

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Siponimod (Mayzent®) en Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

IPT, 15/2021. V1

Fecha de publicación: 14 de abril de 2021<sup>2</sup>

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

La EM es una enfermedad que afecta a más de 2,5 millones de personas a nivel mundial, y es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad y también una enfermedad capaz de reducir significativamente la esperanza de vida (2). Habitualmente, la EM aparece en la segunda o tercera década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de los 30 años y apareciendo más frecuentemente en mujeres que en hombres. En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (2,3).

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM (4) según la evolución de la enfermedad: esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR).

Las formas recurrentes se caracterizan por la aparición de brotes, definidos como, episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica nueva o creciente seguida de recuperación total o parcial, en ausencia de fiebre o infección (5).

Las formas progresivas se caracterizan por evidencia clínica de progresión de la enfermedad, independientemente de las recaídas, durante un período de tiempo determinado (5).

La mayoría de los pacientes (85%) presentan un fenotipo EMRR y aproximadamente la mitad desarrollarán a los 15-20 años EMSP caracterizada por aumento de la discapacidad sin relación con brotes (6).

No existen unos criterios claros que marquen el paso de EMRR a EMSP. La EMSP se diagnostica retrospectivamente por una historia de empeoramiento gradual después de un curso inicial de enfermedad recurrente, y puede cursar con o sin exacerbaciones agudas durante el curso progresivo (5).

En este contexto, la esclerosis múltiple recurrente (EMR) engloba tanto formas de EMRR como el subgrupo de pacientes con EMSP con brotes.

El manejo terapéutico de la EM incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, como el tratamiento sintomático de las complicaciones/secuelas.

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios fármacos modificadores de la enfermedad (FME), entre los que se encuentran agentes inmunomoduladores (beta-interferones [ $\beta$ -IFN], peg-interferón beta-1a [PegIFN- $\beta$ -1a] acetato de glatirámico) (7-11), anticuerpos monoclonales (antagonistas de la alfa-4-beta integrina [natalizumab], anti-CD52 [alemtuzumab] y anti-CD20 [ocrelizumab]) (12, 13, 14), agentes inmunosupresores y citotóxicos. Entre las terapias orales se encuentran fingolimod (análogo de esfingosina (15), teriflunomida (inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas), dimetilfumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) y cladribina (análogo nucleósido de la desoxiadenosina) (16,17, 18).

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple (19) recomienda utilizar las siguientes opciones en el tratamiento inicial de la EMRR:  $\beta$ -INF, acetato de glatirámico, teriflunomida y dimetilfumarato. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, natalizumab, o fingolimod son considerados alternativas de tratamiento.

Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada con técnicas de neuroimagen), están indicados natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, y cladribina, según factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros o en aquellos pacientes con formas muy graves de inicio. Alemtuzumab se suele reservar para pacientes no candidatos a natalizumab o fingolimod.

Tanto el interferón beta1b, como ocrelizumab y cladribina están autorizados en el tratamiento de las formas de esclerosis múltiple secundarias progresivas con recaídas o enfermedad activa, respectivamente.

En la actualidad, otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran en desuso.

Por tanto, las opciones de tratamiento para los pacientes que entran en una fase de progresión secundaria son escasas y están restringidas a pacientes en los que persiste actividad inflamatoria.

### SIPONIMOD (MAYZENT®)

Siponimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria (20).

Se presenta como comprimidos recubiertos con película de 0,25mg y 2 mg. Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar el estado metabolizador del CYP2C9 del paciente, ya que siponimod está contraindicado en pacientes con un genotipo CYP2C9\*3\*3 (0,3-0,4% de la población caucásica); los pacientes con genotipos CYP2C9\*2\*3 (1,4-1,7% de la población caucásica) ó \*1\*3 (9-12% de la población caucásica) deben usar una dosis de mantenimiento reducida de 1 mg una vez al día (4 comprimidos de 0,25 mg); y en los pacientes con el resto de genotipos CYP2C9, la dosis de mantenimiento recomendada de siponimod es de 2 mg (6, 20,21).

Siponimod se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la mañana. El tratamiento debe iniciarse con un ascenso progresivo de la dosis durante 6 días, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada (existe un envase de ajuste de dosis para 5 días). No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia

<sup>2</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

renal o hepática leve-moderada. Siponimod está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, Child Pugh clase C.

### Farmacología (6, 20)

Siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P). Siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) de la S1P, concretamente a S1P1 y S1P5. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de las células T en el sistema nervioso central (SNC) y limita la inflamación central.

### Eficacia

El programa de desarrollo clínico de siponimod en EM se basa en los datos de dos ensayos clínicos (6).

-Un ensayo clínico fase 2 (Estudio A2201), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis. Este estudio fue realizado en 297 pacientes con EMRR. El objetivo del estudio era establecer la seguridad, tolerabilidad y eficacia en parámetros de resonancia magnética nuclear (RMN) y determinar la relación dosis-respuesta de 5 dosis de siponimod administrado una vez al día por vía oral (0,25 mg, 0,5 mg, 1,25 mg, 1,50 mg, 2 mg, y 10 mg), dosis que fueron evaluadas en uno de los dos periodos del estudio. Una vez completado el estudio, los pacientes podían recibir tratamiento activo en una fase de extensión abierta.

En este estudio se incluyó una población relativamente joven de pacientes (media de 36 años), con EMRR de corta evolución (mediana duración de la enfermedad 4,7 y 7,6 años), con enfermedad activa y un deterioro funcional leve (media puntuación en la escala EDSS 1,95-2,41). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la relación dosis-respuesta entre las cinco dosis testadas y placebo a los 3 meses de inicio del tratamiento, medido por la variable combinada CUAL (CUAL, “combined unique acute lesions”), que cuantifica tanto el número de nuevas lesiones en T1 realizadas con gadolinio como el aumento en número o tamaño de las lesiones en T2, evitando el doble conteo ( $p=0,0001$ ). Los resultados de este estudio, tanto de la variable primaria como secundarias (incluida la tasa anualizada de recaídas), sirvieron para seleccionar la dosis de 2mg para el estudio principal.

-La eficacia de siponimod en EMSP se ha investigado en un único ensayo de fase III que evalúa la administración de dosis de 2 mg una vez al día en 1652 pacientes (Estudio A2304). Es un ensayo clínico fase 3 que consta de una parte principal inicial controlada, seguido de una fase de extensión abierta no controlada.

La parte principal del estudio tenía un diseño aleatorizado 2:1, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado con placebo. Los principales criterios de inclusión fueron historia previa de EMRR, confirmación clínica de que el paciente había entrado en una fase progresiva independiente de recaídas al menos 6 meses antes del reclutamiento, edad entre 18-60 años, puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, de sus siglas en inglés) entre 3,0-6,5, con evidencia de progresión en los dos años previos en ausencia de brotes o de forma independiente a los mismos, de  $\geq 1$  punto para pacientes con EDSS  $<6,0$  y  $\geq 0,5$  puntos para pacientes con EDSS  $\geq 6,0$ , sin recaídas o uso de corticoides en los 3 meses previos. Se excluyeron pacientes homocigotos para CYP2C9\*3, con alteraciones en el perfil hepático, creatinina, linfopenia o leucopenia. El estudio establecía un periodo de lavado individualizado para cada uno de los tratamientos estándar en EM, y la exclusión de pacientes con tratamiento inmunosupresor de efecto duradero o con inductores potentes CYP2C9. También se excluían pacientes que hubieran recibido fingolimod durante un periodo superior a 6 meses.

La variable principal del ensayo fue el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada (PDC o CDP, de sus siglas en inglés) a los 3

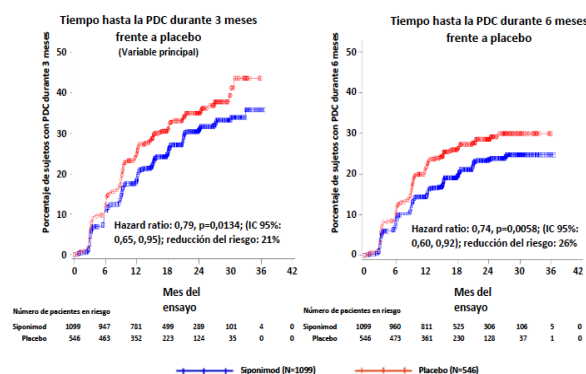
meses, determinada como un incremento de al menos 1 punto en la EDSS con respecto al inicio (o de un incremento de 0,5 puntos en los pacientes con EDSS inicial de 5,5 o superior), que se mantenía a los 3 meses. Las variables secundarias fueron el riesgo de empeoramiento de al menos un 20% con respecto al inicio, en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies (T25FW, por sus siglas en inglés) confirmado a los 3 meses y el cambio en el volumen de lesiones en T2 respecto al inicio. Otras variables secundarias fueron la progresión de discapacidad confirmada a los 6 meses (PDC-6m) y la tasa anualizada de brotes (TAB). También se evaluaron resultados comunicados por los pacientes.

### Resultados

Se aleatorizaron 1651 pacientes con EMSP que cumplían criterios de inclusión y ninguno de exclusión, de los cuales 1105 fueron asignados a siponimod y 546 pacientes a placebo. De éstos, un 32,9% de los inicialmente asignados a siponimod y un 41% en placebo discontinuaron el tratamiento de forma prematura durante la fase de doble ciego. La mediana de edad fue de -49 años (rango 21-61), 60% mujeres, 94,7% raza blanca, mediana de tiempo desde el diagnóstico de EM (11,7 años) y mediana de tiempo de conversión a EMSP 2,5 años (rango 0,1—24,2), y de la puntuación en la escala EDSS de 6,0 (rango 2,0-7,0). Un 77,8% de los pacientes en el brazo de siponimod y un 79,1% en el de placebo habían recibido tratamiento previo para la EM con fármacos modificadores de enfermedad, siendo los más frecuentes IFNB1a (41,7%), IFNB1b (27,4%), o glatirámico (26,8%).

Para la población general del estudio, el tiempo hasta la aparición de la PDC confirmada a los 3 meses y a los 6 meses se retrasó de manera significativa con siponimod, con una reducción relativa del riesgo de PDC a los 3 meses del 21% (hazard ratio [HR] 0,79, IC95% 0,65-0,95,  $p=0,0134$ ) y una reducción relativa del riesgo de PDC a los 6 meses del 26% comparado con el placebo (HR 0,74, IC95% 0,60-0,92,  $p=0,0058$ ). La mayoría de pacientes no progresó durante el estudio (Figura 1, Tabla 1).

Figura 1 Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier (conjunto de análisis completo, ensayo A2304)



El porcentaje de pacientes libres de progresión en el brazo de siponimod vs placebo fue 81,82% vs 75,32%, 69,39 % vs 65,03 % y 64,17% vs 56,41 % al año, los 2 años y los 3 años.

La incidencia de recaídas fue muy baja en el estudio (TAR para siponimod 0,071 vs 0,160 en placebo). La reducción relativa en la TAR para siponimod comparado con placebo fue del 55,5% (TAR 0,445,  $p<0,0001$ ).

A continuación, se presentan los resultados clínicos y de RMN del estudio A2304 para la población general del estudio (Tabla 1).

**Tabla 1. Resultados clínicos y de RM, Estudio A2304**

Variables	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1.099)	Placebo (n=546)
<b>Variables clínicas</b>		
Variable principal de eficacia: Proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses (variable principal)	26,3%	31,7%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	21% (p=0,0134)	
Proporción de pacientes con un aumento del 20% en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies confirmada durante 3 meses	39,7%	41,4%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	6% (p=0,4398)	
Proporción de pacientes con una progresión de la discapacidad confirmada durante 6 meses	19,9%	25,5%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	26% [(p=0,0058)] <sup>6</sup>	
Tasa anualizada de brotes (TAB)	0,071	0,152
Reducción de la tasa <sup>2</sup>	55% [(p<0,0001)] <sup>6</sup>	
<b>Variables de RM</b>		
Cambio en el volumen de la lesión en T2 respecto al inicio (mm <sup>3</sup> ) <sup>3</sup>	+184 mm <sup>3</sup>	+879 mm <sup>3</sup>
Diferencia en el cambio en el volumen de la lesión en T2	-695 mm <sup>3</sup> (p<0,0001) <sup>7</sup>	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde el inicio (IC 95%) <sup>3</sup>	-0,497%	-0,649%
Diferencia en el cambio porcentual en el volumen cerebral	0,152% [(p=0,0002)] <sup>6</sup>	
Promedio del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd (IC 95%) <sup>4</sup>	0,081	0,596
Reducción de la tasa	86% [(p<0,0001)] <sup>6</sup>	
Proporción de pacientes con un empeoramiento de 4 puntos en la prueba Symbol Digit Modality Test <sup>5</sup>	16,0%	20,9%
Reducción del riesgo <sup>1</sup>	25% [(p=0,0163)] <sup>6</sup>	
<sup>1</sup> Modelo Cox para el tiempo hasta la progresión <sup>2</sup> Modelo para los acontecimientos recurrentes <sup>3</sup> Promedio del mes 12 y mes 24 <sup>4</sup> Hasta el mes 24 <sup>5</sup> Confirmado a los 6 meses <sup>6</sup> [Valor de p nominal para las variables no incluidas en la prueba jerárquica y no ajustadas para la multiplicidad] <sup>7</sup> Valor de p no confirmatorio; procedimiento de prueba jerárquica finalizado antes de alcanzar la variable		

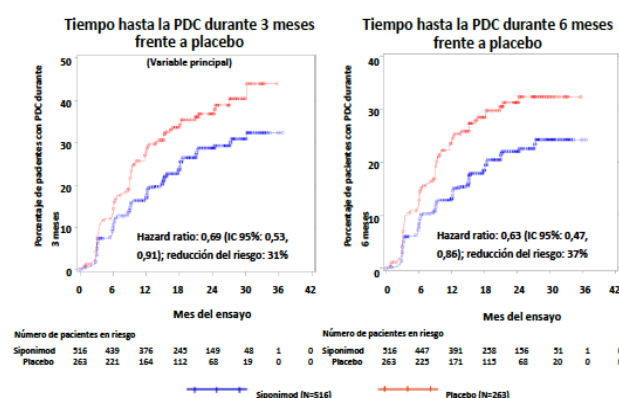
Los resultados reportados por los pacientes (PRO, de sus siglas en inglés) se incluyeron como variables exploratorias del estudio y fueron no significativos con respecto al cambio medio en la capacidad de caminar medida por la escala MSWS-12, que mide de 0-100 la capacidad para deambular según evaluación del paciente, (diferencia de respuesta = -1,77; IC95%: -3,59-0,05), y al cambio medio ajustado desde el inicio en la escala MSIS-29, que mide impacto en las actividades de la vida diaria, (sólo observaron diferencias significativas en la puntuación del impacto físico a los 12 meses, pero no a los 24 meses y en ninguna de las evaluaciones del impacto psicológico). Se observaron diferencias significativas en favor de siponimod en la puntuación de "utilidad" de la escala EQ-5D a los 12 meses, pero éstas no se mantuvieron a los 24 meses. Se observaron diferencias significativas aunque de escasa magnitud y dudosa relevancia en una de las tres escalas de función cognitiva utilizadas.

Se pre-especificaron tres subgrupos en el protocolo del estudio según la actividad recidivante de la enfermedad antes del ensayo, evolución rápida y gravedad; aunque también se presentaron resultados en función del sexo, la edad, la actividad de la enfermedad según la RMN al inicio y la duración de la misma. Los resultados en los subgrupos fueron consistentes con el global del estudio.

La evaluación en el subgrupo de pacientes (n=778) con enfermedad activa (definido como pacientes con brotes en los 2 años previos al ensayo y/o la presencia de lesiones T1 realizadas con Gd al inicio), no estaba incluida formalmente en el diseño del estudio. Este subgrupo fue definido post-hoc a petición de las autoridades reguladoras y refleja la población definida por la indicación autorizada. Las características basales fueron similares a las de la población total, siendo la mediana de edad de 47 años, la mediana de la duración de la enfermedad de 15 años y la mediana de la puntuación EDSS al inicio de 6,0. En este subgrupo de pacientes, el tiempo hasta la aparición de la PDC-3m se retrasó de manera estadísticamente

significativa en los tratados con siponimod, con una disminución del riesgo relativo del 31% comparado con placebo (HR 0,69; IC 95%: 0,53-0,91). El tiempo hasta PDC-6m también se retrasó de forma estadísticamente significativa, con una reducción riesgo relativo del 37% a favor de siponimod comparado con placebo (HR 0,63; CI 95%: 0,47-0,86) (figura 2). La TAB (brotes confirmados) se redujo en términos relativos un 46% (cociente de tasas 0,54; IC95%: 0,39, 0,77) comparado con placebo. Las diferencias en el cambio en el volumen de la lesión en T2 y en el cambio porcentual del volumen cerebral (promedio de los meses 12 y 24) comparado con placebo fueron de -1163 mm<sup>3</sup> (IC 95%: -1484, -843 mm<sup>3</sup>) y 0,141% (IC 95%: 0,020, 0,261%), respectivamente (Figura 2).

**Figura 2 Pacientes con PDC durante 3 y 6 meses en base a las curvas EDSS-Kaplan-Meier – Subgrupo con EMSP activa (conjunto de análisis completo, ensayo A2304)**



En el subgrupo de pacientes (n=827) sin signos ni síntomas de actividad de la enfermedad (definido como pacientes sin brotes en los 2 años previos al ensayo y sin presencia de lesiones T1 realizadas con Gd al inicio), los efectos sobre la PDC -3m y PCD-6m fueron inferiores (las reducciones relativas del riesgo fueron del 7% y del 13%, respectivamente) y no alcanzaron significación estadística HR (IC95%) 0,93 (0,71 ; 1,23) p=0,6215 a los 3 meses y 0,87 (0,64 ; 1,19) p=0,3762 a los 6 meses

**Seguridad**

El perfil de seguridad de siponimod se basa en los datos de seguridad de 1784 pacientes con EM que recibieron dosis que van desde 0,25 a 10 mg una vez al día durante el programa de desarrollo clínico. De estos, más de 1737 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de siponimod 2 mg, la dosis propuesta para el registro, o superior. El programa de ensayos clínicos tuvo un tiempo de seguimiento limitado de 1.024 pacientes (59%) tratados durante al menos 2 años y 127 pacientes (7,3%) tratados durante más de 5 años. Por lo tanto, la experiencia de seguridad a largo plazo es limitada. (6, 20)

La **incidencia global de efectos adversos (EA)** durante el tratamiento fue de 89,6% de pacientes en siponimod 2 mg y 81,5% en placebo. Los EA notificados con más frecuencia fueron las infecciones (48,6% siponimod 2 mg, 49,6% placebo), seguido de las alteraciones del sistema nervioso (38,6% siponimod 2 mg, 32,1% placebo). Los EA más frecuentemente notificados en siponimod y con una frecuencia más alta que en placebo (% siponimod vs. % placebo), fueron: cefalea (15% vs. 13%), hipertensión (12,2% vs. 8,7%), mareo (7% vs. 5%), náusea (7% vs. 4%), elevación ALT (6% vs. 1%), y bradicardia (5% vs. 3%).

Un 16,8% de pacientes en siponimod 2 mg y un 12,2% en placebo notificaron **efectos adversos graves**. Se observaron EA Grado 3 en el 11,0% pacientes en siponimod 2 mg y 9,2% en placebo y EA Grado 4

en el 2,0% pacientes en siponimod 2 mg y 1,2% pacientes en placebo. Los EA G3-4 más frecuentemente notificados en el grupo de siponimod fueron infecciones del tracto urinario, elevaciones de ALT y depresión.

**Discontinuaciones del estudio por EA:** se observaron en el 8% de los pacientes en siponimod 2 mg y el 4,9% de pacientes en placebo. Los EA más frecuentemente implicados incluyen elevaciones de transaminasas, edema de mácula, bloqueo AV de II grado, bradicardia y mareo.

**Muertes:** durante el programa de desarrollo clínico hubo un total de 18 muertes, 8 de las cuales ocurrieron en las fases de doble ciego, 4 en el grupo siponimod y 4 en el grupo placebo.

De acuerdo con la evaluación del CHMP, las narrativas de los casos no indicaban que las muertes estuvieran relacionadas con siponimod.

Los siguientes efectos adversos fueron considerados **EA de especial interés** para siponimod, en base al mecanismo de acción y el perfil de seguridad para otros fármacos de la misma clase:

**Infecciones:** la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue comparable al grupo de placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). Sin embargo, se notificó un aumento en la tasa de infecciones por herpes zóster con siponimod (2,5%) comparado con placebo (0,7%). Se ha observado un caso de meningitis criptocócica. Siponimod no debe iniciarse en pacientes con infección activa. El riesgo de infecciones puede durar hasta 3-4 semanas tras suspensión tratamiento. Durante el tratamiento debe vigilarse la posible aparición de infecciones.

**Linfopenia:** siponimod produce una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos a un 20-30% de los valores basales. Se deben monitorizar el recuento de linfocitos previo al inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. En función del recuento, ajustar la dosis de mantenimiento o bien interrumpir el tratamiento, de acuerdo con las recomendaciones en ficha técnica.

**Edema macular:** el edema macular con o sin síntomas visuales se notificó con mayor frecuencia en siponimod (1,8%) que en placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los 3-4 primeros meses de tratamiento, pero también se notificaron casos en pacientes tratados más de 6 meses. Por ello se recomienda una evaluación oftalmológica (con fondo de ojo, incluyendo mácula) a los 3-4 meses después de iniciar el tratamiento y recomendar a los pacientes notificar cualquier alteración visual en cualquier momento del tratamiento.

**Alteraciones cardiovasculares:** el inicio del tratamiento con siponimod produce una *disminución transitoria de la frecuencia cardíaca* y por ello al inicio del tratamiento se aplica un esquema de ajuste de dosis para alcanzar la dosis de mantenimiento en el día 6. Tras la primera dosis ajustada, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y es máxima al cabo de 3 a 4 horas aproximadamente. Con el ajuste ascendente y continuado de la dosis, se observan nuevas reducciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes, con un descenso máximo con respecto al día 1 (valor inicial) alcanzado el día 5 o 6. En la mayoría de casos fueron asintomáticos o bien presentaron síntomas leves-moderados; raramente se observaron frecuencias cardíacas inferiores a 40 lpm.

El inicio del tratamiento con siponimod se ha asociado a *retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular (AV)*, que siguen un patrón en el tiempo similar a la disminución en la frecuencia cardíaca observada durante el ajuste de la dosis.

Por este motivo, el tratamiento con siponimod está contraindicado en pacientes con antecedente reciente de IAM, angina inestable, ACVA/AIT, ICC que requiere tratamiento hospitalario del paciente o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la NYHA. También está contraindicado en pacientes con antecedentes de bloqueo AV de

segundo grado Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo cardíaco sinoauricular o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.

Además, los pacientes con las siguientes afecciones cardíacas deben permanecer en observación durante un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de siponimod por si aparecen signos y síntomas de bradicardia: bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca <55 lpm), antecedentes de bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I], antecedentes de infarto de miocardio, o antecedentes de insuficiencia cardíaca (pacientes con clase I y II según la NYHA).

Se han descrito elevaciones leves de *presión arterial* durante el tratamiento con siponimod. Se debe tener precaución especial si se trata con siponimod a pacientes con hipertensión no controlada, ya que éstos fueron excluidos de los estudios. Se recomienda control regular de la presión arterial en todos los pacientes.

**Perfil lipídico:** siponimod puede aumentar los niveles de colesterol total y triglicéridos

**Alteraciones hepáticas:** se han observado elevaciones de transaminasas que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con siponimod 2 mg respecto al 1,5% de los pacientes que recibieron placebo. Antes de iniciar el tratamiento se debe disponer de los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). Se recomienda monitorización de la función hepática durante el tratamiento (20).

**Trastornos neurológicos o psiquiátricos:** se han descrito casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) con otro modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Hasta la fecha, no se han notificado tales eventos durante el programa de desarrollo de siponimod. No obstante, si un paciente en tratamiento con siponimod presenta algún síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado o un deterioro neurológico acelerado, se debe programar inmediatamente una exploración neurológica y física completa y considerar la realización de una RMN.

**Convulsiones:** en el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, se notificaron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod comparado con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo.

**Neoplasias cutáneas:** se han notificado otros procesos cancerígenos cutáneos incluyendo melanoma en pacientes tratados con siponimod y en pacientes que han estado en tratamiento a largo plazo con otro modulador S1P. En el ensayo clínico de fase III el carcinoma de células basales fue el neoplasma más común y se notificó con una incidencia de 1,01% (12 pacientes) en los grupos siponimod 2 mg y 1,23% (7 pacientes) en placebo.

Se debe advertir a los pacientes tratados con siponimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

**Vacunación:** antes de iniciar el tratamiento con siponimod, se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en aquellos pacientes que no presenten anticuerpos. Durante el tratamiento con siponimod y durante 4 semanas tras la interrupción del tratamiento, los pacientes deben evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados. La vacunación puede ser menos efectiva si se administra durante el tratamiento con siponimod.

#### Limitaciones de la población estudiada:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de siponimod en niños y adolescentes de 0 a 18 años. Siponimod no se ha estudiado en pacientes a partir de 65 años de edad (fueron excluidos de los ensayos clínicos). Por lo tanto, su uso en esta población debe hacerse

con particular precaución debido a la falta de datos de eficacia y seguridad.

Riesgo de interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores, antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT y medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca, betabloqueantes, vacunas de virus vivos atenuados, inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4, así como inductores del CYP3A4 y/o CYP 2C9. Se recomienda revisar Ficha Técnica (sección 4.5) de siponimod para una información más detallada.

## DISCUSIÓN

Siponimod es un medicamento oral, autorizado para el tratamiento de EMSP activa, definida por la presencia de brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

La demostración de su eficacia se basa en la comparación frente a placebo, derivada del estudio pivotal EXPAND (A2304). Un estudio de superioridad frente a control activo hubiera sido una demostración de eficacia más persuasiva y hubiera facilitado la contextualización de los resultados. El estudio realizado, aunque menos persuasivo, sí permite al menos establecer de forma convincente la eficacia absoluta de siponimod.

Los pacientes estudiados (n=1651) representan a una población con afectación moderada (mediana de puntuación EDSS basal: 6), con larga duración de la enfermedad (mediana de tiempo desde en diagnóstico: 16 años y 2,5 desde diagnóstico de EMSP) actividad inflamatoria moderada (64% pacientes sin recaídas en los 2 años anteriores y 76% sin lesiones captantes de gadolinio en la RMN basal) y la mayoría (78%) habían sido previamente tratados. Las características del subgrupo de pacientes con enfermedad activa fueron consistentes con las de la población general del estudio.

A pesar de que la Guía Europea sobre la investigación clínica con medicamentos para el tratamiento de la EM (EMA/CHMP/771815/2011, Rev.2) recomienda hacer estudios en pacientes con EMSP sin recaídas o signos de inflamación activa en RM para demostrar de forma convincente la eficacia en la prevención de la progresión de la discapacidad independiente de las recaídas en la EMSP, aproximadamente un 50% de los pacientes incluidos en el estudio de siponimod tuvieron al menos una recaída en los dos años previos o bien lesiones captadoras de gadolinio en el momento de la inclusión. De hecho, las características basales de la población incluida, entre otros la elevada presencia de pacientes con lesiones captadoras y recaídas, y el hecho de que sólo el 30% de pacientes en placebo y el 25% en siponimod experimentaran progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses tras 3 años de seguimiento en el estudio, cuestionan que la población incluida sea representativa del espectro de pacientes con EMSP. De hecho, los pacientes del estudio parecen representar una población de EMSP en una fase relativamente precoz de esta enfermedad.

De la población estudiada se excluyeron pacientes ancianos (el reclutamiento se restringió a pacientes entre 18-60 años). Si bien no sería esperable que la eficacia de siponimod fuese diferente en pacientes mayores de 60 años, el perfil de seguridad sí se esperaba que sea menos favorable que en la población estudiada.

Siponimod 2 mg demostró una reducción relativa estadísticamente significativa del 21% (HR 0,79; IC95% 0,65-0,95, p=0,0134) y 26% (HR 0,74; IC95% 0,60-0,92, p=0,0058) del riesgo de progresión de la discapacidad a los 3 (variable principal) y 6 meses (variable secundaria), respectivamente, en la población general del estudio. Los resultados muestran un beneficio mayor en los pacientes con enfermedad activa (reducción relativa del riesgo del 31% (HR 0,69; IC95%: 0,53-0,91) y 37% (HR 0,63; IC95%: 0,47-0,86), a los 3 y 6 meses, respectivamente).

El desarrollo de siponimod se ha dirigido a la EMSP. Aunque sólo incluye un ensayo clínico en esta población, su tamaño muestral es considerablemente elevado. Aunque el objetivo primario se alcanzó para la población general estudiada, el beneficio parece estar guiado por los resultados en la población de pacientes con actividad inflamatoria, mientras que la eficacia de siponimod independiente de la actividad no ha podido ser demostrada de forma convincente.

Los expertos consultados durante el procedimiento regulatorio confirmaron que la población estudiada era representativa sólo de un segmento de la población con EMSP. En la práctica clínica una proporción significativa de los pacientes con EMSP tienen elevada discapacidad (medida por la puntuación en el EDSS), son pacientes de edad más avanzada y con una mayor duración de la enfermedad que la población incluida en los ensayos clínicos. Estos pacientes no fueron incluidos en los estudios. Por el contrario, la población estudiada se encuentra en una fase muy precoz de la enfermedad SP, duración mediana de conversión a EMSP 2,5 años y EDSS mediana 6,0, con persistencia de actividad inflamatoria en un 47% de los pacientes con EDSS mediana también de 6,0 representativa de la fase de transición de EMRR a EMSP, lo que no permite concluir beneficio en todo el espectro de la enfermedad con EMSP. De hecho, los resultados en el subgrupo de pacientes con enfermedad activa confirman esta conclusión. Por este motivo, la indicación finalmente autorizada se ha restringido a pacientes con EMSP con evidencia de actividad en base a la presencia de brotes o bien inflamación en neuroimagen (6, 22).

Las autoridades reguladoras de la UE observaron que para un porcentaje considerable de pacientes el enmascaramiento del estudio podría haber estado comprometido tanto para el equipo de tratamiento como para los evaluadores de la escala EDSS. Sin embargo, tras evaluar toda la evidencia y los análisis adicionales presentados se consideró que, sin negar la existencia de un posible sesgo de interpretación, éste no era suficientemente relevante como para invalidar o comprometer la robustez de los resultados de las variables principales del estudio.

Desde el punto de vista de seguridad, siponimod presenta un perfil de seguridad similar al de fingolimod, otro miembro de su grupo farmacológico, siendo los principales problemas identificados las infecciones y las alteraciones de la frecuencia (bradicardia) y conducción cardíacas (20). Se trata de un perfil complejo y que requiere un manejo específico dentro del seguimiento de estos pacientes. Tal y como sucede con medicamentos de reciente autorización, no se dispone de datos a largo plazo.

En relación con el riesgo de infección, podría deberse a uno de los efectos farmacodinámicos principales de siponimod: la reducción (dosis-dependiente) de linfocitos periféricos, por el secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos. Este riesgo requiere la monitorización hematológica, cribado de infecciones latentes, y la vacunación contra el herpes zóster en pacientes no inmunes previamente).

Al igual que fingolimod, los efectos sobre la frecuencia y conducción cardíacas son dependientes de su mecanismo de acción y son más marcados con la primera dosis. Para atenuar dichos efectos y mejorar la tolerancia, la dosificación de siponimod sigue un esquema de ajuste de dosis ascendente y progresivo, para alcanzar la dosis de mantenimiento en el día 6. En principio, este esquema permite la administración domiciliar del tratamiento con siponimod desde la 1ª dosis. Como medidas adicionales de prevención de riesgo, se han excluido de su indicación poblaciones con riesgo cardiovascular establecido (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca clase III/IV).

Otros riesgos identificados durante su desarrollo clínico como la aparición de edema macular, infecciones oportunistas y neoplasias

forman parte de su plan de gestión de riesgos y se seguirán en el periodo post-comercial.

De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, las formas secundariamente progresivas de EM suelen diagnosticarse en el contexto del seguimiento de formas remitentes, con frecuencia de forma retrospectiva, ya que es difícil determinar el momento en el que predomina la progresión independiente de las recaídas. Por ello, es esperable que los pacientes candidatos a siponimod hayan sido tratados previamente con al menos un medicamento, de acuerdo con las guías de práctica clínica y que en el momento en el que se confirme el predominio de la progresión se decida cambiar a un tratamiento con efecto sobre la misma. En este sentido, se difuminan los conceptos clásicos de “líneas de tratamiento”, ya que se trata de pacientes que en su mayoría han sido previamente tratados con uno o varios medicamentos, en función de la actividad de su enfermedad y el perfil de eficacia y seguridad de las opciones disponibles en los distintos momentos de la evolución de su enfermedad.

En nuestro país para tratar a dicho subgrupo de población, pacientes con EMSPse encuentran disponibles interferón beta, ocrelizumab (Ocrevus®) y cladribina (Mavenclad®). Todos estos medicamentos están autorizados para el tratamiento de formas de EMR (EMRR+EMSP activa, evidenciada por la presencia de brotes), los dos últimos en formas activas o muy activas. Debe mencionarse que siponimod, al igual que interferón-beta 1b y a diferencia de ocrelizumab y cladribina, tiene un estudio específicamente diseñado y realizado en pacientes con EMSP. Aun teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas previamente mencionadas, cabe resaltar que la robustez de la evidencia que avala la indicación de interferón beta 1-b y siponimod es mayor que la del resto de medicamentos con la indicación en EMSP.

Interferón beta-1b fue el primer medicamento en demostrar eficacia en EMSP, en base a los resultados de un ensayo clínico frente a placebo, en el que se reclutaron 718 pacientes con unos criterios de inclusión y características basales similares a los incluidos en el estudio EXPAND, aunque con un tiempo medio de conversión a EMSP mayor en este último. El interferón beta-1b demostró un retraso en la progresión de la enfermedad (9-12 meses en un periodo de 2-3 años,  $p=0,0008$ ) en pacientes con o sin brotes, así como una reducción del riesgo relativo del 30% ( $p=0,002$ ) en la frecuencia de brotes (9,23). Al igual que en el caso de siponimod, el beneficio sólo ha podido concluirse en pacientes con EMSP con actividad inflamatoria.

La eficacia de ocrelizumab en EMSP se basa en los ensayos pivotales OPERA I y OPERA II, en el que se incluyeron pacientes EMR, con un porcentaje pequeño de pacientes con EMSP ( $\leq 10\%$ ). En la población EMR, se vio una reducción en la proporción de pacientes con progresión confirmada (12 semanas) de la discapacidad del 40% (HR 0,60 [IC 95%: 0,45, 0,18],  $p=0,0006$ ), magnitud modesta, pero relevante en el contexto de una enfermedad neurodegenerativa. En base a los datos disponibles y al mecanismo de acción de ocrelizumab, es esperable un efecto en pacientes con formas EMSP activa (14).

En cuanto a cladribina, el ensayo ONWARD, de fase 2b, incluyó 26 pacientes con EMSP con brotes en los que se comparó cladribina + INF beta-1a frente a placebo + INF beta-1a. El tratamiento que incluyó cladribina produjo una reducción estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes, sin embargo no se demostró ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad en este subgrupo de pacientes (18).

La ausencia de comparación directa con un tratamiento activo es una limitación importante para poder contextualizar la eficacia de siponimod. Asimismo, la población estudiada en el estudio EXPAND representa solo a una porción de las poblaciones estudiadas en los desarrollos clínicos de las alternativas disponibles, ya que interferón,

ocrelizumab y cladribina incluyeron formas EMR y ocrelizumab formas EMPP.

Por otro lado, la necesidad de realizar el genotipado del CYP2C9 de forma obligatoria antes de iniciar tratamiento, podría condicionar el uso de siponimod, ya que es una prueba que no viene realizándose de forma habitual en práctica clínica y el acceso a la misma puede variar de unos centros a otros.

## CONCLUSIÓN

Siponimod ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EMSP activa, definida por la presencia de brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

En pacientes con enfermedad activa, siponimod se comparó con placebo y demostró una reducción relativa estadísticamente significativa del 31% (HR 0,69; IC95%: 0,53-0,91) y 37% (HR 0,63; IC95%: 0,47-0,86) en el riesgo de progresión de la discapacidad a los 3 (variable principal) y 6 meses (variable secundaria), respectivamente. En términos absolutos, la proporción de pacientes con progresión confirmada a los 6 meses en la escala EDSS fue de 19% en siponimod y 28,1% en placebo. Estos resultados se consideran clínicamente relevantes para esta población.

En cuanto a la seguridad, siponimod presenta un perfil de seguridad cualitativamente similar al de otros agentes indicados en EMSP activa, con infecciones como efectos adversos más frecuentes. Los efectos sobre la frecuencia y conducción cardíacas son consistentes con los conocidos para su clase farmacológica si bien la dosificación progresiva y ascendente parece mejorar su tolerancia inicial. Otras incertidumbres relacionadas con su seguridad son el posible riesgo de infecciones oportunistas, de edema macular y el riesgo de aparición de tumores malignos.

En conclusión, y teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como su perfil de seguridad, siponimod podría considerarse como alternativa a interferón beta-1b, ocrelizumab o cladribina en el tratamiento de pacientes con EMSP en los que persiste la actividad, definida por la presencia de brotes o en neuroimagen. Debido a la ausencia de comparaciones, no es posible establecer la superioridad o inferioridad de uno sobre otro. La robustez de la evidencia que avala el uso en pacientes con EMSP de siponimod e interferón beta 1-b es mayor, dado que los estudios fueron específicamente diseñados y realizados en pacientes con EMSP, mientras que en el caso de cladribina y ocrelizumab, con indicación en EMR, solo un pequeño porcentaje de pacientes presentaban la forma SP.

La elección de tratamiento deberá realizarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta los tratamientos recibidos previamente por el paciente, sus características clínicas y de la enfermedad, así como el perfil de toxicidades de cada una de las opciones disponibles.

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

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado MAYZENT® (siponimod) para el tratamiento a pacientes con historia previa de Esclerosis Múltiple Recurrente Recidivante (EMRR) en los que se haya confirmado clínicamente*

progresión a Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSPR) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria y que cumplan las siguientes características:

- Puntuación mínima en la escala EDSS  $\geq 4$ , con evidencia de progresión en los dos años previos independiente de los brotes, en los siguientes términos:
  - Incremento en la puntuación  $\geq 1$  punto para pacientes con EDSS  $\leq 5,5$
  - Incremento en la puntuación  $\geq 0,5$  puntos para pacientes con EDSS  $\geq 6,0$
- y
- Enfermedad activa demostrada por haber presentado al menos un brote en los 2 años previos y/o actividad inflamatoria en resonancia magnética.

## REFERENCIAS

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994;343(8892):271-5.
2. Fernández et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18(3):372-6.
3. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult scler* 2007; 13: 262-4
4. Lublin y Reingold. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15; 83(3):278-86. Epub 2014 May 28.
6. European Public Assessment Report for Mayzent®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf). (Acceso: marzo 2020)
7. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf) (Acceso: marzo 2020)
8. European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf) (Acceso: marzo 2020)
9. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf) (Acceso: marzo 2020)
10. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT\\_79515.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT_79515.html) (Acceso: marzo 2020)
11. Ficha técnica de Plegridy®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT\\_114934003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT_114934003.pdf) (Acceso: marzo 2020)
12. European Public Assessment Report for Tysabri®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf) (Acceso: marzo 2020)
13. European Public Assessment Report for Lemtrada®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003718/WC500150522.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf) (Acceso: marzo 2020).
14. Ficha técnica de Ocrevus®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT\\_1171231001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html) (Acceso: marzo 2020)
15. European Public Assessment Report for Gilenya®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002202/WC500104529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf) (Acceso: marzo 2020)
16. Ficha técnica de Aubagio®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT\\_113838002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html). (Acceso: marzo 2020)
17. Ficha técnica de Tecfidera®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT\\_113837002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT_113837002.pdf) (Acceso: marzo 2020)
18. Ficha técnica de Mavenclad®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171212001/FT\\_1171212001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf) (Acceso: marzo 2020)
19. García-Merino et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2017;32(2):113—119.
20. Ficha técnica de Mayzent®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191414001/FT\\_1191414001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191414001/FT_1191414001.pdf) (Acceso: marzo 2020)
21. Scott SA, et al. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenomics*. 2010;11:781—791.
22. Kappos, L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet* 2018, 391(10127), 1263–1273.
23. European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon  $\beta$ -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1491-97



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL)**

**Comunidad Autónoma de Murcia**

**Servicio Aragonés de Salud**

### **Concepción Payares Herrera**

Médico especialista en Farmacología Clínica. IIS Puerta de Hierro. Servicio de Farmacología Clínica. Majadahonda, Madrid.

### **Aránzazu Sancho López**

Médico especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.

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

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