

lymfocytů, tj. až 30 dní po vysazení ozanimodu (Cohan et al., 2020). To lze přičíst především dlouhému poločasu rozpadu CC112273, hlavního aktivního metabolitu ozanimodu.

Kromě účinku ozanimodu na cirkulující lymfocyty byl navržen další způsob účinku v použitelnosti léku jako neuroprotektivní látky; toto pozorování bylo založeno na studii, ve které ozanimod vykazoval příznivý účinek na myši s experimentální autoimunitní encefalomyelitidou (EAE), i když absolutní počet lymfocytů v periferní krvi byl normální (Scott et al., 2016). Ozanimod může snadno procházet hematoencefalickou bariérou, a tak potenciálně působí příznivě tím, že přímo navazuje interakce s mozkovými buňkami, pravděpodobně prostřednictvím signalizace S1PR subtypu 5. Studie na myších ukázaly, že ozanimod snižuje axonální poškození, a tím zachovává morfologii tkáně centrálního nervového systému po indukované demyelinizaci (Taylor Meadows, 2021).

Ozanimod je aktivní molekula, která k aktivaci již nevyžaduje fosforylaci. Jeho poločas rozpadu je přibližně 20 hodin, avšak díky jeho hlavnímu aktivnímu metabolitu CC112273 je účinný poločas rozpadu podstatně delší (11 dní). To umožňuje zavedení dávkovacího režimu jednou denně. Ozanimod je metabolizován více cestami, což vede k tvorbě četných cirkulujících metabolitů. Dva z nich, CC112273 a CC1084037, jsou aktivní metabolity s podobnými vlastnostmi jako ozanimod. Renální clearance nehraje při vylučování ozanimodu významnou roli (Tran et al., 2017).

Klinické studie

Studie fáze II

Studie fáze II RADIANCE byla 24týdenní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie u pacientů s RRMS s primárním cílovým ukazatelem kumulativního počtu celkových gadolinium enhancujících lézí na MRI v týdnech 12–24. Prokázala snížení počtu nových/zvětšujících se T2 lézí a Gd+ lézí na snímcích MRI mozku u pacientů léčených ozanimodem 0,5 nebo 1 mg oproti placebu. Obě dávky ozanimodu byly dobře snášeny, přičemž nejčastějšími TEAE byly nasofaryngitida a bolest hlavy (Cohen et al.,

2016). Po ukončení studie byli účastníci zařazeni do dvouleté prodlužovací studie, kde pacienti léčení ozanimodem pokračovali v léčbě a skupina s placebem byla náhodně převedena na ozanimod 0,5 nebo 1 mg. Výsledky účinnosti byly potvrzeny nízkým počtem nových T2 lézí a Gd+ lézí ve všech skupinách během období studie. ARR bylo 0,32 pro skupinu pokračující v léčbě ozanimodem 0,5 mg, 0,30 pro skupinu přecházející z placeba na ozanimod 0,5 mg a 0,18 pro obě skupiny na ozanimodu 1 mg (pokračující a přecházející z placeba). Čtyři pacienti přerušili léčbu, protože se jejich hladiny alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) zvýšily pětinašobně ve srovnání s jejich průměrnými hodnotami. Nejčastější hlášené TEAE byly nasofaryngitida a infekce horních cest dýchacích (Cohen et al., 2019).

Studie fáze III

Proběhly dvě velké klinické studie fáze III: studie RADIANCE a SUNBEAM. Použily podobný design studie, který se skládal ze 7denního titračního období při zahájení léčby ozanimodem, po němž následovalo randomizované, dvojité zaslepené, dvojité kontrolované období léčby s aktivním komparátorem. Obě studie se lišily především délkou léčebného období.

RADIANCE

Čtyřidvacetíměsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze III, do které bylo zařazeno celkem 1 320 pacientů s RS. Účastníci byli náhodně rozděleni do tří skupin: ozanimod 0,5 mg denně, ozanimod 1 mg denně a intramuskulární interferon beta-1a 30 µg týdně. Doba léčby byla 24 měsíců. Pro snížení možného rizika vzniku bradykardie byla u ozanimodu použita počáteční 7denní titrace

dávky. Studie prokázala nižší ARR po dobu 24 měsíců u pacientů léčených ozanimodem (adjustovaný ARR bylo 0,17 u ozanimodu 1 mg, 0,22 u ozanimodu 0,5 mg a 0,28 u interferonem beta-1a), s poměrem četnosti oproti interferonu beta-1a 0,79 (0,65 až 0,96; $p = 0,0167$) pro ozanimod v dávce 0,5 mg a 0,62 (95% CI 0,51–0,77; $p < 0,0001$) pro ozanimod v dávce 1 mg (Obr. 2). Ve skupinách léčených ozanimodem bylo také zaznamenáno méně nových nebo zvětšujících se T2 lézí v průběhu 24 měsíců (1,84 pro dávku 1 mg, 2,09 pro dávku 0,5 mg a 3,18 pro interferon beta-1a) a méně Gd+ lézí v průběhu 24 měsíců (0,18 pro dávku 1 mg, 0,20 pro dávku 0,5 mg a 0,37 pro interferon beta-1a). Ozanimod vykazoval menší úbytek objemu mozku v průběhu 24 měsíců než interferon beta-1a, zatímco podíl pacientů s progresí disability konfirmované po třech a šesti měsících se mezi léčebnými skupinami významně nelišil. TEAE hlásilo téměř 75 % účastníků, kteří dostávali ozanimod, a 83 % účastníků, kteří dostávali interferon beta-1a.

Většina příhod byla mírná nebo středně závažná. TEAE, které se vyskytly u více než 5 % pacientů léčených ozanimodem, byly nasofaryngitida, faryngitida, infekce močových cest a zvýšené hladiny ALT a γ -glutamyltransferázy (GGT). Během zvyšování dávky nebyly hlášeny žádné klinicky významné kardiální příhody (pouze asymptomatická a spontánně odeznělá bradykardie $s < 45$ tepů/min. u čtyř pacientů). Nebyly pozorovány žádné závažné oportunní infekce (Cohen et al., 2019).

SUNBEAM

Dvanáctíměsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze III, do které bylo mezi prosincem 2014 a listopadem 2015 zařazeno 1 346 aktivních pacientů s RS. Stejně jako ve studii RADIANCE byli účastníci náhodně zařazeni k ozanimodu v dávce 0,5 mg denně,

Obr. 2. Roční výskyt relapsů (ARR) – studie SUNBEAM a RADIANCE

