

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-119-129>



Эффективность и безопасность озанимода в лечении язвенного колита (обзор литературы)

Шапина М.В., Полетова А.В., Баранова Т.А.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адиля, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ

Язвенный колит является хроническим аутоиммунным заболеванием кишечника, которое на сегодняшний день не имеет способов излечения, кроме хирургического. Применение различных лекарственных препаратов у ряда пациентов оказывается неэффективным или приводит к развитию тех или иных нежелательных явлений, требующих смены терапии. Существует неудовлетворенная потребность в новых лекарственных препаратах принципиально отличающихся по механизму действия, но показывающих высокую эффективность и безопасность. Озанимод, являясь модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата, предотвращает проникновение лимфоцитов, тем самым снижая воспаление в кишечнике. В статье представлен обзор данных по механизму действия данного препарата, его эффективности и безопасности в лечении язвенного колита, как у бинаивных пациентов, так и у тех, кто не ответил на лечение другими биологическими препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, озанимод, сфингозин-1-фосфат, консервативная терапия, воспалительные заболевания кишечника

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шапина М.В., Полетова А.В., Баранова Т.А. Эффективность и безопасность озанимода в лечении язвенного колита (обзор литературы). Колопроктология. 2022; т. 21, № 3, с. 119–129. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-119-129>

Efficacy and safety of ozanimod for ulcerative colitis (review)

Marina V. Shapina, Anna V. Poletova, Tatyana A. Baranova

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a chronic autoimmune bowel disease that currently has no complete cure other than surgery. The use of various agents in a number of patients is ineffective or leads to certain adverse events that require a change in therapy. There is an unmet need for new agents that are fundamentally different in mechanism of action, but show high efficacy and safety. Ozanimod, being a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, prevents lymphocyte entry, thereby reducing inflammation in the gut. This article presents a review of data on the mechanism of action of this drug, its efficacy and safety in the treatment of ulcerative colitis, both in bionave patients and those who have not responded to treatment with other biological drugs.

KEYWORDS: ulcerative colitis, ozanimod, sphingosine-1-phosphate, medical treatment, inflammatory bowel diseases

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Shapina M.V., Poletova A.V., Baranova T.A. Efficacy and safety of ozanimod for ulcerative colitis (review). Koloproktologia. 2022;21(3):119–129. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-119-129>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Шапина Марина Владимировна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Shapina M.V., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: shapina.mv@yandex.ru

Дата поступления — 30.05.2022
Received — 30.05.2022

После доработки — 29.06.2022
Revised — 29.06.2022

Принято к публикации — 09.08.2022
Accepted for publication — 09.08.2022

1. Введение

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание, характеризующееся нарушением регуляции иммунного ответа. Течение ЯК носит непрерывно прогрессирующий характер и при неадекватном лечении приводит к инвалидизации пациентов и серьезному ухудшению качества жизни. Важной терапевтической целью при ЯК является достижение и длительное поддержание бесстероидной ремиссии, определяемой на основании симптомов и эндоскопических данных [1–3]. Заживление слизистой оболочки традиционно оценивалось с помощью конечных точек, основанных только на эндоскопических показателях. Однако недавние исследования предполагают, что гистологическая ремиссия, определяемая как оценка индекса Geboes < 2,0, а не эндоскопическая ремиссия, может быть более точным прогностическим фактором исхода заболевания при ЯК [4].

Для лечения ЯК традиционно используются препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры. Эти препараты имеют свои ограничения по длительности применения, эффективности в отношении тяжелого ЯК и нежелательным явлениям [1]. Биологические препараты требуют парентерального введения и их эффективность ограничена 50–60% [3,5–7]. Применение перорального низкомолекулярного ингибитора янус-киназ тофацитиниба ограничено проблемами безопасности, включая инфекции и тромбозы [8,9]. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в безопасной и эффективной пероральной терапии ЯК, которая обеспечит длительный ответ на лечение. Озанимод представляет собой модулятор рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P). Рецептор сфингозин-1-фосфата подтипа 1 (S1P1) играет важную роль в воспалительной реакции. Предотвращая проникновение лимфоцитов, усугубляющих заболевание, в кишечник, озанимод может оказывать иммуномодулирующее действие и смягчать патологические процессы [10–12]. Было показано, что модуляция S1P-рецептора (S1PR) безопасна и эффективна при других хронических иммуноопосредованных воспалительных состояниях, включая рецидивирующие формы рассеянного склероза [PC] [13–16].

2. Механизм действия озанимода

За последние несколько лет сигнальная ось S1P/S1PR стала потенциальной мишенью для терапии иммуноопосредованных заболеваний, а безопасность и эффективность модуляторов S1PR были изучены при РС, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, псориазе, atopическом дерматите, язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК). [17,18]

Сфингозин-1-фосфат (S1P) представляет собой сфинголипид, физиологические функции которого

включают контроль транспорта лимфоцитов, процессов нейрогенеза, ангиогенеза, частоты сердечных сокращений и ритма, а также сосудистого тонуса [19]. Эта активность опосредована взаимодействием с пятью рецепторами, связанными с G-белком (рецепторы S1P1–5), которые имеют различную экспрессию на различных типах клеток, включая лимфоциты, миоциты предсердий, эндотелиальные клетки и все типы клеток в ЦНС [20]. Многочисленные исследования показали, что прямое воздействие на рецепторы S1P в клетках ЦНС может способствовать защите нейронов [21].

Сигнальный путь, опосредованный S1P, участвует в движении иммунных клеток в лимфоидные органы и их выходе в лимфу и кровь [22]. S1PR1 играет важную роль в контроле выхода лимфоцитов из тимуса, вторичных лимфоидных органов и костного мозга [17,23]. S1P-S1PR1-зависимый хемотаксис требует градиента концентрации S1P, поддерживаемого деградацией S1P с помощью S1P-лиазы в тканях, в то время как в периферической крови этот фермент отсутствует. Это создает градиент концентрации от тканей к крови/лимфе, где концентрации S1P самые высокие [17]. Для лимфоцитов CCR7+, циркулирующих в периферических лимфоидных тканях, рецептор S1P1 обеспечивает соответствующий выходной сигнал путем определения хемотаксического градиента S1P между периферическими лимфоидными органами и кровообращением. Супрафизиологическая и фармакологическая активация рецептора S1P1 вызывает быструю и стойкую интернализацию и десенситизацию рецептора, делая эти клетки неспособными реагировать на градиент S1P [24]. Лимфоциты, которые перемещаются через лимфатические узлы, такие как наивные и центральные Т-клетки памяти и В-клетки, остаются секвестрированными в периферических лимфоидных органах. Также считается, что секвестрируются аутореактивные лимфоциты, что предотвращает их попадание в очаги воспаления, где они вносят свой вклад в иммуноопосредованную патологию. Уровни циркулирующих эффекторных лимфоцитов памяти не затрагиваются, поскольку они не проходят через периферические лимфоидные ткани и, таким образом, остаются на периферии для поддержания иммунного надзора.

Озанимод относится к группе селективных иммунодепрессантов и представляет собой мощный пероральный низкомолекулярный селективный модулятор рецепторов S1P1 и S1P5, который вызывает значительную интернализацию рецептора S1P и сильное, но быстро обратимое снижение циркулирующих лимфоцитов. Озанимод является агонистом рецептора S1P с улучшенной рецепторной селективностью (не оказывает влияния на S1P2, S1P3 и S1P4 рецепторы) и оптимальными фармакокинетическими свойствами,

включая короткий период полувыведения из кровотока, приводящий к быстрой кинетике репопуляции лимфоцитов.

3. Эффективность и безопасность озанимода в клинических исследованиях

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы True North включало взрослых пациентов (от 18 до 75 лет) со среднетяжелым и тяжелым ЯК (индекс Мейо 6-12, эндоскопический индекс 2 и выше, индекс ректального кровотечения и частоты стула 1 и выше) [25]. Пациенты, включенные в исследование, продолжали прием препаратов 5-АСК и ГКС (20 мг и менее) в стабильной дозе. Снижение дозы ГКС начиналось принудительно через 10 недель, после перехода на поддерживающую терапию исследуемым препаратом. Все пациенты должны были иметь антитела к Varicella zoster или сертификат о вакцинации. Исключались пациенты, не ответившие ранее на 2 и более биологических препаратов, имевшие клинически значимую сердечно-сосудистую патологию, увеит или отек сетчатки в анамнезе.

Пациенты, ответившие на терапию озанимодом на неделе 10 (снижение индекса Мейо на 3 и более пунктов и не менее чем на 30% от исходного) повторно рандомизировались в соотношении 1:1 для продолжения исследования поддерживающей терапии. Пациенты, ответившие на плацебо, продолжали прием плацебо в поддерживающем периоде.

Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на неделе 10 и 52. Ключевыми вторичными конечными точками индукционного периода были клинический ответ, эндоскопическое улучшение и заживление слизистой. Ключевыми конечными точками поддерживающего периода были клинический ответ, эндоскопическое улучшение, поддержание клинической ремиссии, бесстероидная ремиссия, заживление слизистой и длительная клиническая ремиссия.

Интерес представляет также длительное наблюдение за пациентами, получающими озанимод. Результаты такого наблюдения пока имеются только для исследования 2 фазы [26]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2 фазы TOUCHSTONE включало 9 недель индукционной терапии, 24 недели поддерживающей терапии и период открытого наблюдения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК. В открытое наблюдение включались пациенты, закончившие период поддерживающей терапии, а также пациенты, которые не ответили на индукционный курс, потеряли ответ на терапию по окончании периода поддерживающей терапии. В рамках открытого наблюдения пациенты получали озанимод 1 мг/день. В случае отсутствия ответа в течение 9 недель пациенты исключались из исследования. Открытое наблюдение продолжалось

более 4 лет. Клиническая оценка на основании частичного индекса Мейо и оценка биомаркеров проводилась на неделях 4, 8 и далее каждые 12 недель. Эндоскопическая и гистологическая оценка выполнялась на неделе 56 и 104 и по окончании исследования (200 недель).

3.1 Эффективность в индукции ремиссии

В исследование True North вошло 1012 пациентов: 796 получали озанимод и 216 — плацебо. Индукционный период длился 10 недель, в течение которого пациенты принимали либо озанимод 1 мг/день либо плацебо в зависимости от группы рандомизации. Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на неделе 10. Ключевыми вторичными конечными точками индукционного периода были клинический ответ, эндоскопическое улучшение и заживление слизистой. На 10-й неделе процент пациентов с клинической ремиссией был значительно выше в группе озанимода, чем в группе плацебо (18,4% против 6,0%, $p < 0,001$). Значительные улучшения при применении озанимода по сравнению с плацебо также наблюдались в отношении трех ключевых вторичных конечных точек: клинического ответа (47,8% против 25,9%), эндоскопического улучшения (27,3% против 11,6%) и заживления слизистой оболочки (12,6% против 3,7%) ($P < 0,001$ для всех сравнений).

Процент пациентов с гистологической ремиссией (дополнительная вторичная конечная точка) был на 10,8 процентов выше в группе озанимода, чем в группе плацебо (18,2% против 7,4%; 95% доверительный интервал (ДИ), от 5,8 до 15,8) (Рис. 1).

Снижение показателей ректального кровотечения и частоты стула наблюдались уже ко 2-й неделе у пациентов, получавших озанимод. Более выраженное снижение уровня фекального кальпротектина по сравнению с исходным уровнем также наблюдалось при применении озанимода, чем при применении плацебо.

Проведенный субанализ пациентов, достигших клинической ремиссии в индукционный период, показал, что тяжесть, активность и продолжительность заболевания, предшествующее применению



Рисунок 1. Гистологическая ремиссия на неделе 10

Figure 1. Histological remission at week 10

глюкокортикостероидов не влияли на эффективность озанимода [25].

3.2 Эффективность в поддержании ремиссии

Пациенты, ответившие на терапию озанимодом на неделе 10 (снижение индекса Мейо на 3 и более пунктов и не менее чем на 30% от исходного) повторно рандомизировались в соотношении 1:1 для продолжения исследования поддерживающей терапии. Пациенты, ответившие на плацебо, продолжали прием плацебо в поддерживающем периоде.

Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на неделе 52. Ключевыми конечными точками поддерживающего периода были клинический ответ, эндоскопическое улучшение, поддержание клинической ремиссии, бесстероидная ремиссия, заживление слизистой и длительная клиническая ремиссия.

Среди 457 пациентов, ответивших на озанимод во время индукционного периода и подвергшихся последующей рандомизации в поддерживающем периоде, 37% в группе озанимода и 18,5% в группе плацебо имели клиническую ремиссию на 52-й неделе ($P < 0,001$). Все ключевые вторичные конечные точки значительно улучшились и показали статистически значимые различия на терапии озанимодом по сравнению с плацебо на 52-й неделе. Улучшение частоты гистологической ремиссии (дополнительная вторичная конечная точка) также наблюдалось на терапии озанимодом. Результаты представлены на рисунке 2.

Эффективность терапии у пациентов, ранее получавших антагонисты фактора некроза опухоли альфа (ФНО), была аналогична таковой у бионаивных пациентов. Проведенный субанализ данных пациентов, достигших клинической ремиссии в поддерживающий период терапии, показал, что эффективность терапии озанимодом не зависела от активности

заболевания, тяжести атаки, распространенности колита, предшествующего применения и ФНО- α , глюкокортикостероидов [25].

3.3 Длительное наблюдение (период наблюдения 4 года)

Из 197 пациентов, включенных в исследование TOUCHSTONE, 170 вошли в открытое наблюдение. Баллы частичного и общего индекса Мейо со временем существенно снижались, при этом уровень частичного индекса Мейо стабилизировался на уровне < 2 к 8-й неделе открытого наблюдения и оставался стабильным с течением времени. Процент пациентов с клиническим ответом и ремиссией составил 86,4% и 66,4%, соответственно, на 56-й неделе и 93,3% и 82,7%, соответственно, на 200-й неделе. При использовании метода, при котором все выбывшие считаются неответчиками, клинический ответ и ремиссия были 71,2% и 54,7% на 56-й неделе и 41,2% и 36,5% на 200-й неделе, соответственно.

Процент пациентов с показателем частоты стула 0 или 0/1 был выше на 4-й неделе (23,3% и 62,0%, соответственно) по сравнению с исходным уровнем двойного слепого исследования (0,6% и 16,5%, соответственно) и продолжал увеличиваться в течение периода открытого наблюдения до 200-й недели (47,9% и 88,7%, соответственно). Точно так же процент пациентов с показателем ректального кровотечения 0 или 0/1 был выше на 4-й неделе открытого наблюдения (71,2% и 93,9%, соответственно) по сравнению с исходным уровнем в двойном слепом исследовании (7,6% и 46,5%) и продолжал увеличиваться с течением времени до 200-й недели (87,3% и 98,6%, соответственно).

Клинический ответ и ремиссия с использованием четырех- и трехкомпонентной шкалы Мейо, а также эндоскопические конечные точки в наблюдаемых

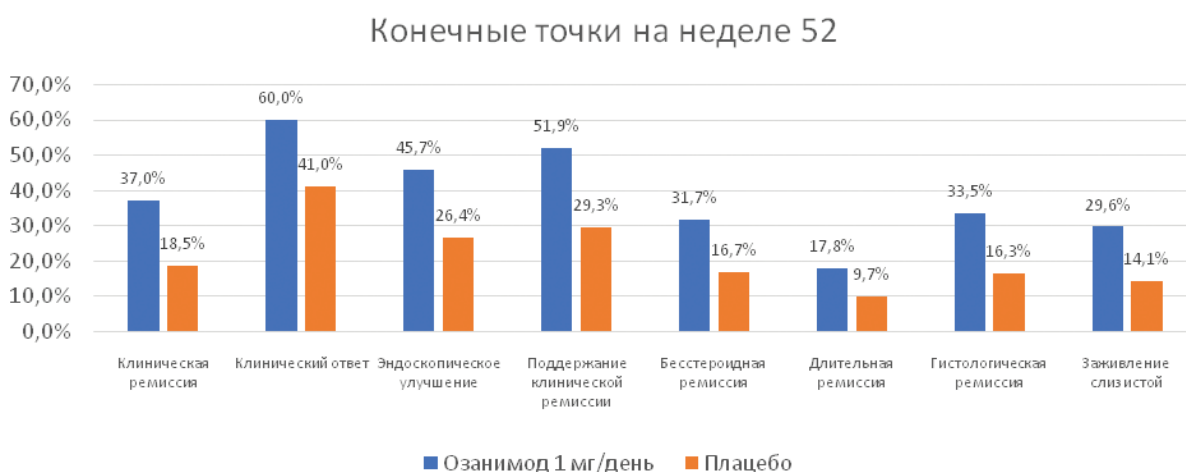


Рисунок 2. Вторичные конечные точки на неделе 52

Figure 2. Secondary endpoints in week 52

случаях на 56-й и 104-й неделе открытого периода показаны на рисунке (Рис. 3).

Результаты, полученные на 56-й неделе открытого наблюдения, обычно сохранялись до 104-й недели для каждой конечной точки. Используя метод, считающий всех выбывших как неответчиков (NRI), клинический ответ и ремиссия на 56-й неделе открытого наблюдения составили 39,4% и 18,8%, соответственно, по четырехкомпонентному показателю Мейо и 35,3% и 21,2%, соответственно, по трехкомпонентному показателю Мэйо. Процент пациентов, достигших гистологической ремиссии, эндоскопического улучшения, эндоскопической ремиссии и заживления слизистой оболочки на 56-й неделе (с использованием метода NRI) составил 18,2%, 22,9%, 5,9% и 2,4%, соответственно (Рис. 4).

Медиана концентрации СРБ была снижена на 25% по сравнению с исходным уровнем включения в период открытого наблюдения до недели 4 (медиана [мин., макс.] СРБ на исходном уровне: 4,7 мг/л [0,1, 131]; на неделе 4: 2,9 мг/л [0,1, 152]), и на 35% от предварительного лечения до 8-й недели (медиана на 8-й неделе: 2,3 мг/л [0,1, 84]), и это снижение сохранялось с течением времени до 200-й недели (Рис. 5).

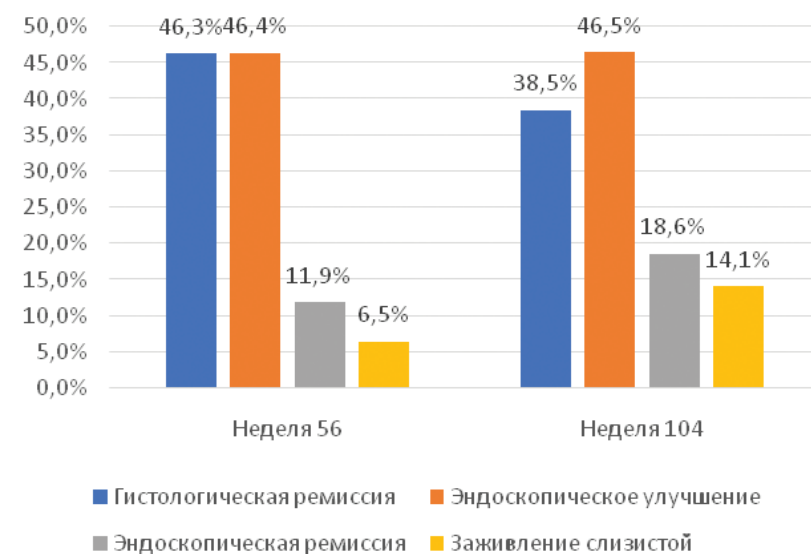
Из 158 пациентов, по которым имеются данные, 47 (29,7%) достигли уровня СРБ < 10 на 8-й неделе. Фекальный кальпротектин (ФК) измеряли на 8-й неделе и в конце исследования. Медиана концентрации ФК была снижена на 68% от исходной до 8-й недели (медиана исходного уровня [мин., макс.]: 1159,0 мкг/г [10, 12364]; Неделя 8: 288,5 мкг/г [10, 6464]) и на 63% в конце исследования (медиана

конца исследования [мин, макс]: 502,0 мкг/г [10, 109336]).

Из 160 пациентов, по которым имеются данные, 69 [43,1%] достигли уровня ФК < 250 на 8-й неделе. Концентрации ФК сильно варьировали, что может объяснить изменение, наблюдаемое между 8-й неделей и концом визитов в рамках исследования.

4. Сравнение с другими препаратами

Систематический обзор литературы и сетевой мета-анализ включали клинические исследования, проведенные с 2000 по 2020 гг., которые оценивали эффективность различных биологических препаратов (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, ведолизумаба и устекинумаба) или малых молекул (тофацитиниба) у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК. [27] Сравнение с озанимодом проводилось по частоте клинической ремиссии, клинического ответа и эндоскопического ответа в индукционном периоде (от 6 до 14 недель). Оценивались три популяции пациентов: все пациенты, только бионаивные и неответчики на биологические препараты. Неответчики оценивались только в исследованиях адалимумаба, ведолизумаба, устекинумаба и тофацитиниба, поскольку в исследованиях инфликсимаба и голимумаба данных было недостаточно. Всего в метаанализ вошло 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования 10269 пациентов, в которых оценивалась эффективность индукционной терапии. Все препараты показали значительное преимущество по сравнению с плацебо, за исключением



Всего наблюдений, n	67	84	10	4	78	86	16	11
---------------------	----	----	----	---	----	----	----	----

Рисунок 3. Результаты на 56 и 104 неделях при анализе всех наблюдаемых случаев

Figure 3. Results at 56 and 104 weeks when analyzing all observed cases

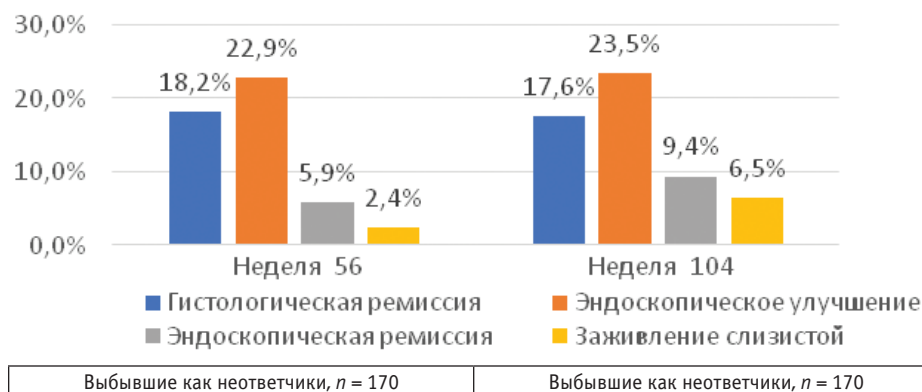
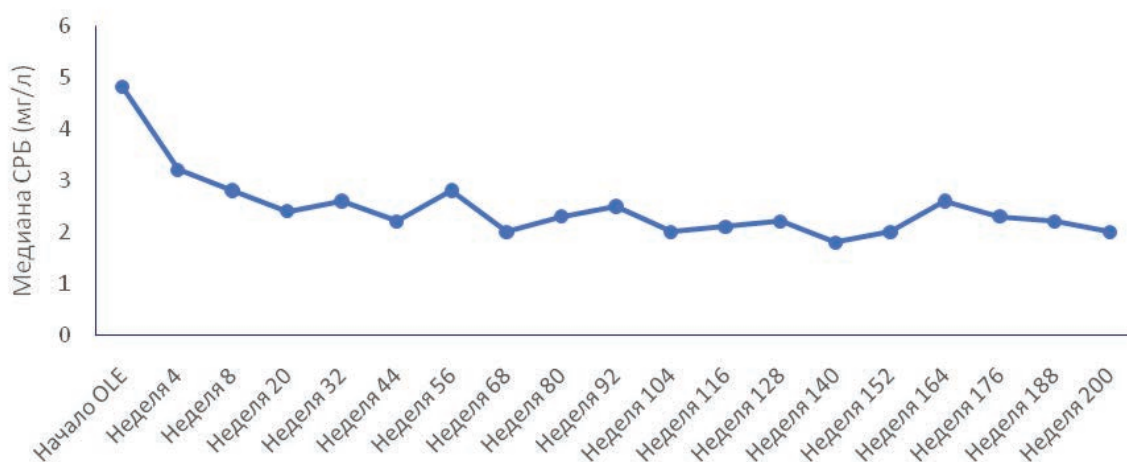


Рисунок 4. Результаты на 56 и 104 неделях при анализе случаев с учетом выбывших как неответчиков

Figure 4. Results at 56 and 104 weeks when analyzing cases, taking into account those who dropped out as non-responders

адалimumаба при анализе клинической ремиссии и клинического ответа в популяции неответчиков, а также адалimumаба, ведолизумаба и озанимода при анализе эндоскопического улучшения в популяции неответчиков. В общей популяции и в популяциях бионаивных пациентов озанимод показал эффективность, аналогичную другим видам терапии по всем конечным точкам. Озанимод значительно превосходил адалimumаб по эндоскопическому улучшению (в целом: ОШ 2,01, 95% ДИ 1,14–3,66; наивные: ОШ 2,13, 95% ДИ 1,02–4,50). Озанимод также показал эффективность, аналогичную всем другим видам терапии по конечным точкам в популяции неответчиков, при этом он значительно превосходил адалimumаб по клинической ремиссии (ОШ 4,16, 95% ДИ 1,55–11,24) и клиническому ответу (ОШ 3,11, 95% ДИ 1,40–7,08).

Другой метаанализ включал 29 исследований только 3 фаз, из которых 4 исследования включали прямые сравнения препаратов. В нем оценивались как индукционный, так и поддерживающий периоды терапии различными биологическими препаратами [28]. Всего в этих исследованиях участвовал 10061 пациент с ЯК. Помимо зарегистрированных ранее препаратов в анализ также вошли озанимод, этролизумаб, филготиниб в двух дозировках 100 и 200 мг и упадацитиниб. Озанимод показал сопоставимую с большинством исследуемых препаратов эффективность (по частоте клинической ремиссии), уступив только упадацитинибу (ОШ 2,7, 95% ДИ 1,18–6,20), и превзошел филготиниб в дозировке 100 мг (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,05–4,89). Аналогичные результаты озанимод показал в сравнении с другими препаратами по частоте эндоскопического улучшения, при этом показал



Общее количество, n	170	164	158	144	141	130	121	112	106	101	96	92	86	83	88	78	74	71	68
---------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Рисунок 5. Снижение СРБ у пациентов в период открытого наблюдения

Figure 5. Reduction of CRP in patients during open follow-up

Таблица 1. Частота встречаемости нежелательных явлений в исследованиях озанимода
Table 1. Frequency of occurrence of adverse events in ozanimod studies

	Все исследования по язвенному колиту			
	Озанимод 1 мг (N = 1158) PY = 1922,5		Плацебо (N = 508) PY = 249,2	
	N (%)	IR, per 100 PY	N (%)	IR, per 100 PY
Пациенты с ≥ 1 НЯ	796 (68,7)	94,9	207 (40,7)	112,1
НЯ, встречающиеся $\geq 5\%$ пациентов, получавших озанимод				
лимфопения	103 (8,9)	5,71	0	0
назофарингит	86 (7,4)	4,74	10 (2,0)	4,07
анемия	85 (7,3)	4,67	21 (4,1)	8,53
повышение АЛТ	72 (6,2)	3,98	2 (0,4)	0,81
снижение числа лимфоцитов	71 (6,1)	3,85	0	0
головная боль	69 (6,0)	3,76	8 (1,6)	3,25
артралгия	62 (5,4)	3,38	12 (2,4)	4,89
инфекции верхних дыхательных путей	59 (5,1)	3,19	11 (2,2)	4,5

себя хуже только упадацитиниба (ОШ 3,01, 95% ДИ 1,59–5,67) и лучше адалимумаба (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,07–3,01).

5. Безопасность

Безопасность препарата озанимод у пациентов с язвенным колитом представлена объединенными данными исследований 2 фазы Touchstone (32 недели), исследования 3 фазы TRUE NORTH (52 недели) и открытого периода наблюдения данных исследований [29]. Данные включают анализ безопасности препарата у 1158 пациентов с язвенным колитом в индукционном периоде терапии и объединенные данные безопасности препарата в любой момент времени терапии. Среди них 716 (61,8%) пациентов получали озанимод 1 мг ≥ 1 года и 322 (27,8%) пациента ≥ 2 лет, общая продолжительность экспозиции препарата 1922,5 пациенто-лет. Анализ включал в себя оценку общей частоты нежелательных явлений (НЯ), частоты серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и тяжелых НЯ, приведших к выбыванию из исследования, НЯ особого интереса (оценка частоты и клинической значимости брадикардии, нарушения проводимости (АВ блокады 2 степени и выше), отек макулы, серьезные оппортунистические инфекции, онкология, влияние на печень). Данные оценивались с использованием дискриптивного статистического метода и включали в себя параметры частоты встречаемости (n,%) и частоты встречаемости на 100 пациенто-лет (IR per 100 PY) (Табл. 1).

Общая частота встречаемости нежелательных явлений в любой момент времени терапии в группе озанимода была ниже в сравнении с группой плацебо (94,9 на 100 пациенто-лет и 112,1 на 100 пациенто-лет, соответственно). В группе озанимода чаще встречались назофарингит, лимфопения, повышение уровня АЛТ. Было отмечено, что частота встречаемости НЯ на озанимоде была выше в течение первых 3 месяцев лечения и уменьшилась со временем. Среди НЯ специального интереса частота встречаемости брадикардии

была редкой (0,26 на 100 пациенто-лет). Все случаи были клинически незначимыми, также не отмечалось случаев нарушения проводимости в виде АВ блокады 2 и выше степени. Отек макулы был зарегистрирован у 5 пациентов (0,21 на 100 пациенто-лет) относящихся к группе риска (сахарный диабет, отек макулы в анамнезе), повышение уровня АЛТ было асимптоматичным, разрешалось после окончания/прерывания терапии и не приводило к лекарственному поражению печени или тяжелому повреждению печени. Важно отметить, что частота встречаемости любой инфекции в группе озанимода была меньше, чем в группе плацебо (22,81 на 100 пациенто-лет и 31,43 на 100 пациенто-лет). Частота оппортунистических инфекций оставалась низкой 1,48 на 100 пациенто-лет. Снижение уровня лимфоцитов определяется фармакодинамическим эффектом озанимода; не отмечалось серьезных оппортунистических инфекций, связанных со снижением уровня лимфоцитов $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ на фоне терапии озанимодом. Общая частота опухолей во всех исследованиях препарата озанимод у пациентов с язвенным колитом оставалась низкой 0,63 на 100 пациенто-лет (в группе плацебо частота встречаемости 0,81 на 100 пациенто-лет) и в целом была сопоставима с показателями, зарегистрированными в популяции пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты.

6. Обсуждение

Результаты исследования 2 и 3 фазы показали, что пероральный прием модулятора рецептора S1P озанимода один раз в день является эффективным у пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым ЯК. Лечение озанимодом привело к значительному увеличению частоты клинической ремиссии и всех ключевых вторичных клинических, эндоскопических и гистологических конечных точек на 10-й и 52-й неделях по сравнению с плацебо.

Дизайн исследования основывался на использовании более строгих критериев, таких как заживление

слизистой оболочки (требующее как эндоскопического улучшения, так и гистологической ремиссии, определяемое как оценка по подшкале результатов эндоскопии слизистой оболочки ≤ 1 и оценка по шкале Гебоса $< 2,0$). Кроме того, определение заживления слизистой оболочки включало отсутствие нейтрофилов слизистой оболочки, так как именно этот параметр связан со снижением частоты колэктомии, госпитализации и применения глюкокортикоидов [30,31]. Авторы также определили ремиссию без применения глюкокортикоидов как клиническую ремиссию на 52-й неделе без применения глюкокортикоидов в течение, как минимум, 12 недель, поскольку рецидив в течение 12 недель после прекращения терапии глюкокортикоидами является показателем развития стероидозависимости у пациентов с язвенным колитом.

Объединенный анализ данных по безопасности озанимода показал, что препарат переносился хорошо. Общая частота нежелательных явлений в индукционном периоде была сопоставима с группой пациентов, получавших плацебо, а во время поддерживающего периода терапии скорректированная частота возникновения нежелательных явлений с поправкой на экспозицию была ниже у пациентов, получавших озанимод (94,9/100 пациенто-лет), по сравнению с плацебо (112,1/100 пациенто-лет). Наиболее часто встречающимися НЯ у пациентов, принимавших озанимод, были лимфопения, ринофарингит и анемия. Снижение уровня лимфоцитов связано с фармакодинамическим эффектом препарата. Селективное влияние озанимода на определенные субпопуляции лимфоцитов, связанного с минимальным влиянием на моноциты, NK, NKT и CD8 + TEMRA подтверждает гипотезу о том, что препарат позволяет ингибировать воспаление, связанное с влиянием на ось S1P/S1PR, но поддерживает иммунный надзор [32,33].

У пациентов, получавших озанимод, выявлялся рак, оппортунистические инфекции и отек желтого пятна, но заболеваемость была низкой. Несерьезные инфекции чаще встречались при применении озанимода, чем при приеме плацебо в поддерживающей фазе исследования [29,34]. Частота повышения аминотрансфераз была выше среди пациентов, получавших озанимод, чем среди тех, кто получал плацебо. Нарушения со стороны печени были в основном легкой или средней степени тяжести и привели к прекращению лечения менее чем у 1% пациентов. Отсутствие клинически значимой брадикардии или нарушений сердечной проводимости могло быть связано с применением 7-дневного графика повышения дозы [35–37]. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты с такими состояниями, как недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или другие клинически

значимые сердечно-сосудистые заболевания, активная или хроническая инфекция. Также в исследование не включались пациенты, у которых был выявлен макулярный отек или отсутствовал иммунитет к ветряной оспе.

В целом, данные результаты согласуются с выводами о безопасности, о которых ранее сообщалось в отношении терапии озанимодом в исследованиях 3 фазы с участием пациентов с рассеянным склерозом [36–38].

Таким образом, особенности класса препаратов модуляторов S1P в соответствии с дизайном исследований 2 и 3 фазы предполагают определенный скрининг пациентов перед назначением препарата, включающий дополнительную консультацию окулиста, если у пациента имеется риск отека макулы (сахарный диабет, увеиты и отек макулы в анамнезе), консультацию кардиолога, если у пациента на ЭКГ выявляются: значительное удлинение интервала QT, аритмии, требующие терапии антиаритмическими препаратами классов Ia или III, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, остановка сердца или инфаркт миокарда в анамнезе, АВ-блокада типа Мобитц II или выше, синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада сердца в анамнезе. Вакцинацию против вируса Varicella zoster (VZV) пациентам, не имеющим в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации против вируса VZV, рекомендуется провести до начала лечения препаратом.

В сравнении с другими препаратами по данным сетевого метаанализа озанимод показал схожую эффективность с другими биологическими препаратами и малыми молекулами в отношении клинической ремиссии, клинического ответа и эндоскопического улучшения в индукционном периоде и поддерживающей терапии независимо от предшествующего лечения биологическими препаратами.

7. Заключение

Назначение своевременной адекватной терапии является ключевой задачей лечения пациентов с язвенным колитом. Несмотря на наличие ряда биологических препаратов и имеющийся выбор, остаются неотвеченными вопросы эффективности и безопасности у каждого конкретного пациента. Поэтому необходимость в новых препаратах для лечения среднетяжелого и тяжелого ЯК не теряет своей актуальности. Озанимод является новым препаратом, преимуществом которого, безусловно, является пероральный прием. Озанимод показал высокую эффективность как в индукции, так и в поддержании ремиссии в сравнении с плацебо и сопоставимую с другими биологическими препаратами и малыми молекулами

эффективность. Особенно важно отметить, что высокая эффективность данного препарата сохраняется независимо от предшествующего приема биологических препаратов, активности заболевания, тяжести атаки, распространенности колита, предшествующего применения глюкокортикостероидов. Отсутствие иммуногенности, возможность применения препарата в виде монотерапии, таблетированная форма и простота применения (1 капсула 1 раз в день) делает озанимод перспективным препаратом у этой непростой группы больных. Предварительно, с учетом анализа данных клинических исследований, опубликованных на сегодняшний день, можно отметить, что препарат возможно применять как в первой линии, после иммуносупрессоров, перед генно-инженерными биологическими препаратами, так и во второй линии терапии, после неэффективности иФНО- α у пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом, у пациентов, предпочитающих таблетированные формы инъекционным, у пациентов с активным язвенным колитом в сочетании с рассеянным склерозом. При этом стоит обратить внимание, что профиль безопасности озанимода требует углубленного исследования у пациентов с нарушением проводимости сердца в анамнезе, с риском отека макулы и у пациентов, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации против вируса VZV. По остальным параметрам препарат хорошо переносился пациентами, развитие нежелательных явлений в большинстве случаев не приводило

к отмене препарата или было сопоставимо с плацебо. Таким образом, учитывая профиль эффективности и безопасности, можно судить о том, что озанимод будет востребованным препаратом для лечения ЯК. Однако, чтобы узнать, какова будет его ниша среди других препаратов, понадобится время и накопленный клинический опыт.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Шапина М.В.*
Сбор и обработка материалов: *Полетова А.В., Баранова Т.А., Шапина М.В.*
Написание текста: *Полетова А.В., Шапина М.В.*
Редактирование: *Шапина М.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Marina V. Shapina*
Collection and processing of the material: *Anna V. Poletova, Tatyana A. Baranova*
Writing of the text: *Anna V. Poletova, Marina V. Shapina*
Editing: *Marina V. Shapina*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Шапина М.В. — 0000-0003-1172-6221
Полетова А.В. — 0000-0003-2485-0723
Баранова Т.А. — 0000-0003-2013-8798

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Marina V. Shapina — 0000-0003-1172-6221
Anna V. Poletova — 0000-0003-2485-0723
Tatyana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
2. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413.
3. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Dig Dis*. 2019;37:266–83.
4. Narang V, Kaur R, Garg B, et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16:55–61.
5. Moss AC, Brinks V, Carpenter JF. Review article: Immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD — the role of patient, product and prescriber factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1188–97.
6. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *Bio Drugs*. 2015;29:241–58.
7. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and management of lack of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15:656–65.

8. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:1068–76.
9. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 May 16;12:1756284819848631. doi: [10.1177/1756284819848631](https://doi.org/10.1177/1756284819848631)
10. Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol*. 2016;173:1778–92
11. Tran JQ, Zhang P, Surapeni S, Selkirk J, et al. Absorption, metabolism, and excretion, in vitro pharmacology, and clinical pharmacokinetics of ozanimod, a novel sphingosine 1-phosphate receptor agonist. Presented at the Annual Meeting of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, September 11–13, 2019. Abstract.
12. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004;427:355–60.
13. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387–401.
14. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in

secondary progressive multiple sclerosis (expand): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263–73.

15. Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (radiance): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:373–81.

16. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. 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;18:1021–33.

17. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10:212.

18. Sukocheva OA, Lukina E, McGowan E, Bishayee A. Sphingolipids as mediators of inflammation and novel therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:123–58.

19. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2007;115:84–105.

20. Martin R, Sospedra M. Sphingosine-1 phosphate and central nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;378:149–70.

21. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci*. 2013;328:9–18.

22. Rivera J, Proia RL, Olivera A. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):753–63.

23. Karupuchamy T, Tyler CJ, Lundborg LR, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase inhibition alters the S1P gradient and ameliorates Crohn's-like ileitis by suppressing thymocyte maturation. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):216–28.

24. Mullershausen F, Zerzi F, Cetin C, et al. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors. *Nat Chem Biol*. 2009;5(6):428–34.

25. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1280–91.

26. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Open-Label Extension of the Randomized, Phase 2 TOUCHSTONE Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(7):1120–1129.

27. Eaton K, Duperrouzel C, Bhandari P, et al. Ozanimod for induction treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Results from a

systematic literature review and network meta-analyses. Abstracts of the 16th Congress of ECCO — European Crohn's and Colitis Organisation. DOP69:S103.

28. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;7(2):161–170.

29. D'Haens G, Colombel JF, Lichtenstein GR, et al. Safety of ozanimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis over time: pooled analysis from phase 2, phase 3, and open-label extension trials. Oral presentation at: DDW 2021 Virtual Digestive Disease Week; May 21–23, 2021.

30. Jangi S, Yoon H, Dulai PS, et al. Predictors and outcomes of histological remission in ulcerative colitis treated to endoscopic healing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1008–16.

31. Pai RK, Hartman DJ, Rivers CR, et al. Complete resolution of mucosal neutrophils associates with improved long-term clinical outcomes of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2510.e5–2517.e5.

32. Juif PE, Kraehenbuehl S, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety aspects of sphingosine-1-phosphate receptor modulators. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Aug;12(8):879–95. Epub 2016 Jun 13. doi: [10.1080/17425255.2016.1196188](https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1196188)

33. Harris S, Tran JQ, Southworth H. Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2020;7(5):1–10. doi: [10.1212/NXI.0000000000000839](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000839)

34. Danese S, et al. Long-term safety of ozanimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) and relapsing multiple sclerosis (MS) studies. *UEGW*. 2021; Poster Number P0442.

35. Selmaj KW, Steinman L, Comi G, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in DAYBREAK: an open-label extension study of ozanimod phase 1–3 trials. Presented at the Triennial Joint Meeting of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MSVirtual2020), September 11–13, 2020.

36. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. 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.

37. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. 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;18:1021–33.

38. Lamb YN. Ozanimod: first approval. *Drugs*. 2020;80:841–8.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)

2. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413.

3. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, et al. Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. *Dig Dis*. 2019;37:266–83.

4. Narang V, Kaur R, Garg B, et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16:55–61.

5. Moss AC, Brinks V, Carpenter JF. Review article: Immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD — the role of patient, product and prescriber factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1188–97.

6. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunoge-

nicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *Bio Drugs*. 2015;29:241–58.

7. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS. Etiology and management of lack or loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15:656–65.

8. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:1068–76.

9. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 May 16;12:1756284819848631. doi: [10.1177/1756284819848631](https://doi.org/10.1177/1756284819848631)

10. Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J*

Pharmacol. 2016;173:1778–92

11. Tran JQ, Zhang P, Surapeni S, Selkirk J, et al. Absorption, metabolism, and excretion, in vitro pharmacology, and clinical pharmacokinetics of ozanimod, a novel sphingosine 1-phosphate receptor agonist. Presented at the Annual Meeting of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, September 11–13, 2019. Abstract.
12. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004;427:355–60.
13. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387–401.
14. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (expand): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263–73.
15. Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (radiance): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:373–81.
16. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. 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;18:1021–33.
17. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10:212.
18. Sukocheva OA, Lukina E, McGowan E, Bishayee A. Sphingolipids as mediators of inflammation and novel therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:123–58.
19. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2007;115:84–105.
20. Martin R, Sospedra M. Sphingosine-1 phosphate and central nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;378:149–70.
21. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci*. 2013;328:9–18.
22. Rivera J, Proia RL, Olivera A. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):753–63.
23. Karuppuachamy T, Tyler CJ, Lundborg LR, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase inhibition alters the S1P gradient and ameliorates Crohn's-like ileitis by suppressing thymocyte maturation. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):216–28.
24. Mullershausen F, Zerci F, Cetin C, et al. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors. *Nat Chem Biol*. 2009;5(6):428–34.
25. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1280–91.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Open-Label Extension of the Randomized, Phase 2 TOUCHSTONE Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(7):1120–1129.
27. Eaton K, Duperrouzel C, Bhandari P, et al. Ozanimod for induction treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Results from a systematic literature review and network meta-analyses. Abstracts of the 16th Congress of ECCO — European Crohn's and Colitis Organisation. DOP69:S103.
28. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;7(2):161–170.
29. D'Haens G, Colombel JF, Lichtenstein GR, et al. Safety of ozanimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis over time: pooled analysis from phase 2, phase 3, and open-label extension trials. Oral presentation at: DDW 2021 Virtual Digestive Disease Week; May 21–23, 2021.
30. Jangi S, Yoon H, Dulai PS, et al. Predictors and outcomes of histological remission in ulcerative colitis treated to endoscopic healing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1008–16.
31. Pai RK, Hartman DJ, Rivers CR, et al. Complete resolution of mucosal neutrophils associates with improved long-term clinical outcomes of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):2510.e5–2517.e5.
32. Juif PE, Kraehenbuehl S, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety aspects of sphingosine-1-phosphate receptor modulators. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Aug;12(8):879–95. Epub 2016 Jun 13. doi: [10.1080/17425255.2016.1196188](https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1196188)
33. Harris S, Tran JQ, Southworth H. Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2020;7(5):1–10. doi: [10.1212/NXI.0000000000000839](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000839)
34. Danese S, et al. Long-term safety of ozanimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) and relapsing multiple sclerosis (MS) studies. *UEGW*. 2021; Poster Number P0442.
35. Selmaj KW, Steinman L, Comi G, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis in DAYBREAK: an open-label extension study of ozanimod phase 1–3 trials. Presented at the Triennial Joint Meeting of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MSVirtual2020), September 11–13, 2020.
36. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. 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.
37. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. 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;18:1021–33.
38. Lamb YN. Ozanimod: first approval. *Drugs*. 2020;80:841–8.