



**Ansvarig :** Charlotte Dahle (2021-11-20)

**Läkemedel:** Ozanimod (Zeposia)

**Datum för godkännande inom EU:** 2020-05-27. TLV har emellertid bedömt att ozanimod inte skall omfattas av läkemedelsförmånerna i Sverige. Vid behov kan ansökan om licens skickas till Läkemedelsverket.

**Indikation:** Vuxna med aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS).

**SMS rekommendation till användning:** Alternativ behandling vid aktiv skovvis MS.

**Dosering:**

Initialt: Ozanimod tablett dagligen med dosupptrappningsschema.

Dag 1–4: 0,23 mg en gång dagligen

Dag 5–7: 0,46 mg en gång dagligen

Från dag 8 underhållsbehandling: 0,92 mg en gång dagligen.

Återinsättning efter behandlingsuppehåll: Samma upptrappningsschema rekommenderas, om behandling avbryts under:

- 1 dag eller flera dagar under de första 14 behandlingsdagarna.
- >7 dagar i följd mellan dag 15 och dag 28 i behandlingen.
- >14 dagar i följd efter dag 28 i behandlingen.

Vid kortare behandlingsavbrott än så kan behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat. Ozanimod kan tas med eller utan mat och maximal plasmakoncentration uppnås efter 6–8 timmar. Tyramininnehållande föda ska undvikas eftersom det, i kombination med ozanimod, kan medföra blodtrycksförhöjning.

**Bakgrund:**

Ozanimod är en sфingosin-1-fosfat receptor (S1PR) modulerare som binder selektivt till subtyperna S1PR-1 och S1PR-5 med starkast bindning till S1PR-1. Genom denna selektivitet (jmfр fingolimod) minskas sannolikt risken för biverkningar. Ozanimod leder till lymfopeni genom att lymfocyternas utträde ur lymfoid vävnad begränsas. Ozanimod metaboliseras till aktiva metaboliter i levern. Dessa metaboliter (CC112273 och CC1084037) har längre halveringstid (11 dagar) jämfört med ozanimod (21 timma) vilket medför en längre farmakologisk effekt.

**Klinisk effekt:**

Effekt, tolerabilitet och säkerhet av ozanimod har utvärderats i en randomiserad, placebo-kontrollerad fas-2-studie (RADIANCE, NCT 01628393) som omfattade 258 deltagare med skovvis MS. Antalet kliniska skov och nya MR-lesioner var signifikant färre i behandlingsarmen efter 12–24 veckor. I en efterföljande dosblindad fas-3-extensionsstudie följdes studiedeltagarna under två år där bibehållen effekt konstaterades till fördel för 1 mg ozanimod. (1) I en dubbel-blind, fas-3-studie randomiserades 1346 deltagare 1:1:1 till 12 månaders behandling med antingen 0,5 mg ozanimod, 1 mg ozanimod eller Avonex (SUNBEAM NCT02294058). Årlig skovfrekvens, nya eller kontrastladdande lesioner och atrofiutveckling utvärderades. Båda doserna av ozanimod visade signifikant bättre resultat än Avonex avseende alla utfallsmått och även här sågs störst effekt med ozanimod 1mg. Den relativa skovreduktionen med ozanimod 1mg var 52% jämfört med Avonex ( $p < 0,001$ ) och antalet nya eller förstörade lesioner var signifikant lägre med ozanimod och lägst med 1mg-dosen jämfört med Avonex. Båda ozanimoddoserna visade också lägre atrofiutveckling jämfört med Avonex (2). 2143 av deltagarna från fas-3-studierna har följts prospektivt i en extensionsstudie (DAYBREAK) för att kunna utvärdera säkerhet och effekt över tid. Interimsanalys efter behandling upp till 62,7 månader (medel 48 månader) visar att effekt- och säkerhetsdata överensstämmer med tidigare fas-3-studier.

**Kontraindikation:**

Hjärtinfarkt, angina, stroke eller TIA under de senaste 6 månaderna.  
Hjärtrytmrubbning, sömnapné, medicinering av monoamin oxidas (MAO) hämmare. Avsaknad av immunitet mot Varicellae. Graviditet. Amning

Försiktighet:

Känd hjärt-lungproblematik, hypertoni

## **Biverkningar**

Låg risk för bradyarytmi efter den inledande dosen (<1%).

Förhöjda levervärden upp till 3 gånger övre normalgränsen eller högre ses hos ca 6%, ofta övergående. Seponering får övervägas vid värden över 5 gånger övre normalgränsen.

Lungfunktionspåverkan med dyspne kan utvecklas i enstaka fall och har observerats inom 3–6 månader efter behandlingsstart.

Frekvens av biverkningar baserat på data från DAYBREAK:

Nasopharyngit 20%, huvudvärk 16%, övre luftvägsinfektion 11%, ryggvärk 8%, hypertension 7,5%, leverpåverkan 7%, bronkit 6%, depression 5%, opportunistiska infektioner <6% (oral herpes och herpes zoster omkring 2% vardera).

Sammanlagt avbröts behandlingen i 3% pga. biverkningar.

Inga fall med Posterior Reversible Encephalopathy (PRES) eller PML har hittills rapporterats, men eftersom det kan förekomma vid behandling med andra S1PR-modulerare gäller sannolikt en viss ökad risk för det även vid behandling med ozanimod.

## **Graviditet och amning**

Ozanimod är kontraindicerat under graviditet och amning. Tillförlitligt preventivmedel ska användas under behandlingen och 3 månader efter avslutad behandling.

## **Monitorering (se checklista)**

Inför behandlingsuppstart ska EKG, blod- och leverstatus kontrolleras liksom serologi (IgG-antikroppar) för att bekräfta immunitet mot varicellae. Negativ graviditetstest.

Vid diabetes mellitus eller anamnes som talar för tidigare uveit eller macula-ödem bör även oftalmologisk undersökning utföras före behandling och kontinuerligt under ozanimod behandling.

## **Wash out**

Halveringstiden för ozanimod är 11 dagar och efter 3 månader har metaboliterna eliminerats hos de flesta (90%), hos hälften redan efter 30 dagar. Efter utsättning tar det vanligen omkring 30 dagar innan antalet lymfocyter normaliseras.

### **Vaccination**

Under pågående behandling kan svaga svar på vaccinationer sannolikt förväntas, men studier på detta inväntas.

### **Referenser:**

- 1) Cohen J A et al. Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study. *Mult Scl J.* 2019, Vol 25 (9); 1255-1262
- 2) Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-months, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1009-1020.
- 3) Lassiter G et al. Ozanimod to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficay and Side Effects. *Neurol. Int.* 2020, 12, 89-108