

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

<https://doi.org/10.35381/s.v.v7i1.2566>

Uso de Ozanimod para la esclerosis múltiple

Ozanimod use for multiple sclerosis

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo
galo.cajamarca@est.ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Cuenca
Ecuador

<https://orcid.org/0009-0009-7850-1749>

Claudia Gabriela Clavijo-Rosales
claudia.clavijo@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Cuenca
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-8426-0904>

Recepción: 15 de marzo 2023

Revisado: 23 de mayo 2023

Aprobación: 15 de junio 2023

Publicado: 01 de julio 2023

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

RESUMEN

Objetivo: El objetivo general de la investigación fue describir el uso de Ozanimod para la esclerosis múltiple. **Método:** Se desarrolló desde un enfoque cuantitativo y una revisión bibliográfica tipo descriptiva, donde se abordó el potencial terapéutico del Ozanimod para EM, lo que permitió recopilar y comparar diversos ensayos clínicos. **Resultados:** Se evidencio que el Ozanimod presenta una eficacia mayor a otros inmunomoduladores, a excepción del Amiselimod, en base a recaídas, lesiones nuevas captadas con gadolinio y lesiones crecientes detectadas por resonancia magnética en T2; pero, su seguridad farmacológica se posiciona sobre los demás. **En conclusión:** El ozanimod demostró tener mayor eficacia que otros medicamentos como el INFb-1a, fingolimod, ponesimod, entre otros, teniendo mejores resultados sobre la tasa anual de recaídas, disminución del progreso de lesiones captadoras de gadolinio, en la reducción del conteo total linfocitario y mejores resultados al aplicarse escalas de calidad de vida y de progreso de discapacidad.

Descriptores: Moduladores de los Receptores de fosfatos y esfingosina 1; esclerosis múltiples; seguridad. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objective: The overall objective of the research was to describe the use of Ozanimod for multiple sclerosis. **Method:** It was developed from a quantitative approach and a descriptive literature review, where the therapeutic potential of Ozanimod for MS was addressed, which allowed the collection and comparison of several clinical trials. **Results:** It was shown that Ozanimod has a higher efficacy than other immunomodulators, with the exception of Amiselimod, based on relapses, new lesions detected with gadolinium and growing lesions detected by magnetic resonance imaging in T2; but its pharmacological safety is positioned above the others. **In conclusion:** Ozanimod proved to be more effective than other drugs such as INFb-1a, fingolimod, ponesimod, among others, having better results on the annual relapse rate, decrease in the progression of gadolinium-enhancing lesions, in the reduction of total lymphocyte count and better results when applying quality of life and disability progression scales.

Descriptors: Phosphate and sphingosine 1 Receptor Modulators; multiple sclerosis; safety. (Source: DeCS).

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad autoinmune desmielinizante que abarca procesos inflamatorios, atacando al sistema nervioso central (SNC), que a nivel mundial ataca a 2,4 millones de personas¹. En España, la incidencia y prevalencia han ido en aumento desde los años setenta², en Ecuador, se empezaron a hacer estudios, encontrándose en Quito, una prevalencia de 5,05 casos por 100.000 habitantes, en Guayaquil los resultados fueron de 2,26 casos por 100.000 habitantes, mientras que en Cuenca fue de 0,75/100.000, determinándose así que Ecuador presenta baja prevalencia de EM³.

En este aspecto, la EM es una enfermedad catastrófica que limita y perjudica mucho la calidad de vida de quienes la padecen, generando daño sináptico neuronal, afectando a las funciones cerebrales, manifestándose con diversos signos y síntomas. El agente etiológico es desconocido, no obstante, se han propuesto causas genéticas y ambientales, dado que se cree que puede estimular la infiltración de células de la inmunidad que daña la mielina, promoviendo la inflamación, gliosis y déficit neurológico¹, pudiendo manifestarse de forma recurrente-remitente (RR), primaria progresiva, secundaria progresiva y recidivante progresiva, siendo la RR la más prevalente, representando el 70% a 80% de casos⁴⁻⁷.

En este sentido, la EM sigue siendo incurable en la actualidad, por lo cual, los tratamientos con los que se cuentan en la actualidad, se enfocan en el control sintomático de la patología, reducción del progreso de la enfermedad y evitar la aparición de exacerbaciones⁸. El Ozanimod es un nuevo fármaco el cual es, un inmunomodulador específico del receptor de la esfingosina-1 tipo 1 y 5⁹. Este trabajo busca describir el uso de Ozanimod para la esclerosis múltiple.

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

MÉTODO

El presente trabajo investigativo se desarrolla desde un enfoque cuantitativo y una revisión bibliográfica tipo descriptiva, donde se aborda el potencial terapéutico del Ozanimod para EM, con la finalidad de recopilar y comparar diversos ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia, seguridad y efectos del medicamento respecto a otros inmunomoduladores, analizando los resultados en tablas, para su posterior discusión, la información se obtuvo de las bases de datos PubMed, Epistemonikos, Cochrane entre otros.

Criterios de Inclusión

- Artículos publicados entre 2018 y 2023
- Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron artículos duplicados, incompletos o que la metodología no concuerde con los objetivos del estudio.

RESULTADOS

La esfingosina 1 fosfato es una molécula lipídica bioactiva expresada en el humano que se deriva del metabolismo de la esfingosina por acción de la esfingosina quinasa (SKs), y junto con su receptor (S1PR) de tipo proteína G, tienen un rol importante en la migración linfocitaria y su activación desde los órganos linfoides secundarios hacia la circulación sistémica. Los receptores de esfingosina son cinco: S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4 y S1PR5. La S1P se libera de las esfingosinas cerebrales del sistema nervioso central mientras que su receptor se halla en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos¹⁰⁻¹².

Por otro lado, S1PR1 se expresa en todo tipo celular, desencadenando varios efectos inmunológicos y nerviosos. Se expresa en astrocitos, neuronas, oligodendrocitos y microglía; produce proliferación y activación de astrocitos, así como, migración de

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

progenitores neuronales a sitios de lesión. Este receptor es una diana terapéutica prometedora para la creación de nuevos fármacos¹⁰⁻¹³. S1PR5 se expresa mayormente en oligodendrocitos, células cerebrales mielinizantes y bazo. Regula la migración de los linfocitos NK del bazo y medula ósea hacia la sangre. Otros efectos asociados, puede ser la quiescencia inmune y mantener la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) a partir de la expresión de este receptor en células endoteliales cerebrales¹⁰⁻¹¹.

En este sentido, los fármacos modificadores de la enfermedad aprobados por la Food and Drugs Administration (FDA) son: teriflunamida, interferón beta-1a (INFb-1a), INF beta-1b, acetato de glatiramer, fingolimod, alemtuzumab, mitoxantrona, INF beta-1^a pegilatado, dimetil fumarato, natalizumab, diroximel fumarato, siponimod, ponesimod, ocrelizumab y ofatumumab. No obstante, ninguno es curativo ni controla los síntomas. Para decidir que fármaco se debe usar depende del estilo de vida, evolución de la EM, reacciones adversas y los riesgos-beneficios de la terapia¹⁴⁻¹⁵.

Así tenemos que, el Ozanimod, o llamado también Zeposia, es un inmunomodulador de los receptores de esfingosina 1 fosfato de las isoformas 1 y 5 (S1PR1, S1PR5), se ha visto que tiene mayor efecto en la Esclerosis Múltiple de tipo Remitente Recurrente (EMRR) activa, reteniendo los linfocitos de los órganos linfoides, evitando así la migración de estos al SNC, aunque también se está estudiando su efecto en la Colitis Ulcerativa¹⁶⁻¹⁷. El medicamento esta presentado en formas de capsulas de gelatina rígida de liberación instantánea. Contienen 0,23; 0,46; o 0,92 mg de ozanimod y 0,25; 0,5 o 1 mg de sal hidrocioruro de principio activo (Ozanimod HCl). Se administra vía oral cada 24 horas. El tratamiento debe instaurarse iniciando con dosis de 0,23 mg los primeros cuatro días, luego 0,46 mg desde el día cinco a siete y posteriormente dosis de mantenimiento de 0,92 mg/24horas¹⁷⁻¹⁸.

Algunas poblaciones específicas de pacientes se recomiendan las siguientes consideraciones: usar con cautela en pacientes mayores a 55 años y no requiere ajuste de dosificación en pacientes con lesión renal. Está contraindicado en pacientes con daño

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

hepático severo, infarto agudo de miocardio, isquemia transitoria, ictus, insuficiencia cardíaca clase III-IV en los últimos 6 meses, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, apnea de sueño severa y uso frecuente de inhibidores de monoaminoxidasa y pacientes embarazadas o con alta probabilidad de embarazarse¹⁹.

Ensayos clínicos comparativos entre ozanimod y otros inmunomoduladores.

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego en los cuales se emplea el ozanimod a un grupo de pacientes de estudio y un placebo o inmunomodulador al grupo control. Se pueden destacar los estudios realizados por SUNBEAM, RADIANCE y DAYBREAK, sin embargo, se han ejecutado muchos más trabajos de este estilo.

El estudio RADIANCE publicado en el año 2019, es de doble ciego con duración de 24 meses, en el cual se analizó a 1313 pacientes de 147 centros médicos de 21 países cuyas edades fueran de 18 a 55 años, cuyos diagnósticos sean de EM de acuerdo a los criterios de McDonald del año 2010, y fueron asignados en grupos: participantes que recibieron ozanimod HCl 1 mg o 0,5 mg; los que recibieron INFb-1a. Para determinar la eficacia del fármaco se analizaron las siguientes variables con un intervalo de confianza del 95% (IC): tasa anual de recurrencia (ARR) en los 24 meses, lesiones nuevas detectadas por tomografía computarizada (TC) en T2, lesiones detectadas con gadolinio en el mes 24, progresión de incapacidad (a los 3 y 6 meses) (Tabla 1)²⁰.

Además, los resultados obtenidos por Cohen et al.,²⁰ entre 2013 y 2015 fueron que la ARR para ozanimod 1 mg resultó de 0,17 (IC 95% 0,14-0,21), y 0,22 (IC95% 0,18–0,26) con ozanimod 0,5 mg, y 0,28 (0,23–0,32) con interferón beta-1a. El riesgo relativo (RR) de Ozanimod 0,5 mg contra INFb-1a fue de 0,62 (IC95% 0,51-0,77; $p < 0,0001$), mientras que el RR de ozanimod 1 mg fue de 0,79 (IC95% 0,65-0,96; $p = 0,0167$). Ambas dosis de Ozanimod redujeron la pérdida de masa cerebral, corteza cerebral y masa talámica durante los 24 meses a diferencia del INFb-1a. Los efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) leves o moderados fueron mayores en los pacientes que se les

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

administro INFb-1a, pero los efectos severos fueron similares en ambos grupos. Se concluyó que el ozanimod tenía mayor eficacia y seguridad que el INFb-1a, además de que la dosis de 1 mg de Ozanimod era más eficaz que Ozanimod de 0,5 mg²⁰.

Tabla 1.

Eficacia del Ozanimod vs INFb-1a a los 24 meses de tratamiento.

	Tasa Anual de Recaída (ARR) hasta el mes 24	Media ajustada de número de lesiones nuevas o crecientes en T2 durante 24 meses	Media ajustada de número de lesiones captadores de gadolinio en el mes 24	Fuente
Ozanimod 1 mg	17% (p<0,0001)	1,84 (p<0,0001)	0,18 (IC=0,12-0,27; p=0,0006)	(20), 2019
Ozanimod 0,5 mg	22% (p=0,0167)	2,09 (p=0,001)	0,2 (IC=0,13-0,3; p=0,003)	
INFb-1^a	28% (IC= 0,23-0,32)	3,18 (IC=2,64-3,84)	0,37 (IC=0,26-0,54)	

Elaboración: Los autores.

En el estudio elaborado por SUNBEAM, publicado en 2019 se realizó un estudio de cohorte prospectivo de 12 meses donde se determinó la eficacia del ozanimod a comparación del interferón beta-1a para la terapéutica de EM recidivante en 1346 pacientes divididos en grupos que recibieron ozanimod 0,5 mg, ozanimod 1 mg, e INFb-1a. Se analizaron las siguientes variables con un intervalo de confianza del 95% (IC): tasa anual de recurrencia (ARR) en los 12 meses, lesiones nuevas detectadas por tomografía computarizada (TC) en T2 durante los 12 meses y lesiones detectadas con gadolinio en el mes 12²¹.

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

Los resultados obtenidos por Comi et al.²¹ entre los años 2014 y 2015 fueron que los ARR fueron de 0,18 (IC 95% 0,14-0,24) para ozanimod 1 mg, 0,24 (IC95% 0,19–0,31) con ozanimod 0,5 mg, y 0,35 (0,28–0,44) con INFb-1a. El riesgo relativo (RR) de Ozanimod 0,5 mg contra INFb-1a fue de 0,69 (IC95% 0,55-0,86; p<0,0013), mientras que el RR de ozanimod 1 mg contra INFb-1a fue de 0,52 (IC95% 0,41-0,66; p= 0,0001). Respecto a la reducción de la progresión o aparición de nuevas lesiones cerebrales, los fármacos eran igual de eficaces, pero el ozanimod en ambas dosis redujeron la pérdida de masa cerebral, corteza cerebral y masa talámica durante los 12 meses a diferencia del INFb-1a. Los TEAEs ocurrieron mayormente en el grupo de pacientes tratados con INFb1-a. Se concluyó que el ozanimod es más efectivo para la terapéutica de la EM recidivante, reduciendo la tasa de actividad de la enfermedad, del mismo modo, Ozanimod de 1mg tenía mayor eficacia (Tabla 2)²¹.

Tabla 2.

Eficacia del Ozanimod vs INFb-1a a los 12 meses de tratamiento.

	Tasa Anual de Recaída (ARR) hasta el mes 12	Media ajustada de número de lesiones nuevas o crecientes en T2 durante 12 meses	Media ajustada de número de lesiones captadores de gadolinio en el mes 12	Fuente
Ozanimod 1 mg	18% (p<0,0001)	1,47 (p<0,0001)	0,16 (IC=0,11-0,24; p<0,0001)	(21), 2019
Ozanimod 0,5 mg	24% (p=0,0013)	2,14 (p=0,0032)	0,29 (IC=0,2-0,42; p=0,0182)	
INFb-1^a	35% (IC= 0,28-0,44)	2,84 (IC=2,33-3,45)	0,43 (IC=0,3-0,64)	

Elaboración: Los autores.

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

DISCUSIÓN

La politerapia que se emplea en la actualidad como tratamiento en la EM ha generado en muchos pacientes reacciones adversas debido a la carga farmacológica, causando abandono del tratamiento, dando resultados no óptimos, por lo cual, se ha emprendido investigaciones enfocadas en abarcar tanto progreso como síntomas derivados de la EM².

Para el tratamiento de la EM, se emplean medicamentos modificadores de la enfermedad, no obstante, muchos de estos modificadores, no tienen efecto en la sintomatología y generan efectos adversos, tales como recurrencia de infecciones, daño hepático, cardíaco, cutáneo y respiratorio⁵⁻⁸⁻¹⁴. Además, la mayoría de los principales fármacos empleados tienen baja o moderada eficacia, lo cual sumado a sus reacciones contraproducentes abre paso a la creación de nuevos medicamentos de mayor eficacia y seguridad, por ende, es necesaria la creación de nuevos tratamientos que eviten esta evolución desfavorable⁴.

Algo que se debe considerar, es que, a los pacientes resulta más cómodo y conveniente los fármacos modificadores de la enfermedad por vía oral, antes que aquellos parenterales. En los estudios realizados por Cohen, et al y Comi, et al respectivamente²⁰⁻²¹, se comparaba el ozanimod con INFb-1a, siendo el primero administrado por vía oral y el segundo, subcutáneo; ambos evidenciaban que en eficacia y seguridad ozanimod le superaba, puesto que la vía enteral resultaba más conveniente para la dosificación escalonada del fármaco, reduciendo el riesgo de reacciones adversas, y mantener sus efectos terapéuticos por más tiempo.

CONCLUSIONES

Se ha descrito al ozanimod como un inmunomodulador de los receptores de S1P en sus isoformas 1 y 5 y su uso en la esclerosis múltiple, aprobado por FDA. El ozanimod demostró tener mayor eficacia que otros medicamentos como el INFb-1a, fingolimod,

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

ponesimod, entre otros, teniendo mejores resultados sobre la tasa anual de recaídas, disminución del progreso de lesiones captadoras de gadolinio y en la reducción del conteo total linfocitario y mejores resultados al aplicarse escalas de calidad de vida y de progreso de discapacidad.

El perfil de seguridad del ozanimod es una de sus mayores beneficios, superando a la de todos los demás medicamentos, puesto que inclusive en dosis supraterapéuticas no representa amenazas a nivel cardíaco, al no prolongar el intervalo QTc de forma marcada, así mismo, los efectos adversos siempre se mantuvieron en grados leves y moderados sin llegar a discontinuar el tratamiento, mientras que, otros inmunomoduladores no controlan los síntomas específicos de la enfermedad y presentan efectos adversos a nivel nervioso, cardíaco, hepático, inmune, endocrinológico, dermatológico y gastrointestinal.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

AGRADECIMIENTO

A todos los agentes sociales involucrados en el proceso investigativo.

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

REFERENCIAS

1. Arteaga Noriega, A., Cortés Álvarez, E., Castro Álvarez, J., Gutiérrez Vagas, J. Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple. [Symptomatologic treatment of multiple sclerosis]. Arch Venez Farmacol y Ter. [Internet] 2020 [citado 14 may 2023];39(2):140–52. Disponible en: <https://n9.cl/5pl25>
2. García López, A. García-Merino, E. Alcalde-Cabero et al., Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: a systematic review, Neurología.2022. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.02.004>
3. Correa-Díaz, E., Jácome-Sánchez, E., Torres Herrán, G., Buestán Zumba, M., Altamirano-Brito, M., Caiza-Zambrano, F. et al. El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple En El Ecuador. [The Epidemiological and Clinical Profile of Multiple Sclerosis In Ecuador]. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2019 [citado 19 feb 2023];28(2):59-70. Disponible en: <https://n9.cl/nwmsj>
4. Rodríguez A. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. [Diagnostic and therapeutic guidelines of the Spanish Society of Neurology]. Soc española Neurol. 2014.
5. Carretero M. Esclerosis múltiple Modificadores específicos de los procesos inmunitarios. [Multiple sclerosis Specific immune process modifiers].OFFARM. 2004;23(8):130–2.
6. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clin Med (Lond). 2016 Dec;16(Suppl 6): s53-s59. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s53. PMID: 27956442; PMCID: PMC6329568.
7. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord. 2021;14(1).
8. Ríos Martínez, M., Arteaga, A., Henao, J., Vagner, B., Castro-Álvarez, J. Medicamentos modificadores en esclerosis múltiple: esquemas terapéuticos actuales. [Disease-Modifying drugs in multiple sclerosis: current therapeutic schemes]. 2020. Rev. chil. neuropsicol;15(1): 32-37. DOI: [10.5839/rcnp.2020.15.01.06](https://doi.org/10.5839/rcnp.2020.15.01.06)

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

9. Rasche L, Paul F. Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2018;19(18):2073–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1540592>
10. Bravo GÁ, Cedeño RR, Casadevall MP, Ramió-Torrentà L. Sphingosine-1-Phosphate (S1P) and S1P Signaling Pathway Modulators, from Current Insights to Future Perspectives. *Células*. 2022 29 de junio; 11 (13): 2058. doi: [10.3390/celdas11132058](https://doi.org/10.3390/celdas11132058). PMID: 35805142; PMCID: PMC9265592.
11. Tran JQ, Hartung JP, Tompkins CA, Frohna PA. Efectos de las comidas altas y bajas en grasas sobre la farmacocinética de Ozanimod, un nuevo modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018 agosto;7(6):634-640. doi: [10.1002/cpdd.409](https://doi.org/10.1002/cpdd.409). Epub 2017 10 de noviembre. PMID: 29125718; PMCID: PMC6099448.
12. Pérez-Jeldres T, Álvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple Sclerosis. *Drugs* [Internet]. 2021;81(9):985–1002. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01528-8>
13. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. *Drugs* [Internet]. 2021;81(2):207–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01431-8>
14. Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple. Los Medicamentos Modificadores de la Esclerosis Múltiple. [Modifying Medications for Multiple Sclerosis].2016;1–36. Disponible en: <https://n9.cl/f3wzu>
15. Faissner S, Gold R. Efficacy and Safety of Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2018 and Future Developments. *CNS Drugs* [Internet]. 2022;36(8):803–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00939-9>
16. Harris S, Comi G, Cree BAC, Arnold DL, Steinman L, Sheffield JK, Southworth H, Kappos L, Cohen JA; Investigadores del estudio Ozanimod. Concentraciones de cadenas ligeras de neurofilamentos plasmáticos como biomarcador de resultados clínicos y radiológicos en la esclerosis múltiple recurrente: análisis post hoc de ensayos de ozanimod de fase 3. *Eur J Neurol*. 2021 de noviembre; 28 (11): 3722-3730. doi: 10.1111/ene.15009. Epub 2021 23 de agosto. PMID: 34292643; PMCID: PMC9291872.

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

17. Ministerio de Sanidad. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ozanimod (Zeposia ®) en esclerosis múltiple remitente-recurrente. [Therapeutic Positioning Report of ozanimod (Zeposia ®) in relapsing-remitting multiple sclerosis]. REvalMed SNS. 2022;1–11.
18. Briggs E, Chapel S, Zhang P, Palmisano M, Tran JQ. Concentration-QTc Modeling of Ozanimod's Major Active Metabolites in Adult Healthy Subjects. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021 Feb;10(2):119-126. doi: [10.1002/psp4.12580](https://doi.org/10.1002/psp4.12580). Epub 2021 Jan 5. PMID: 33314790; PMCID: PMC7894403.
19. Shirley, M. Ozanimod en formas recurrentes de esclerosis múltiple: un perfil de su uso. [Ozanimod in relapsing forms of multiple sclerosis: a profile of its use]. Drogas Ther Perspect 37,143–149. (2021). <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00809-8>
20. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Huang V, Kappos L; Investigadores del ensayo RADIANCE. Seguridad y eficacia de ozanimod versus interferón beta-1a en la esclerosis múltiple recurrente (RADIANCE): un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de 24 meses, de fase 3. Lancet Neurol. 2019 noviembre; 18 (11): 1021-1033. doi: [10.1016/S1474-4422\(19\)30238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8). Epub 2019 3 de septiembre. PMID: 31492652.
21. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, Hartung HP, Montalban X, Kubala Havrdová E, Cree BAC, Sheffield JK, Minton N, Raghupathi K, Ding N, Cohen JA; Investigadores del estudio SUNBEAM. Seguridad y eficacia de ozanimod versus interferón beta-1a en la esclerosis múltiple recurrente (SUNBEAM): un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, de un mínimo de 12 meses. Lancet Neurol. 2019 de noviembre; 18 (11):1009-1020. doi: [10.1016/S1474-4422\(19\)30239-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30239-X). Epub 2019 3 de septiembre. PMID: 31492651.
22. Cree BA, Selmaj KW, Steinman L, Comi G, Bar-Or A, Arnold DL, Hartung HP, Montalbán X, Havrdová EK, Sheffield JK, Minton N, Cheng CY, Silva D, Kappos L, Cohen JA. Seguridad y eficacia a largo plazo de ozanimod en la esclerosis múltiple recurrente: hasta 5 años de seguimiento en el ensayo de extensión abierto DAYBREAK. Mult Scler. 2022 de octubre;28(12): 1944-1962. doi: [10.1177/13524585221102584](https://doi.org/10.1177/13524585221102584). Epub 2022 Jun 28. Fe de erratas en: Mult Scler. 30 de noviembre de 2022;13524585221138507. PMID: 35765217; IDPM: PMC9493410.

Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. **SALUD Y VIDA**

Volumen 7. Número 1. Año 7. Edición Especial. 2023

Hecho el depósito de Ley: FA2016000010

ISSN: 2610-8038

FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).

Santa Ana de Coro, Venezuela.

Galo Vinicio Cajamarca-Naranjo; Claudia Gabriela Clavijo-Rosales

2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).