



Osiren MS

Ozanimod 0,23 y 0,46 mg

Ozanimod 0,92 mg

Eficacia y seguridad de Ozanimod oral
en el tratamiento de la Esclerosis
Múltiple Recurrente-Remitente



Osiren MS

Ozanimod 0,23 y 0,46 mg

Ozanimod 0,92 mg

En participantes con **Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente** tratados durante al menos 12 meses, el **Ozanimod fue bien tolerado y demostró una tasa anual de recaídas significativamente menor** que el interferón beta-1a.¹

El Ozanimod se asoció con una **tasa de recaída anual ajustada significativamente menor, un menor número de nuevas lesiones T2 o lesiones T2 en aumento, y un menor número de lesiones con realce de gadolinio** en comparación con el interferón beta-1a intramuscular en participantes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente.²

El tratamiento con Ozanimod resultó en una **menor pérdida de volumen cerebral**, incluido el volumen cerebral total, el volumen de materia gris cortical y la pérdida de volumen talámico, en comparación con el interferón beta-1a, lo que sugiere que el **Ozanimod podría proteger contra cambios estructurales asociados con la progresión de la enfermedad.**²

Synthon - Bagó

1.Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial, The Lancet Neurology, Comi et al, September 3, 2019.

2.Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial, Cohen et al, The Lancet Neurology, September 3, 2019.



Eficacia y seguridad de Ozanimod oral
en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple
Recurrente-Remitente



Synthon - **Bagó**

RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una afección neurológica crónica, autoinmune, inflamatoria y discapacitante caracterizada por inflamación latente y un proceso degenerativo que lleva a la formación de placas desmielinizantes diseminadas en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Las opciones terapéuticas actuales son complejas e intentan controlar los síntomas, disminuir el número de recaídas y modificar el curso de la enfermedad. Tales terapias a menudo resultan insuficientes y resaltan la necesidad de tratamientos para la EM más específicos con mejores perfiles de seguridad.

Ozanimod es un nuevo modulador del receptor S1P (esfingosina-1-fosfato) utilizado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple (EM) que se puede administrar por vía oral. Ozanimod modula selectivamente los receptores S1P-1 y S1P-5 para reducir el número de linfocitos circulantes y evitar que ingresen al SNC, y en paralelo, dado que estos receptores se encuentran en distintos grupos celulares, podría tener un potencial efecto sobre el SNC y la oligodendroglía.

El perfil de seguridad de Ozanimod muestra que se debe tener precaución con el aumento del riesgo de infecciones de vías respiratorias y urinarias, daño hepático, riesgo fetal, alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones de la presión arterial y edema macular, entre otros. Estos efectos

adversos se observan en menor grado con Ozanimod que con fingolimod, su molécula predecesora no selectiva.

La presente revisión brinda una actualización de los datos de eficacia y seguridad de Ozanimod. Se presentan los principales resultados de los estudios pivotaes, así como de otros estudios clínicos recientes o en desarrollo de esta importante opción terapéutica para el tratamiento por vía oral de la EM.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una afección neurológica crónica discapacitante de alta prevalencia en todo el mundo. Es una enfermedad autoinmune que provoca lesiones inflamatorias y neurodegenerativas que se caracterizan por la formación de placas desmielinizantes diseminadas en las sustancias blanca y gris del Sistema Nervioso Central (SNC) asociadas con la presencia de daño axonal.

La EM afecta aproximadamente a 2,9 millones de personas en todo el mundo, la mayoría adultos jóvenes entre 18 y 35 años cuando debutan los síntomas.

Las mujeres se ven afectadas con más frecuencia que los hombres, con una proporción de prevalencia de mujeres/hombres de aproximadamente 3 a 1.

El pico de incidencia de la EM es alrededor de los 30 años.

Hasta el momento, no se conoce un factor específico que pueda ser identificado como la causa de la enfermedad. Se considera que la EM surge en individuos genéticamente susceptibles que están expuestos a desencadenantes inmunológicos y ambientales. Algunos factores ambientales y de estilo de vida, como la deficiencia de vitamina D, la baja exposición a la luz solar, contacto con el virus de Epstein-Barr, la obesidad y el tabaquismo han sido asociados al desarrollo de la EM. En base al curso clínico de la enfermedad, la EM se clasifica en Síndrome Clínicamente Aislado (CIS), EM recurrente-remitente (EMRR), EM primaria progresiva (EMPP) y EM secundaria progresiva (EMSP). Estas dos últimas formas de presentación pueden, a su vez, dividirse en “con” y “sin” actividad inflamatoria, lo que conlleva una implicancia terapéutica asociada.

Los moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1PR, *sphingosine 1-phosphate receptor*) son análogos de esfingosina-1-fosfato, un mediador lipídico derivado de la ceramida, que interviene en varias funciones celulares como la proliferación, la migración, el reordenamiento del citoesqueleto, la adhesión e inflamación. Al interactuar con S1PR, el análogo de S1P provoca diversos efectos en diferentes tejidos y órganos. S1PR es un receptor con cinco subtipos (S1PR-1 a S1PR-5) que se expresan en múltiples órganos y sistemas. La principal acción terapéutica de los moduladores de S1PR se debe a la inhibición del subtipo 1 de S1PR ubicado en linfocitos, células neurales, células endoteliales, células del músculo liso, miocitos auriculares y nódulos auriculoventriculares. Su inhibición bloquea la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos y el timo, lo que da como resultado una reducción de los linfocitos circulantes y, por lo tanto, de la infiltración de células inflamatorias en el SNC.

Los moduladores de S1PR administrados por vía oral pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica, lo que permite una interacción directa con los receptores S1PR del SNC. Se ha postulado la hipótesis de que la modulación de S1PR en las neuronas, la microglía, los astrocitos y los oligodendrocitos promueve la regeneración de la mielina y previene el daño neuronal. Estos efectos son atribuibles también al receptor del subtipo 5 que se expresa principalmente en los oligodendrocitos de la materia blanca y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos cerebrales. Asimismo, se ha postulado que las interacciones con S1PR-5 podrían favorecer la supervivencia de los oligodendrocitos, lo que es esencial para la remielinización neuronal.

El primer modulador de S1PR que demostró eficacia en el tratamiento oral de la EMRR fue fingolimod. Sin embargo, su modificación no selectiva de todos los subtipos de SP1R y su prolongada vida media larga son responsables de varios efectos adversos como bradicardia, bloqueo auriculoventricular y edema macular. La presencia de estos efectos adversos de fingolimod impulsaron el desarrollo de moduladores selectivos de los subtipos de SIPR, como Ozanimod, a fin de alcanzar mejor eficacia terapéutica y reducir los problemas de seguridad. La adherencia al tratamiento, facilitada por la administración oral de Ozanimod una vez al día, y el hecho de que no se requiere un monitoreo cardiológico en la primera dosis en pacientes sin antecedentes son factores favorables para una terapia eficaz y mejor calidad de vida del paciente.

Perfil farmacológico de Ozanimod

Ozanimod es un potente modulador selectivo de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P),

que se une con gran afinidad a los receptores 1 y 5 de esfingosina-1-fosfato (S1PR-1 y S1PR-5). *In vitro*, Ozanimod y sus principales metabolitos activos mostraron una actividad y una selectividad similares para S1P-1 y S1P-5, y una acti-

vidad mínima o nula en los receptores S1PR-2, S1PR-3 y S1PR-4. Los principales datos clínicos y especificaciones de Ozanimod se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales especificaciones y datos clínicos de Ozanimod

Indicación	Esclerosis Múltiple remitente-recurrente (EMRR)
Clase farmacológica	Modulador del receptor S1P (esfingosina-1-fosfato) con selectividad para los receptores S1PR-1 y S1PR-5
Acción terapéutica	Inmunosupresor selectivo
Código ATC	L04AA38
Vía de administración	Oral
Formulaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas duras 0,23 mg (equivalente a 0,25 mg de Ozanimod clorhidrato) • Cápsulas duras 0,46 mg (equivalente a 0,50 mg de Ozanimod clorhidrato) • Cápsulas duras 0,92 mg (equivalente a 1 mg de Ozanimod clorhidrato)
Posología recomendada	0,92 mg una vez al día
Aprobación regulatoria internacional *	<p>EMA: tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa.</p> <p>FDA: tratamiento en adultos de formas recidivantes de EM, incluyendo el síndrome clínicamente aislado y las formas recurrente-remitente y progresiva secundaria activa.</p>
Ensayos pivotaes	RADIANCE SUNBEAM
Ensayos a largo plazo	DAYBREAK OZEAN
* Ozanimod ha sido aprobado para otras indicaciones que están más allá del alcance de la presente revisión.	

Características farmacodinámicas

No se conoce con certeza el mecanismo por el que Ozanimod ejerce sus efectos terapéuticos en la EM, pero parecería estar relacionado con la reducción de la migración de los linfocitos al SNC.

La reducción de linfocitos inducida por Ozanimod produce una mayor disminución de las células que intervienen en la respuesta inmunitaria adaptativa, mientras que muestra un efecto mínimo en las células relacionadas con la respuesta inmunitaria innata y la vigilancia inmunitaria.

Tabla 2. Perfil Farmacocinético de Ozanimod

Absorción	Gastrointestinal Permite administración por vía oral
Administración con alimentos	Los alimentos de alto contenido graso o calórico no afectan la exposición al fármaco. Se puede administrar sin tener en cuenta las comidas.
C _{máx}	0,244 ng/mL Proporcional a la dosis Farmacocinética lineal
ABC (área bajo la curva)	Proporcional a la dosis Farmacocinética lineal
T _{máx}	6-8 horas
Distribución	5590 litros; distribución extensa en los tejidos
Unión a proteínas plasmáticas	98-99%
Metabolismo	Principalmente hepático por medio del sistema del citocromo P450 (CYP)
Principales metabolitos activos	CC112273 y CC1084037 – Interconvertibles Conservan selectividad para S1P-1 y S1P-5
Vida media plasmática	Ozanimod: 21 horas Vida media de metabolitos activos más prolongada (vida media de CC112273: 11 días) Permite dosificación cada 24 horas
Exposición al fármaco circulante	Exposición 94%, conformado por Ozanimod (6%), CC112273 (73%) y CC1084037 (15%).
Estado estacionario tras dosis repetidas	Ozanimod: 7 días CC112273: 45 días
Biotransformación	Aldehído-deshidrogenasa (ALDH) y alcohol deshidrogenasa (ADH) Isoformas CYP3A4, CYP1A1 y CYP2C8 del citocromo P450 Óxido-reducción Monoaminoxidasa B (MAO-B) Actividad de la microflora intestinal
Eliminación	Aclaramiento aparente medio: 192 L/h El aclaramiento renal no es una vía de excreción importante de Ozanimod, CC112273 y CC1084037.

Los estudios clínicos de EM mostraron que los recuentos de linfocitos disminuyeron alrededor de 45% a partir de los valores basales a los 3 meses de tratamiento, registrándose un recuento promedio de linfocitos en sangre de $0,8 \times 10^9/L$. Estos valores se mantuvieron estables a lo largo del tratamiento con Ozanimod. Después de interrumpir el tratamiento con Ozanimod, la mediana de tiempo hasta la recuperación de valores normales de linfocitos fue de 30 días, y a los 3 meses, 80-90% de los pacientes recuperaron valores normales de linfocitos en sangre periférica.

Características farmacocinéticas

La farmacocinética de Ozanimod es compleja, dado que sufre diversos procesos de metabolización y biotransformación lo que da lugar a varios metabolitos activos reversibles e interconvertibles. Los principales datos farmacocinéticos de Ozanimod se presentan en la Tabla 2.

Ozanimod es administrado por vía oral y se absorbe a través del tracto gastrointestinal con un pico de concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) de 0,244 ng/mL a las 6-8 horas después de la administración. Después de administrar Ozanimod en ayunas, la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ fue de 8 a 12 horas para dosis únicas y de 8 horas para dosis múltiples. Los estudios del fármaco mostraron un aumento proporcional a la dosis en $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo. La ingesta de alimentos no afecta la exposición de Ozanimod y sus metabolitos activos, por lo que el fármaco se puede tomar con alimentos.

Ozanimod se metaboliza a través del sistema del citocromo hepático P450, principalmente

CYP2C8 y, en menor medida, CYP3A4, para formar metabolitos activos. Los principales metabolitos activos son CC112273 y CC1084037, que muestran una actividad y selectividad para S1P-1 y S1P-5 similares a la de la molécula original.

Los estudios en sujetos con enfermedad hepática crónica no mostraron un efecto significativo de la insuficiencia hepática crónica leve o moderada en la farmacocinética de Ozanimod. Sin embargo, se recomienda que estos pacientes utilicen un aumento escalonado de la dosis en 7 días. Se debe tener precaución al administrar Ozanimod en forma concomitante con inductores o inhibidores del citocromo P450. No se ha evaluado la farmacocinética de Ozanimod en pacientes con insuficiencia hepática grave, pero teniendo en cuenta el extenso metabolismo hepático del fármaco, su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

El aclaramiento renal no es una vía de excreción importante para Ozanimod. En los estudios clínicos, la insuficiencia renal no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Ozanimod o sus metabolitos, por lo que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Uso clínico de Ozanimod

La dosis recomendada es de 0,92 mg de Ozanimod una vez al día. Se recomienda un esquema inicial de aumento escalonado de la dosis desde el día 1 hasta el día 7. Tras el período de aumento escalonado de la dosis, la dosis de mantenimiento es de 0,92 mg una vez al día (Tabla 3).

Tabla 3. Esquema de aumento escalonado de la dosis para inicio del tratamiento

Días 1-4	0,23 mg una vez al día
Días 5-7	0,46 mg una vez al día
Días 8 y siguientes (Dosis de mantenimiento)	0,92 mg una vez al día

Se recomienda utilizar el mismo esquema de aumento escalonado de la dosis si el tratamiento se interrumpe y debe ser reiniciado (Tabla 4).

Tabla 4. Pautas para el reinicio del tratamiento

Utilizar el mismo esquema de incremento escalonado si el tratamiento se interrumpe:

- 1 día o más durante los primeros 14 días de tratamiento;
- más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento;
- más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.

Se debe tener en cuenta posibles interacciones de Ozanimod durante su uso clínico. Las principales posibles interacciones de Ozanimod pueden verse en la Tabla 5.

Tabla 5. Interacciones de Ozanimod

Inhibidores de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo, clopidogrel)	Aumento de la exposición de los metabolitos activos de Ozanimod. Se debe tener precaución con el uso concomitante.
Inductores de CYP2C8 (p. ej., rifampicina)	Reducción de la exposición de los metabolitos activos de Ozanimod y de la respuesta clínica. No se recomienda la administración conjunta.
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (p. ej., selegilina, fenelzina)	Posible reducción de la exposición de los metabolitos activos de Ozanimod y reducción de la respuesta clínica.
Betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio	Se debe tener precaución con el uso concomitante de medicamentos bradicárdicos y antiarrítmicos.
Antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores	Riesgo de efectos inmunosupresores aditivos.
Vacunas de virus vivos atenuados	Incremento del riesgo de infecciones, se encuentran contraindicadas durante el tratamiento con Ozanimod y durante 3 meses posteriores a su suspensión.

Tabla 6. Uso de Ozanimod en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Insuficiencia renal	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
Niños y adolescentes	Sin datos disponibles.
Adultos mayores	No es necesario ajustar la dosis.

El uso de Ozanimod en poblaciones especiales se muestra en la Tabla 6. Su uso en mujeres con capacidad gestante, embarazo y lactancia se puede ver en la Tabla 7.

Estudios clínicos de Ozanimod

La seguridad y eficacia de Ozanimod fue ampliamente estudiada en ensayos clínicos Fase 1, 2 y 3, y ensayos abiertos de extensión. Actualmente la seguridad y eficacia de Ozanimod sigue siendo examinada y actualizada en estudios comparativos y estudios post-comercialización.

Estudios Fase 1

La seguridad de Ozanimod fue examinada por Tran *et al* en dos estudios Fase 1, aleatorizados y

Tabla 7. Uso de Ozanimod en edad fértil, embarazo y lactancia

Fertilidad	Riesgo de daño fetal. Contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos.
Embarazo	Contraindicado. El tratamiento se debe interrumpir 3 meses antes de planificar un embarazo.
Lactancia	Ozanimod y sus metabolitos se excretan en la leche de animales tratados durante la lactancia. Las mujeres en tratamiento con Ozanimod no deben amamantar.

doble ciego. Los datos mostraron una reducción dosis-dependiente de la frecuencia cardíaca después de la primera administración de Ozanimod. Por lo tanto, en los subsiguientes estudios clínicos de Ozanimod se aplicó un protocolo con incremento escalonado de la dosis. Estos estudios Fase 1 mostraron que Ozanimod no prolonga el intervalo QTc a dosis terapéuticas y supraterapéuticas, y no se observaron tampoco nuevas preocupaciones de seguridad.

El efecto de Ozanimod sobre los subgrupos de leucocitos circulantes fue evaluado por Harris *et al* mediante citometría de flujo y recuento celular epigenético en un estudio farmacodinámico abierto, en el que pacientes con EM fueron aleatorizados a Ozanimod oral (dosis de 0,5 mg/día o 1 mg/día) durante 12 semanas. Se observaron

disminuciones dosis-dependiente en el recuento de células T y B circulantes e impacto diferencial sobre células *naive* y de memoria de los subgrupos CD4+, CD8+, CD19+B.

Estudios Fase 2

El estudio Fase 2 RADIANCE (parte A), llevado a cabo por Cohen *et al*, fue un ensayo clínico de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con EMRR. El punto final primario fue el número acumulativo de lesiones totales que realizaban con gadolinio a las semanas 12 y 24. Se observó una reducción de lesiones T2 nuevas/incrementadas y de lesiones realizadas con gadolinio en la RM de los pacientes tratados con Ozanimod 0,5 mg/día o 1 mg/día versus placebo.

Los resultados de eficacia fueron confirmados por un bajo número de lesiones T2 nuevas/incrementadas y lesiones realizadas por gadolinio en los escaneos del SNC en todos los grupos. La tasa anualizada de recaídas (ARR, *annualized relapse rate*) no ajustada fue de 0,32 para el grupo que recibió con Ozanimod 0,5 mg/día y 0,18 para Ozanimod 1 mg/día.

Ambas dosis de Ozanimod fueron bien toleradas. Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones de vías áreas superiores, nasofaringitis y cefalea. Se reportó que 4 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a niveles incrementados de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Luego de concluir el estudio, los participantes fueron enrolados en un ensayo de extensión de dos años donde los pacientes que habían recibido Ozanimod continuaron con el mismo fármaco y los pa-

cientes del grupo placebo fueron aleatorizados a Ozanimod 0,5 mg/día o 1 mg/día.

Estudios Fase 3

Estudio RADIANCE

Liderado por Cohen *et al*, RADIANCE (parte B) fue un estudio multicéntrico, Fase 3, doble ciego, que enroló 1320 pacientes con EMRR activa. En este ensayo, los participantes fueron aleatorizados a 3 grupos: Ozanimod 0,5 mg/día, Ozanimod 1 mg/día y un grupo de control activo con interferón beta-1a 30 microgramos/semana por vía intramuscular (IM). El período de tratamiento fue de 24 meses. A fin de reducir un posible efecto indeseable de reducción de la frecuencia cardíaca al inicio del tratamiento se utilizó un período inicial de 7 días con incremento gradual de la dosis de Ozanimod.

El ensayo demostró una menor ARR a los 24 meses en los pacientes tratados con Ozanimod. La ARR ajustada fue de 0,17 con Ozanimod 1 mg/día, 0,22 con Ozanimod 0,5 mg/día y 0,28 con interferón beta-1a. Los grupos tratados con Ozanimod mostraron menor número de lesiones T2, nuevas/incrementadas a los 24 meses (1,84 para Ozanimod 1 mg/día; 2,09 para 0,5 mg/día y 3,18 para interferón beta-1a) y un menor número de lesiones realizadas con gadolinio a los 24 meses (0,18 para Ozanimod 1 mg/día; 0,2 para 0,5 mg/día y 0,37 para interferón beta-1a). Ozanimod mostró una reducción de la pérdida de volumen encefálico a los 24 meses comparado con interferón beta-1a IM, mientras que la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad a los 3 y 6 meses no fue significativamente diferente entre los grupos.

A lo largo de 2 años, se informaron efectos adversos en casi 75% de los pacientes que recibieron Ozanimod y 83% de aquellos que recibieron interferón beta-1a. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los efectos adversos que se observaron en más de 5% de los pacientes tratados con Ozanimod fueron: nasofaringitis, infecciones de vías urinarias e incremento de los niveles de ALT y gamma-glutamyl transferasa (GGT). Durante el periodo de incremento escalonado de la dosis, no se informaron efectos cardíacos clínicamente significativos, exceptuando 4 casos de bradicardia asintomática de resolución espontánea. No se reportaron infecciones oportunistas graves.

Estudio SUNBEAM

SUNBEAM fue un ensayo Fase 3, multicéntrico, doble ciego, con control activo, de 12 meses de duración que enroló 1346 pacientes con EMRR. Al igual que en el estudio RADIANCE, los pacientes fueron aleatorizados a Ozanimod 0,5 mg/día, Ozanimod 1 mg/día o interferón beta-1a 30 microgramos/semana IM.

Los resultados del estudio llevado a cabo por Comi *et al* fueron similares a los observados en RADIANCE. Ozanimod oral fue más efectivo que interferón beta-1a en la reducción de ARR, la reducción del número de lesiones T2 nuevas o con incremento de tamaño, y la disminución de lesiones realizadas con gadolinio en 12 meses.

En ambos estudios se observaron menores pérdidas de volumen cerebral total, volumen de materia gris cortical y volumen talámico en los pacientes tratados con Ozanimod comparado

con quienes recibieron interferón beta-1a. Estos resultados no habían sido comunicados previamente en estudios Fase 3 de EM y sugieren que existiría un posible rol para Ozanimod en la protección contra cambios estructurales asociados a la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo, aunque los datos de atrofia cerebral deben ser interpretados con precaución.

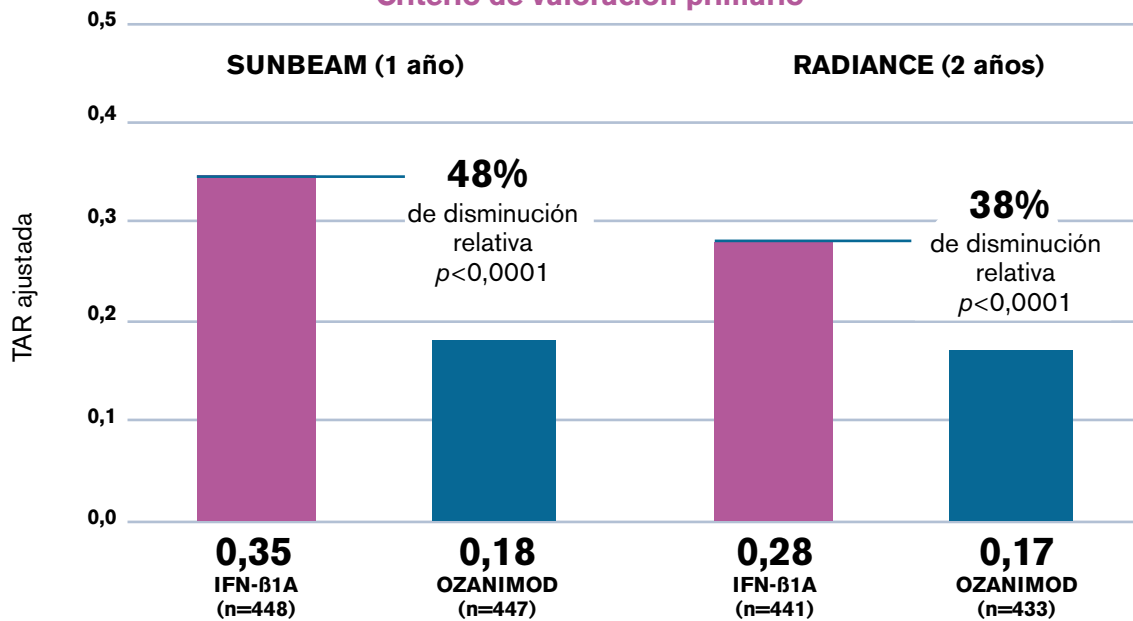
En SUNBEAM se reportaron efectos adversos en 59,8% de los pacientes que recibieron Ozanimod 1 mg/día, 57,2% de los pacientes del grupo Ozanimod 0,5 mg/día y 75,5% de los pacientes que recibieron interferón beta-1a. Los efectos adversos que se observaron en más del 5% de los pacientes tratados con Ozanimod fueron nasofaringitis, infecciones de vías aéreas superiores y cefalea. No se informaron eventos clínicamente significativos de bradicardia ni de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, así como tampoco infecciones oportunistas graves.

Recientemente, Deluca *et al* publicaron un análisis *post hoc* del estudio SUNBEAM, que comparó los efectos de Ozanimod vs interferón beta-1a en la velocidad del procesamiento cognitivo. Ozanimod mostró efectos más beneficiosos en la velocidad de procesamiento cognitivo en los pacientes con EMRR. En particular, se observó mejoría en los puntajes del test SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) en los meses 6 y 12. Un porcentaje significativo de los pacientes que recibieron Ozanimod mostraron mejoría clínicamente significativa en los puntajes SDMT vs interferón beta-1a, y se apreció 30,0% de mejoría versus 22,2% en el mes 6, y 35,6% versus 27,9% a los 12 meses.

TAR en ensayos pivotaes

Importantes reducciones de TAR¹

Criterio de valoración primario



Estudio DAYBREAK

La seguridad y la eficacia de Ozanimod a largo plazo en la EMRR fue analizada en un seguimiento de hasta 5 años en el ensayo DAYBREAK llevada a cabo por Cree *et al.* Los pacientes que completaron los ensayos pivotaes de Fase 1, 2 y 3 de Ozanimod fueron elegibles para ser enrolados en el estudio DAYBREAK, una extensión abierta de Ozanimod 0,92 mg/día (equivalente a Ozanimod HCL 1 mg). DAYBREAK fue llevado a cabo en 25 países de Europa, Estados Unidos, Sudáfrica y Nueva Zelanda.

Sobre 2639 pacientes inicialmente elegibles, 2494 fueron enrolados y tratados en DAYBREAK.

La duración media de la exposición a Ozanimod en DAYBREAK fue de 46,8 meses (desvío estándar: 11,9). La exposición máxima reportada fue de 98,8 meses. Las características basales de los participantes de DAYBREAK y de quienes habían participado en los estudios pivotaes de Fase 2 y Fase 3, los que conformaron más de 99% de la población de DAYBREAK, fueron similares, con la excepción de que la población de DAYBREAK fue de aproximadamente 2 años mayor en promedio tal como era esperable, de acuerdo con la duración de los estudios previos.

A lo largo del estudio 85,9% de los pacientes experimentaron uno o más efectos adversos, que en general fueron leves o moderados. Las tasas

de eventos adversos serios y de eventos adversos que llevaron a discontinuación permanente del tratamiento fueron de 11,9% y 3,0%, respectivamente. Los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis, cefalea e infección de vías aéreas superiores. Las infecciones afectaron principalmente las vías respiratorias o urinarias y se observaron en 56,7% de la población de DAYBREAK. La incidencia de infecciones serias fue de 2,8% y las más frecuentes fueron herpes oral (2%) y herpes zóster (1,7%). Los casos confirmados de edema macular y los efectos adversos cardíacos fueron infrecuentes. Entre noviembre de 2019 y mayo de 2021, 190 participantes recibieron un diagnóstico de sospecha o confirmado de COVID-19 mientras recibían tratamiento con Ozanimod. La mayor parte de los casos no fueron serios y la mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas mientras continuaban el tratamiento con Ozanimod o debieron interrumpirlo transitoriamente.

En DAYBREAK, la tasa anualizada de recaídas (ARR ajustada) fue de 0,103 (intervalo de confianza (IC) de 95%: 0,086 a 0,123). A lo largo del período de 48 meses 71% de los pacientes permanecieron libres de recaídas. El número promedio ajustado de nuevas lesiones o agrandamiento de lesiones T2 y de lesiones realizadas con gadolinio fue bajo y similar al observado en los estudios pivotales.

Según los investigadores, esta extensión a 5 años de Ozanimod confirma el mantenimiento a largo plazo de los beneficios observados en las mediciones clínicas y de imágenes de la actividad de la enfermedad así como el perfil favorable de seguridad y tolerabilidad.

Estudio comparativo de Ozanimod versus Fingolimod

Teniendo en cuenta que fingolimod fue el primer modulador de S1P introducido en el mercado, un estudio comparativo indirecto liderado por Swallow *et al* cotejó variables de eficacia y seguridad de Ozanimod y fingolimod administrados por vía oral en pacientes con EMRR. Se efectuaron comparaciones indirectas ajustadas de los resultados de los ensayos de seguridad y eficacia pivotales, que incluyeron los estudios RADIANCE y SUNBEAM para Ozanimod, y TRANSFORMS y FREEDOMS para fingolimod. Las características basales de los pacientes, alrededor de 1300 para cada grupo, fueron similares.

Ozanimod se asoció con un menor riesgo de monitoreo prolongado de la primera dosis y menor incidencia de anomalías de la conducción cardíaca, incluso el bloqueo auriculoventricular. Los riesgos a un año para cualquier tipo de evento adverso, las reducciones en el recuento medio de linfocitos y las alteraciones en enzimas hepáticas fueron menores con Ozanimod. Los riesgos a dos años de cualquier tipo de evento adverso, eventos adversos que condujeran a la suspensión del tratamiento, infecciones herpéticas, bradicardia y enzimas hepáticas anormales fueron menores con Ozanimod. Los resultados de eficacia fueron similares para ambos fármacos. Según los autores, este estudio comparativo muestra que Ozanimod presentaría un mejor perfil beneficio-riesgo comparado con fingolimod.

Eficacia y seguridad de Ozanimod a 5 años

Actualmente está en curso el estudio OzEAN, realizado para evaluar la eficacia, seguridad y persis-

tencia del uso de Ozanimod en una población del mundo real, así como su impacto en la calidad de vida en pacientes con EMRR durante un período de 5 años. Este estudio conducido por Ziemssen *et al* tiene un diseño prospectivo, no intervencionista, y se propone enrolar en total aproximadamente 1300 pacientes adultos con EMRR activa en 140 centros clínicos de Alemania.

En OzEAN, pacientes sin tratamiento previo o tratados previamente con una terapia modificadora de la enfermedad reciben Ozanimod oral 0,92 mg/día durante hasta 60 meses, después de un período inicial con aumento escalonado de la dosis. Se evalúan la persistencia en el tratamiento con Ozanimod (variable principal) en el mes 60. Los criterios de valoración secundarios incluyen resultados informados por el médico tales como tasa de recaída anualizada, estado de discapacidad ampliado (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*), escalas de desempeño cognitivo e incidencia de efectos adversos. Asimismo, se evalúan resultados reportados por el paciente (PRO, *patient-reported outcomes*) como satisfacción con el tratamiento, adherencia, discapacidad y productividad laboral. Un portal diseñado específicamente en internet permite que los pacientes respondan los cuestionarios y tengan acceso directo a sus archivos a lo largo del estudio. Según los autores, este es el primer estudio a largo plazo de Ozanimod planificado en pacientes con EMRR de la vida real y es el primer estudio no intervencionista que brinda datos de PRO, calidad de vida, adherencia, persistencia de uso, seguridad y eficacia de Ozanimod con un seguimiento de hasta 5 años.

CONCLUSIONES

La comprensión de la fisiopatología de la EM y sus implicaciones clínicas ha aumentado notablemente en las últimas décadas. El tratamiento de la enfermedad se ha convertido en una tarea compleja, ya que los médicos ahora tienen muchas opciones de tratamiento farmacológico para esta indicación. En la actualidad, no existe una cura para la EM, pero se utilizan varias terapias modificadoras de la enfermedad, especialmente para la EMRR. Aunque los tratamientos farmacológicos actualmente utilizados han demostrado eficacia en el manejo de la enfermedad, se asocian con riesgos de efectos adversos y falta de adherencia. Esto resalta la continua necesidad de nuevos fármacos con mejores perfiles de eficacia y seguridad, para mitigar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Ozanimod ha sido aprobado para el tratamiento de la EMRR con enfermedad activa. Es un agente oral que selectivamente modula la actividad de los receptores S1P-1 y S1P-5, lo que evita que los linfocitos autorreactivos entren en el SNC donde pueden promover la inflamación y el daño neuronal. Esta selectividad de Ozanimod permite modificar el curso de la enfermedad y contribuye a reducir los efectos secundarios sistémicos cuando se compara con otros medicamentos de su clase. Varios estudios han demostrado que Ozanimod es efectivo en el tratamiento de la EMRR y es bien tolerado por los pacientes. Su administración por vía oral una vez al día se asocia con mejor adherencia al tratamiento y mejor calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- Cohen JA, Arnold DL, Comi G, *et al.* Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):373–81.
- Cohen JA, Comi G, Arnold DL, *et al.* Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: dose-blinded extension of a randomized phase II study. *MultScler.* 2019;25(9):1255–62.
- Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, *et al.* Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021–33.
- Comi G, Kappos L, Selmaj KW, *et al.* Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUN-BEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009–20.
- DeLuca J, Schippling S, Montalban X, Kappos L, Cree BAC, Comi G, Arnold DL, Hartung HP, Sheffield JK, Liu H, Silva D, Cohen JA. Effect of Ozanimod on Symbol Digit Modalities Test Performance in Relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Feb;48:102673.
- Gross SA, Skolnick BE, Minton N, *et al.* Incidence of confirmed macular oedema in the phase 3 program of ozanimod in relapsing multiple sclerosis [abstract no. P1196]. *Mult Scler J.* 2018;24(2 Suppl):675.
- Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer CM, Cree BAC, Zamvil SS. Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jul 31;7(5):e839.
- Lamb YN. Ozanimod: first Approval. *Drugs.* 2020;80(8):841–848
- Scott FL, Clemons B, Brooks J, *et al.* Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P-1) and receptor-5 (S1P-5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol.* 2016;173(11):1778–92.
- Steinman L, Comi G, Bar-Or A, *et al.* Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: results from the DAY-BREAK open-label extension study [abstract no. P1031]. *Mult Scler J.* 2019;25(Suppl 2):548–9.
- Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, Mehta R, Pelletier C, Kao D, Sheffield JK, Stonehouse T, Signorovitch J. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2020 Mar;9(4):275-285.
- Tran JQ, Hartung JP, Olson AD, *et al.* Cardiac safety of ozanimod, a novel sphingosine-1-phosphate receptor modulator: results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(3):263–76.

Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, *et al.* Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(8):988–96.

Tran JQ, Hartung JP, Tompkins CA, *et al.* Effects of high- and low-fat meals on the pharmacokinetics of ozanimod, a novel sphingosine-1-phosphate receptor modulator. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(6):634–40.

Ziemssen T, Richter S, Mäurer M, Buttman M, Kreusel B, Poehler AM, Lampl M, Linker RA. OzEAN Study to Collect Real-World Evidence of Persistent Use, Effectiveness, and Safety of Ozanimod Over 5 Years in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany. *Front Neurol.* 2022 Jun 27;13:913616.



Edición en español producida por HS Pharma
Solutions SRL
info@hsphrmasolutions.com

Impreso en Argentina en LA IMPRENTA YA SRL
Estados Unidos 1061 - Florida (1602) - Prov. Bs As.



Respuestas Múltiples

Programa para pacientes de Synthon-Bagó

Hacer la diferencia en la vida de personas con Esclerosis Múltiple.



Instrucción personalizada



Kit de inicio y material educativo



Atención a consultas



Asesoramiento para gestión de trámites

Te invitamos a tomar contacto con nosotros

📞 Línea gratuita al **0800-999-8432**
(de lunes a viernes de 9 a 17 hs)


✉ programa@synthonbago.com.ar


🌐 www.respuestasmultiples.com.ar

🌐 www.synthonbago.com.ar



Synthon-Bagó

 4384 9970

 informacionmedica@synthonbago.com.ar

 www.synthonbago.com.ar

Synthon - Bagó