Adaptado de:
"Ozanimod to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects"

Autores:
Grace Lassiter, el all.

Publicado en:
Neurol Int. 2020 Dec; 12(3): 89–108.Published online 2020 Dec 3.
Fuente:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7768354/

Ozanimod para tratar formas recurrentes de esclerosis múltiple: una revisión completa de la enfermedad, la eficacia de los fármacos y los efectos secundarios

Las terapias en Esclerosis Múltiple a menudo resultan insuficientes por sí solas y resaltan la necesidad de tratamientos más específicos con perfiles reducidos de efectos secundarios sistémicos.

Ozanimod, eficaz y seguro para modificar el curso de la EM en el tratamiento del síndrome clínicamente aislado, formas recurrentes-remitentes y secundarias progresivas de la enfermedad.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una afección neurológica prevalente y debilitante caracterizada por neurodegeneración generalizada y formación de placas desmielinizantes focales en el SNC. Las opciones terapéuticas actuales son complejas e intentan controlar la recaída aguda, modificar la enfermedad y controlar los síntomas. Estas terapias a menudo resultan insuficientes y resaltan la necesidad de tratamientos más específicos con perfiles reducidos de efectos secundarios sistémicos.

Actualmente no existe cura para la EM, pero se utilizan varias terapias modificadoras de la enfermedad (TME), especialmente para EM remitente-recurrente. Aunque las opciones farmacológicas aprobadas han demostrado eficacia en el manejo y ralentización de la enfermedad, se asocian con mayores riesgos e incumplimiento debido a los perfiles de efectos secundarios Esto enfatiza la necesidad continua de medicamentos novedosos con altos perfiles de seguridad.

Ozanimod

Fue aprobado en 2020 por la FDA para el tratamiento del síndrome clínicamente aislado, formas de EM recurrente-remitente y secundarias progresivas. Es un agente oral que modula selectivamente la actividad de los receptores S1P1 y S1P5, lo que evita que los linfocitos autoreactivos ingresen al SNC, donde pueden promover daño e inflamación de nervios. Esta selectividad permite modificar el curso de la enfermedad; la vía oral y la dosificación una vez al día, y contribuye a reducir los efectos secundarios sistémicos en comparación con otros fármacos. Además, ozanimod es actualmente el único modulador S1PR aprobado por FDA que no requiere observación de la primera dosis ni pruebas genéticas.

Los pacientes deben someterse a una serie de evaluaciones iniciales, que incluyen hemograma completo, electrocardiograma y pruebas de función hepática. Si el paciente tiene antecedentes de uveítis o edema macular, también debe recibir un examen oftálmico. Como puede aumentar el riesgo de infecciones debido al agotamiento de linfocitos, se deben realizar pruebas de anticuerpos contra el virus varicela-zoster y los pacientes deben evitar vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento.

Está contraindicado el inicio de ozanimod dentro de los seis meses posteriores a un evento cardiovascular. Los pacientes con antecedentes de bloqueo cardíaco, incluidos bloqueos aurículo-ventriculares de segundo o tercer grado Mobitz tipo II, bloqueo sinoauricular y síndrome del seno enfermo, no deben ser tratados con ozanimod a menos que tengan un marcapasos. Otras contraindicaciones incluyen apnea del sueño grave no tratada y el tratamiento simultáneo con un inhibidor de la monoaminooxidasa.
Ozanimod conlleva riesgo de infecciones, bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular, lesión hepática, disminución de la función pulmonar, disminución transitoria de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial, riesgo fetal y edema macular. Las reacciones adversas de los datos combinados de SUNBEAM y Fase III RADIANCE incluyen infección de vías respiratorias superiores, enzimas hepáticas elevadas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, hipertensión y dolor de espalda.
A pesar de estas posibles reacciones, los pacientes con EM recurrente informaron una buena tolerabilidad durante los ensayos clínicos de Fase I y II (Tabla) ozanimod tiene una vida media relativamente corta y concentraciones plasmáticas máximas más bajas en comparación con fingolimod, el primer modulador de S1PR aprobado para tratamiento de EMRR. Estas diferencias permiten una dosificación una vez al día y contribuyen a reducir los efectos secundarios sistémicos .

Numerosos estudios clínicos han demostrado que ozanimod es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple y bien tolerado.

Eficacia Clínica y Seguridad

Autor (Año)	Grupos Estudiados e Interventción	Resultados y Hallazgos	Conclusiones
Tran J. et al. (2017)	Estudio de fase 1, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que compara dosis únicas ascendentes de ozanimod 0,3, 1, 2 o 3 mg; Múltiples dosis ascendentes durante 7 días de ozanimod 0,3, 1 o 2 mg; Múltiples dosis ascendentes de ozanimod durante 28 días de 0,3, 1 o 1,5 mg; un protocolo de aumento de dosis hasta ozanimod 2 mg; y placebo en 88 sujetos sanos.	El día 1 se produjo un efecto cronotrópico negativo dependiente de la dosis con ozanimod. Este efecto se mitigó en la cohorte de aumento de dosis.	El protocolo de aumento de dosis parece ser un enfoque más seguro para la dosificación y se ha llevado a cabo en ensayos clínicos posteriores.
Tran J. et al. (2018)	Estudio QT/QTc exhaustivo de fase 1, de un solo centro, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con control positivo y de grupos paralelos, que compara ozanimod 0,25, 0,5, 1 y 2 mg con placebo en sujetos sanos.	Un sujeto tratado con ozanimod y un sujeto tratado con placebo tuvieron un QTcF > 450 ms; ningún sujeto tuvo un QTcF > 480 ms. No hubo efectos clínicamente significativos sobre los intervalos PR o QRS. La incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos tratados con ozanimod y los tratados con placebo.	Ozanimod no prolonga el intervalo QTc a dosis terapéuticas o supraterapéuticas. No se descubrieron problemas de seguridad durante este estudio.
Cohen J. et al. (2016)	Ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (RADIANCE) que compara ozanimod 0,5 y 1 mg con placebo en sujetos con esclerosis múltiple recurrente durante 24 semanas.	El número acumulado medio de lesiones realzadas con gadolinio en la resonancia magnética se redujo con ambas dosis de ozanimod: 1,5 con ozanimod 0,5 mg y 1,5 con ozanimod 1 mg frente a 11,1 con placebo. Los TEAE más comunes fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. No hubo eventos adversos infecciosos o cardíacos graves ni casos de edema macular.	Ozanimod fue eficaz para reducir la actividad de las lesiones de resonancia magnética y fue bien tolerado en participantes con EMRR.
Cohen J. et al. (2019)	Extensión de 2 años con dosis ciega del estudio de fase 2 RADIANCE; los participantes previamente asignados a ozanimod continuaron con la misma dosis y los participantes previamente asignados a placebo fueron asignados al azar a ozanimod 0,5 o 1 mg.	El número de lesiones realzadas con gadolinio y de lesiones T2 nuevas o agrandadas fue bajo en todos los grupos de tratamiento durante el período de estudio. Los TEAE informados en este estudio coincidieron con los observados durante la fase 2 del estudio RADIANCE de 24 semanas. No hubo TEAE cardíacos clínicamente significativos. Hubo cuatro casos de aumento de ALT que llevaron a la interrupción del estudio; todos se recuperaron después de dejar de consumir drogas.	Ozanimod demostró una eficacia continua en participantes a los que previamente se les había asignado ozanimod y alcanzó una eficacia similar en participantes a los que previamente se les había asignado placebo. Ozanimod siguió siendo bien tolerado y no se descubrieron problemas de seguridad. La incidencia de TEAE no pareció aumentar con el tiempo y fue similar entre las dos dosis.