

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/65/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ozanimod (Zeposia®) en esclerosis múltiple remitente-recurrente

Fecha de publicación: 28 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su etiología no es bien conocida, aunque se piensa que existe una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto.

La aparición de EM suele ocurrir entre los 20 y los 40 años y es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Produce frecuentemente episodios de disfunción neurológica que duran días o semanas y se conocen como brotes, que suelen remitir parcial o totalmente, sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad. Un porcentaje pequeño de pacientes, en torno a un 10%, tiene un comienzo de deterioro neurológico progresivo sin brotes (2). Actualmente, la EM es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad; las personas que viven con EM experimentan discapacidad física, fatiga y deterioro cognitivo, lo cual reduce significativamente la calidad de vida del paciente así como su esperanza de vida (3). La prevalencia de EM está aumentando y actualmente se estima que afecta a más de 2,8 millones de personas a nivel mundial (4). En Europa, la prevalencia media es de 100 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la prevalencia más alta en países con latitud alta (países nórdicos). En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (3).

Clásicamente se han descrito cuatro tipos diferentes de EM según la evolución de la enfermedad (5): esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR). Pero desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad se habla de formas de EM que cursan con/sin actividad (episodios agudos de disfunción neurológica, y/o aparición de nuevas lesiones o captación de contraste y/o progresión).

En este contexto, la esclerosis múltiple recurrente (EMR) englobaría formas EMRR y EMSP con actividad

El manejo terapéutico se basa en la reducción de la carga inflamatoria (recaídas y lesiones inflamatorias del SNC), ya que la inflamación conduce a la neurodegeneración en la EM. No se dispone de momento de una estrategia para prevenir la EM.

Actualmente, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios fármacos modificadores de la enfermedad (FAME),

entre los que se encuentran agentes inmunomoduladores (beta-interferones [IFN β], peg-interferón beta-1a [Peg IFN β -1a], acetato de glatirámico) (6-10), anticuerpos monoclonales (antagonistas de la alfa-4-beta integrina [natalizumab], anti-CD52 [alemtuzumab] y anti-CD20 [ocrelizumab y ofatumumab]) (11-14), agentes inmunosupresores y citotóxicos. Entre las terapias orales se encuentran fingolimod, siponimod y ponesimod (análogos de esfingosina) (15-17), teriflunomida (inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas) (18), dimetilfumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) (19) y cladribina (análogo nucleósido de la desoxiadenosina) (20).

Para las formas secundariamente progresivas con actividad, los medicamentos disponibles son INF β -1b, INF β -1a y siponimod. La autorización de comercialización de daclizumab ha sido suspendida por problemas de seguridad (21). En 2018 se autorizó ocrelizumab para el tratamiento de las formas primarias progresivas.

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología para el tratamiento de la EM (2) recomienda utilizar en el tratamiento inicial (primera línea) de la EMRR INF β -1b subcutáneo, INF β -1a (subcutáneo o intramuscular), acetato de glatirámico, teriflunomida o dimetil fumarato.

En aquellos casos de evolución rápida y agresiva pueden utilizarse inicialmente natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, alemtuzumab y cladribina.

A pesar del tratamiento correcto con las opciones disponibles, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad.

OZANIMOD (ZEPOSIA®) (22)

Ozanimod está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de imagen.

El medicamento se presenta en forma de cápsulas de gelatina duras de liberación inmediata que contienen 0,23; 0,46 o 0,92 mg de ozanimod. El producto contiene 0,25; 0,5 ó 1 mg respectivamente, de la sal hidrocloreto del principio activo.

Ozanimod se administra por vía oral una vez al día. El tratamiento debe iniciarse con un aumento escalonado de la dosis, iniciando con 0,23 mg los días 1 a 4, 0,46 mg los días 5

a 7 y continuando con la dosis de mantenimiento de 0,92 mg una vez al día.

Farmacología (23)

Ozanimod es un modulador de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) que se une de forma selectiva a los subtipos 1 y 5. Ozanimod produce la retención de los linfocitos en los tejidos linfoides. Se desconoce el mecanismo por el que ejerce sus efectos terapéuticos en la EM, pero puede estar asociado a la reducción de la migración de los linfocitos al sistema nervioso central.

Eficacia

La eficacia de ozanimod se basa en los resultados de dos ensayos clínicos fase III en pacientes con esclerosis múltiple con recaídas (Estudios RPC01-301 y RPC01-201B), y el análisis conjunto de ambos. Los estudios tuvieron un diseño similar, aleatorizados, doble ciego y doblemente enmascarados, controlados con tratamiento activo (IFN β -1a im (intramuscular)). La principal diferencia fue la duración del período de tratamiento, que en el estudio RPC01-301 finalizó cuando el último sujeto incluido fue tratado durante 12 meses, y en el estudio RPC01-201B el período de tratamiento duró 2 años. Ambos tuvieron una fase inicial de escalada de dosis de 7 días de duración. Una vez finalizado el período de tratamiento, los pacientes continuaron en una fase de extensión abierta (estudio RPC01-3001), en el que todos recibieron ozanimod 0,92 mg.

Se evaluaron dos dosis de ozanimod, seleccionadas en un estudio fase II (RPC01-201A) previo: 0,46 mg y 0,92 mg al día por vía oral, comparándose con IFN β -1a 30 mcg semanal por vía intramuscular.

Los criterios de selección incluyeron el diagnóstico de EM de acuerdo con los criterios revisados de Mc Donald 2010, un curso recidivante de la enfermedad y lesiones cerebrales en la RMN características de EM, en pacientes con una edad entre 18 y 55 años, una puntuación en la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale de Kurtzke) entre 0 y 5,0, y evidencia de actividad de la enfermedad en el pasado reciente (una recaída en el año previo o una recaída en los dos años previos con evidencia de al menos una lesión captante de gadolinio en la resonancia magnética en el año previo). Los pacientes podían haber recibido previamente tratamiento para la EM (excepto fármacos para la depleción de linfocitos como alemtuzumab, anti-CD4, cladribina, rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamida, mitoxantrona, irradiación corporal total y trasplante de médula ósea, o bloqueantes del tráfico linfocitario como natalizumab, fingolimod u otros S1P₁).

Se excluyeron los pacientes con una duración de la enfermedad mayor a 15 años en pacientes con EDSS \leq 2 y pacientes con más de 20 lesiones captantes de gadolinio en la RMN basal, así como pacientes con insuficiencia

respiratoria, frecuencia cardíaca inferior a 55 lpm o tratamiento concomitante con medicamentos que puedan afectar a la conducción cardíaca, entre otros.

La aleatorización se estratificó por puntuación basal de EDSS (\leq 3,5 vs. $>$ 3,5) y país.

En el estudio RPC01-201B (RADIANCE) se aleatorizaron un total de 1.320 pacientes, de los que 1.313 recibieron medicación (441 en el grupo de IFN β -1a, 439 en ozanimod 0,46 mg y 433 en ozanimod 0,92 mg). Un 14,7%, 14,8% y 10,2% respectivamente se retiraron del estudio. Las razones más frecuentes fueron acontecimientos adversos (alrededor del 3%), retirada voluntaria (7%) y decisión del médico (1,5%).

En el estudio RPC01-301 (SUNBEAM) se aleatorizaron un total de 1.346 pacientes (448 en el grupo de IFN β -1a, 451 en ozanimod 0,46 mg y 447 en ozanimod 0,92 mg). Un 8,0%, 5,8% y 6,5% respectivamente se retiraron del estudio, preferentemente por acontecimientos adversos (alrededor del 3%) y retirada voluntaria (2,7%).

El 86,7% y el 93,2% de los sujetos completaron el estudio RPC01-201B y RPC01-301, respectivamente.

Las características demográficas de los sujetos estaban equilibradas tanto entre los estudios, como entre los grupos de tratamiento de cada estudio (Tabla 1 del Anexo). El 98,2% de la muestra fueron pacientes con EMRR. La mayoría de los sujetos eran mujeres (67%) y de raza blanca (99%), con una edad media de 35,5 años (rango de 18 a 55 años) y un índice de masa corporal (IMC) medio de 24,19 kg/m². El 89,7% de los pacientes se incluyeron en países de Europa del Este. Aproximadamente el 70% de los participantes no había recibido FAME, a pesar de que el tiempo medio transcurrido desde la aparición de los síntomas de EM fue de 6,7 años y el tiempo medio desde el establecimiento del diagnóstico fue \geq 3,5 años. La media de la puntuación en EDSS en la visita basal fue de 2,6 en el estudio 301 y de 2,5 en el 201B, presentando el 82,7% de los pacientes EDSS $<$ 3,5. En la visita basal, el número medio de brotes en el año anterior era de 1,3. La enfermedad activa se evidenció además por la presencia de lesiones en T1 captantes de gadolinio al inicio del estudio en el 45,0% de los sujetos con al menos 1 lesión (media: 1,7), y 28,1% de los sujetos presentaba \geq 2 lesiones. Un total de 22,8% de los sujetos presentaron una EM altamente activa al inicio del estudio, definida como (1) \geq 2 recaídas en los 12 meses anteriores y \geq 1 lesión captante de gadolinio al inicio, y / o (2) haber recibido \geq 1 año de FAME en los 2 años anteriores, habiendo tenido la recaída más reciente en los 12 meses previos, estando en tratamiento con el FAME y presentando en la RMN basal \geq 9 lesiones hiperintensas en T2 o \geq 1 lesión captante de gadolinio.

La variable principal fue la tasa anualizada de brotes (TAB) definida por protocolo en el mes 24 en el estudio RPC01-201B o en el mes 12 en el estudio RPC01-301. Se definió brote como la aparición o empeoramiento de síntomas

neurológicos, de ≥ 24 horas de duración, atribuible a EM y no a otras posibles causas, precedido de un período de al menos 30 días de estabilidad o mejoría neurológica. Esta recaída clínica se confirmaba por el investigador al documentar un cambio en la puntuación del EDSS (al menos 0,5 puntos en EDSS o 2 puntos en la puntuación de uno de los sistemas funcionales medidos en la escala o 1 punto en dos o más sistemas funcionales).

Las variables secundarias más relevantes fueron el número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas de tamaño y el número de lesiones captantes de gadolinio en la RMN, y el tiempo hasta la progresión de discapacidad, definida por el empeoramiento mantenido de la escala EDSS igual o superior a 1,0 punto y confirmado a los 3 y a los 6 meses.

Otras variables secundarias incluyeron la proporción de sujetos libres de lesiones en T1 captantes de gadolinio, proporción de sujetos libres de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas, porcentaje de cambio en el volumen cerebral normalizado con respecto a la medida basal en RMN, cambios con respecto a las medidas basales en las escalas Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), incluyendo valoración de la función visual medida por test de agudeza visual de bajo contraste (Low Contrast Letter Acuity (LCLA) y la escala Multiple Sclerosis Quality Of Life-54 items (MSQOL-54) de calidad de vida.

Resultados

Tasa anualizada de brotes

En ambos estudios, el tratamiento con 0,92 mg y 0,46 mg de ozanimod se asoció a una reducción estadísticamente significativa de la TAB en comparación con IFN β -1a (Tabla 2 del Anexo).

En el estudio RPC01-301, TAB en el mes 12 fue de 0,181 (IC95% 0,140- 0,236) con ozanimod 0,92 mg, 0,241 (IC95% 0,188-0,308) con ozanimod 0,46 mg y 0,350 (IC95% 0,279-0,440) con IFN β -1a. La reducción relativa para ozanimod con respecto a IFN β -1a fue de aproximadamente 48% ($p < 0,0001$) con la dosis de 0,92 mg y 31% ($p=0,0013$) con 0,46 mg. La reducción absoluta del riesgo fue para las dosis de 0,46 mg y 0,92 mg frente a IFN β -1a fue del 11% y del 17%, respectivamente.

En el estudio RPC01-201B, TAB en el mes 24 fue de 0,172 (IC95% 0,142-0,208) con ozanimod 0,92 mg, 0,218 (IC95% 0,183-, 0,259) con ozanimod 0,46 mg y 0,276 (IC95% 0,234- 0,324) con IFN β -1a. La reducción relativa de ozanimod con respecto a IFN β -1a fue de aproximadamente 38% ($p < 0,0001$) con la dosis de 0,92 mg y 21% ($p=0,0167$) con 0,46 mg. La reducción absoluta del riesgo fue para las dosis de 0,46 mg y 0,92 mg frente a IFN β -1a del 6 y del 10%, respectivamente.

También se observó en ambos estudios en los grupos de ozanimod un mayor porcentaje de pacientes libres de recaídas en comparación con el grupo de IFN β -1a: 78% (0,92 mg) y 77% (0,46 mg) frente a 66% (IFN β -1a) en el estudio RPC01-301 a los 12 meses, y 76% y 72% frente a

64%, respectivamente, a los 24 meses en el estudio RPC01-201B (Tabla 2 del Anexo).

Progresión de la discapacidad

El efecto sobre la progresión de la discapacidad confirmada tras 3 y 6 meses se evaluó sobre el conjunto de pacientes de ambos estudios (preespecificado). El porcentaje de pacientes que experimentaron progresión de la discapacidad fue similar en los tres brazos de tratamiento tanto a los 3 meses 7,6% (ozanimod 0,92 mg), 6,5% (ozanimod 0,46 mg) y 7,8% (IFN β -1a) como a los 6 meses: 5,8%, 4,8%, y 4,0% de los pacientes, respectivamente. La reducción del riesgo de progresión de la discapacidad no fue estadísticamente significativa. A los 3 meses la reducción del riesgo relativo fue del 5% para ozanimod 0,92 mg (HR [95% IC] 0,950 [0,679-1,330]) y 17,8% para ozanimod 0,46 mg (HR 0,822 [0,579, -1,165]). A los 6 meses se observó un incremento numérico del riesgo relativo de 41,3% (HR 1,413 [0,922-2,165] y 18,9% (HR 1,189 [0,763, -1,851]) comparado con IFN β -1a.

Medidas de actividad en RMN

Con respecto al efecto sobre las lesiones en RMN, los grupos de tratamiento de ozanimod presentaron una reducción estadísticamente significativa del número de lesiones activas en T2 comparado con IFN β -1a, con una reducción relativa del 48,3% para ozanimod 0,92 mg y 24,6% para ozanimod 0,46 mg a los 12 meses (estudio RPC01-301) y del 42,4% (0,92 mg) y 34,3% (0,46 mg) a los 24 meses en el estudio RPC01-201B.

Asimismo, en ambos estudios también se detectó una reducción significativa del número de lesiones captantes de gadolinio (Tabla 2 del Anexo) en los grupos tratados con ozanimod con respecto al tratado con IFN β -1a, con una reducción relativa del 63,0% para la dosis de 0,92 mg y 33,8% para 0,46 mg a los 12 meses (estudio RPC01-301) y del 52,9% (0,92 mg) y 47,2% (0,46 mg) a los 24 meses en el estudio RPC01-201B.

Se observó una menor reducción en el cambio porcentual del volumen cerebral con respecto a la medida basal en los grupos de ozanimod 0,92 mg con respecto a IFN β -1a, con una diferencia relativa de 28% tras 12 meses de tratamiento (-0,41% frente a -0,61%,) y -0,71% frente a -0,94%, a los 24 meses respectivamente, p [nominal] $< 0,0001$ en ambos estudios).

El análisis por subgrupos llevado a cabo para la variable principal (TAB) y las variables secundarias principales (medidas de RMN relacionadas con la actividad) en función de la edad, sexo, peso corporal, raza, geografía y características basales de la enfermedad (como la actividad previa de la enfermedad, puntuación de EDSS basal, características RMN basales o tratamientos previos) mostró un efecto favorable a ozanimod 0,92 mg entre los distintos subgrupos. Para la variable progresión de la discapacidad se observó un efecto similar entre ozanimod e IFN β -1a en los distintos subgrupos.

Persistencia del efecto

Se evaluó la eficacia a largo plazo en el estudio de extensión RPC01-3001, en el que todos los pacientes recibieron tratamiento con ozanimod 0,92 mg al día. En el momento del análisis (junio 2018) se habían incluido 2.495 sujetos (84,6% de los aleatorizados en los estudios primarios), de los que 2.323 (93,1%) continuaban en el estudio y 172 (6,9%) se habían retirado prematuramente.

El tratamiento con ozanimod 0,92 mg resultó en una TAB ajustada de 0,133 en el grupo que había recibido 0,92 mg en el estudio original (TAB en ese estudio 0,153), 1,131 en el que recibió 0,46 mg (con una TAB de 0,184 durante el estudio original) y 0,126 en el grupo que recibió IFN β -1a (TAB 0,246 en el estudio original).

La reducción en el número de lesiones hiperintensas nuevas o aumentadas en T2, y de lesiones captantes de gadolinio en T1 en las imágenes de RMN siguieron un patrón similar al observado para las TAB.

Seguridad

La evaluación del perfil de seguridad del ozanimod se basa en los datos obtenidos de un total de 23 estudios en todas las indicaciones. Esto incluye 16 estudios de farmacología clínica y 7 ensayos clínicos de fase II y III (4 en pacientes con esclerosis múltiple recidivante, 2 en colitis ulcerosa y 1 en enfermedad de Crohn).

Un total de 3.441 sujetos fueron expuestos a ozanimod en todos los ensayos con pacientes, (3.276 sujetos tratados con ozanimod 0,92 mg y 1.098, con ozanimod 0,46 mg). De todos ellos, 2.765 sujetos (84,4%) del grupo de ozanimod 0,92 mg y 938 sujetos (85,4%) en el grupo de ozanimod 0,46 mg recibieron el medicamento durante ≥ 12 meses, y 1.226 sujetos (37,4%) en el grupo de ozanimod 0,92 mg y 395 los sujetos (36,0%) del grupo de 0,46 mg de ozanimod recibieron el medicamento durante ≥ 24 meses. La exposición total acumulada a ozanimod 0,92 mg y 0,46 mg fue 6.447y 1.629pacientes/año, respectivamente.

En los estudios controlados de esclerosis múltiple recidivante se incluyeron 2.659 sujetos, de los que 882 recibieron al menos una dosis de ozanimod 0,92 mg, 892 recibieron una dosis de ozanimod 0,46 mg, y 885 sujetos recibieron una dosis de IFN β -1a.

En los estudios controlados el 66,3% de los tratados con ozanimod (65,6% ozanimod 0,46 mg; 67,1% ozanimod 0,92 mg) y 79,2% de los que recibieron IFN β -1a comunicaron al menos un acontecimiento adverso. Un 5,3%, 4,6% y 4,4%, en los brazos de ozanimod 0,46 mg, ozanimod 0,92 mg e IFN β -1a, respectivamente comunicaron al menos un acontecimiento grave y 2,4%, 2,9% y 3,8%, respectivamente suspendieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso.

Los acontecimientos adversos (AA) notificados con mayor frecuencia fueron infecciones, efectos cardiacos y

trastornos del sistema nervioso. Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia en el grupo de ozanimod ($\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento y $\geq 1\%$ comparado con IFN β -1a) fueron nasofaringitis, cefalea, infección de las vías respiratorias superiores, incremento de transaminasas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda, hipertensión, faringitis, infección vírica del tracto respiratorio, dolor abdominal superior (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje de pacientes que comunicaron acontecimientos adversos

Acontecimientos adversos	IFN β -1a (N= 885)	Ozanimod 0,46 (N= 892)	Ozanimod 0,92 (N= 882)
Nasofaringitis	9,5	11,5	11,1
Cefalea	8,8	9,2	8,8
Infección VRS	6,9	7,5	5,9
Aumento ALT	3,2	4,6	5,3
Aumento GGT	1,2	2,9	4,5
Hipotensión ortostática	3,2	3,6	4,3
Infección del tracto urinario	3,1	3,4	4,1
Dolor de espalda	2,6	3,5	4,0
Hipertensión	2,0	3,5	3,4
Faringitis	2,3	3,4	3,2
Infección vírica de tracto respiratorio	1,2	1,7	2,4
Dolor abdominal superior	1,0	1,9	2,3

Reacciones adversas de interés

Efectos cardíacos

El inicio del tratamiento con ozanimod se asocia con una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca en la mayoría de pacientes, por lo que se recomienda realizar una escalada de dosis durante 7 días para atenuar este efecto. El nadir tiene lugar a las 5 horas de la administración, con retorno a la normalidad 1 hora después. En los estudios se notificó bradicardia en 1,2% de los pacientes tratados con ozanimod y bloqueo auriculo-ventricular de primer grado en 0,6%.

Debe monitorizarse la primera dosis en los sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular o aquéllos en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten al ritmo cardíaco, con observación durante las primeras 6 horas. El tratamiento está contraindicado en los pacientes que han sufrido en los 6 meses previos infarto de

miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia cardíaca de clase III / IV o bloqueo AV tipo II o de tercer grado. Faltan datos sobre la seguridad cardiovascular durante el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con comorbilidades cardíacas, por lo que los efectos cardiovasculares a largo plazo se han incluido en el Plan de Gestión de Riesgos y se necesitan datos adicionales del tratamiento con ozanimod en pacientes que padecen comorbilidades cardiovasculares.

Se han descrito elevaciones leves de la tensión arterial, comunicándose hipertensión arterial como acontecimiento adverso en 4,5% de los pacientes tratados con onzaimod frente a 2,3% con IFN β -1a.

Alteraciones hepáticas

Se observaron elevaciones de transaminasas, con incrementos de ALT ≥ 3 veces y GGT $\geq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad en 5,5% y 12,3% respectivamente, de los pacientes tratados con ozanimod 0,46 y 0,92 mg, frente al 3% de los pacientes tratados con IFN β -1a. Se detectaron también incrementos menores de bilirrubina. Estas alteraciones de la función hepática aparecieron aproximadamente a los 6 meses del inicio del tratamiento, volviendo los valores a niveles basales a los 4 meses de retirar el tratamiento. Se comunicaron 4 casos de hepatitis tóxica en pacientes tratados con ozanimod y 1% de los pacientes tratados suspendió el tratamiento. Se recomienda realizar un análisis de función hepática previo al inicio del tratamiento y monitorizarla durante su curso.

Linfopenia

Ozanimod produce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos a un 45% de los valores basales (aproximadamente $0,8 \times 10^9/L$). Este descenso se mantiene durante el tratamiento, y se recupera en 2-3 meses tras su suspensión. Se detectaron recuentos $<0,5 \times 10^9/L$ en 54,7% de los tratados con ozanimod 0,92 mg (frente a 1,6% de los tratados con IFN β -1a) y $<0,2 \times 10^9/L$ en 3,3% frente a ninguno, respectivamente. Se debe monitorizar el recuento de linfocitos previo al inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. En función del recuento se debe ajustar la dosis de mantenimiento o bien interrumpir el tratamiento.

Infecciones

No se detectaron diferencias en la incidencia de infecciones ni de infecciones graves entre los grupos de tratamiento en los ensayos controlados. Hubo una incidencia ligeramente mayor de infecciones por herpes zoster/varicela zoster en el grupo de ozanimod con respecto a IFN β -1a (0,4% vs 0,2%).

Neoplasias malignas

En los ensayos controlados se comunicó una mayor frecuencia de neoplasias en el grupo tratado con ozanimod con respecto a IFN β -1a (0,6% vs 0,2%). La mitad de las neoplasias notificadas con ozanimod en los estudios fase III

fueron cáncer de piel no melanocítico, siendo el carcinoma basocelular la neoplasia cutánea más frecuente.

Edema macular

En los ensayos controlados se confirmó la presencia de edema macular en 4 pacientes tratados con ozanimod (0,2%) frente a ninguno tratado con IFN β -1a y 5 casos adicionales en el resto de los estudios, incluidos algunos llevados a cabo en otras indicaciones.

Efecto sobre la función pulmonar

Se observó una reducción de la función pulmonar a los tres meses del inicio del tratamiento, de mayor magnitud en el grupo de ozanimod que IFN β -1a. A los 12 y 24 meses se detectó una reducción de 100 ml en el Volumen espiratorio máximo en un segundo y en la capacidad vital forzada, con respecto a los valores basales, que no se asoció a ningún efecto adverso respiratorio.

Vacunación

Se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuadas durante el tratamiento con ozanimod y durante 3 meses después de terminar el mismo. Se recomienda la vacunación contra el virus varicela zóster (VVZ) en pacientes sin inmunidad documentada frente al VVZ antes de iniciar el tratamiento con ozanimod.

DISCUSIÓN

Ozanimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de los estudios por imágenes.

La demostración de eficacia se basa en la comparación frente a interferón IFN β 1-a im llevada a cabo en dos ensayos clínicos, de 12 meses y 24 meses de duración, respectivamente.

El efecto de ozanimod se ha estudiado en una población con afectación moderada (puntuación EDSS media en los ensayos 2,5-2,6), con una duración media de la enfermedad de 6,7 años y habiendo transcurrido una media de 3,7 años desde el diagnóstico. Los pacientes presentaban en el 98% actividad inflamatoria clínica (un 25% con al menos 2 recaídas en el último año) y 45% radiológica, con presencia de lesiones captantes de gadolinio en la RMN basal. La mayoría (71%) no había recibido tratamiento previo. Las recomendaciones actuales van dirigidas a un inicio temprano del tratamiento en pacientes con EM activa para evitar la producción de lesiones irreversibles del SNC e intentar prevenir la progresión de la discapacidad (2), por lo que en nuestro entorno es probable que este perfil de pacientes sí hubiera recibido tratamiento. Además, no es extraño encontrar pacientes con actividad moderada mayores de 55 años, mientras que en estos ensayos la edad media estaba en torno a 35,5 años (rango de 18 a 55 años). El 90% de los pacientes procedían de países del este y

presentaban características clínicas basales diferentes a las que nos encontramos en nuestro entorno, aunque los resultados de eficacia se consideran extrapolables.

Ambos estudios demostraron la superioridad de ozanimod en la reducción de recaídas con respecto a IFN β 1-a im. Se observó reducciones relativas estadísticamente significativas del 48% con la dosis de 0,92 mg y 31% con la dosis de 0,46 mg a los 12 meses, y de 38% con ozanimod 0,92 mg y aproximadamente 21% con ozanimod 0,46 mg a los 24 meses con respecto a IFN β 1-a im.

Con respecto a la actividad en RMN en los pacientes tratados con ozanimod se observaron reducciones relativas estadísticamente significativas en el número de lesiones captantes de gadolinio del 63,0% (ozanimod 0,92 mg;) y 33,8% (ozanimod 0,46 mg;), tras 12 meses de tratamiento y de 52,9% y 47,2% a los 24 meses, respectivamente, comparado con IFN β -1a. De manera similar, también se observó una reducción relativa estadísticamente significativa de la aparición de nuevas lesiones en T2 o incremento de su volumen del 48,3% (ozanimod 0,92 mg;) y del 24,6% (ozanimod 0,46 mg;) tras 12 meses de tratamiento respecto de IFN- β 1a i.m. y de 42,4% y 34,3% respectivamente tras 24 meses de tratamiento.

Estos resultados se consideran clínicamente relevantes para la población estudiada, y los análisis por subgrupos no identificaron un grupo que se beneficiara más claramente del tratamiento. Los resultados muestran en general un mayor efecto de tratamiento con la dosis de 0,92 mg que con la de 0,46 mg.

Un aspecto significativo para los pacientes con EMRR es la valoración del efecto del tratamiento sobre la progresión de la discapacidad (24). En el análisis conjunto de los resultados de ambos ensayos no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La duración limitada del seguimiento, la baja tasa de progresión en los estudios (entre 4 y 8%) no permiten identificar si existe un efecto. El efecto favorable sobre el volumen cerebral con ozanimod, mostrando una menor pérdida de sustancia gris, de volumen del tálamo y de volumen global, podría sugerir un efecto protector estructural (25). Pero, en cualquier caso, no se dispone de evidencia de que ozanimod reduzca el riesgo de progresión de la discapacidad (26).

Ozanimod se comparó con IFN β -1a im. Se considera un comparador aceptable que ha demostrado su eficacia frente a placebo reduciendo la frecuencia de los brotes y retrasando la progresión de la discapacidad. Aunque se trata de un tratamiento recomendado en primera línea y se utiliza como control activo habitual en numerosos ensayos con FAME actualmente su uso ha sido desplazado por otras alternativas más eficaces. Asimismo, la diferente vía y forma de administración entre los brazos del estudio, podrían cuestionar el mantenimiento del ciego durante los estudios.

No obstante, sin poder excluirse completamente la existencia de sesgos, la consistencia en los resultados y el hecho de contar con medidas relevantes de eficacia objetivas permite asumir razonablemente los resultados.

No se cuenta con comparaciones directas de ozanimod con otras alternativas terapéuticas diferentes a IFN β -1a im. Se han publicado análisis de comparaciones indirectas ajustadas frente a dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod, (27-30). Si bien, debido a las diferencias entre la población de los ensayos, así como a las limitaciones inherentes a este tipo de comparaciones, no es posible obtener conclusiones firmes y establecer la superioridad o inferioridad de ozanimod sobre estos tratamientos.

Ozanimod no se ha comparado directamente con los tratamientos recomendados para las formas más activas y de progresión rápida como son fingolimod, cladribina o alemtuzumab, si bien estos fármacos poseen unas indicaciones más restringidas. Tampoco se ha comparado directamente con el resto de fármacos que actúan sobre el receptor S1P

Sin embargo, los fármacos llamados “plataforma”, que se utilizan como comparadores activos en los ensayos clínicos (interferones, teriflunomida, acetato de glatirámico) han demostrado peores resultados en pacientes con factores de mal pronóstico (clínicos, radiológicos, y biomarcadores como niveles de neurofilamentos o bandas oligoclonales de IgM lipíoespecíficas, etc). Por este motivo se han dejado de utilizar en el contexto de paciente con EM y factores de mal pronóstico (31,32).

Por esta razón, y a pesar de que la superioridad de ozanimod frente a interferón no se limita solo una subpoblación de pacientes, atendiendo a criterios exclusivamente clínicos y teniendo en cuenta su perfil farmacológico (modulador de la esfingosina 1-fosfato), ozanimod podría ser una opción de tratamiento en pacientes con factores de mal pronóstico de carácter clínico (afectación de varios sistemas funcionales, persistencia de secuelas tras el brote, segundo brote en el mismo año), radiológico (presencia de nuevas lesiones T2, presencia de lesión medular) o biológico (bandas oligoclonales de IgM lipíoespecíficas) (33, 34).

La duración de los estudios es limitada y no existen datos controlados de eficacia más allá de los 2 años. Los resultados a largo plazo (no controlados, estudio RPC01-3001) sugieren el mantenimiento del efecto sobre el control de los brotes y de la actividad radiológica.

Desde el punto de vista de seguridad, ozanimod presenta un perfil similar al de otros moduladores del receptor S1P (fingolimod, siponimod, ponesimod). Las reacciones adversas más frecuentes fueron linfopenia, infecciones (nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio y urinario), efectos cardiovasculares (bradicardia, hipertensión arterial, hipotensión ortostática) e incremento de las transaminasas.

La reducción del número de linfocitos requiere su monitorización antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, valorar la suspensión del tratamiento en función del recuento, vigilar la aparición de infecciones (incluidas infecciones oportunistas) y neoplasias, y la vacunación frente al virus varicela zóster antes de iniciar el tratamiento.

De manera similar al fingolimod y siponimod, ozanimod induce la disminución transitoria de la frecuencia cardíaca, más relevante al inicio del tratamiento, y que se atenúa con un escalado de la dosis durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes no fueron incluidos en el ensayo o lo fueron en muy baja proporción por lo que o no hay datos o estos son muy limitados. En pacientes con frecuencia cardíaca en reposo <55 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo I de Mobitz] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca se observó alta incidencia de bradicardia tras la primera dosis (resultados que provienen de un análisis post hoc). En cualquier caso, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un ECG, y si existe alguna afección cardíaca se deben monitorizar de forma estrecha los signos y síntomas de bradicardia sintomática. Existen incertidumbres sobre la seguridad cardiovascular del tratamiento de mantenimiento en los pacientes con comorbilidades cardíacas.

Otros riesgos identificados durante el desarrollo clínico fueron la aparición de edema macular, la afectación de la función hepática (con casos aislados notificados de hepatitis tóxica) y de la función pulmonar (sin que se observara repercusión clínica). No obstante, no se ha evaluado el efecto sobre pacientes con patología pulmonar subyacente (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Con respecto a la seguridad a largo plazo, el titular de la autorización deberá proporcionar los datos de los pacientes incluidos en el estudio RPC01-3001 tras un seguimiento de al menos 5 años de tratamiento.

CONCLUSIÓN

Ozanimod 0,92 mg ha demostrado una eficacia superior a IFN β -1 a 30 μ g por vía intramuscular una vez por semana, con una reducción relativa del 48% a los 12 meses y del 38% a los 24 meses en la TAB (variable principal). Asimismo, ha demostrado una reducción significativa del número de lesiones activas en RMN en comparación con IFN β -1a im, con una reducción relativa del 48,3% a los 12 meses y del 42,4% a los 24 meses. Sin embargo, ozanimod no ha demostrado retrasar la progresión de la discapacidad.

El perfil de seguridad es similar al de otros moduladores del receptor SIP, siendo los efectos adversos más frecuentes: infecciones, linfopenia, elevación de las transaminasas y efectos sobre el sistema cardiovascular. El escalado inicial de la dosis permite reducir los riesgos de bradicardia.

Aunque no se dispone de datos procedentes del EECC, atendiendo a criterios exclusivamente clínicos y teniendo en cuenta su perfil farmacológico (modulador de la esfingosina 1-fosfato), ozanimod podría ser una opción de tratamiento en pacientes con factores de mal pronóstico de carácter clínico, afectación de varios sistemas funcionales, persistencia de secuelas tras el brote (segundo brote en el mismo año), radiológico (presencia de nuevas lesiones T2, presencia de lesión medular) o biológico (bandas oligoclonales de IgM lipidoespecíficas).

No existen comparaciones directas con otros tratamientos de primera línea diferentes a IFN β -1a i.m., como teriflunomida, dimetil fumarato u otros tipos de interferones. Tampoco existen comparaciones directas frente a otros tratamientos recomendados para las formas más activas y de progresión rápida como son fingolimod, cladribina o alemtuzumab. Por ello, no es posible establecer la superioridad o inferioridad de un fármaco sobre otro.

En conclusión, de acuerdo a su perfil de eficacia, ozanimod podría considerarse en primera línea como una alternativa a IFN β -1a i.m., en el tratamiento de pacientes con EMRR con enfermedad activa, definida por la presencia de brotes o la presencia de nuevas lesiones en T2 o lesiones captantes de gadolinio en neuroimagen. En otros escenarios, no es posible establecer la superioridad o inferioridad de ozanimod frente a otros medicamentos, pues no existen comparaciones directas frente a otros tratamientos recomendados para las formas más activas y de progresión rápida como son fingolimod, cladribina o alemtuzumab.

El tratamiento con ozanimod debe realizarse bajo la supervisión de unidades/servicios hospitalarios especializados en el tratamiento de EM. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades que estén habituadas al manejo de agentes modificadores del curso de la enfermedad (incluyendo inmunosupresores) y a la detección de las potenciales complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos de EM. El acceso inmediato a especialistas que puedan abordar el manejo de problemas no neurológicos resulta imprescindible.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **ZEPOSIA**[®] (ozanimod) en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.*

*La elección entre **ZEPOSIA**[®] (ozanimod) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

REFERENCIAS

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994;343 (8892):271-5.
2. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torrese E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología*. *Neurología*. 2017;32(2):113—119
3. Fernández O et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18(3):372-6.
4. Multiple Sclerosis International Federation. What is MS? <https://www.msif.org/about-ms/what-is-ms> (Last updated: 20th January 2021)
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
6. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf (Acceso: mayo 2021)
7. European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf (Acceso: mayo 2021)
8. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf (Acceso: mayo 2021)
9. Ficha técnica de Plegridy®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT_114934003.pdf (Acceso: mayo 2021)
10. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT_79515.html (Acceso: mayo 2021)
11. European Public Assessment Report for Tysabri®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf (Acceso: mayo 2021)
12. European Public Assessment Report for Lemtrada®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf (Acceso: mayo 2021)
13. Ficha técnica de Ocrevus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html (Acceso: mayo 2021)
14. Ficha técnica de Kesimpta®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_es.pdf
15. Ficha técnica de Gilenya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf (Acceso: mayo 2021)
16. Ficha técnica de Mayzent®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf (Acceso: mayo 2021)
17. Ficha técnica de Ponvory®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf (Acceso: mayo 2021)
18. Ficha técnica de Aubagio®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html (Acceso: mayo 2021)
19. Ficha técnica de Tecfidera®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT_113837002.pdf (Acceso: mayo 2021)
20. Ficha técnica de Mavenclad®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_es.pdf (Acceso: mayo 2021)
21. Ficha técnica de Zymbrita®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zimbryta-epar-product-information_es.pdf (Acceso: mayo 2021)
22. Ficha técnica Zeposia®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_es.pdf (Acceso: mayo 2021)
23. EPAR Zeposia®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf (Acceso: mayo 2021)
24. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf (Acceso: mayo 2021).
25. Cohen, JA et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month,

- phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, Volume 18, Issue 11, 1021 – 1033.
26. Comi G, Kappos L, Selmai KW, Bar-Or A, Arnold DL. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18: 1009–20.
 27. National Institute for Health and Care Excellence. Ozanimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta706/documents/129>
 28. Cohan S, Tencer T, Arndorfer S, Zhu X, Zivkovic M, Kumar J. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ozanimod versus teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 (52):102972.
 29. Cohan S, Kumar J, Arndorfer S, Zhu X, Zivkovic M, Tencer T. Comparative Efficacy and Safety of Ozanimod and Dimethyl Fumarate for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Using Matching-Adjusted Indirect Comparison. *CNS Drugs*. 2021 DOI: 10.1007/s40263-021-00805-0.
 30. Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, et al., Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J. Comp. Eff. Res*. 2020 9(4), 275–285.
 31. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani MP, Thalheim C, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48.
 32. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300. doi: 10.1038/s41582-019-0170-8.
 33. Bayas A, Berthele A, Hemmer B, Warnke C and Wildemann B. Controversy on the treatment of multiple sclerosis and related disorders: positional statement of the expert panel in charge of the 2021 DGN Guideline on diagnosis and treatment of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum diseases and MOG-IgG-associated disorders. *Neurological Research and Practice* (2021) 3:45
 34. Wiendl H, Gold R, Zipp F. Multiple sclerosis therapy consensus group (MSTCG): answers to the discussion questions. *Neurological Research and Practice* (2021) 3:44

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Neurología, la Asociación Esclerosis Múltiple España, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Historia de la enfermedad y características basales de la RMN

VARIABLE	ESTUDIO RPC01-301 (12 meses)				ESTUDIO RPC01-201B (24 meses)			
	IFN β -1a (N= 448)	OZM 0,46 (N=451)	OZM 0,92 (N= 447)	Total N= 1346)	IFN β -1a (N= 441)	OZM 0,46 (N= 439)	OZM 0,92 (N= 433)	Total (N= 1313)
Inicio EM (años)								
Media (SD)	6,88 (5,877)	7,16 (6,255)	6,85 (6,449)	6,96 (6,195)	6,36 (6,065)	6,23 (5,547)	6,92 (6,201)	6,50 (5,947)
EM diagno (años)								
Media (SD)	3,71 (4,361)	3,70 (4,518)	3,60 (4,193)	3,67 (4,357)	3,63 (4,613)	3,50 (4,207)	3,97 (5,171)	3,70 (4,679)
Tipo EM RR	441 (98,4)	443 (98,2)	438 (98,0)	1322 (98,2)	432 (98,0)	432 (98,4)	425 (98,2)	1289 (98,2)
EDSS								
Media (SD)	2,62 (1,138)	2,65 (1,135)	2,61 (1,160)	2,62 (1,144)	2,49 (1,158)	2,48 (1,166)	2,55 (1,145)	2,51 (1,156)
$\leq 3,5$, n (%)	370 (82,6)	360 (79,8)	360 (80,5)	1090 (81,0)	377 (85,5)	368 (83,8)	366 (84,5)	1111 (84,6)
Recaídas 12 m n (%)								
0	7 (1,6)	7 (1,6)	10 (2,2)	24 (1,8)	7 (1,6)	10 (2,3)	8 (1,8)	25 (1,9)
1	330 (73,7)	330 (73,2)	323 (72,3)	983 (73,0)	306 (69,4)	281 (64,0)	317 (73,2)	904 (68,8)
≥ 2	111 (24,8)	114 (25,3)	114 (25,5)	339 (25,2)	128 (29,0)	148 (33,7)	108 (24,9)	384 (29,2)
Lesiones GdE n (%)	216 (48,2)	202 (44,8)	214 (47,9)	632 (47,0)	196 (44,4)	190 (43,3)	178 (41,1)	564 (43,0)
RMN media (SD)								
Nºlesiones GdE	1,7 (3,22)	1,6 (2,95)	1,8 (3,41)	1,7 (3,20)	1,8 (3,54)	1,8 (3,62)	1,6 (3,78)	1,7 (3,65)
T2	53,7 (37,80)	53,6 (35,56)	54,5 (39,48)	53,9 (37,61)	48,7 (32,62)	48,7 (36,27)	47,9 (32,37)	48,4 (33,78)
Hª DMT, n (%)								
Tto previo	151 (33,7)	132 (29,3)	128 (28,6)	411 (30,5)	126 (28,6)	131 (29,8)	123 (28,4)	380 (28,9)
Ptes naïve	297 (66,3)	319 (70,7)	319 (71,4)	935 (69,5)	315 (71,4)	308 (70,2)	310 (71,6)	933 (71,1)
Alta activ* n (%)	103 (23,0)	101 (22,4)	102 (22,8)	306 (22,7)	104 (23,6)	107 (24,4)	90 (20,8)	301 (22,9)
Vol cbral normaliz cm3								
Media (SD)	1443,355 (78,731)	1447,437 (79,458)	1455,980 (77,941)	1448,929 (78,831)	1449,581 (77,156)	1452,852 (71,978)	1441,949 (79,228)	1448,153 (76,250)

*definida como (1) ≥ 2 recaídas en los 12 meses anteriores y ≥ 1 lesión captante de gadolinio al inicio, y / o (2) haber recibido ≥ 1 año de FAME en los 2 años anteriores, habiendo tenido la recaída más reciente en los 12 meses previos, estando en tratamiento con el FAME y presentando en la RMN basal ≥ 9 lesiones hiperintensas en T2 o ≥ 1 lesión captante de gadolinio.

Tabla 2. Resultados clínicos de los estudios RPC01-301 y RPC01-201B

VARIABLE	ESTUDIO RPC01-301 (12 m)			ESTUDIO RPC01-201B (24 m)		
	IFNβ-1a (N=448)	OZM 0,46 (N=451)	OZM 0,92 (N=447)	IFN β-1a (N=441)	OZM 0,46 (N=439)	OZM 0,92 (N=433)
TAB						
Nº total recaídas	184	125	97	236	186	143
TAR ajustada (95% IC)	0,350 (0,279, 0,440)	0,241 (0,188, 0,308)	0,181 (0,140, 0,236)	0,276 (0,234, 0,324)	0,218 (0,183, 0,259)	0,172 (0,142, 0,208)
% reducc. OZM/IFN	-	31,242	48,211	-	20,948	37,662
p	-	0,0013	≤0,0001	-	0,0167	≤0,0001
Tasa libre recaídas						
Estim. KM	0,663	0,772	0,781	0,642	0,715	0,756
p	-	0,0022	0,0002	-	0,0702	0,0012
RMN						
Nº lesiones hiperint. en T2 nuevas o aumentadas						
N	382	397	388	336	329	327
Media ajustada (95% IC)	2,836 (2,331, 3,451)	2,139 (1,777, 2,575)	1,465 (1,203, 1,784)	3,183 (2,640, 3,838)	2,092 (1,741, 2,514)	1,835 (1,523, 2,211)
% reducc. vs IFN (95% IC)	-	24,578 (9,019, 37,476)	48,330 (37,469, 57,304)	-	34,282 (18,675, 46,895)	42,351 (28,580, 53,467)
p	-	0,0032	< 0,0001	-	0,0001	< 0,0001
Nº lesiones en T1 captantes Gd						
N	382	397	388	336	329	327
Media ajustada (95% IC)	0,433 (0,295, 0,635)	0,287 (0,197, 0,418)	0,160 (0,106, 0,242)	0,373 (0,256, 0,543)	0,197 (0,131, 0,296)	0,176 (0,116, 0,266)
% reducc. vs IFN (95% IC)	-	33,757 (6,777, 52,929)	52,973 (46,406, 74,419)	-	47,244 (19,516, 65,420)	52,944 (27,530, 69,445)
p	-	0,0182	< 0,0001	-	0,0030	0,0006

ARR = Tasa de recaída anualizada CI = intervalo de confianza; IFN = interferón; mITT = intención de tratar modificada (solo aquellos que reciben al menos 1 dosis del fármaco del estudio).