

ZEPOSIA (OZANIMOD) V LÉČBĚ RELAPS-REMITENTNÍ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

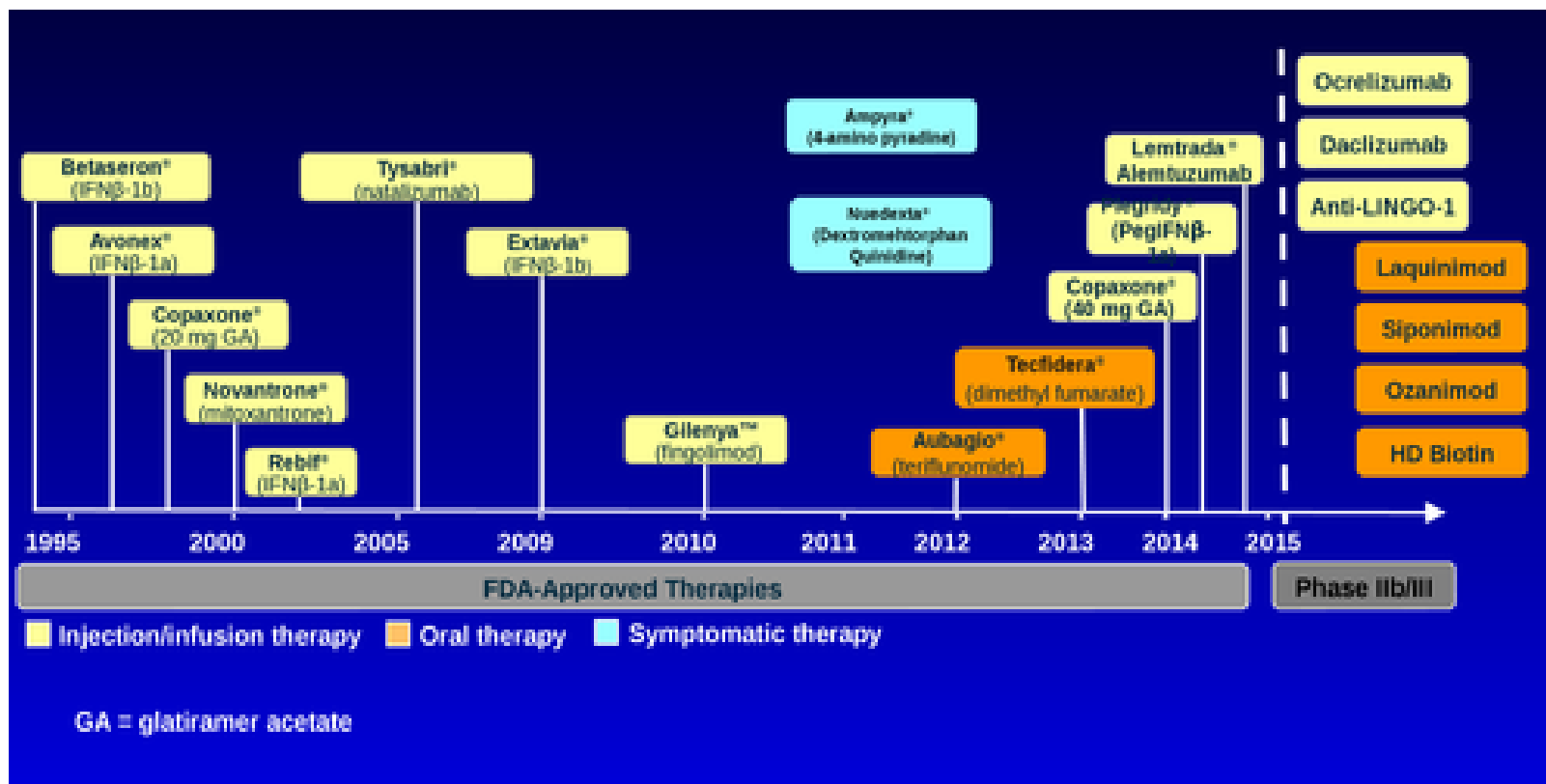
Markéta Grünermelová

Neurologická klinika

Fakultní Thomayerovy nemocnice

a 3.lékařské fakulty

VÝVOJ TERAPIE RS



ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

- Chronické autoimunitní zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění CNS zprostředkované aktivovanými B a T lymfocyty, kdy dochází
 - 1) k rozpadu myelinu
 - 2) ke ztrátě axonů
- Zánět je přítomen trvale v CNS, pouze jeho intenzita kolísá

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA

- výzkum - snaha o reparaci již vzniklých lézí , úsilí o regeneraci myelinu
- Reparace změn v CNS omezená
- klíčový význam - zachovat funkci neuronů
- Priorita: ovlivnění RS v časných fázích s cílem oddálit progresi
- Rozvoj progresse může začít již před prvními klinickými příznaky
- Neztrácet čas neefektivní terapií

CÍL LÉČBY RS

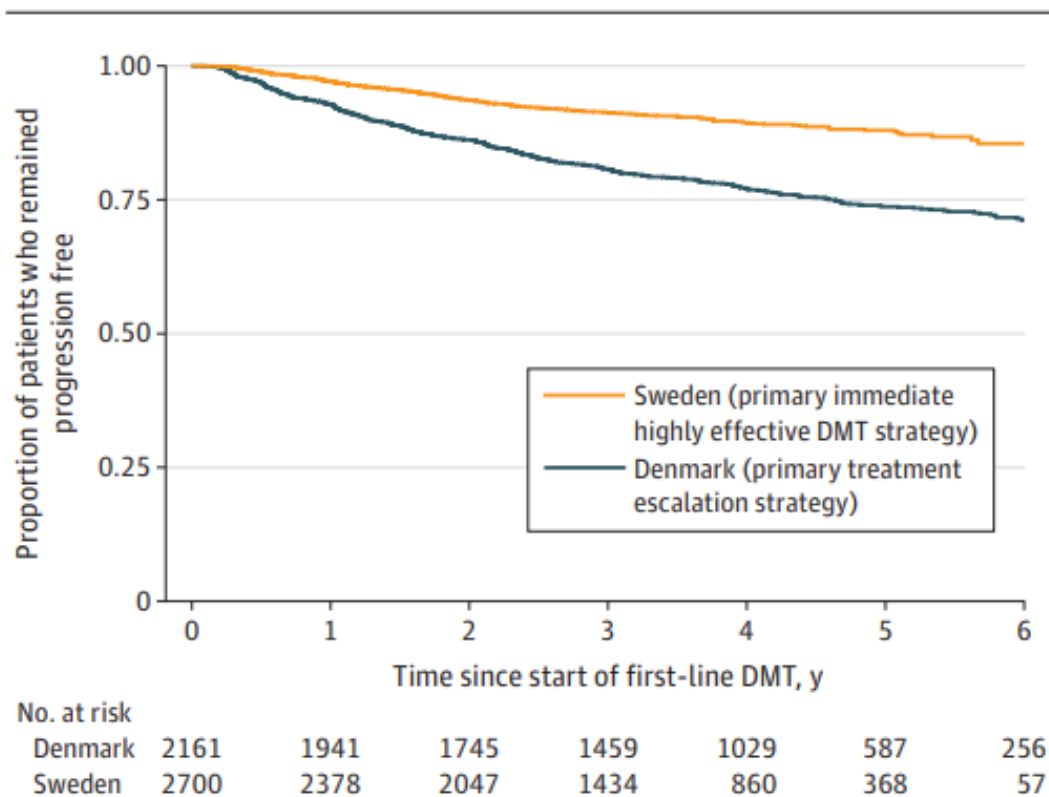
- ◉ **absence důkazů o aktivitě choroby**
- ◉ Dosažení konceptu NEDA
 - no evidence of disease activity
- Nejsou přítomny relapsy
- Nevznikají nové léze na MRI
- Nedochází ke zhoršování EDSS
- **Není pozorována atrofie mozku**

LÉČEBNÉ STRATEGIE

- ⊙ Krok za krokem
- ⊙ Vysoce účinná léčba u aktivního onemocnění

VÝSLEDKY POROVNÁNÍ ODLIŠNÝCH LÉČEBNÝCH STRATEGIÍ DÁNSKA A ŠVÉDSKA

Figure 1. Time to Confirmed Disability Progression
by Treatment Strategy Cohort



LÉKY 1. LINIE

- Interferony:
 - Betaferon
 - Avonex
 - Rebif
 - Plegridy
- Glatiramer acetát (Copaxone)
- Teriflunomid (Aubagio)

LÉKY VYŠŠÍ LINIE

- ❖ Alemtuzumab (Lemtrada)
 - ❖ Cladribin (Mavenclad)
 - ❖ Dimetylfumarát (Tecfidera)
 - ❖ Natalizumab (Tysabri)
 - ❖ Ocrelizumab (Ocrevus)
 - ❖ Ofatumumab (Kesimpta)
-
- ❖ Fingolimod (Gilenya)
 - ❖ Ponesimod (Ponvory)
 - ❖ Ozanimod (Zeposia)
 - ❖ Siponimod (Mayzent)

MODULÁTORŮ S1P RECEPTORŮ

- Fingolimod
- Ponesimod
- Ozanimod
- Siponimod
- perorální selektivní modulátory receptorů pro sfingosin-1-fosfát
- Vazbou na S1P receptory na lymfocytech inhibují jejich výstup z lymfatických uzlin a omezují tak jejich průnik do CNS
- Tím redukuje infiltraci CNS autoagresivními lymfocyty

OZANIMOD - ZEPOSIA

INDIKAČNÍ OMEZENÍ ÚHRADY

- ◉ Duální S1PR_{1,5} modulátor
- ◉ Úhrada v ČR od března 2023
- ◉ Hrazen pro léčbu pacientů s **RS-RR**
- ◉ s invaliditou nepřesahující skóre **5,0 EDSS**, pokud je přítomná vysoká aktivita choroby (1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo 2 dokumentované a léčené relapsy v předchozích 2 letech)
- ◉ Doporučená dávka je 0,92 mg ozanimodu jednou denně perorálně (tobolky)
(po předchozím nastoupaní 1. - 4. den 0,23 mg jednou denně 5. - 7. den 0,46 mg jednou denně Od 8. dne dále 0,92 mg jednou denně

ZEPOSIA BYLA STUDOVÁNA V RÁMCI 2 AKTIVNĚ-KONTROLOVANÝCH STUDIÍ FÁZE 3: SUNBEAM & RADIANCE VS. IFN BETA 1A

Parametry hodnocení:

ARR (primární)

MRI léze: Nové GdE léze a nové nebo zvětšující se T2 léze

Progrese disability

Úbytek mozkové hmoty (BVL): celková hmota mozková, šedá hmota, hmota thalamu

SDMT, MSQOL-54, NEDA-3^a (post-hoc analýza)

Celkově 882 pacientů bylo léčeno přípravkem ZEPOSIA v rámci RADIANCE část B nebo SUNBEAM studií³

70% pacientů nebylo léčeno před zahájením studiové léčby DMT (tedy, byli „treatment-naive“)

90% pacientů dokončilo protokolovou léčbu

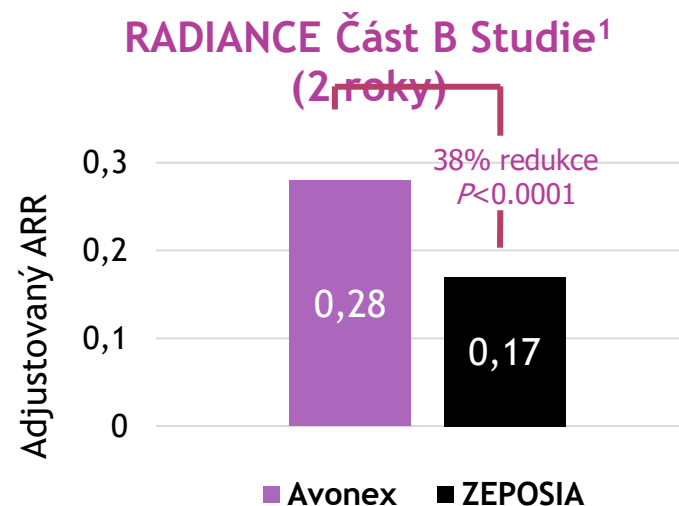
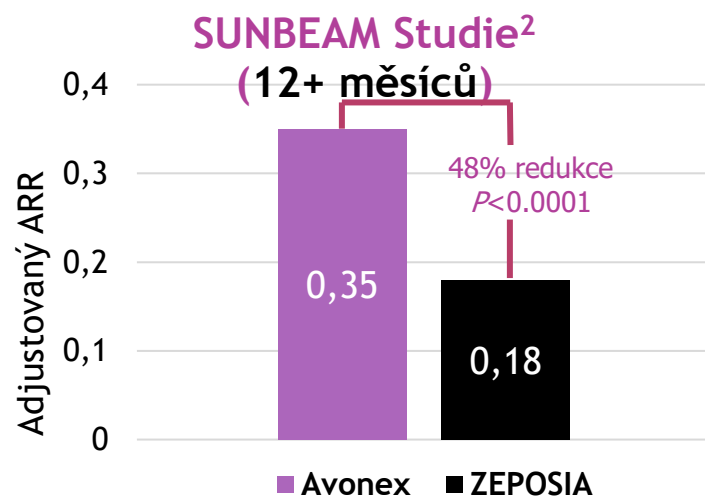
ARR – roční relaps rate; DMT – „disease-modifying“ léčby; GdE – gadolinium enhancing; MRI – magnetic resonance imaging; MSQOL-54 – 54-item Multiple Sclerosis Quality Of Life; NEDA – no evidence of disease activity; SDMT – Symbol Digit Modalities Test.

^a NEDA-3 was not a predefined endpoint of either the RADIANCE or the SUNBEAM trials.

References: 1. Cohen JA, et al. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033. 2. Comi G, et al. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009-1020. 3. Selmaj KW, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jun;51:102844.

ROČNÍ RELAPSE RATE

76% RRMS pacientů léčených přípravkem ZEPOSIA bylo bez relapsu po dvou letech léčby

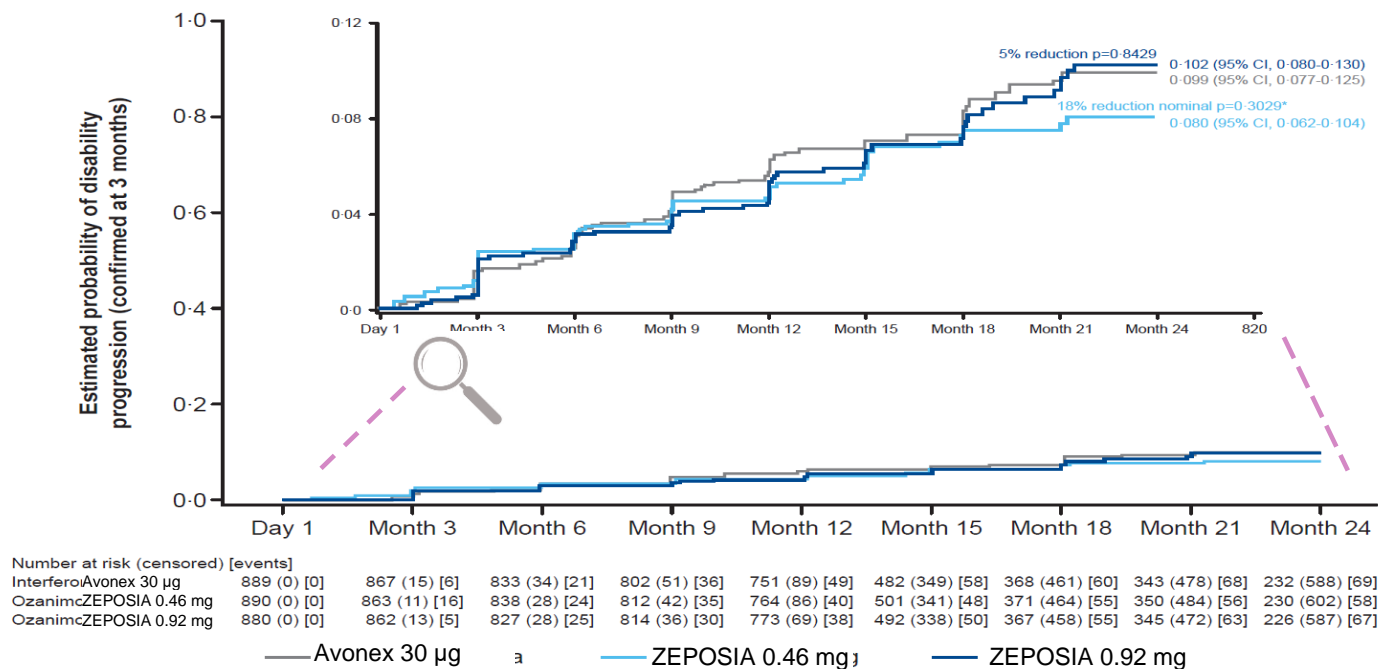


ARR – roční relaps rate; RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis.

References: 1. Cohen JA, et al. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033. 2. Comi G, et al. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009-1020.

PO 2 LETECH TERAPIE PŘÍPRAVKEM ZEPOSIA BYLA VĚTŠINA PACIENTŮ BEZ PROGRESE DISABILITY

9 z 10 pacientů léčených přípravkem ZEPOSIA nemělo prokázanou progresi disability¹

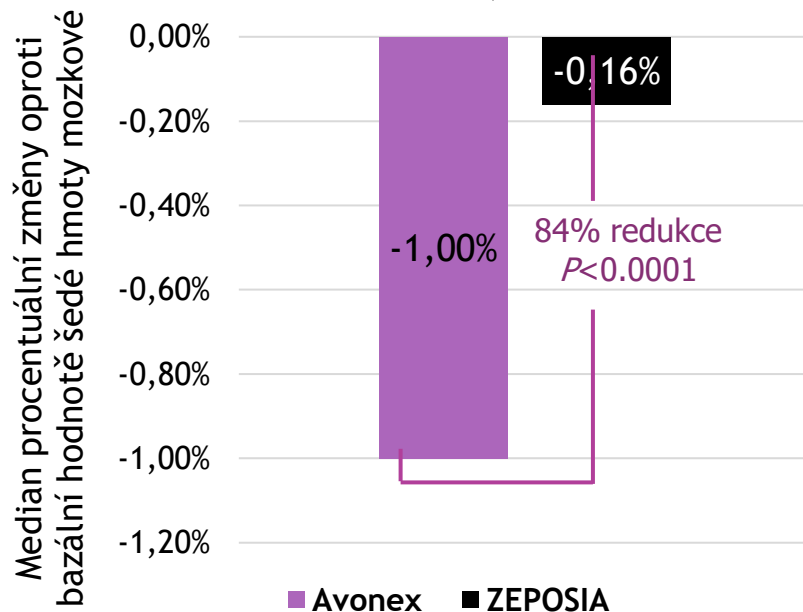


KCI – intervaly spolehlivosti; RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis.
References: 1. Cohen JA, et al. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033.

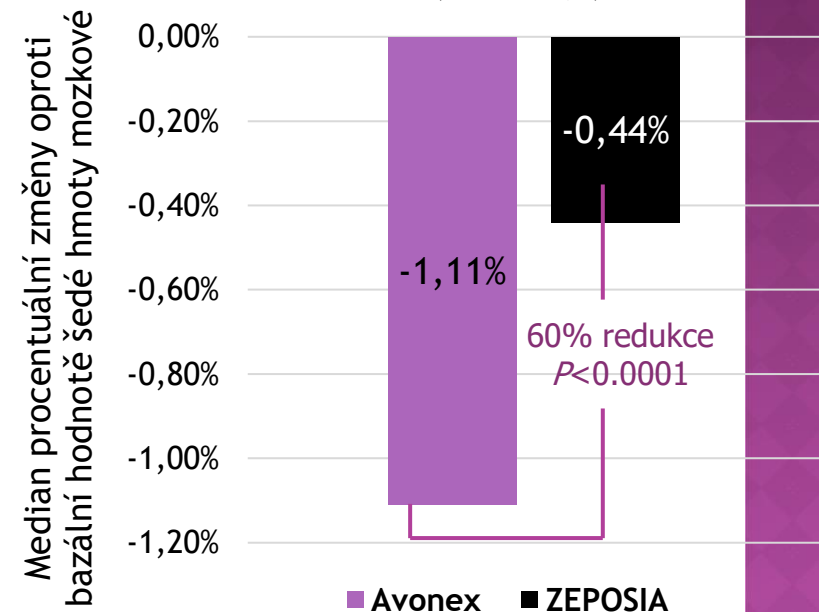
ŠEDÁ HMOTA MOZKOVÁ

Po 2 letech léčby, léčba Zeposii redukovala ztrátu šedé hmoty mozkové o 60% ve srovnání s léčbou Avonexem¹

SUNBEAM Studie² (12+ měsíců)



RADIANCE Část B Studie¹ (2 roky)



BEZPEČNOSTNÍ PROFIL

Bezpečnostní profil

- Celková incidence NÚ byla nižší u pacientů léčených ZEPOSÍÍ ve srovnání s pacienty léčenými Avonexem^{1,2}
- V obou studiích fáze 3 bylo přerušení léčby řídké, léčba Avonexem byla ale spjata častěji s přerušením léčby z důvodů NÚ^{1,2}

n (%)	SUNBEAM ¹		RADIANCE Část B ²	
	Avonex (n=445)	ZEPOSIA (n=448)	Avonex (n=440)	ZEPOSIA (n=434)
Jakýkoliv NÚ	336 (75.5)	268 (59.8)	365 (83.0)	324 (74.7)
Těžký NÚ	10 (2.2)	7 (1.6)	19 (4.3)	15 (3.5)
Závažný NÚ	11 (2.5)	13 (2.9)	28 (6.4)	28 (6.5)
NÚ vedoucí k přerušení léčby	16 (3.6)	13 (2.9)	18 (4.1)	13 (3.0)
Úmrtí	0	0	0	0

: NÚ – Nežádoucí účinek; OLE – otevřená extenze studie.

References: 1. Comi G, et al. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009-1020. 2. Cohen JA, et al. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1021-1033

BEZPEČNOSTNÍ PROFIL

- ◉ Nejčastější TEAs: nasofaryngitis, bolest hlavy, infekce HCD
- ◉ Výskyt závažných infekcí 2,8%
- ◉ Oportunní infekce u 5,6 %, nejčastěji orální herpes (2%) a herpes zooster (1,7%)
- ◉ V 3/2021 hlášen případ PML u 46 leté ženy, která užívala 4 roky ozanimod v dávce 0,92 mg (trvalé neurologické následky)

KONTRAINDIKACE OZANIMODU

- Hypersenzitivita na léčivou látku
- Pacienti, u nichž se v posledních 6 měsících vyskytl IM, nestabilní angina pectoris, CMP, TIA, kardiální selhání
- Pacienti s A-V blokádou II.a III. stupně
- Pacienti v imunokompromitovaném stavu
- Těžká porucha funkce jater
- Těhotenství a ženy ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci
- Pacienti se závažnou infekcí až do jejího odeznění
- Pacienti se známou aktivní malignitou

MALIGNITY

- V průběhu klinických studií fáze bylo u 38 (2,4%) z 2787 pacientů zjištěno maligní onemocnění
- Nejčastější bazaliom (n-11, 0,4%)
- U devíti (0,5% z 1868 žen bylo zjištěno nádorové onemocnění prsu
- Byla zaznamenána 3 úmrtí (metastazující karcinom pankreatu, generalizovaný nádor nejasného origa a glioblastom)

TĚHOTENSTVÍ

- V průběhu klinických studií bylo zaznamenáno 42 (z 1868 žen) případů těhotenství u pacientek s RS při léčbě ozanimodem
- 27 živých novorozenců
- 21 těhotenství bez komplikací
- 6 těhotenství s komplikacemi (3 předčasné porody se zdravými novorozenci, 1x novorozenecký ikterus, 1 novorozenec s nízkou porodní hmotností, 1 novorozenec s ren duplex
- 6 spontánních potratů
- 9 plánovaných interrupcí

ZEPOSIA (OZANIMOD) - ZÁVĚR

- Vysoce účinná látka
- Jednoduchý protokol vstupních vyšetření
- Jednoduché dávkovací schéma
- Příznivý bezpečnostní profil



DĚKUJI VÁM
ZA
POZORNOST