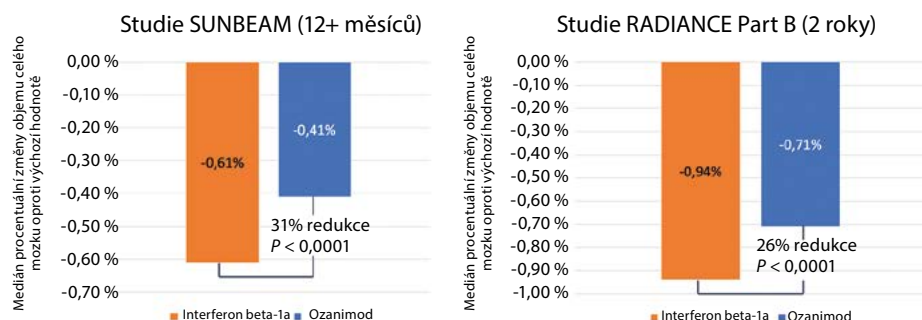


Obr. 3. Úbytek objemu mozkové tkáně – Studie SUNBEAM a RADIANCE

ozanimodu v dávce 1 mg denně nebo interferonu beta-1a 30 μ g i. m. týdně. Výsledky jsou podobné výsledkům studie RADIANCE. Ozanimod byl účinnější než interferon beta-1a při snižování ARR a snižování počtu nových T2 lézí a Gd+ lézí po dobu 12 měsíců (Comi et al., 2019). Zajímavé je, že výsledky studií RADIANCE i SUNBEAM ukázaly menší úbytek objemu celého mozku (Obr. 3), objemu kortikální šedé hmoty a objemu thalamu u pacientů léčených ozanimodem než u pacientů léčených interferonem beta-1a. Tyto výsledky naznačují možnou roli ozanimodu v ochraně před strukturálními změnami spojenými s progresí onemocnění v čase. Údaje o atrofii mozku je však třeba interpretovat s opatrností vzhledem k určitým omezením ve statistické analýze. Nedávno byly publikovány post hoc analýzy srovnávající účinky ozanimodu a interferonu beta-1a na rychlost zpracování informací v rámci testování kognitivních funkcí u účastníků s relabující RS ve studii SUNBEAM. Ozanimod vykazoval příznivé účinky na tento parametr u účastníků s relabující RS. Zejména došlo ke zlepšení skóre v Symbol Digit Modalities Testu (SDMT) v 6. a 12. měsíci. U významnějšího procenta účastníků léčených ozanimodem došlo ke klinicky významnému zlepšení skóre SDMT oproti interferonu beta-1a: 30,0 % vs. 22,2 % v 6. měsíci a 35,6 % vs. 27,9 % ve 12. měsíci. Zjištění týkající se SDMT byla získána provedením post hoc analýzy, proto je nutné tento závěr potvrdit provedením dalších studií (DeLuca et al., 2020). TEAE hlásilo 59,8 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 1 mg, 57,2 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 0,5 mg a 75,5 % pacientů užívajících interferon beta-1a. TEAE, které se vyskytly u více než 5 % pacientů léčených ozanimodem, byly nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest hlavy. Nebyla pozorována žádná klinicky významná bradykardie nebo atrievtrikulární blokáda druhého či třetího stupně. Dosud nebyly hlášeny žádné závažné oportunní infekce.

chacích a bolest hlavy. Nebyla pozorována žádná klinicky významná bradykardie nebo atrievtrikulární blokáda druhého či třetího stupně. Dosud nebyly hlášeny žádné závažné oportunní infekce.

Ozanimod pro léčbu dalších imunitně podmíněných onemocnění

Ozanimod byl dosud schválen nejen pro léčbu relabující RS, ale také pro léčbu ulcerózní kolitidy a aktuálně probíhá studie fáze 3 u Crohnovy choroby.

Možnost využití ozanimodu v léčbě systémového lupus erythematosus byla studována na myších modelech a přinesla povzbudivé výsledky (Taylor Meadows, 2013). U zánětlivých střevních onemocnění (IBD) jsou k dispozici pokročilejší výzkumné údaje, protože byly dokončeny dvě studie fáze II a jedna fáze III TOUCHSTONE, TRUE NORTH a STEPSTONE (pro ulcerózní kolitidu, resp. Crohnovu chorobu).

Studie TOUCHSTONE prokázala přínos při léčbě ulcerózní kolitidy, přičemž klinické remise po osmi týdnech dosáhlo 16 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 1 mg denně oproti 6 % pacientů ve skupině s placebem. Ozanimod 0,5 mg denně nevykázal statisticky významný rozdíl (Sandborn et al., 2016). Otevřená rozšiřující studie se všemi pacienty léčenými ozanimodem 1 mg denně, ukázala rychlé zlepšení skóre Mayo (endoskopická klasifikace aktivity choroby) u pacientů, kteří přešli z placeba nebo ozanimodu 0,5 mg denně. Dlouhodobý přínos ozanimodu v dávce 1 mg denně se projevil u pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou, a to jak v klinických, tak histologických ukazatelích (Sandborn et al., 2021).

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 s názvem TRUE NORTH zjišťovala efekt

ozanimodu jako indukční a udržovací léčby u pacientů se středně až těžce aktivní ulcerózní kolitidou. V 10týdenním indukčním období byl pacientům v kohortě 1 dvojité zaslepeným způsobem přidělen perorální ozanimod v dávce 1 mg denně nebo placebo jednou denně a pacienti v kohortě 2 dostávali otevřený ozanimod ve stejné denní dávce. Po 10 týdnech byli pacienti s klinickou odpovědí na ozanimod v obou kohortách opět randomizováni k podávání dvojité zaslepeného ozanimodu nebo placeba po dobu udržovacího období (do 52. týdne). Primárním výstupem pro obě období bylo procento pacientů s klinickou remisí hodnocenou pomocí tříslložkového Mayo skóre. Klíčové sekundární klinické, endoskopické a histologické koncové body byly hodnoceny pomocí hierarchického testování. Hodnocena byla také bezpečnost. V indukčním období bylo do první kohorty zařazeno 645 pacientů a do druhé kohorty 367 pacientů; do udržovacího období bylo zařazeno celkem 457 pacientů. Výskyt klinické remise byl významně vyšší u pacientů, kteří užívali ozanimod, než u pacientů, kteří dostávali placebo, a to jak v indukčním období (18,4 % vs. 6,0 %, $p < 0,001$), tak v udržovacím období (37,0 % vs. 18,5 % [mezi pacienty s odpovědí v 10. týdnu], $p < 0,001$). Výskyt klinické odpovědi byl také významně vyšší u ozanimodu než u placeba během indukce (47,8 % vs. 25,9 %, $p < 0,001$) i udržování (60,0 % vs. 41,0 %, $p < 0,001$). Všechny ostatní klíčové sekundární koncové ukazatele byly významně lepší při užívání ozanimodu ve srovnání s placebem v obou obdobích. Výskyt infekcí (jakékoli závažnosti) u ozanimodu byl podobný jako u placeba během indukční fáze a vyšší než u placeba během udržovacího období (Sandborn et al., 2021).

Studie STEPSTONE byla otevřená studie, v níž účastníci dostávali ozanimod v dávce 1 mg denně po dobu 12 týdnů. Prokázala klinicky významné zlepšení aktivity onemocnění u pacientů se středně až těžce aktivní Crohnovou chorobou. Snížení Bestova indexu aktivity Crohnovy choroby (index hodnotí 8 klinických ukazatelů aktivity choroby v posledním týdnu) bylo dosaženo u 66 % pacientů, přičemž remise CDAI bylo dosaženo u 46 % pacientů (Feagan et al., 2020). V současné době probíhá několik studií fáze III srovnávajících ozanimod