



ZEPOSIA—ENFOQUESE EN LO QUE MÁS IMPORTA

Considerando completamente al paciente desde el inicio



EFICACIA COMPROBADA^{1-3a}

Un SIP que influye en los criterios de evaluación tradicionales y exploratorios.



TASAS GENERALES DE REACCIONES ADVERSAS COMPARABLES CON INTERFERÓN BETA-1A (IFN-β 1A)¹⁻⁴

Un SIP altamente selectivo con bajas tasas de interrupción vs. IFN-β1A.^b



UNA CÁPSULA, UNA VEZ AL DÍA, DESDE EL INICIO¹



^a**Diseños de los estudios:** SUNBEAM (1 año; n=1346) y RADIANCE (2 años; n=1313) fueron estudios multicéntricos, aleatorios, de doble ciego, de doble simulación y de tratamiento activo controlado de ozanimod oral diario de 0.46 mg o de 0.92 mg dosis aprobada vs. IFN-β1A semanal de 30-μg vía intramuscular. **Criterio de valoración principal:** ZEPOSIA redujo la TAR vs. IFN-β1A en un 48% al año (0.18 vs. 0.35, respectivamente) y en un 38% a los 2 años (0.17 vs. 0.28, respectivamente). **Criterios de valoración secundarios:** ZEPOSIA redujo el número de lesiones T2 nuevas o agrandadas el número de lesiones GdE vs. IFN-β1A. 9 de cada 10 pacientes no mostraron progresión confirmada de discapacidad a los 3 meses. A los 3 meses, no hubo diferencias significativas en la discapacidad confirmada entre ZEPOSIA e IFN-β1A.^{1,3}

^bOzanimod es un modulador del receptor SIP que se une con alta afinidad a los receptores SIP 1 y 5 es un modulador del receptor SIP que se une con alta afinidad a los receptores SIP 1 y 5, y no modula los otros receptores SIP (SIP2, SIP3 y SIP4).^{1,4}

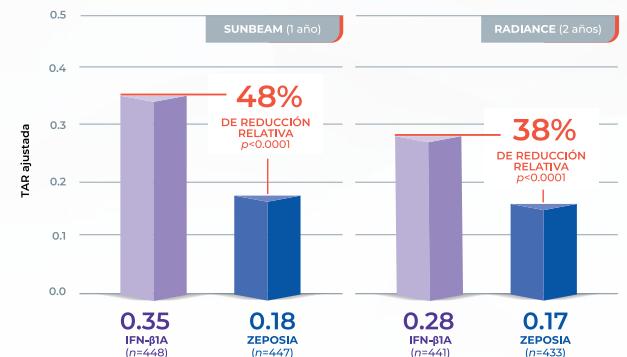
TAR=tasa anualizada de recaídas; GdE=potenciador de gadolinio; SIP=esfingosina-1-fosfato.

Indicación

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Superioridad comprobada vs. IFN- β 1A en la reducción de TAR^{1a}

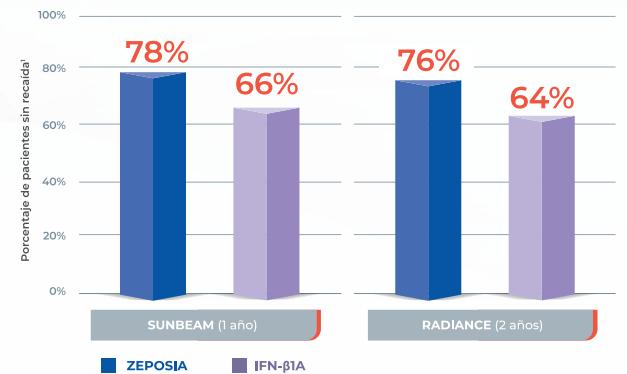
PRINCIPAL CRITERIO DE VALORACIÓN ↘ TAR¹ ↗



| TAR absoluta para ZEPOSIA SUNBEAM 0.18 | RADIANCE 0.17

La mayoría de los pacientes experimentaron CERO recaídas

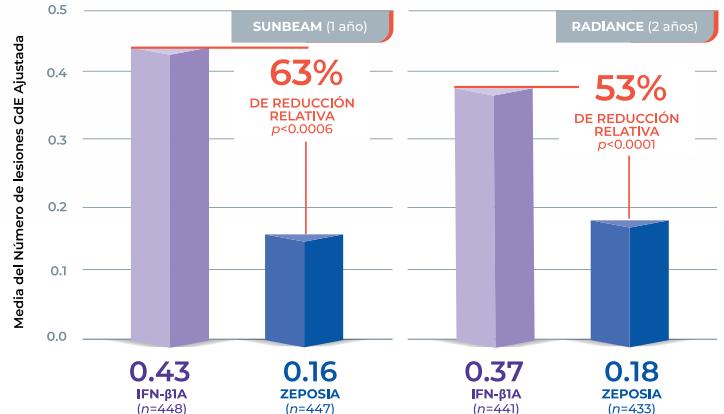
La mayoría de los pacientes no tuvieron recaídas en los ensayos clínicos^{1a}



La media de recaídas experimentadas durante los 12 meses previos al inicio del tratamiento fue de 1.3 tanto para SUNBEAM como para RADIANCE¹

Mayor eficacia vs. IFN- β 1A en la reducción de lesiones en todas las mediciones secundarias de actividad de RM¹⁻³

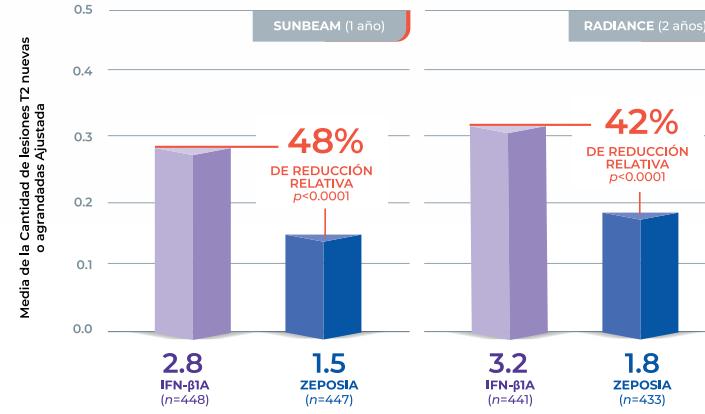
CRITERIO DE VALORACIÓN SECUNDARIO ↘ Número de lesiones GdE¹ ↗



| Lesiones observadas con GdE^c en la visita basal

La media de lesiones observada con GdE en la visita basal tanto para ZEPOSIA como para IFN- β 1A fue de 1.8 en SUNBEAM y 1.7 en RADIANCE^{2,3}

CRITERIO DE VALORACIÓN SECUNDARIO ↘ Cantidad de lesiones T2 nuevas o agrandadas^b ↗



| Lesiones T2 en la visita basal

La media de lesiones T2 observadas en los pacientes al inicio del estudio tanto para ZEPOSIA como para IFN- β 1A fue de 54 en SUNBEAM y 48 en RADIANCE^{2,3}

En el estudio SUNBEAM de 1 año, se realizaron RM cerebrales al inicio, en el mes 6 y en el mes 12.²

En el estudio RADIANCE de 2 años, se realizaron RM cerebrales al inicio, en el mes 12 y en el mes 24.³

^aUna recaída se definió como la aparición de síntomas neurológicos nuevos o que empeoraron por >24 horas asociados con EM precedidos por un estado neurológico estable o en mejoría por >30 días.^{2,3}

^bTAR=tasa anualizada de recaídas. ^cGdE=potenciador de gadolinio. ^dRM=resonancia magnética



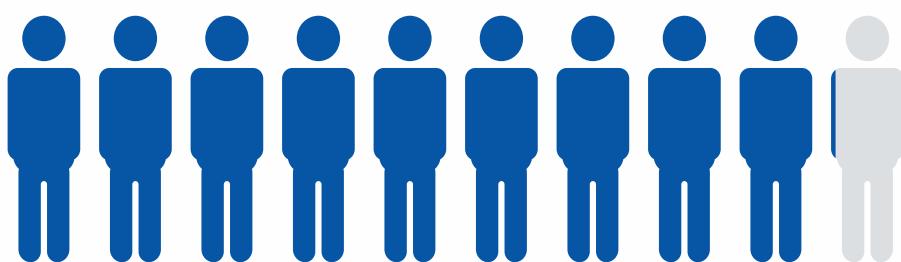
9 de cada 10 pacientes no mostraron progresión confirmada de discapacidad a los 3 meses

CRITERIO DE VALORACIÓN SECUNDARIO ↘ Progresión confirmada de discapacidad a los 3 meses¹ ↗

ANÁLISIS COMBINADO^a

92.4%

vs. 92.2% para IFN- β 1A no mostró progresión confirmada de discapacidad a los 3 meses



Estos pacientes no mostraron agravamiento sostenido durante los 3 meses consecutivos^{1a}

7.6%
de los pacientes

La diferencia no fue estadísticamente significativa en la PCD combinada.³

^aPCD se definió como un aumento de al menos 1 punto de la EDSS basal confirmado después de 3 y 6 meses. La PCD se evaluó de manera prospectiva en un análisis conjunto de los estudios SUNBEAM (1 año) y RADIANCE (2 años).¹

^bPCD=progresión confirmada de discapacidad; EDSS=puntaje de estado de discapacidad extendida; NS=no significativa.

CRITERIO DE VALORACIÓN SECUNDARIO

Pérdida del volumen cerebral^{2,3}

SUNBEAM (1 año)

31% de reducción relativa

Cambio porcentual de la media con respecto al valor inicial

ZEPOSIA: -0.41 (n=397) vs.
IFN-β1A: -0.61 (n=406)

RADIANCE (2 años)

26% de reducción relativa

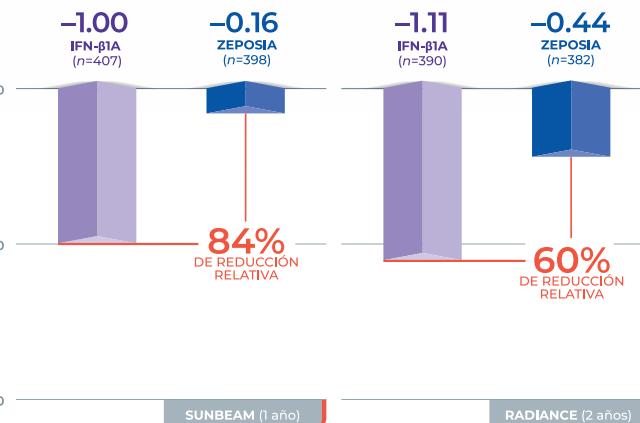
Cambio porcentual de la media con respecto al valor inicial

ZEPOSIA: -0.71 (n=390) vs.
IFN-β1A: -0.94 (n=397)

Impacto en la disminución de sustancia gris cortical

CRITERIO DE VALORACIÓN EXPLORATORIO

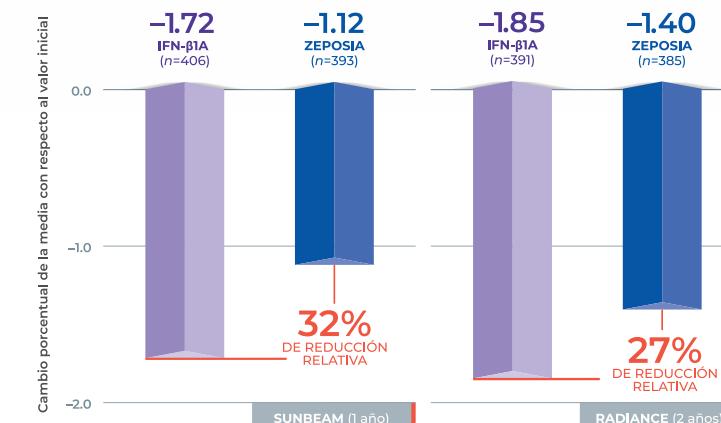
Pérdida de volumen de la sustancia gris cortical^{2,3}



Impacto en la pérdida de volumen talámico

CRITERIO DE VALORACIÓN EXPLORATORIO

Pérdida de volumen talámico^{2,3}



Los criterios de valoración no fueron parte del análisis estadístico.^{2,3}

En el estudio SUNBEAM, se realizaron RM cerebrales al inicio, y en los meses 6 y 12.²

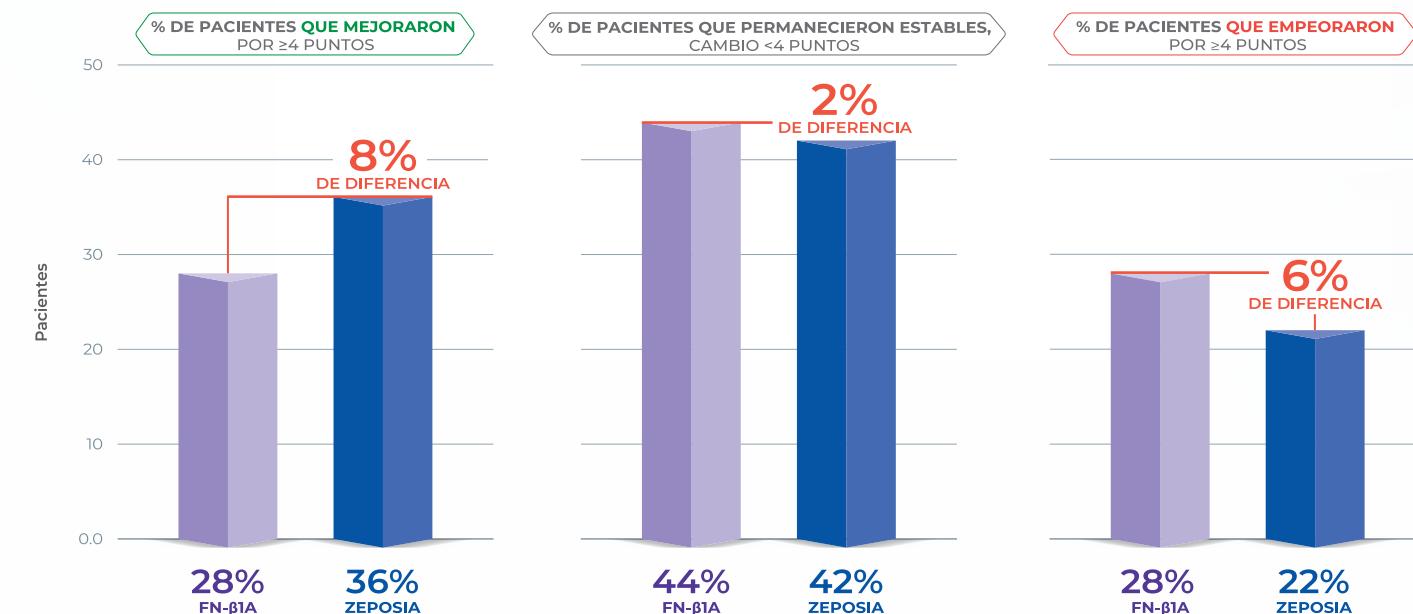
En el estudio RADIANCE, se realizaron RM cerebrales al inicio, y en los meses 12 y 24.³

La patología de sustancia gris afecta tanto a la corteza como al tálamo.^{5,6}

Datos de la velocidad de procesamiento cognitivo⁷

ANÁLISIS A POSTERIORI

Puntuaciones SDMT de SUNBEAM (1 año)⁷



El MSFC fue un criterio de valoración secundario que consta de 3 elementos:^{2,7,8}

- › Prueba de clavija de 9 agujeros (función del brazo/mano)
- › Marcha cronometrada de 7.5 m (25 pies) (deambulación)
- › SDMT (función cognitiva)

El SDMT es una herramienta de cribado que evalúa la velocidad de procesamiento cognitivo. Un cambio de puntuación de más de 4 puntos se considera clínicamente significativo.⁷

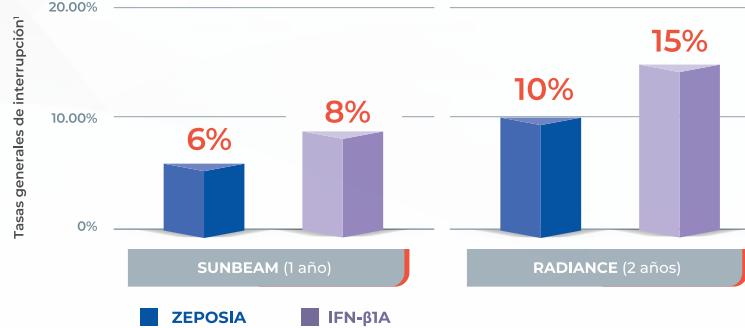
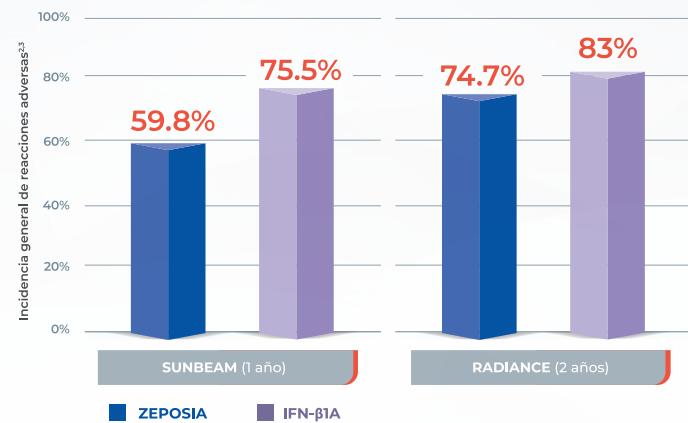
ZEPOSIA: n=427 al mes 12 para SDMT

IFN-β1A: n=426 al mes 12 para SDMT

El criterio de valoración no formó parte del análisis estadístico.^{2,3}

MSFC=Compuesto funcional de esclerosis múltiple; SDMT=Test de modalidades de símbolos y dígitos.

Un SIP altamente selectivo con tasas de interrupción consistentemente bajas vs. IFN- β 1A^a



Eventos adversos con una incidencia $\geq 2\%$ en pacientes tratados con ZEPOSIA y $\geq 1\%$ que con IFN- β 1A^b

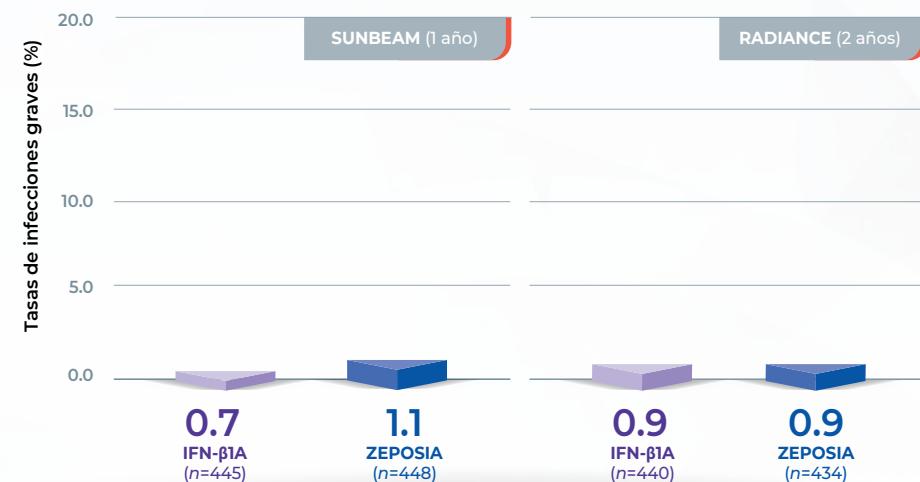
| SUNBEAM Y RADIANCE: DATOS COMBINADOS | | |
|--|-----------------------|---------------|
| Eventos adversos | IFN- β 1A n=885 | ZEPOSIA n=882 |
| Infecciones de las vías respiratorias altas ^c | 23% | 26% |
| Elevación de transaminasas hepáticas ^d | 5% | 10% |
| Hipotensión ortostática | 3% | 4% |
| Infección de vías urinarias | 3% | 4% |
| Dolor de espalda | 3% | 4% |
| Hipertensión ^e | 2% | 4% |
| Dolor abdominal en la parte superior | 1% | 2% |

Los eventos adversos se clasifican según la incidencia decreciente en pacientes tratados con ZEPOSIA.

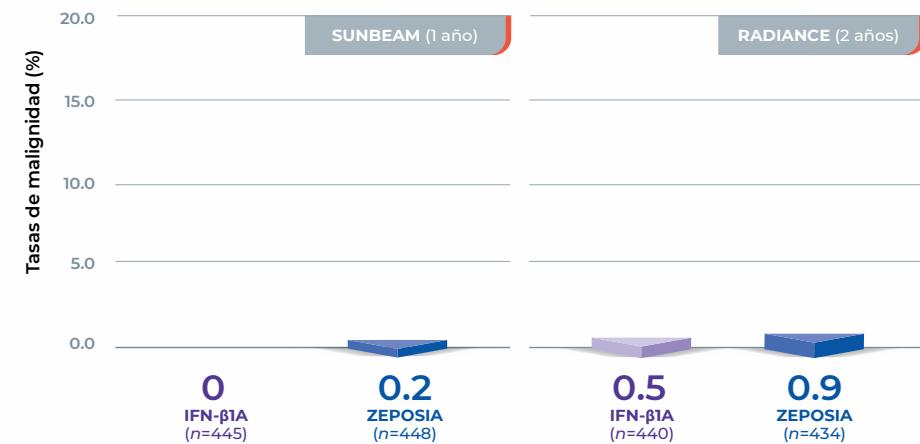
Para los eventos adversos relacionadas con las PFH, los aumentos fueron transitorios y generalmente se resolvieron sin interrupción.¹

Se produjeron elevaciones de 3 veces del LSN o más en el 5.5% de los pacientes que tomaban ZEPOSIA y en el 3.1% de los pacientes que tomaban IFN- β 1A. La mayoría (79%) continuó el tratamiento con ZEPOSIA y los valores regresaron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas.¹

Tasas de infecciones serias^{2,3}



Tasas de malignidad^{2,3}



Infecciones herpéticas: en ambos ensayos, el herpes zóster se reportó como un evento adverso en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes que tomaban IFN- β 1A.¹

Infecciones en general

En SUNBEAM y RADIANCE, la tasa general de infecciones con ZEPOSIA (35%) fue similar a la del IFN- β 1A (34%).¹

ZEPOSIA causa una disminución en el recuento de linfocitos de sangre periférica y puede aumentar el riesgo de infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han reportado casos de LMP en pacientes tratados con moduladores del receptor SIP y otros tratamientos para la EM y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ej., pacientes inmunodeprimidos, uso de inmunosupresores).¹

^aOzanimod es un modulador del receptor SIP que se une con alta afinidad a los receptores SIP 1 y 5 y tiene poca actividad sobre otros receptores SIP (SIP2, SIP3 y SIP4).^{1,4}

^bLos datos no son una base adecuada para comparar las tasas entre ZEPOSIA y el control activo.

^cIncluye las siguientes condiciones: rinofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, ronquera, traqueítis y laringitis.

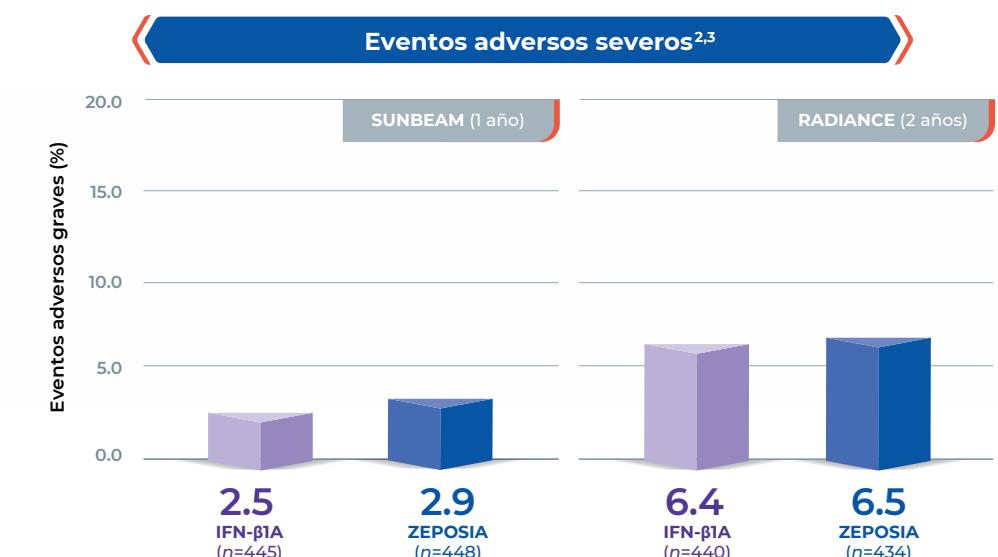
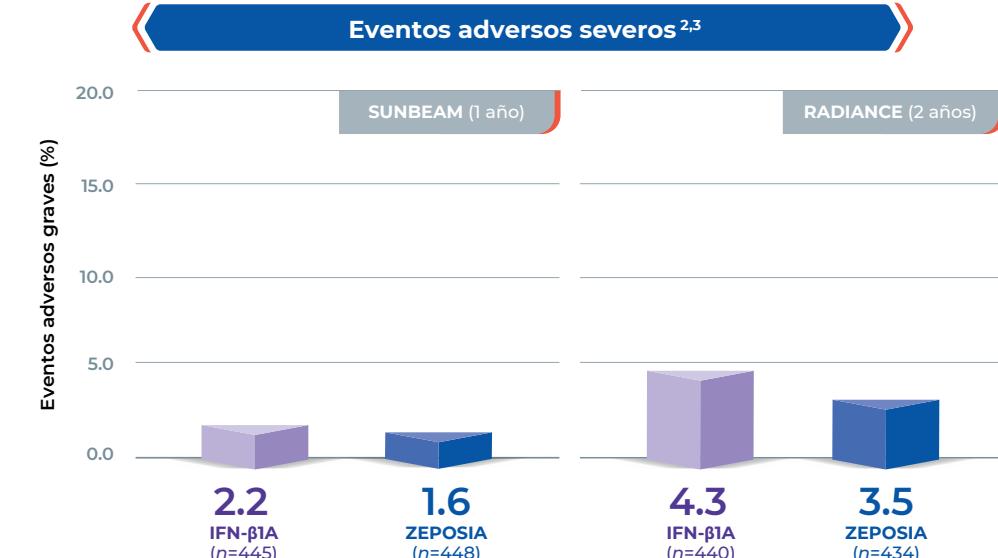
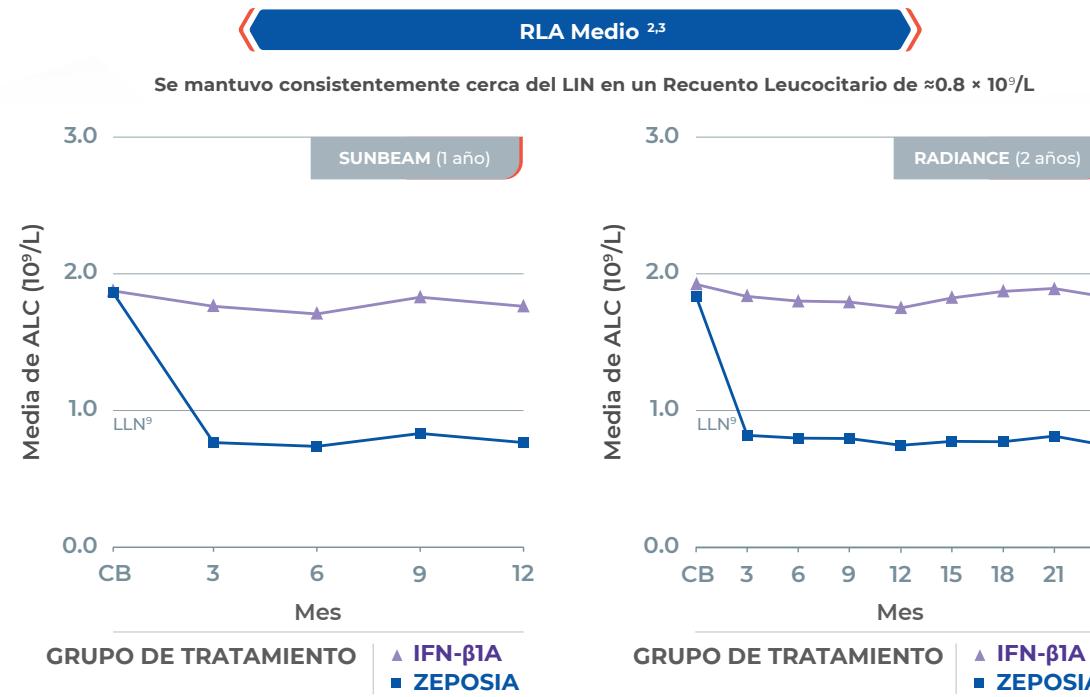
^dIncluye las siguientes condiciones: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, prueba de función hepática anormal y aumento de transaminasas.

^eIncluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.

PFH=pruebas de función hepática, LSN=límite superior normal

SEGURIDAD

ZEPOSIA MANTUVO EL RECUENTO LEUCOCITARIO ABSOLUTO CERCA DEL LÍMITE INFERIOR NORMAL



El número de linfocitos se puede restablecer a valores normales interrumpiendo el tratamiento.^{1-3,10}

- ZEPOSIA provoca una disminución media del recuento de linfocitos en sangre periférica

Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones.



- La media de RLA fue de aproximadamente $0.8 \times 10^9/L$

Tanto para SUNBEAM como para RADIANCE.



- Un total combinado de 29 pacientes tratados con ZEPOSIA tenían un RLA de <200 células/ μL

El tratamiento se detuvo temporalmente hasta alcanzar >500 linfocitos/ μL .



- Tras la interrupción de ZEPOSIA, la mediana de tiempo hasta la recuperación del RLA normal fue de 30 días

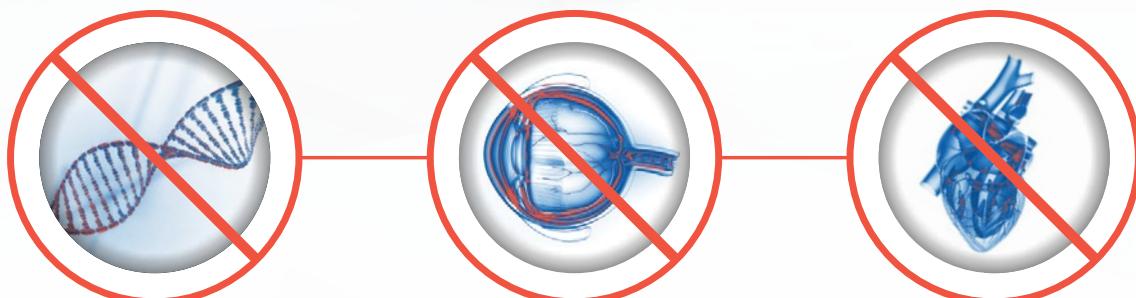
Con ~90% de las pacientes recuperándose dentro de los 3 meses.



ZEPOSIA es el primer y único SIP que no requiere observación de la primera dosis^{1,11,12a}

^aAntes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, todos los pacientes requieren un hemograma reciente, un ECG para descartar anomalías de conducción preexistentes, una PFH reciente (dentro de los 6 meses) y los medicamentos actuales y anteriores, incluyendo vacunas.¹ Los pacientes sin un historial confirmado de varicela o sin una vacuna contra el VZV (virus de varicela zóster) documentada deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos. Si se requiere vacuna de VZV u otras vivas atenuadas, administrar al menos 1 mes antes del inicio.¹ Para pacientes con antecedentes de uveítis o edema macular, se requiere evaluación oftálmica.¹ Se debe utilizar un esquema de dosis ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA, ya que puede producirse disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

La información completa de prescripción para ZEPOSIA indica¹



SIN
Pruebas genéticas

SIN
Pruebas oftálmicas para la mayoría de los pacientes

SIN
necesidad de observación tras la primera dosis para la mayoría de los pacientes

- Informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo para el feto y enfatizar la importancia de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento (incluidas las interrupciones de dosis y durante 3 meses luego de suspender ZEPOSIA).
- Para pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de patología retiniana, realizar una evaluación oftalmológica antes de iniciar ZEPOSIA.

Antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA:

 **Realizar un ECG** para determinar si hay alguna anomalía cardíaca preexistente

 Obtener un **hemograma completo reciente**, que incluya recuento de linfocitos (dentro de los 6 meses o luego de la discontinuación de la terapia previa para la EM)

 Obtener los niveles séricos **recientes de aminotransferasas y bilirrubina total** (dentro de los 6 meses)

 Si **se requiere inmunizaciones a virus vivos atenuados**, incluida la vacuna para el VZV, administrar al menos 1 mes antes de iniciar ZEPOSIA

Cronograma de titulación de 7 días de ZEPOSIA

| Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 | Día 8+ |
|--|-------|-------|-------|--|-------|-------|--|
|  0.23 mg una vez al día | | | |  0.46 mg una vez al día | | |  0.92 mg una vez al día |

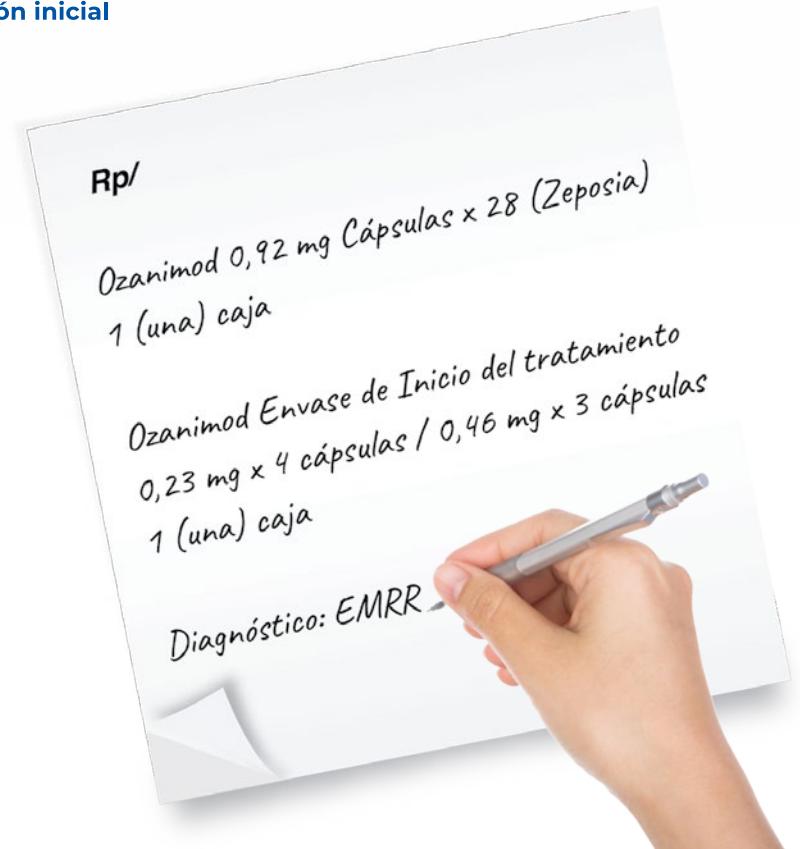
Una cápsula, una vez al día, desde el inicio¹

Se debe seguir un cronograma de titulación para alcanzar la dosis de mantenimiento, ya que pueden producirse reducciones transitorias de la frecuencia cardíaca.

Se deberá reiniciar de nuevo con el "envase de inicio de tratamiento" si ha dejado de tomar ZEPOSIA:

- durante un día o más en los primeros 14 días de tratamiento;
- durante más de siete días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento;
- durante más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.

Modelo de prescripción inicial





Enfóquese en lo que más importa

Envase de inicio del tratamiento (1 semana)

Cápsulas duras de **0,23 mg**

Cápsulas duras de **0,46 mg**



Envase de mantenimiento

Cápsulas duras de **0,92 mg**



REFERENCIAS

1. ZEPOSIA® (ozanimod) es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
2. Comi G, Kappos L, Selma JW, et al; SUNBEAM Study Investigators. 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(11):1009-1020 and Suppl 1-26. doi:10.1016/S1474-4422(19)30239-X
3. Cohen JA, Comi G, Selma JW, et al; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(11):1021-1033 and Suppl 1-3doi:10.1016/S1474-4422(19)30238-8
4. Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. Br J Pharmacol. 2016;173(11):1778-1792. doi:10.1111/bph.13476
5. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. The clinical impact of cerebellar grey matter pathology in multiple sclerosis. PLoS One. 2014;9(5):e96193. doi:10.1371/journal.pone.0096193
6. Pontillo G, Cocoza S, Lanzillo R, et al. Determinants of deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: a multimodal MRI study. AJNR Am J Neuroradiol. 2019;40(1):99-106. doi:10.3174/ajnr.A5915
7. DeLuca J, Huang D, Cohen JA, et al. Ozanimod-treated patients exhibited improvements in cognitive processing speed in the phase 3 SUNBEAM trial of relapsing multiple sclerosis (RMS). Poster presented at: 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 10-12, 2018; Berlin, Germany. Poster P556.
8. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, et al. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. Mult Scler. 2010;16(2):228-237. doi:10.1177/1352458509354552
9. Lymphocytopenia. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Accessed July 21, 2020. www.nhlbi.nih.gov/health-topics/lymphocytopenia
10. Steinman L, Comi G, Bar-Or A, et al. P1031. Poster presented at: 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); September 11-13, 2019; Stockholm, Sweden.
11. Gilanya. Prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2019.
12. Mayzent. Prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2019.



ZEPOSIA® (ozanimod) es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N°59.478.

Para mayor información contactarse al Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Av. Del Libertador 77/101, piso 6º, Vicente López, Buenos Aires | Tel.: 0800-666-1179 | email: infomedicalatam@bms.com | www.bms.com/latam



Escanee el código
para acceder al prospecto
o ingrese a
<http://scn.my/Zeposia>

2084-AR-2200005