



Ansvarig : Charlotte Dahle

Läkemedel:

Zeposia (ozanimod)

Datum för godkännande inom EU:

Zeposia godkändes mars 2020 av Food and Drug Administration (FDA) som peroral behandling av CIS, skovvis MS och sekundär progressiv sjukdomsfas. I USA är Zeposia även godkänt för behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom. I maj 2020 godkändes Zeposia av European Medical Agency (EMA) för behandling av patienter med aktiv skovvis MS. I Sverige omfattas Zeposia av Läkemedelsförmånerna för behandling av ulcerös kolit, men inte MS (företaget ansökte inte om subvention för MS).

Indikation:

Behandling av vuxna med aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

Kontrindikation:

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

SMS rekommendation till användning:

Alternativ behandling vid skovvis MS och kan övervägas vid samsjuklighet i ulcerös kolit.

Dosering:

Initialt:

Vid behandlingsstart kan Ozanimod leda till en övergående lätt sänkning av hjärtfrekvensen och förlängning av överledningen i AV-noden.

Dosupptrappings-schemat ska därför följas vid behandlingsuppstart, men EKG-övervakning behöver som regel inte utföras.

Dag 1-4: 0,23 mg en gång dagligen under dag 1-4

Dag 5-7: 0,46 mg en gång dagligen

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

Återinsättning efter behandlingsuppehåll:

Samma upptrappings-schema rekommenderas, om behandling avbryts under:

- ≥ 1 dag 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 sfingosin-1-fosfat receptor (S1PR) modulerare som binder selektivt till subtyperna S1PR-1 och S1PR-5. Ozanimod binder starkast till S1PR-1 och inte till S1P-receptorerna 2, 3 och 4. Genom denna selektivitet är risken för oönskade biverkningar lägre jämfört med fingolimod som påverkar samtliga S1PR-subtyper. Ozanimod leder till lymfopeni genom att lymfocyternas utträde ur lymfoid vävnad begränsas. Ozanimod metaboliseras till aktiva metaboliter i levern.

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. Ozanimod tolererades väl och biverkningarna skilde sig inte i frekvens eller allvarlighetsgrad från placeboarmen. Huvudvärk och övre luftvägsinfektion var vanligast. Inget fall av makulaödem påvisades och inte heller AV-block II eller III. Övergående lättare blodtrycksstegring sågs i enstaka fall. I en efterföljande dosblindad fas-3-extensionsstudie följdes studiedeltagarna under två år där bibehållen effekt konstaterades till fördel för 1 mg ozanimod. (1) Dessutom finns en dubbel-blind, fas-3-studie med 1346 deltagare som randomiserades

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). I denna studie sågs spontant övergående lätt och asymtomatisk sinusbradykardi i enstaka fall och förhöjning av leverenzymmer (>3 ggr övre normalgränsen) hos ca 5,5%. Maculaödem uppstod hos ett par patienter med bakomliggande predisposition (uveit, diabetes).

2143 av deltagarna från fas-3-studierna följs 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. Av 190 individer med misstänkt ($n=30$) eller konfirmerad ($n=160$) Covid-19 avled 3 medan 176 individer (93%) hade ett okomplicerat förlopp.

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 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).

Sammantaget 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.

Kontrandikation och försiktighet:

Känd hjärt-lungproblematik, hypertoni

Graviditet och amning:

Zeposia är kontraindicerat under graviditet och data vid användning av preparatet hos gravida kvinnor är mycket begränsad. S1PR1 är involverad i kärlbildning under embryogenes och djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Tillförlitligt preventivmedel ska användas under behandlingen och 3 månader efter avslutad behandling.

Djurstudier har visat att ozanimod och metaboliter utsöndras i mjölken och Zeposia ska därför inte heller användas under amningsperioden.

Monitorering (se checklista):

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

Vid anamnes som talar för tidigare uveit eller macula-ödem bör även oftalmologisk undersökning utföras före behandling.

Wash-out:

Halveringstiden för Zeposia 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:

Kongressrapporter har redovisat antikroppssvar efter vaccination med mRNA-vaccin mot SARS-CoV-2 under pågående behandling, men generellt sett är svaga svar på vaccination att förvänta.

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 Efficacy and Side Effects. *Neurol. Int.* 2020, 12, 89-108