les patients traités par l'ozanimod par rapport aux patients ayant reçu le placebo étaient de 3,6 mmHg pour la PAS (5,1 mmHg *versus* 1,5 mmHg) et de 1,4 mmHg pour la PAD (2,2 mmHg *versus* 0,8 mmHg).

Une hypertension a été rapportée comme effet indésirable chez 1,2 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et chez aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'induction. Pendant la période d'entretien, une hypertension a été rapportée chez 2,2 % des patients de chaque bras de traitement. Une crise hypertensive a été rapportée chez deux patients recevant l'ozanimod, qui ont récupéré sans interruption du traitement, et chez un patient ayant reçu le placebo.

Diminution du taux de lymphocytes

Un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$ a été observé chez 3,3 % des patients dans les études cliniques menées dans la SEP et chez 3 % des patients dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, les valeurs revenant généralement à plus de $0,2 \times 10^9/L$ avec la poursuite du traitement par l'ozanimod.

Infections

Dans les études cliniques menées dans la SEP, le taux global d'infections avec l'ozanimod 0,92 mg (35 %) a été similaire à celui observé avec l'IFN β -1a IM. Dans les études cliniques menées dans la SEP, le taux global d'infections graves était comparable entre le bras traité par ozanimod (1 %) et celui traité par IFN β -1a IM (0,8 %).

Dans les études cliniques menées dans la RCH, pendant la période d'induction, le taux global d'infections et le taux d'infections graves chez les patients traités par l'ozanimod ou le placebo ont été comparables (9,9 % *versus* 10,7 % et 0,8 % *versus* 0,4 % respectivement). Pendant la période d'entretien, le taux global d'infections était plus élevé chez les patients traités par l'ozanimod que chez ceux ayant reçu le placebo (23 % *versus* 12 %) et le taux d'infections graves était comparable (0,9 % *versus* 1,8 %).

Le traitement par l'ozanimod a augmenté le risque d'infections herpétiques, d'infection des voies respiratoires supérieures et d'infections des voies urinaires.

Infections herpétiques

Dans les études cliniques menées dans la SEP, un zona a été rapporté comme effet indésirable chez 0,6 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et 0,2 % des patients recevant l'IFN β -1a IM.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, un zona a été rapporté chez 0,4 % des patients ayant reçu l'ozanimod 0,92 mg et chez aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'induction. Pendant la période d'entretien, un zona a été rapporté chez 2,2 % des patients ayant reçu l'ozanimod 0,92 mg et 0,4 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun cas n'était grave ni disséminé.

Appareil respiratoire

Des diminutions dose-dépendantes mineures du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) ont été observées au cours du traitement par l'ozanimod. Dans les études cliniques menées dans la SEP, les variations médianes du VEMS (CVF) dans le groupe ozanimod 0,92 mg aux 3^e et 12^e mois suivant l'initiation du traitement par rapport aux valeurs initiales étaient respectivement de -0,07 L et -0,1 L (-0,05 L et -0,065 L), des variations plus faibles par rapport aux valeurs initiales étant observées dans le groupe IFN β -1a IM (VEMS : -0,01 L et

-0,04 L, CVF : 0,00 L et -0,02 L).

Comme dans les études cliniques menées dans la SEP, il a été observé au cours des études cliniques menées dans la RCH de faibles réductions moyennes des paramètres fonctionnels pulmonaires (VEMS et CVF) avec l'ozanimod par rapport au placebo pendant la période d'induction. Il n'a pas été rapporté de réductions supplémentaires avec un traitement de plus longue durée par l'ozanimod pendant la période d'entretien et ces faibles variations des paramètres fonctionnels pulmonaires ont été réversibles chez les patients re-randomisés pour recevoir le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés afin que des signes et symptômes de bradycardie puissent être détectés, ce qui peut inclure une surveillance pendant la nuit. La FC et la pression artérielle doivent être mesurées à intervalles réguliers et des ECG doivent être réalisés (voir rubriques 4.4 et 5.1). La diminution de la FC induite par ozanimod peut être inversée par l'atropine ou l'isoprénaline administrées par voie parentérale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), Code ATC : L04AE02

Mécanisme d'action

L'ozanimod est un modulateur puissant des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) qui se lie avec une affinité élevée aux récepteurs S1P₁ et S1P₅. L'ozanimod n'a pas d'activité ou n'a qu'une activité minime sur les récepteurs S1P₂, S1P₃ et S1P₄. *In vitro*, l'ozanimod et ses métabolites actifs majeurs ont présenté une activité et une sélectivité similaires pour les récepteurs S1P₁ et S1P₅. Le mécanisme par lequel l'ozanimod exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP et la RCH n'est pas connu, mais pourrait comprendre la réduction de la migration des lymphocytes vers le système nerveux central (SNC) et l'intestin.

La réduction du taux de lymphocytes dans le sang périphérique induite par l'ozanimod a des effets spécifiques sur les sous-populations de leucocytes, avec des réponses plus importantes dans les cellules impliquées dans la réponse immunitaire adaptative. L'ozanimod a un effet minimal sur les cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée qui contribuent à l'immunosurveillance.

Chez l'homme, l'ozanimod est fortement métabolisé, avec formation de différents métabolites actifs en circulation, dont deux métabolites majeurs (voir rubrique 5.2). Chez l'homme, environ 94 % de l'exposition totale aux substances actives en circulation sont représentés par l'ozanimod (6 %) et par les deux métabolites majeurs CC112273 (73 %) et CC1084037 (15 %) (voir rubrique 5.2).

Effets pharmacodynamiques

Réduction du taux de lymphocytes dans le sang périphérique

Dans les études cliniques contrôlées contre comparateur actif et contre placebo menées dans la RCH, le taux moyen de lymphocytes avait diminué d'environ 45 % de la valeur initiale au 3^e mois (taux moyen de lymphocytes d'environ $0,8 \times 10^9/L$) et est resté stable pendant le traitement par l'ozanimod. Après l'arrêt du traitement par l'ozanimod 0,92 mg, le délai médian de récupération du taux de lymphocytes dans le sang périphérique à des valeurs normales était d'environ 30 jours, avec une normalisation dans les trois mois chez environ 80 % à 90 % des patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Réduction du taux de calprotectine fécale (CPF)

Chez les patients atteints de RCH, le traitement par l'ozanimod a entraîné pendant la période d'induction une diminution du taux de calprotectine fécale (CPF), un marqueur de l'inflammation, qui s'est ensuite maintenue pendant toute la période d'entretien.

Fréquence et rythme cardiaques

L'ozanimod peut provoquer une diminution transitoire de la fréquence cardiaque lors de l'initiation du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Cet effet chronotrope négatif est lié sur le plan mécanistique à l'activation des canaux potassiques à rectification entrante couplés aux protéines G (canaux GIRK) via la stimulation des récepteurs S1P₁ par l'ozanimod et ses métabolites actifs entraînant une hyperpolarisation cellulaire et une diminution de l'excitabilité, l'effet maximal sur la FC étant observé dans les 5 heures suivant l'administration de la dose. Du fait de l'antagonisme fonctionnel de l'ozanimod sur les récepteurs S1P₁, un schéma d'escalade de dose, soit une dose de 0,23 mg suivie d'une dose de 0,46 mg puis de 0,92 mg, désensibilise efficacement les canaux GIRK jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte. Après la période d'escalade de dose, la FC revient à la valeur initiale avec la poursuite du traitement.

Potentiel à allonger l'intervalle QT

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT randomisée, contrôlée contre comparateur actif et placebo menée chez des volontaires sains avec un schéma d'escalade de dose sur 14 jours, soit 0,23 mg par jour pendant 4 jours, 0,46 mg par jour pendant 3 jours, 0,92 mg par jour pendant 3 jours et 1,84 mg par jour pendant 4 jours, il n'a pas été observé de signes d'allongement de l'intervalle QTc, comme l'a montré la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % unilatéral qui était inférieure à 10 ms. L'analyse de la relation entre l'intervalle QTc et les concentrations d'ozanimod et des métabolites actifs majeurs CC112273 et CC1084037 utilisant les données d'une autre étude de phase I a montré que la limite supérieure de l'IC à 95 % de l'intervalle QTc dérivé du modèle (corrigé pour la valeur sous placebo et pour la valeur initiale) était inférieure à 10 ms aux concentrations maximales obtenues avec des doses d'ozanimod $\geq 0,92$ mg une fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

Sclérose en plaques

L'ozanimod a été évalué dans deux études cliniques de phase III randomisées en double aveugle contrôlées contre comparateur actif, à double placebo, en groupes parallèles, menées selon le même plan expérimental et avec les mêmes critères d'évaluation chez des patients atteints de SEP-RR. L'étude 1, SUNBEAM, était une étude d'une durée d'un an dans laquelle les patients ont poursuivi le traitement attribué au-delà du 12^e mois jusqu'à ce que le dernier patient ait terminé l'étude. L'étude 2, RADIANCE, était une étude d'une durée de deux ans.

Les doses d'ozanimod étaient de 0,92 mg et 0,46 mg administrées par voie orale une fois par jour, avec une dose initiale de 0,23 mg les jours 1 à 4, augmentée à 0,46 mg les jours 5 à 7 et suivie de la dose attribuée à partir du jour 8. La dose d'IFN β -1a, le comparateur actif, était de 30 mcg par voie intramusculaire une fois par semaine.

Les patients inclus dans les deux études présentaient une maladie active, définie par des antécédents d'au moins une poussée au cours de l'année précédente ou d'une poussée au cours des deux années précédentes avec présence d'au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium (Gd) au cours de l'année précédente, et avaient un score de l'échelle d'évaluation du handicap EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de 0 à 5,0.

Des examens neurologiques étaient réalisés lors de l'inclusion, tous les trois mois et au moment d'une poussée suspectée. Des IRM étaient réalisées à l'inclusion (études 1 et 2), au 6^e mois (SUNBEAM), à 1 an (études 1 et 2) et à 2 ans (RADIANCE).

Le critère d'évaluation principal des deux études SUNBEAM et RADIANCE était le taux annualisé de poussées (TAP) pendant la période de traitement (de 12 mois au minimum) pour l'étude SUNBEAM et sur 24 mois pour l'étude RADIANCE. Les principaux critères d'évaluation secondaire étaient : 1) le nombre de lésions nouvelles ou élargies hyperintenses en T2 à l'IRM sur 12 et 24 mois, 2) le nombre de lésions rehaussées après injection de Gd en T1 aux mois 12 et 24 et 3) le délai jusqu'à la progression du handicap confirmée, définie comme une augmentation d'au moins un point du score EDSS par rapport au score initial maintenue pendant 12 semaines. La progression du handicap confirmée a été évaluée prospectivement dans une analyse combinée des études 1 et 2.

Dans l'étude SUNBEAM, 1 346 patients ont été randomisés pour recevoir ozanimod 0,92 mg (n = 447), ozanimod 0,46 mg (n = 451) ou l'IFN β -1a IM (n = 448) ; 94 % des patients du groupe ozanimod 0,92 mg, 94 % des patients du groupe ozanimod 0,46 mg et 92 % des patients du groupe IFN β -1a IM ont terminé l'étude. Dans l'étude RADIANCE, 1 313 patients ont été randomisés pour recevoir ozanimod 0,92 mg (n = 433), ozanimod 0,46 mg (n = 439) ou l'IFN β -1a IM (n = 441) ; 90 % des patients du groupe ozanimod 0,92 mg, 85 % des patients du groupe ozanimod 0,46 mg et 85 % des patients du groupe IFN β -1a IM ont terminé l'étude. L'âge moyen des patients inclus dans les deux études était de 35,5 ans (entre 18 et 55 ans), 67 % étaient des femmes, le délai moyen depuis l'apparition des symptômes de SEP était de 6,7 ans. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,5 ; environ un tiers des patients avaient reçu un traitement de fond, principalement par interféron ou acétate de glatiramère. À l'inclusion, le nombre moyen de poussées au cours de l'année précédente était de 1,3 et 45 % des patients présentaient au moins une lésion rehaussée après injection de Gd (moyenne 1,7).

Les résultats des études SUNBEAM et RADIANCE sont présentés dans le tableau 3. L'efficacité a été démontrée pour ozanimod 0,92 mg, avec un effet de la dose observé pour les critères d'évaluation de l'étude présentés dans le tableau 3. La démonstration de l'efficacité pour la dose de 0,46 mg a été moins robuste, car il n'a pas été observé avec cette dose d'effet significatif pour le critère d'évaluation principal de l'étude RADIANCE lorsque la stratégie de modèle de loi binomiale négative a été préférée.

Tableau 3 : Résultats des principaux critères cliniques et IRM chez les patients atteints de SEP dans l'étude 1, SUNBEAM, et dans l'étude 2, RADIANCE

Critère d'évaluation	SUNBEAM (≥ 1 an)*		RADIANCE (2 ans)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n= 433) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n = 441) %
Critères cliniques				
Taux annualisé de poussées (critère d'évaluation principal) Réduction relative	0,181	0,350	0,172	0,276
	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Pourcentage de patients sans poussée**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée au 3 ^e mois† ² Risque relatif (IC à 95 %)	7,6 % ozanimod <i>versus</i> 7,8 % IFN β-1a IM 0,95 (0,679 ; 1,330)			
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée au 6 ^e mois† ^{2#} Risque relatif (IC à 95 %)	5,8 % ozanimod <i>versus</i> 4,0 % IFN β-1a IM 1,413 (0,922 ; 2,165)			
Critères IRM				
Nombre moyen de lésions nouvelles ou élargies en T2 à l'IRM ³ Réduction relative	1,465	2,836	1,835	3,183
	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Nombre moyen de lésions rehaussées après injection de Gd en T1 ⁴ Réduction relative	0,160	0,433	0,176	0,373
	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

* La durée moyenne était de 13,6 mois.

** Valeur p nominale pour les critères d'évaluation non inclus dans les tests hiérarchisés et sans ajustement pour multiplicité.

† Progression du handicap définie comme une augmentation d'un point du score EDSS confirmée 3 mois ou 6 mois plus tard.

Dans une analyse *post hoc* de la progression du handicap confirmée au 6^e mois incluant les données de l'étude d'extension en ouvert (étude 3), le RR (IC à 95 %) était de 1,040 (0,730 ; 1,482).

¹ Test du log-rank.

² Analyse combinée des études 1 et 2 planifiée prospectivement.

³ Sur 12 mois pour l'étude 1 et sur 24 mois pour l'étude 2.

⁴ Au 12^e mois pour l'étude 1 et au 24^e mois pour l'étude 2.

Dans les études SUNBEAM et RADIANCE, le traitement par l'ozanimod 0,92 mg a entraîné des réductions de la variation relative moyenne du volume cérébral normalisé par rapport à l'IFN beta-1a IM (-0,41 % *versus* -0,61 % et -0,71 % *versus* -0,94 % respectivement, valeur p nominale < 0,0001 dans les deux études).

Ces études ont inclus des patients naïfs de traitement de fond et des patients préalablement traités par un traitement de fond présentant une maladie active définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. L'analyse *post hoc* de populations de patients avec différents niveaux d'activité de la maladie à l'inclusion, incluant les patients présentant une maladie active et très active, a montré que l'efficacité de l'ozanimod sur les critères cliniques et les critères IRM était cohérente avec celle observée dans la population globale de l'étude.

Données à long terme

Les patients atteints de SEP-RR qui avaient terminé les études SUNBEAM, RADIANCE, d'extension de phase II ou PK/PD de phase I pouvaient entrer dans une extension en ouvert (étude 3, DAYBREAK) et recevoir de l'ozanimod 0,92 mg une fois par jour afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de l'ozanimod. Au total, 2 494 sujets ont reçu le traitement par ozanimod 0,92 mg une fois par jour dans l'étude DAYBREAK pendant une durée médiane de 68 mois, jusqu'à une durée maximale de 81 mois (736 patients étaient précédemment traités par interféron bêta-1a IM 30 mcg une fois par semaine et 877 par ozanimod 0,46 mg une fois par jour, et 881 ont poursuivi leur traitement par ozanimod 0,92 mg une fois par jour). Le TAP ajusté pour tous les sujets au cours de la période de traitement était de 0,098 (IC à 95 % : 0,082 ; 0,117) et 69,1 % des patients n'ont pas eu de nouvelles poussées. Les sujets qui ont poursuivi leur traitement par ozanimod 0,92 mg dans l'étude DAYBREAK ont présenté un TAP de 0,090 (IC à 95 % : 0,073 ; 0,111). Au total, 379 (15,2 %) sujets ont présenté une progression du handicap confirmée sur 6 mois au cours de l'étude.

Rectocolite hémorragique

L'efficacité et la sécurité de l'ozanimod ont été évaluées dans deux études cliniques multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo [TRUENORTH-I (période d'induction) et TRUENORTH-M (période d'entretien)] menées chez des patients adultes âgés de moins de 75 ans présentant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère. Les patients inclus dans l'étude TRUENORTH-I ont été randomisés selon

un rapport 2:1 pour recevoir l'ozanimod 0,92 mg ou le placebo. La période d'induction de 10 semaines (TRUENORTH-I) était suivie d'une période d'entretien, avec retrait randomisé (« withdrawal design »), de 42 semaines (TRUENORTH-M), pour un total de 52 semaines de traitement. Pour la RCH, l'ozanimod était administré en monothérapie (c'est-à-dire sans administration concomitante d'agents biologiques et d'immunosuppresseurs non stéroïdiens). Les données disponibles chez les patients atteints de RCH âgés de 65 ans et plus sont limitées.

L'étude a été menée chez des patients présentant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère, définie par un score de Mayo de 6 à 12 à l'inclusion (semaine 0), avec un sous-score endoscopique de Mayo ≥ 2 .

TRUENORTH-I (étude d'induction)

Dans l'étude TRUENORTH-I, les patients ont été randomisés pour recevoir l'ozanimod 0,92 mg administré par voie orale une fois par jour (n = 429) ou le placebo (n = 216), avec un schéma d'escalade de dose initiale (voir rubrique 4.2). Les patients recevaient également des aminosalicylés (par exemple mésalazine, 71 % ; sulfasalazine, 13 %) et/ou des corticoïdes oraux (33 %) à une dose fixe/stable avant et pendant la période d'induction.

Trente pour cent des patients présentaient une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux anti-facteurs de nécrose tumorale (TNF). Parmi ces patients ayant déjà reçu un traitement biologique, 63 % avait reçu au moins deux agents biologiques, incluant les anti-TNF ; 36 % n'avaient jamais présenté de réponse à au moins un anti-TNF, 65 % avaient présenté une perte de réponse à un anti-TNF ; 47 % avait reçu un anti-intégrine (par exemple vedolizumab). Quarante-et-un pour cent des patients n'avaient pas présenté de réponse et/ou étaient intolérants aux immunomodulateurs. À l'inclusion, le score de Mayo médian était de 9, 65 % des patients ayant un score ≤ 9 et 35 % un score > 9 .

Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique à la 10^e semaine et les principaux critères secondaires à la 10^e semaine étaient la réponse clinique, l'amélioration endoscopique et la cicatrisation muqueuse.

Comme le montre le tableau 4, le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique, une réponse clinique, une amélioration endoscopique et une cicatrisation muqueuse à la 10^e semaine était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'ozanimod que dans le groupe recevant le placebo.

Tableau 4 : Pourcentage de patients répondant aux critères d'efficacité pendant la période d'induction dans l'étude TRUENORTH-I (à la 10^e semaine)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 429) ^f		Placebo (N = 216) ^f		Différence entre les traitements, % ^a (IC à 95 %)
	n	%	n	%	
Rémission clinique^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5 ; 17,2)^f
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	66/299	22 %	10/151	7 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	13/130	10 %	3/65	5 %	
Réponse clinique^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4 ; 29,3)^f
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	157/299	53 %	44/151	29 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	48/130	37 %	12/65	19 %	
Amélioration endoscopique^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7 ; 21,7)^f
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	97/299	32 %	18/151	12 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	20/130	15 %	7/65	11 %	
Cicatrisation muqueuse^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9 ; 12,9)^g
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	47/299	16 %	6/151	4 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	7/130	5 %	2/65	3 %	

IC = intervalle de confiance ; TNF = facteur de nécrose tumorale.

^a Différence entre les traitements (avec ajustement pour les facteurs de stratification suivants : traitement antérieur par anti-TNF et utilisation de corticoïdes lors de l'inclusion).

^b La rémission clinique est définie comme : sous-score de saignements rectaux = 0, sous-score de fréquence des selles ≤ 1 (et diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et sous-score endoscopique ≤ 1 sans fragilité.

^c La réponse clinique est définie comme une réduction ≥ 2 points et ≥ 35 % du score de Mayo à 9 points par rapport à l'inclusion et une

réduction ≥ 1 point du sous-score de saignements rectaux par rapport à l'inclusion ou un sous-score de saignements rectaux absolu ≤ 1 point.

^d L'amélioration endoscopique est définie comme un sous-score endoscopique de Mayo ≤ 1 sans fragilité.

^e La cicatrisation muqueuse est définie comme un sous-score endoscopique de Mayo ≤ 1 point sans fragilité et une rémission histologique (score de Geboes $< 2,0$ indiquant : absence de neutrophiles dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, pas d'augmentation des éosinophiles et pas de destruction des cryptes, d'érosions, d'ulcération ou de tissu de granulation).

^f $p < 0,0001$.

^g $p < 0,001$.

Sous-scores de saignements rectaux (SR) et de fréquence des selles (FS)

Des diminutions des sous-scores de saignements rectaux et de fréquence des selles ont été observées dès la 2^e semaine (c'est-à-dire une semaine après la fin du schéma d'escalade de dose sur 7 jours) chez les patients traités par l'ozanimod. Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique, définie par un sous-score de SR = 0 et un sous-score de FS ≤ 1 et une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion, était nominale significativement plus élevé chez les patients traités par l'ozanimod 0,92 mg que chez ceux recevant le placebo à la 5^e semaine (27 % *versus* 15 %) et à la 10^e semaine de la période d'induction (37,5 % *versus* 18,5 %).

Chez les patients qui présentaient une diminution d'au moins 1 point du sous-score de saignements rectaux et/ou du sous-score de fréquence des selles, mais qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique ou de rémission clinique à la 10^e semaine de l'étude TRUENORTH-1, il a été observé une augmentation du taux de rémission symptomatique après 5 semaines supplémentaires de traitement par l'ozanimod (21 % ; 26/126). Chez ces patients, le taux de rémission symptomatique a continué à augmenter pendant une période de 46 semaines supplémentaire de traitement (50 % ; 41/82).

Étude TRUENORTH-M (étude d'entretien)

Pour être randomisés dans un groupe de traitement dans l'étude d'entretien (TRUENORTH-M), les patients devaient avoir reçu l'ozanimod 0,92 mg et présenté une réponse clinique à la 10^e semaine de la période d'induction. Les patients pouvaient avoir participé préalablement à l'étude TRUENORTH-I ou avoir été inclus précédemment dans un groupe ayant reçu l'ozanimod 0,92 mg en ouvert. Les patients ont été (re)-randomisés en double aveugle (1:1) pour recevoir l'ozanimod 0,92 mg ($n = 230$) ou le placebo ($n = 227$) pendant 42 semaines. La durée totale de l'étude était de 52 semaines en incluant les périodes d'induction et d'entretien. Les évaluations de l'efficacité étaient effectuées à la 52^e semaine. Les doses d'aminosalicylés concomitants devaient rester stables jusqu'à la 52^e semaine. Les patients recevant une corticothérapie concomitante devaient diminuer progressivement leur dose après être entrés dans la période d'entretien.

Lors de l'inclusion dans l'étude, 35 % des patients étaient en rémission clinique, 29 % recevaient des corticoïdes et 31 % des patients avaient été traités antérieurement par des anti-TNF.

Comme le montre le tableau 5, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients en rémission clinique à la 52^e semaine. Les principaux critères secondaires à la 52^e semaine étaient le pourcentage de patients présentant une réponse clinique, l'amélioration endoscopique, le maintien de la rémission clinique à la 52^e semaine dans le reste de patient en rémission à la 10^e semaine, rémission clinique sans corticothérapie, cicatrisation muqueuse et rémission clinique durable.

Tableau 5 : Pourcentage de patients répondant aux critères d'efficacité pendant la période d'entretien dans l'étude TRUENORTH-M (à la 52^e semaine)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Différence entre les traitements, % ^a (IC à 95 %)
	n	%	n	%	
Rémission clinique^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8 ; 26,4)ⁱ
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	63/154	41 %	35/158	22 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	22/76	29 %	7/69	10 %	
Réponse clinique^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4 ; 28,0)ⁱ
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	96/154	62 %	76/158	48 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	42/76	55 %	17/69	25 %	
Amélioration endoscopique^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0 ; 27,7)^j
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	77/154	50 %	48/158	30 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	28/76	37 %	12/69	17 %	
Maintien de la rémission clinique à la 52^e semaine dans le sous-groupe de patients en rémission à la 10^e semaine^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1 ; 38,6)^k
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	37/64	58 %	19/58	33 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	4/15	27 %	3/17	18 %	
Rémission clinique sans corticothérapie^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8 ; 22,6)^j
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	55/154	36 %	31/158	20 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	18/76	24 %	7/69	10 %	
Cicatrisation muqueuse^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2 ; 22,9)^j
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	51/154	33 %	28/158	18 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	17/76	22 %	4/69	6 %	
Rémission clinique durable^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8 ; 13,6)^l
Pas de traitement antérieur par anti-TNF	37/154	24 %	19/158	12 %	
Traitement antérieur par anti-TNF	4/76	5 %	3/69	4 %	

IC = intervalle de confiance ; TNF = facteur de nécrose tumorale.

^a Différence entre les traitements (avec ajustement pour les facteurs de stratification suivants : rémission clinique et utilisation de corticoïdes à la 10^e semaine).

^b La rémission clinique est définie comme : sous-score de saignements rectaux = 0, sous-score de fréquence des selles ≤ 1 (et diminution ≥ 1 point par rapport au sous-score à l'inclusion) et sous-score endoscopique ≤ 1 sans fragilité.

^c La réponse clinique est définie comme : réduction ≥ 2 points et ≥ 35 % du score de Mayo à 9 points par rapport à l'inclusion et réduction ≥ 1 point du sous-score de saignements rectaux par rapport à l'inclusion ou sous-score de saignements rectaux absolu ≤ 1.

^d L'amélioration endoscopique est définie comme : sous-score endoscopique ≤ 1 sans fragilité.

^e Le maintien de la rémission est défini comme une rémission clinique à la 52^e semaine dans le sous-groupe de patients en rémission clinique à la

10^e semaine.

^f La rémission sans corticothérapie est définie comme une rémission clinique à la 52^e semaine sans utilisation de corticoïdes pendant au moins 12 semaines.

^g La cicatrisation muqueuse est définie comme un sous-score endoscopique de Mayo ≤ 1 sans fragilité et une rémission histologique (score de Geboes < 2,0 indiquant : absence de neutrophiles dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, pas d'augmentation des éosinophiles et pas de destruction des cryptes, d'érosions, d'ulcération ou de tissu de granulation).

^h La rémission clinique durable est définie comme une rémission clinique à la 10^e et à la 52^e semaines chez tous les patients entrés dans la période d'entretien.

ⁱ $p < 0,0001$.

^j $p < 0,001$.

^k $p = 0,0025$.

^l $p = 0,0030$.

Cicatrisation muqueuse sans corticothérapie et rémission symptomatique (selon les sous-scores de saignements rectaux et de fréquence des selles) sans corticothérapie

Par rapport aux patients re-randomisés pour recevoir le placebo, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités de façon continue par l'ozanimod 0,92 mg avait obtenu une rémission symptomatique (pendant au moins 12 semaines) sans corticothérapie (42,2 % dans le groupe ozanimod *versus* 30,4 % dans le groupe placebo) et une amélioration endoscopique (pendant au moins 12 semaines) sans corticothérapie (40,0 % dans le groupe ozanimod *versus* 23,3 % dans le groupe placebo) à la 52^e semaine.

Rémission histologique à la 10^e et à la 52^e semaines

La rémission histologique (définie par un score de Geboes < 2,0 points) était évaluée à la 10^e semaine de l'étude TRUENORTH-I et à la 52^e semaine de l'étude TRUENORTH-M. À la 10^e semaine, le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission histologique était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'ozanimod 0,92 mg (18 %) que dans le groupe recevant le placebo (7 %). À la 52^e semaine, cet effet du traitement était maintenu, avec un pourcentage de patients en rémission histologique significativement plus élevé dans le groupe ozanimod 0,92 mg (34 %) que dans le groupe placebo (16 %).

Données à long terme

Les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique à la fin de la période d'induction, qui avaient présenté une perte de réponse pendant la période d'entretien ou qui avaient terminé l'étude TRUENORTH étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert et ont reçu l'ozanimod 1 mg une fois par jour afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de l'ozanimod. Au total, 878 sujets ont été inclus. 877 ont été traités dans le cadre de l'étude d'extension en ouvert et 284 (32,3 %) ont terminé le traitement dans le cadre de l'extension en ouvert (semaine 238), avec une durée médiane de traitement de 35 mois jusqu'à un maximum de 89 mois. Chez les patients qui présentaient une réponse clinique à leur entrée dans l'étude d'extension en ouvert, les résultats cliniques observés à la 46^e semaine ont été maintenus en général jusqu'à la 238^e semaine. Chez les patients ayant effectué les visites correspondantes, 73 % ont obtenu une rémission clinique à la 46^e semaine (maintenue à la 238^e semaine chez 67 %) et 96 % ont obtenu une réponse clinique à la 46^e semaine (maintenue à la 238^e semaine chez 93 %). Une augmentation progressive des taux de rémission histologique et de cicatrisation muqueuse a été observée, passant respectivement de 41 % et 34 % à la 46^e semaine à 66 % et 57 % à la 238^e semaine. Il n'a pas été identifié de nouveaux signaux de sécurité dans cette étude d'extension menée chez des patients atteints de rectocolite hémorragique.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ozanimod dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications de SEP et de RCH (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, l'ozanimod est fortement métabolisé, avec formation de différents métabolites actifs en circulation, dont deux métabolites actifs majeurs, CC112273 et CC1084037, ayant une activité et une sélectivité pour les récepteurs S1P₁ et S1P₅ similaires à celles de la molécule mère. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de l'ozanimod, de CC112273 et de CC1084037 augmentent de façon proportionnelle dans l'intervalle de doses de l'ozanimod allant de 0,46 mg à 0,92 mg (0,5 à 1 fois la dose recommandée). Après administration de doses répétées, environ 94 % des substances actives en circulation sont représentées par l'ozanimod (6 %), par CC112273 (73 %) et par CC1084037 (15 %). À la dose de 0,92 mg par voie orale chez des patients atteints de SEP-RR, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre étaient respectivement de 231,6 pg/mL (coefficient de variation [CV] : 37,2 %) et 4 223 pg*h/mL (CV : 37,7 %) pour l'ozanimod et de 6 378 pg/mL (CV : 48,4 %) et 13 2861 pg*h/mL (CV : 45,6 %) pour CC112273. La C_{max} et l'ASC_{0-24h} de CC1084037 représentent environ 20 % de celles de CC112273. Les facteurs affectant CC112273 s'appliquent à CC1084037 en raison de l'interconversion entre ces métabolites. L'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué qu'il n'y a pas de différences significatives de ces paramètres pharmacocinétiques entre les patients atteints de SEP-RR et les patients atteints de RCH.

Absorption

Le t_{max} de l'ozanimod est d'environ 6 à 8 heures. Le t_{max} de CC112273 est d'environ 10 heures.

L'administration d'ozanimod avec un repas hypercalorique à haute teneur en lipides n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'ozanimod (C_{max} et ASC). Par conséquent, l'ozanimod peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume apparent de distribution (V_z/F) moyen de l'ozanimod est de 5 590 litres (CV : 27 %), ce qui indique une distribution tissulaire importante. La liaison de l'ozanimod aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 98,2 %. La liaison de CC112273 et CC1084037 aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 99,8 % et 99,3 % respectivement.

Biotransformation

L'ozanimod est fortement métabolisé par de nombreuses voies métaboliques incluant l'aldéhyde déshydrogénase et l'alcool déshydrogénase (ALDH/ADH), les isoenzymes 3A4 et 1A1 du cytochrome P450 (CYP) et la microflore intestinale, et aucun système enzymatique unique n'a de rôle prédominant sur le métabolisme global. Après administration de doses répétées, les ASC des deux métabolites actifs majeurs CC112273 et

CC1084037 sont supérieures de respectivement 13 fois et 2,5 fois à l'ASC de l'ozanimod. Des études *in vitro* ont montré que la MAO-B est responsable de la formation de CC112273 (par formation d'un métabolite actif mineur intermédiaire, RP101075) tandis que le CYP2C8 et des oxydoréductases sont impliqués dans le métabolisme de CC112273. CC1084037 est formé directement à partir de CC112273 et subit une transformation métabolique réversible en CC112273. L'interconversion entre ces deux métabolites actifs est catalysée par des carbonyl réductases (CBR), les aldo-kéto réductases (AKR) 1C1/1C2 et/ou la 3 β - et la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD).

Élimination

La clairance orale apparente moyenne de l'ozanimod est d'environ 192 l/h (CV : 37 %). La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) moyenne de l'ozanimod est d'environ 21 heures (CV : 15 %). La concentration d'ozanimod à l'état d'équilibre est atteinte en 7 jours, avec un rapport d'accumulation estimé de 2 après administration de doses orales répétées de 0,92 mg une fois par jour.

Selon le modèle, la demi-vie effective ($t_{1/2}$) moyenne de CC112273 est d'environ 11 jours (CV : 104 %) chez les patients atteints de SEP-RR, avec un temps moyen jusqu'à l'état d'équilibre d'environ 45 jours (CV : 45 %) et un rapport d'accumulation d'environ 16 (CV : 101 %), ce qui indique la prédominance de CC112273 sur l'ozanimod. Les concentrations plasmatiques de CC112273 et de son métabolite interconvertible direct CC1084037 diminuent en parallèle pendant la phase terminale, ce qui entraîne un $t_{1/2}$ similaire pour les deux métabolites. Le temps pour atteindre l'état d'équilibre et le rapport d'accumulation devraient être comparables pour CC1084037 et CC112273.

Après administration d'une dose orale unique de 0,92 mg de [14 C]-ozanimod, environ 26 % et 37 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et les fèces respectivement et représentaient principalement des métabolites inactifs. Les concentrations d'ozanimod, de CC112273 et de CC1084037 dans les urines étaient négligeables, ce qui indique que la clairance rénale n'est pas une voie d'élimination importante de l'ozanimod et de ces deux métabolites.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Dans une étude dédiée à l'insuffisance rénale, après administration d'une dose orale unique de 0,23 mg d'ozanimod, les expositions (ASC_{last}) à l'ozanimod et à CC112273 étaient plus élevées d'environ 27 % et plus faibles d'environ 23 % respectivement chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (n = 8) que chez les patients ayant une fonction rénale normale (n = 8). Selon les résultats de cette étude, l'insuffisance rénale n'a pas d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique de l'ozanimod ou de CC112273. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Dans les études à dose unique et répétée menées chez des sujets présentant une maladie hépatique chronique, il n'a pas été observé d'effet significatif de l'insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'ozanimod ou du métabolite majeur CC112273 le jour 1, le jour 5 ou le jour 8 d'administration. Après l'escalade de dose dans la deuxième étude, l'administration d'ozanimod 0,92 mg a entraîné une augmentation de 99,64 % à 129,74 % des ASC_{0-last} moyennes des métabolites CC112273 et CC1084037 libres (mesurées jusqu'au jour 64 post-dose) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique chronique légère ou modérée par rapport aux valeurs chez les volontaires sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), la dose recommandée après le schéma d'escalade de dose sur 7 jours est de 0,92 mg un jour sur deux (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'ozanimod n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de la population a montré que chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'exposition (ASC) au CC112273 à l'état d'équilibre est plus élevée d'environ 3 % à 4 % que chez les patients âgés de 45 à 65 ans et plus élevée de 27 % que chez les patients âgés de moins de 45 ans. Il n'y a pas de différence significative de la pharmacocinétique chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données concernant l'administration d'ozanimod chez les enfants ou les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicologie en administration répétée effectuées chez la souris (d'une durée allant jusqu'à 4 semaines), le rat (d'une durée allant jusqu'à 26 semaines) et le singe (d'une durée allant jusqu'à 39 semaines), l'ozanimod a eu des effets notables sur le système lymphoïde (lymphopénie, atrophie des organes lymphoïdes et diminution de la réponse immunitaire) et a entraîné une augmentation du poids des poumons et de l'incidence d'infiltrats alvéolaires composés de cellules mononucléées, ce qui est cohérent avec son activité principale sur les récepteurs S1P₁ (voir rubrique 5.1). Dans les études de toxicité chronique, aux doses sans effet indésirable observé, les niveaux d'exposition systémique aux principaux métabolites actifs et persistants formés chez l'homme de façon disproportionnée, CC112273 et CC1084037 (voir rubrique 5.2), voire aux substances actives totales chez l'homme (ozanimod combinés aux métabolites mentionnés), étaient inférieurs à ceux attendus chez les patients à la dose clinique maximale de 0,92 mg d'ozanimod.

Génotoxicité et carcinogénicité

L'ozanimod et ses principaux métabolites actifs humains ne présentent pas de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo*.

La carcinogénicité de l'ozanimod a été évaluée dans le bioessai de 6 mois chez la souris Tg.rasH2 et dans le bioessai de deux ans chez le rat. Dans le bioessai de deux ans chez le rat, il n'a été observé de tumeurs liées au traitement à aucune des doses d'ozanimod. Cependant, l'exposition aux métabolites à la dose la plus élevée testée représentait 62 % de l'exposition chez l'homme pour CC112273 et 18 % de l'exposition chez l'homme pour CC1084037 à la dose clinique maximale d'ozanimod de 0,92 mg.

Dans l'étude de 6 mois chez la souris Tg.rasH2, il a été observé une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative de l'incidence d'hémangiosarcomes. À la dose faible (8 mg/kg/jour), l'augmentation de l'incidence d'hémangiosarcomes était statistiquement significative chez les mâles et elle était statistiquement significative chez les mâles et les femelles aux doses intermédiaire et élevée (25 mg/kg/jour et 80 mg/kg/jour) par rapport aux animaux témoins. Contrairement au rat et à l'homme, l'agonisme pour les récepteurs S1P₁ chez la souris entraîne la synthèse maintenue du facteur de croissance placentaire de type 2 (PlGF2) et par conséquent, des mitoses persistantes des cellules de l'endothélium vasculaire, ce qui peut provoquer les hémangiosarcomes spécifiques à l'espèce observés avec les agonistes des récepteurs S1P₁. Par conséquent, il est possible que les hémangiosarcomes liés à l'agonisme pour les récepteurs S1P₁ chez la souris soient spécifiques à l'espèce et ne soient pas prédictifs d'un risque chez l'homme.

Il n'a été observé d'autres types de tumeurs liées au traitement à aucune des doses dans l'étude chez la souris Tg.rasH2. À la dose la plus faible testée, les expositions chez la souris Tg.rasH2 aux deux principaux métabolites actifs humains formés de façon disproportionnée étaient plus élevées de respectivement 2,95 fois pour CC112273 et 1,4 fois pour CC1084037 par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique maximale d'ozanimod de 0,92 mg.

Toxicité sur la reproduction

L'ozanimod n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle et femelle à des niveaux d'exposition allant jusqu'à environ 150 fois l'exposition systémique aux substances actives totales (ozanimod et métabolites CC112273 et CC1084037 combinés) à la dose clinique maximale de 0,92 mg d'ozanimod.

L'administration de l'ozanimod chez les mères a eu des effets délétères sur le développement embryonnaire et fœtal, avec une marge de sécurité faible chez le rat et sans marge de sécurité chez le lapin sur la base de la comparaison de l'exposition systémique aux substances actives totales, qui ont entraîné une embryolétalité et une tératogénicité (œdème généralisé/anasarque et ectopies testiculaires chez le rat et position anormale des vertèbres caudales et malformations des gros vaisseaux chez le lapin). Les anomalies vasculaires observées chez le rat et le lapin sont cohérentes avec l'action pharmacologique attendue sur les récepteurs S1P₁.

L'administration de l'ozanimod à des doses entraînant des niveaux d'exposition représentant jusqu'à 5,6 fois aux substances actives totales à la dose clinique maximale de 0,92 mg d'ozanimod n'a pas eu d'effet sur le développement pré- et post-natal. Chez la rate, l'ozanimod et ses métabolites étaient excrétés dans le lait.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Zeposia 0,23 mg et 0,46 mg
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).

Zeposia 0,92 mg
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).

Encre d'impression

Gomme-laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Solution concentrée d'ammoniaque (E527)
Hydroxyde de potassium (E525)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en chlorure de polyvinyle (PVC)/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium.

Pack d'initiation du traitement : Zeposia 0,23 mg et 0,46 mg

Boîte de 7 gélules (4 gélules de 0,23 mg, 3 gélules de 0,46 mg).

Boîte de traitement d'entretien : Zeposia 0,92 mg

Boîte de 28 ou 98 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pack d'initiation du traitement - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg gélules

EU/1/20/1442/001 (boîte de 7 gélules)

Boîte de traitement d'entretien - Zeposia 0,92 mg gélules

EU/1/20/1442/002 (boîte de 28 gélules)

EU/1/20/1442/003 (boîte de 98 gélules)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 mai 2020

Date du dernier renouvellement : 24 mars 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

15 janvier 2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments

<https://www.ema.europa.eu>.